

## PAPER DETAILS

TITLE: Intensif Tedaviye Uygun Olmayan Akut Myeloid Lösemi Hastalarında Hipometilleyici Ajan Venetoklaks Kombinasyonu Sonuçlarının Değerlendirilmesi

AUTHORS: Tugcan Alp Kirkizlar,Ahmet Muzaffer Demir

PAGES: 275-283

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/3725392>

Research Article / Araştırma Makalesi

İntensif Tedaviye Uygun Olmayan Akut Myeloid Lösemi Hastalarında Hipometilleyici Ajan Venetoklaks Kombinasyonu Sonuçlarının Değerlendirilmesi  
Evaluation Of Hypomethylating Agent Venetoclax Combination In Patients With Acute Myeloid Leukaemia Ineligible For Intensive Treatment

Tuğcan Alp Kırkızlar, Ahmet Muzaffer Demir

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Edirne, Türkiye

**Özet:** Ortanca tanı yaşı 68 olan akut myeloid lösemide (AML) intensif tedavi adayı olamayan ileri yaş grubunda sağkalım süresi belirgin olarak düşüktür. Günümüzde bu hasta grubu için standart tedavi haline gelen hipometilleyici ajan-venetoklaks (HMA-V) kombinasyonu sağkalım süresi ve yaşam kalitesi artmıştır. Biz de merkezimizde intensif tedaviye uygun olmayan AML hasta grubunda HMA-V kombinasyon tedavisi sonuçlarını incelemeyi amaçladık. Çalışmaya dahil edilen 37 hastanın ortanca yaşı 70.2 yıl ve %51.4' ü kadın idi. Hastaların %73'ü de novo lösemi olup 4 hasta nüks, 1 hasta azasitidin sonrası refrakter hastalıktı. Remisyon sağlanan 2 hastaya intensif tedavi intoleransı/yan etkisi nedeniyle HMA-V kombinasyonu verildi. Azasitidin kullanım oranı %78.6 idi. Ortanca kurs sayısı 3 idi. 1. veya 2. kurs sonunda kemik iliği değerlendirmesinde remisyon oranı %51.4 olarak bulundu. Ortalama izlem süresi 11.9 ay olup hastaların %56.75'i hayatını kaybetti. Sağkalım analizlerinde ortalama ve ortanca yaşam süreleri 18 ve 13 ay olarak saptandı. Ortalama yaşam süreleri remisyon sağlananlarda, sağlanamayanlarda ve değerlendirilemeyenlerde sırasıyla 27.1, 4.1 ay ve 7.5 ay idi ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı (p <0.001). Azasitidin ile ortalama ve ortanca yaşam süreleri 22.03 ve 23 ay iken, desitabin ile bu süreler sırasıyla 3.87 ve 3 ay idi ve belirgin istatistiksel farklılık mevcuttu (p <0.001). Cox regresyon multivariate analizinde mortalite üzerinde etkili tek faktör 1./2. siklus sonu değerlendirmesinde remisyon olmamak olarak bulundu (p 0.004). Sonuç olarak, merkezimizin sağkalım ve remisyon oranları gerçek yaşam çalışmalarıyla benzer olarak bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Akut Myeloid Lösemi, Azasitidin, Desitabin, Venetoklaks

**Abstract:** In acute myeloid leukaemia (AML), which the median age at diagnosis is 68 years, survival is significantly lower in the elderly group who are ineligible for intensive treatment. Survival and quality of life have been improved with the combination of the hypomethylating agent venetoclax (HMA-V), which has become the standard of care for this group of patients. We aimed to evaluate the results of HMA-V combination therapy in the group of AML patients who are ineligible for intensive treatment at our centre. The median age of the 37 patients included in the study was 70.2 years, and 51.4% were women. 73% of the patients were de novo leukemia while 4 patients were relapse and 1 was refractory disease. The HMA-V combination was given 2 patients who were in remission due to intolerance/side effects of intensive treatment. Azacitidine usage rate was 78.6%. The median number of course was 3. The remission rate was found to be 51.4% in bone marrow evaluation at the end of the 1st/2nd course. The mean follow-up was 11.9 months and 56.75% of patients died. Mean survival was 27.1, 4.1 and 7.5 months for those who achieved remission, those who did not achieve remission and those who could not be assessed, respectively, with a significant difference between groups (p <0.001). While mean and median survival with azacitidine were 22.03 and 23 months, with decitabine 3.87 and 3 months respectively, there was a significant statistical difference (p<0.001). In multivariate Cox regression analysis, the only factor influencing mortality was not being in remission at the end of 1st/2nd cycle assessment. In conclusion, the survival and remission rates seen in our center are found to be similar to real-world studies.

