

Statusartikel

Ugeskr Læger 2024;186:V08230538

Behandling af den ældre patient med hæmatologisk kræft

Nina Andersen^{1, 2}, Ahmed Ludvigsen Al-Mashadi³, Emelie Hamotal Curovic Rotbain⁴, Ida Bruun Kristensen^{1, 2}, Tine Bichel Lauritsen⁵, Christian Bjørn Poulsen⁶, Hans Beier Ommen⁵, Christen Bertel Lykkegaard Andersen⁴, Tarec Christoffer El-Galaly^{1, 2, 3} & Niels Abildgaard^{1, 2, 7}

1) Hæmatologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 2) Forskningsenheden for Hæmatologi, Syddansk Universitet, 3) Hæmatologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, 4) Afdeling for Blodsygdomme, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 5) Blodsygdomme, Aarhus Universitetshospital, 6) Hæmatologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde, 7) Forskningsenhed for AgeCare, Academy of Geriatric Cancer Research, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger 2024;186:08230538

HOVEDBUDSKABER

- Targeterede behandlinger tolereres godt af de ældre patienter med hæmatologisk kræft og har forbedret overlevelsen.
- Primær fokus er god sygdomskontrol og god livskvalitet, idet helbredelse sjældent opnås hos de ældre patienter, fraset hos nogle patienter med lymfom.
- En række nye targeterede behandlinger og immunterapier er under udvikling og ventes at forbedre behandlingen de kommende år.

Hæmatologiske kræftsygdomme inddeles i akutte og kroniske leukæmier, maligne lymfomer, myelomatose og kronisk myeloide sygdomme. De opstår ved genetiske fejl, som dannes ved celledeling i hæmatopoiesens forskellige udviklingstrin. Hæmatologisk kræft forekommer hyppigere med stigende alder, og prævalensen er stigende grundet forbedret overlevelse og aldrende befolkning [1].

Den ældre patient med hæmatologisk kræft dækker over en bred patientgruppe fra den fysisk aktive, selvhjulpne patient uden komorbiditet til den skrøbelige patient med betydelig komorbiditet og lavt funktionsniveau. Skrøbelighed blandt ældre med kræft øger risikoen for komplikationer og dårligere effekt af kræftbehandling. Internationalt anbefales, at ældre patienter med kræft screenes for skrøbelighed, og at skrøbelige ældre vurderes med »geriatric assessment« (GA), hvilket ikke er rutine i Danmark [2, 3]. Emnet er genstand for en del forskning og uddybes i to artikler i nærværende temanummer.

Ved de hæmatologiske kræftformer har forståelsen af sygdomsbiologi og de patofysiologiske processer i kræftcellerne og omkringliggende mikromiljø taget et kvantespring inden for de seneste to årtier. Det gælder f.eks. identifikation af de intracellulære signalveje og onkogener, som bidrager til kræftcellernes deling og overlevelse. Denne viden er nu omsat til targeterede behandlinger, ofte »small molecules«, som kan indtages peroralt. Targeteret behandling af hæmatologisk kræft startede omkring årtusindskiftet, hvor tyrosinkinasehæmmeren imatinib blev introduceret til behandling af kronisk myeloid leukæmi (CML) [4]. Imatinib targeterer specifikt den tyrosinkinase benævnt BCR-ABL, som opreguleres ved den patognomoniske translokation t (9;21), også betegnet Philadelphia-kromosomet.

Det andet skelsættende behandlingsprincip er immunterapi, som startede med monoclonale antistoffer rettet mod enkelte overfladeantigener på kræftcellerne, som f.eks. CD20 på lymfocytter. Konceptet er efterfølgende videreudviklet, så der i dag findes European Medicines Agency (EMA)-godkendte antistoffer konjugeret med kemoterapi for at sikre målrettet effekt samt bispecifikke antistoffer, der rekrutterer cytotoxiske T-celler til tumorcellerne [5]. Genetisk omprogrammerede autologe T-celler, såkaldte CAR-T-celler, er i Danmark godkendt ved tilbagefald af akut lymfoblastær leukæmi (ALL) hos yngre samt ved primær behandlingsrefraktær eller tilbagefald af diffus storcellet B-cellelymfom hos patienter, der er potentielle kandidater for højdosis kemoterapi med stamcellestøtte, men har bredere EMA-godkendelse til behandling af tilbagefald af B-cellelymfomer og myelomatose.