**Keywords:** Acute Myeloid Leukemia, Azacitidine, Decitabine, Venetoclax

**ORCID ID of the authors:** TAK. [0000-0002-1361-6213](https://orcid.org/0000-0002-1361-6213), AMD. [0000-0002-2073-5405](https://orcid.org/0000-0002-2073-5405)

**Received** 13.02.2024

**Accepted** 28.02.2024

**Online published** 06.03. 2024

**Correspondence:** Tuğcan ALP KIRKIZLAR – Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Edirne, Türkiye, e-mail: [tugcanalp82@hotmail.com](mailto:tugcanalp82@hotmail.com)

## 1. Giriş

Akut myeloid lösemi (AML) kromozomal translokasyonlar ve genetik mutasyonlar yoluyla klonal özellik kazanan myeloid progenitör hücrelerin kontrolsüz çoğalması ve farklılaşması ile meydana gelen kötü prognozlu çok heterojen bir hastalıktır. Bu klonal myeloid blast hücreleri kemik iliği başta olmak üzere periferik kan ve diğer dokularda infiltrasyon yapmaktadır. AML'lerin yaklaşık %30'u sekonder olarak myelodisplastik sendrom gibi bir hematolojik hastalığa veya kemoterapi / radyoterapi gibi tedaviye bağlı olarak gelişebilir. Bu durumda sekonder AML olarak tanımlanır ve özellikle daha kötü prognoza sahiptir. AML her yaşta görülebilmekle birlikte yaşla sıklığı artmakta olup ortalama tanı yaşı 68'dir (1-3). Hastalığın görülme yaşının prognoz ile ilişkisi olmakla birlikte 65 yaş ve üstü tanı alan hasta grubunda 5-yıllık toplam sağkalım %10'un altındadır (4). Performans durumu uygun, genç hasta grubunda genellikle tedavi standart olarak intensif indüksiyon kemoterapisi olarak antrasiklin ve sitarabin kombinasyonu (3+7 protokolü), yüksek/orta doz sitarabin ile pekiştirme ve allojeneik hematopoetik kök hücre naklinden oluşmaktadır. Ancak ortalama tanı yaşı 68 olan bu hastalıkta yaş, mevcut komorbiditeler ve performans durumu standart tedavi açısından engeller oluşturmaktadır (5). İntensif kemoterapiye uygun olmayan bu hasta grubunda azasitidin ve desitabin gibi hipometilleyici ajanların (HMA) kullanıma girmesi ile toplam sağkalımda 7-10 ay düzeyinde sınırlı faydalarına rağmen en iyi tedavi seçeneği olarak değerlendirildiler (6). Ancak hedefe yönelik geliştirilen selektif B-hücre lenfoma-2 (BCL-2) inhibitörü olan venetoklaksın AML'de kullanımı ile sonuçların hem remisyon hem de toplam sağkalım yönünden olumlu olması üzerine HMA veya düşük doz sitarabin ile kombine olarak hızlandırılmış Food and Drug Association (FDA) onamını 2018 yılında almıştır. VIALE-A çalışmasıyla birlikte de venetoklaksın azasitidin ile kombinasyonu ile bileşik tam yanıt oranlarının %60'ın üzerine çıkması ve ortalama sağkalımın 14.7 ay olarak saptanması üzerine FDA'den tam onay alınmıştır (7). Bu gelişmelerle birlikte günümüzde AML'de intensif kemoterapi adayı olmayan ileri yaş,

komorbidite yükü olan ve performans durumu düşük olan hasta grubunda HMA venetoklaks kombinasyonu standart tedavi yaklaşımı olarak yerini almıştır (4).

Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda hipometilleyici ajan venetoklaks kombinasyonunda venetoklaksın onay aldığı çalışmanın altında kalan ortalama 12.3 ay ile 8.1 ay arasında değişen sağkalım sonuçları bildirilmiştir (8, 9). Biz de çalışmamızla merkezimizde uygulanan intensif tedavi adayı olmayan AML hasta grubumuzda hipometilleyici ajan venetoklaks kombinasyon tedavisinin gerçek yaşam sonuçlarını sunmayı amaçladık.

## 2. Gereç ve Yöntem

Ocak 2019 ve Eylül 2023 tarihleri arasında akut myeloid lösemi tanısıyla intensif kemoterapiye uygun olarak değerlendirilmeyerek en az bir kurs hipometilleyici ajan-venetoklaks kombinasyon tedavisi alan erişkin 37 ardışık hasta çalışmaya dahil edildi. Trakya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu (TUTF-GOBAEK 2023/395) tarafından etik kurul onamı alınan bu retrospektif çalışmada hastaların verileri medikal dosyaları ve elektronik dosyalarından toplandı. Hastaların demografik, özgeçmiş, tanı, kemik iliği değerlendirme, genetik analiz, hastalık değerlendirme sonuçları ve izlem süreçleri ile ilgili veriler elde edildi. Charlson komorbidite indeksi (CCI) hesaplandı (10). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2016 sınıflandırmasına göre AML tanısı belirlenerek genetik olarak eksikliklerden ötürü anamnez ve kemik iliği bulguları ön planda tutularak de novo veya sekonder lösemi olarak da myelodisplastik sendrom ilişkili AML ve myeloproliferatif hastalık blastik dönüşüm dağılımları belirlendi (11). Genetik analizler konvansiyonel sitogenetik analiz, floresan in situ hibridizasyon (FISH), polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve yeni nesil dizileme (NGS) yöntemleriyle tanı anında mümkün olan hastalara yapıldı. Floresan in-situ hibridizasyon (FISH) analizinde; interfaz çekirdeği eldesi ile birlikte PML/RARA t (15;17) (q22q21), AML1/ETO t (8;21)(q22;q22.3), CBFB (CBFB)/MYH11,

inv(16)(p13.11q22.1), 7q22.1/7q31, 5p15.31/EGR1(5q31.1), 20q12/MYBL2(20q13.12), MLL(11q23), P53(17p13.1)/CEP17 kromozom bölgeleri çalışıldı. Real time polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile bcr 1/2/3 t (15;17), RUNX1-RUNX1T1 t (8;21), CBFb-MYH11A (inv 16), NPM1 mutA çalışıldı. Yeni nesil dizileme yöntemi (NGS) ile yapılan moleküler genetik incelemeler kemik iliği aspirasyonundan QIAct myeloid panel kullanılarak CSF3R, MPL, SF3B1, IDH-1, KIT, TET2, NPM1, EZH2, JAK2, CBL, KRAS, SH2B3, TP53, SRSF2, SETBP1, CALR, CEBPA, ASXL1, U2AF1, ZRSR2 genleri incelendi. Hastaların 1. veya 2. kurs sonunda kemik iliği incelemeleri ile tedavi cevabı belirlendi. Tedavi cevabı değerlendirmesinde kemik iliği aspirasyon morfolojik değerlendirmesinde <%5 blast ve Auer rod yokluğu durumunda 'remisyon' olarak kabul edildi. Remisyon grubuna hemogram yanıtına göre tam ve tam olmayan hematolojik düzeltilmeler dahil edildi (6). Kemik iliği değerlendirmesi öncesi hayatını kaybeden veya 1./2. kurs sonu kemik iliği değerlendirmesi olmayan olgular 'değerlendirme yapılamadı' olarak tanımlandı. Diğer durumlar 'remisyon sağlanamadı' olarak kabul edilerek tedavi başarısızlığı olarak değerlendirildiler. Venetoklaks kombinasyonu için HMA, hekiminin seçimine göre azasitidin 75mg/m<sup>2</sup>, 7 gün veya desitabin 20mg/m<sup>2</sup>, 5 gün olarak uygulanmıştı. Hastaların yaşam süreleri HMA-venetoklaks tedavisi aldığı süreç başlangıç kabul edilerek ölüme kadarki veya çalışma sonu (Eylül 2023) sürecine göre hesaplandı. Hastalara rutin olarak antibakteriyel/viral/fungal profilaksi uygulanmadı.