De nye terapiformer har revolutioneret behandlingen af hæmatologisk kræft og har ofte færre eller mindre alvorlige bivirkninger end kemoterapi (Tabel 1). Hæmatologisk kræft, fraset visse lymfomer, kan sjældent helbredes hos den ældre patient, men sygdomsbyrden kan reduceres betydeligt, så ældre patienter vil opleve en reduktion i symptomer, forbedret livskvalitet og levetidsforlængelse. Der vil oftest være meningsfyldte behandlingstilbud til ældre patienter, skrøbelige såvel som fitte. Nedenfor gives en kort status for udviklingen i behandling af de hæmatologiske kræftdiagnoser.

TABEL 1 Tidligere, nuværende og forventede kommende behandlinger af hæmatologisk kræft hos ældre.

Diagnose	Tidligere standard	Nuværende standard	Forventes inden for 5 år
DLBCL	Rituximab-CHOP × 6-8-serier	Rituximab-miniCHOP × 4-serier	Formentlig rolle for bispecifikke antistoffer
Follikulært lymfom	Rituximab-CVP/rituximab-CHOP	Rituximab-bendamustin/rituximab-CVP til fitte ældre Rituximab-monoterapi til ældre skrøbelige, evt. tillagt chlorambucil eller lenalidomid	Formentlig rolle for bispecifikke antistoffer
Myelomatose	Melphalan-prednisolon	Daratumumab-bortezomib-melphalan-prednisolon eller bortezomib-lenalidomid-dexamethason	Daratumumab-lenalidomid-dexamethason Formentlig bispecifikke antistoffer eller CAR-T ved de fitte
CLL	Chlorambucil eller fludarabin-cyclophosphamid eller kemoimmunterapi, dvs. fludarabin-cyclophosphamid-rituximab	Kemoimmunterapi, primært anti-CD20-bendamustin eller targeteret behandling, Brutons tyrosinkinasehæmmer eller venetoclax	Anti-CD20 i kombination med targeteret behandling, evt. monoterapi hos de ældste
AML	Lavdosis cytarabin eller azacitidin	Azacitidin + venetoclax	Azacitidin + venetoclax + mutationsspecifik hæmmer
MDS	Azacitidin	Azacitidin	Azacitidin + venetoclax + mutationsspecifik hæmmer
CML	Hydroxycarbamid/interferon	BCR-ABL ^T -tyrosinkinasehæmmere	Nyere generationer af tyrosinkinasehæmmere
PMF	Hydroxycarbamid/interferon	Januskinasehæmmere	Kombinationer af januskinasehæmmere og BCL2/telomerase-hæmmere eller epigenetiske regulatorer

AML = akut myeloid leukæmi; BCL = B-cellelymfom; CAR-T = chimeric antigen receptor T-cell; CHOP = cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, prednison; CLL = kronisk lymfocytær leukæmi; CML = kronisk myeloid leukæmi; CVP = cyclophosphamid, vincristin, prednison; DLBCL = diffus storcellet B-cellelymfom; MSD = myelodysplastisk syndrom; PMF = primær myelofibrose.

a) BCR-ABL er betegnelsen for et fusionsgen, hvor BCL på kromosom 22 er fusioneret med genet for tyrosinkinase, ABL, på kromosom 9.

MALIGN LYMFOMER

Med en medianalder på 72 år ved diagnose rammer lymfomsygdomme oftest ældre. De to hyppigst forekommende lymfomer i Danmark er diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) og follikulært lymfom (FL) med hhv. 500 og 230 nye tilfælde årligt [6].

DLBCL er en aggressiv, men helbredelig sygdom. Ved kombinationsimmunkemoterapi med anti-CD20,

rituximab (R), og antracyklinholdig kemoterapi, typisk R-CHOP, vil ca. 70% af patienterne blive helbredt. Behandlingerne tåles generelt godt og kan gives i fuld dosis til ældre op til 80 år uden væsentlig komorbiditet. Kurativ behandling kan også tilbydes 80+-årige, men R-CHOP gives oftest i halv dosis, hvilket medfører en toårs progressionsfri overlevelse (PFS) på 55%. Fulddosisbehandling i denne aldersgruppe giver formentlig ikke bedre PFS, men er associeret til øget komplikationshyppighed, herunder indlæggelser [7]. Immunterapi og en mere aktiv tilgang til behandling af ældre samt en bedre understøttende behandling har forbedret ældres femårige relative overlevelse betydeligt fra 30% til 51% over de seneste tre årtier (Tabel 2) [8, 11].

TABEL 2 Udvikling af den estimerede overlevelse hos den ældre patient med hæmatologisk kræft [6, 8-10].

Diagnose, evt. alder	Historisk rapporteret estimeret 5-årsoverlevelse, % (95% KI)	Estimeret 5-årsoverlevelse, % (95% KI)
DLBCL, >75 år	1989-2002: 30 (28-32)	2011-2018: 51 (47-52)
Myelomatose, > 70 år	2010-2015: 26,5 (a)	2016-2021: 40 (35,9-44,1)
CLL, > 70 år	2008-2014: 59 (57-62)	2015-2020: 64 (61-67)
AML ^b	20 (- ^a)	29 (23-26)
Højrisiko-MDS ^c	Ingen data	21 (13-29)
CML	Før 2000: 30	> 90
PMF	Før 2000: 62	64

AML = akut myeloid leukæmi; CLL = kronisk lymfocytær leukæmi; CML = kronisk myeloid leukæmi; DLBCL = diffus storcellet B-celle lymfom; KI = konfidens-interval; MDS = myelodysplastisk syndrom; PMF = primær myelofibrose.

a) Ikke oplyst i datakilde.

b) Patienter med akut myeloid leukæmi over 60 år i remissionsinducerende behandling.

c) Alle aldersgrupper. Der findes ikke aldersdifferentierede data.

FL er en kronisk indolent sygdom karakteriseret ved lange perioder uden behov for behandling afbrudt af perioder med aktiv sygdom og behandlingsbehov. Prognosen er generelt god. Mange patienter, specielt ældre, vil dø af andre årsager end FL, og en væsentlig andel når aldrig at få et behandlingsbehov [12]. Ved behandlingsbehov er standard rituximab i kombination med bendamustin eller anden kemoterapi. Hos meget ældre eller skrøbelige patienter, hvor behandlingsmålet er symptomreduktion uden risiko for alvorlige komplikationer, kan rituximabmonoterapi anvendes. Sidstnævnte har minimale bivirkninger og medfører respons hos op til 77% og to års PFS på 50% [13].

MYELOMATOSE

Behandling med peroral melphalan og prednisolon er siden midten af 2000'erne suppleret med immunmodulerende stoffer (IMiDs), proteasomhæmmere (PIs) og monoclonale antistoffer givet i forskellige kombinationer. Det har givet flere behandlingslinjer og forbedret estimeret femårsoverlevelse fra 26,5% til 40%, men også medført store diagnoserelaterede medicinudgifter [6].

Nutidige nyere godkendte lægemidler i Danmark deler sig i tre grupper: IMiDs som thalidomid, lenalidomid og pomalidomid; PIs: bortezomib, ixazomib og carfilzomib; og antistoffer: daratumumab og elotuzumab.