Tüm istatistiksel analizler için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama, ortanca değerler ile kategorik değişkenler ise % olarak ifade edildi. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier ile yapıldı. Sağkalım yönünden gruplar Kaplan Meier log-rank analizi ile karşılaştırıldı. Mortalite üzerine etkili faktörler Cox regresyon univariate ve multivariate analizi kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değeri <0.05 olarak kabul edildi.

### 3. Bulgular

Akut myeloid lösemi tanısıyla en az bir kurs HMA venetoklaks kombinasyon tedavisi verilen erişkin 37 ardışık hasta analiz edildi. Hastaların %51.4' ü kadın, ortalama yaş ise 70.2 yıl ve ortanca CCI 5 idi. Akut myeloid lösemi dağılımı açısından hastaların %73'ü de novo kabul edilirken, %13.5' i myelodisplastik sendrom ilişkili AML, %10.8' i myeloproliferatif hastalıktan AML dönüşüm ve %2.7' i (1 hasta) izole ekstramedüller hastalık olarak değerlendirildi. 2 hasta nüks, 2 hasta allojeneik hematopoetik kök hücre nakli sonrası nüks sonrası 1 hasta ise 4 kurs azasitidin tedavisi sonrası refrakter hastalık nedeniyle HMA-venetoklaks kombinasyonu almıştır. Bu hastalar dışında iki hastada remisyonunda iken ilaç yan etkisi (izole ekstramedüller hastalık) ve intoleransı nedeniyle HMA-venetoklaks kombinasyonuna geçilmiştir. Medüller tutulumu olmadan izole olarak ekstramedüller hastalık ile tedavi verilen olguda yüksek doz sitarabin tedavisi ile akut serebellar nörotoksiste gelişmesi üzerine allojeneik hematopoetik kök hücre nakline köprü olarak HMA-venetoklaks kombinasyonu verilmiştir. HMA-venetoklaks kombinasyon tedavisi başlangıcındaki kemik iliği ortalama blast yüzdesi 35 hastada %60.6 olup bu ortalamaya remisyonunda iken tedavi intoleransı veya ilaç yan etkisi nedeniyle HMA-venetoklaks tedavisine geçilen iki hasta dahil edilmemiştir. Uygulanan kurs sayısı en az 1, en çok 24 olup ortanca değer 3'tür. Hastaların %78.6'sı venetoklaks azasitidin ile birlikte almıştır. Venetoklaks başlangıç dozu açısından hastaların %67.6'sına ramp-up yapılarak 400 mg/28 gün şeklinde uygun doz ve gün sayısında venetoklaks verilebilmiştir. Uygulanan kurslardaki doz ve/veya gün değişikliklerinin nedeninin dağılımına bakıldığında en sık (%53.8) febril nötropeninin neden olduğu görüldü. Sitopeniler ise ikinci en sık (%15.4) tek başına nedeni oluşturuyordu. Tedavi yanıt değerlendirmeleri açısından 1. veya 2. kurs sonunda kemik iliği değerlendirmesinde remisyon sağlanan hasta oranı %51.4 iken hastaların %27'sinde remisyon sağlanamamıştı. Ortalama izlem süresi 11.9 ay olarak tespit edildi ve bu süreçte hastaların

%56.75'i hayatını kaybetti. Hastaların dağılım özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