Den forhåndenværende standard for ældre myelomatosepatienter i førstelinjebehandling er daratumumab-bortezomib-melphalan-prednisolon (Dara-VMP) eller bortezomib-lenalidomid-dexamethason (VRD). Der

anbefales vurdering af skrøbelighed, mhp. om patienterne kan tåle et 3/4-stofsregime eller 2-stofsregime. Generelt er daratumumab i tillæg til øvrige behandlinger veltolereret, selv hos meget skrøbelige patienter, og gives i dag i fikseret dosis subkutant. Ofte stiles mod reducerede doser af de øvrige stoffer frem for reduktion af antallet af lægemidler [14]. Reduktion af steroiddosis nedsætter toksiciteten [15]. Mortaliteten er relativt høj, især pga. infektion de første seks mdr. [16], og dette har medført fokus på forebyggelse af infektion. Peroral antibiotikaprofylakse har vist effekt i et randomiseret studie [17], men er endnu ikke standard i Danmark.

Hvordan nye immunterapier, bispecifikke antistoffer og CAR-T-cellebehandling finder indpas i algoritmen for ældre, er uvist.

KRONISK LYMFOCYTÆR LEUKÆMI

Den tidligere standardbehandling med kemoterapi, typisk chlorambucil- eller fludarabinbaseret, er over de seneste to dekader erstattet med kombinationsbehandling med immunkemoterapi, og siden 2014 er targeteret behandling blevet standard for særlige undergrupper. Ved valg af førstelinjebehandling er tilstedeværelse af ugunstige prognostiske faktorer afgørende. Patienter med en gunstig profil tilbydes, i henhold til de danske guidelines, behandling med immunkemoterapi, og tilstedeværelse af komorbiditet afgør, om patienten er egnet til mere intensiv eller mildere immunkemoterapi [18, 19]. Grundet en forværret PFS ved behandling med immunkemoterapi for patienter med ugunstige prognostiske faktorer anbefales targeteret behandling i første linje til disse patienter [20]. Afhængig af patientens risikofaktorer vælges Brutons tyrosinkinasehæmmeren ibrutinib eller BCL-2-hæmmeren venetoclax givet i kombination med anti-CD20-antistof [20, 21]. Ibrutinib og venetoclax gives begge peroralt, og begge præparater er veltolereret for den ældre patient. Patienter, der får behov for fornyet behandling, tilbydes targeteret behandling uanset prognostiske faktorer. De nye behandlinger har bidraget til at forbedre femårsoverlevelsen hos den ældre patient med 5% siden 2014 (Tabel 2).

Inden for de nærmeste år forventes targeteret behandling at blive standard for flere undergrupper og kombinationsbehandling med flere targeterede behandlinger at blive standard for udvalgte patienter. Bispecifikke antistoffer ventes også at finde en rolle i algoritmen.

AKUTTE LEUKEMIER OG MYELOYDYPASTISK SYNDROM

Kurativt intenderet behandling af ældre patienter med akut myeloid leukæmi (AML) beror stadigvæk på intensiv kemoterapi med evt. tillæg af nyere biologiske midler og evt. allogen knoglemarvstransplantation [22].

Transplantationstekniske landvindinger inden for såkaldt nonmyeloablativ allogen stamcelletransplantation har åbnet mulighed for, at enkelte patienter over 70 år kan komme i betragtning for dette kurative behandlingstilbud [22]. Pga. stor risiko for behandlingsrelateret morbiditet og mortalitet er det dog kun et fåtal (ca. 15%) af ældre patienter, som er egnede til intensivbehandling [6]. Patienter, som ikke er egnede til kurativ behandling, tilbydes behandling med lavintensiv kemoterapi eller udelukkende understøttende behandling [22].

Førstelinjebehandling til ældre patienter med AML, som ikke behandles med kurativt sigte, har i mange år været lavdosis cytarabin eller azacitidin, som begge administreres subkutant. Disse blev i 2022 erstattet af kombinationsbehandling med subkutan azacitidin og tablet venetoclax [22]. I et klinisk randomiseret fase 3-studie var medianoverlevelsen 14,7 mdr. i gruppen, som blev behandlet med azacitidin og venetoclax, imod 9,6 mdr. i gruppen, som fik azacitidin som monoterapi [23]. Kombinationsbehandlingen er dog mere bivirkningstung, hvor hæmatologisk toksicitet og febril neutropeni er særligt fremtrædende.