1./2. kursta remisyon sağlanan hastalardan ikisi allojeneik hematopoetik kök hücre nakline yönlendirilirken ikisinde tedavi devamı döneminde derin sitopenilerin devam etmesi ve yönetim güçlüğü nedeniyle 12. ve 24. kurslar sonrası tedavileri kesildi. Diğer remisyon sağlanan hastalardan ikisi ise tedavi yanıtını 4. ve 8. kurs sonraları kaybetti. Bu hastalardan biri kurtarma rejimine geçilemeden, diğeri ise kurtarma tedavisi esnasında hayatını kaybetti. Tedavi cevabı olmayan ve yaşamına devam eden 5 hastada tedavi değişikliğine gidildi.

Elde edilebilen genetik verilere göre; 30 hastadan yeterli metafaz sağlanabilen 22 hastanın sitogenetik analizleri 12 hastada normal olarak bulundu. 10 hastanın FISH-PCR sonucu elde edilebildi. Hastaların sitogenetik, moleküler genetik dağılımları Tablo 2'de özetlenmiştir. Bunun yanında 35 hastanın NGS incelemesi mevcut olup 3 hastada DNA izole edilemezken 5 hastada da patojenik varyasyon saptanmamıştır. Tier 1 ve 2 düzeyi değerlendirildiğinde; 4 hastada RUNX1, 4 hastada ASXL1, 3 hastada DNMT3A, 7 hastada FLT3, 2 hastada JAK2, 3 hastada P53, 3 hastada NPM1, 4 hastada IDH2, 3 hastada IDH1 mutasyonları saptandı.

**Tablo 1.** HMA venetoklaks tedavisi alan 37 akut myeloid lösemi tanılı hastanın özellikleri

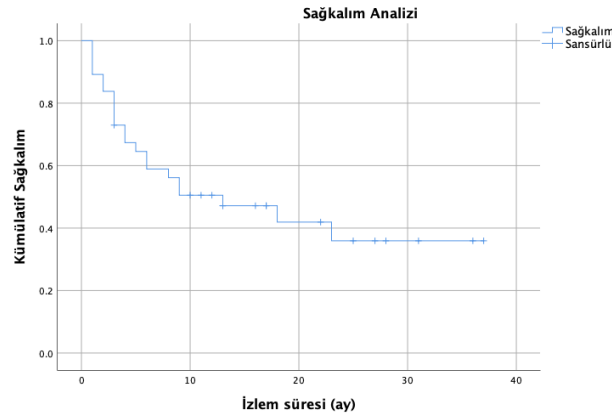
|                                                      |                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cinsiyet (n: 37)                                     | Kadın: %51.4<br>Erkek: %48.6                                                                                           |
| Yaş (n: 37)                                          | Ortalama: 70.22 (SS: 8.49)<br>Ortanca: 71 (min 42- max 86)                                                             |
| Tanı (n: 37)                                         | De novo AML: % 73<br>MDS transforme AML: % 13.5<br>MPN transforme AML: % 10.8<br>Ekstramedüller tutulum (izole): % 2.7 |
| CCI (n: 37)                                          | Median: 5 (min 2- max 9)                                                                                               |
| Başlangıç blast (n: 35)                              | Ortalama: %60.6 (SS: 23.18)<br>Ortanca: %65 (min 20- max 95)                                                           |
| Kombinasyonda HMA tercihi (n: 37)                    | Azasitidin: %78.4<br>Desitabin: %21.6                                                                                  |
| Kurs sayısı (n: 37)                                  | Ortalama: 5.84 (SS: 6.09)<br>Ortanca: 3 (min 1- max 24)                                                                |
| İzlem süresi (ay) (n: 37)                            | Ortalama: 11.97 (SS: 10.42)<br>Ortanca: 9 (min 1- max 37)                                                              |
| Toplam mortalite oranı (n: 37)                       | %56.75                                                                                                                 |
| 30. gün mortalite oranı (n: 37)                      | %10.8                                                                                                                  |
| 60. gün mortalite oranı (n: 37)                      | %16.2                                                                                                                  |
| Venetoklaks doz/gün (1. kursta) uygulamaları (n: 37) | 400mg/28 gün: %67.6<br>400mg/14 gün: %10.8<br>200mg/14 gün: %8.1<br>Diğer: %13.5                                       |
| Venetoklaks doz/gün değişiklik nedeni (n: 26)        | Sitopeni: %15.4<br>FEN: %53.8<br>Sitopeni+FEN: %19.2<br>FEN+ABY: %3.8<br>Uyumsuzluk: %7.7                              |
| Tedavi değerlendirmesi (n: 37)                       | 1./2.kurs sonu remisyon: %51.4<br>1./2.kurs sonu remisyon değil: %27<br>Değerlendirme yapılamayan: %21.6               |