Førstelinjebehandling til ældre patienter, som har højrisiko-myelodysplastisk syndrom, men som ikke er kandidater til allogen knoglemarvstransplantation, har siden 2009 været azacitidin [24], men effekten er omdiskuteret. P.t. afprøves kombinationsbehandling med azacitidin og venetoclax i et randomiseret fase 3-

studie i håb om at opnå et bedre respons på kombinationsbehandling.

KRONISKE MYELOIDE SYGDOMME OG KRONISK MYELOID LEUKÆMI

De kroniske myeloide sygdomme omfatter essentiel trombocytose (ET), polycytaemia vera (PV), primær myelofibrose (PMF) og kronisk myeloid leukæmi (CML). Særligt behandlingen af CML og PMF har ændret sig markant siden årtusindskiftet – også for den ældre patient. Hvor CML før årtusindskiftet var forbundet med alvorlig prognose for ældre, da disse sjældent kunne tilbydes helbredende allogen stamcelletransplantation og talte den hidtidige standardbehandling med immun- og/eller kemoterapi dårligt, har adgangen til målrettet tyrosinkinasehæmning i tabletform medført, at disse patienter nu kan forvente normal alderssvarende restlevetid med relativt beskedne bivirkninger [9, 25]. Beviset på den helt ændrede prognose ved CML er bedst eksemplificeret ved, at udvalgte patienter med tiden kan stoppe behandling igen under behandlingsfri observation.

Inden for PMF har tabletbaserede januskinasehæmmere ligeledes forbedret livskvaliteten markant for ældre patienter med symptomgivende sygdom, ligesom langtidsopgørelser har vist forbedret overlevelse [10, 26-27]. Siden det første præparat med ruxolitinib blev godkendt i 2012, er flere andre præparater kommet på markedet eller undergår forventet godkendelse. Inden for de nærmeste år forventes kombinationsbehandling at blive standard inden for avanceret PMF med tiltag, der både »targeterer« den maligne klon og mikromiljøet i knoglemarven, der har vist sig at bidrage til den pågående inflammatoriske proces og fibroseudvikling.

DISKUSSION OG KONKLUSION

De hæmatologiske kræftformer er relativt sjældne sygdomme med vidt forskellige prognoser og behandlinger. Det gennemgående er dog, at den ældre patient med hæmatologisk kræft, fraset lymfomer, sjældent kan behandles så effektivt som yngre. Nye targeterede behandlinger og immunterapier er ikke kun effektive, men også mere skånsomme end traditionel kemoterapi, hvorfor de har fået en stor rolle i behandlingen af ældre patienter. Det er dog et dilemma, at evidensen for effekt og tolerabilitet primært kommer fra kliniske studier, hvor andelen af ældre patienter traditionelt er lav [28]. Behandling med nye lægemidler hos ældre bygger derfor ofte på ekstrapolation af viden fra behandling af yngre og ikkekomorbide patienter. De danske kliniske kvalitetsdatabaser kan her potentielt bidrage med vigtige »real world«-data.

Der foregår markant udvikling af nye terapiformer, som yderligere forventes at optimere behandlingsmulighederne af den ældre patient. Ibrugtagning af nye lægemidler forventes dog også at medføre betydelige medicinudgifter.

Korrespondance *Niels Abildgaard*. E-mail: niels.abildgaard@rsyd.dk

Antaget 4. december 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 22. januar 2024

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2024;186:V08230538

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Treatment of the elderly patient with haematological cancer

Nina Andersen, Ahmed Ludvigsen Al-Mashadi, Emelie Hamotal Curovic Rotbain, Ida Bruun Kristensen, Tine Bichel

Lauritsen, Christian Bjørn Poulsen, Hans Beier Ommen, Christen Bertel Lykkegaard Andersen, Tarec Christoffer El-Galaly & Niels Abildgaard

Ugeskr Læger 2024;186:08230538

During the last two decades, novel targeted therapies, in particular, »small molecules« for oral administration and monoclonal antibodies, have revolutionized the treatment and prognosis of haematological cancers. Generally, these treatments are well tolerated and therefore suitable for elderly patients. This review presents a short update on the current standard-of-care treatment of elderly patients with haematological cancer.

REFERENCER

1. Ocias LF, Larsen TS, Vestergaard H et al. Trends in hematological cancer in the elderly in Denmark, 1980-2012. *Acta Oncol.* 2016;55 Suppl 1:98-107.
2. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations. *Ann Oncol.* 2015;26(2):288-300.
3. Williams GR, Hopkins JO, Klepin HD et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving systemic cancer therapy: ASCO Guideline questions and answers. *JCO Oncol Pract.* 2023;19(9):718-723.
4. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2001;344(14):1031-7.
5. Tawfik EA, Aldrak NA, Albrahim SH et al. Immunotherapy in hematological malignancies: recent advances and open questions. *Immunotherapy.* 2021;13(14):1215-1229.
6. Årsrapporter fra de hæmatologiske databaser. <https://www.rkkp.dk/kvalitetsdatabaser/> (07. dec 2023).
7. Wa&sterlid T, Murphy S, Villa D, El-Galaly TC. Diffuse large B-cell lymphoma among the elderly: a narrative review of current knowledge and future perspectives. *Ann Lymphoma.* 2022;6:6. doi: 10.21037/aol-22-2.
8. Durmaz M, Visser O, Posthuma EFM et al. Time trends in primary therapy and relative survival of diffuse large B-cell lymphoma by stage: a nationwide, population-based study in the Netherlands, 1989-2018. *Blood Cancer J.* 2022;12(3):38.
9. Bower H, Björkholm M, Dickman PW et al. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. *J Clin Oncol.* 2016;34(24):2851-7.
10. Verstovsek S, Yu J, Scherber RM et al. Changes in the incidence and overall survival of patients with myeloproliferative neoplasms between 2002 and 2016 in the United States. *Leuk Lymphoma.* 2022;63(3):694-702.
11. Juul MB, Jensen PH, Engberg H et al. Treatment strategies and outcomes in diffuse large B-cell lymphoma among 1011 patients aged 75 years or older: a Danish population-based cohort study. *Eur J Cancer.* 2018;99:86-96.
12. El-Galaly TC, Bilgrau AE, Brown PN et al. A population-based study of prognosis in advanced stage follicular lymphoma managed by watch and wait. *Br J Haematol.* 2015;169(3):435-44.
13. Martinelli G, Schmitz SFH, Utiger U et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. *J Clin Oncol.* 2010;28(29):4480-4.
14. Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood.* 2011;118(17):4519-29.
15. Larocca A, Bonello F, Gaidano G, et al. Dose/schedule-adjusted Rd-R vs continuous Rd for elderly, intermediate-fit patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2021;137(22):3027-3036.
16. Holmström MO, Gimsing P, Abildgaard N et al. Causes of early death in multiple myeloma patients who are ineligible for high-dose therapy with hematopoietic stem cell support: a study based on the nationwide Danish Myeloma Database. *Am J Hematol.* 2015;90(4):E73-4.
17. Drayson MT, Bowcock S, Planche T et al. Levofloxacin prophylaxis in patients with newly diagnosed myeloma (TEAMM): a

- multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(12):1760-1772.
18. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):928-942.
 19. Goede V, Fischer K, Busch R et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med.* 2014;370(12):1101-10.
 20. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2517-2528.
 21. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J et al. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med.* 2019;380(23):2225-2236.
 22. 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(12):1345-1377.
 23. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2020;383(7):617-629.
 24. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol.* 2009;10(3):223-32.
 25. De Novellis D, Cacace F, Caprioli V et al. The TKI era in chronic leukemias. *Pharmaceutics.* 2021;13(12):2201.
 26. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2012;366(9):787-98.
 27. Masarova L, Bose P, Pemmaraju N et al. Improved survival of patients with myelofibrosis in the last decade: single-center experience. *Cancer.* 2022;128(8):1658-1665.
 28. Klausen TW, Gregersen H, Abildgaard N et al. The majority of newly diagnosed myeloma patients do not fulfill the inclusion criteria in clinical phase III trials. *Leukemia.* 2019;33(2):546-549.