HMA: Hipometilleyici ajan, SS: Standart sapma, AML: Akut myeloid lösemi, MDS: Myelodisplastik sendrom, MPN: myeloproliferatif neoplazi, CCI: Charlson komorbidite indeksi, FEN: Febril nötropeni, ABY: Akut böbrek yetmezliği

**Tablo 2.** Hastaların sitogenetik ve moleküler genetik analiz sonuçları

|                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Kromozomal sitogenetik analiz (Herbiri farklı hastaya aittir)</b>                                                               |
| 41~44,---[13/16]/46,XX[3/16]                                                                                                       |
| 47,XY,+8                                                                                                                           |
| 57,XY, +1, del(5q), +6p, +8, +9, -10, +12, +13, +14, +18, +20, +21,-22                                                             |
| 46,XX, del(7)(q22)[7/15]/46,XX[8/15]                                                                                               |
| 45,X,Y,der(9)del(9)(q34)dup(1)(q22qter)[8/15]/46,XY [7/15]                                                                         |
| 47,XY+M(4/15)/46,XY[11/15]                                                                                                         |
| 45,X,-Y[8/15]/46,XY[7/15]                                                                                                          |
| 47,XY,+21[8/15]/46,XY[7/15]                                                                                                        |
| 47,XX,+8[10/15]/46,XX[5/15]                                                                                                        |
| 47,XX-8                                                                                                                            |
| <b>FISH-PCR</b>                                                                                                                    |
| NPM1 mut A (5 hastada)                                                                                                             |
| nuc ish (PML RARA CBFB MYH11 AML1 ETO 5p15.31 EGR1 20912.MYBL2 7q22.1.7q31 P53 CEP17)x2[100] (MLL)x3[70/100] (1 hastada)           |
| nuc ish (PML RARA CBFB MYH11,AML1,ETO,20q12, MYBL2,5p15.31,EGR1, MLL,P53 CEP17x2)[100] nuc ish (7q22.1,7q31x1)[50/100] (1 hastada) |
| FLT3 D-835 mut (1 hastada)                                                                                                         |
| Jak2 V617F mut (2 hastada)                                                                                                         |

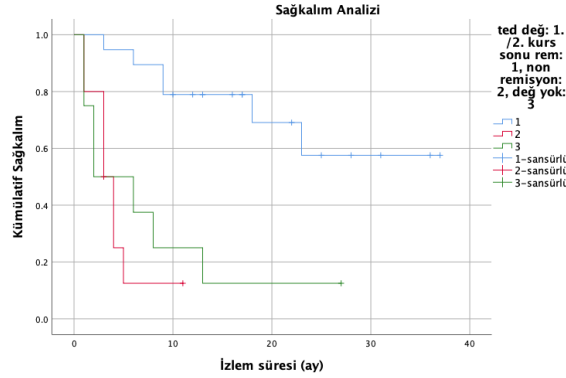
Sağkalım analizlerinde ortalama yaşam süresi 18 ay (SS 2.67, %95 Güven aralığı (GA)) ve ortanca yaşam süresi 13 ay (SS 5.9, %95 GA) olarak bulundu (Şekil 1).



**Şekil 1.** Kaplan Meier analizi ile tüm hastaların sağkalım eğrisi

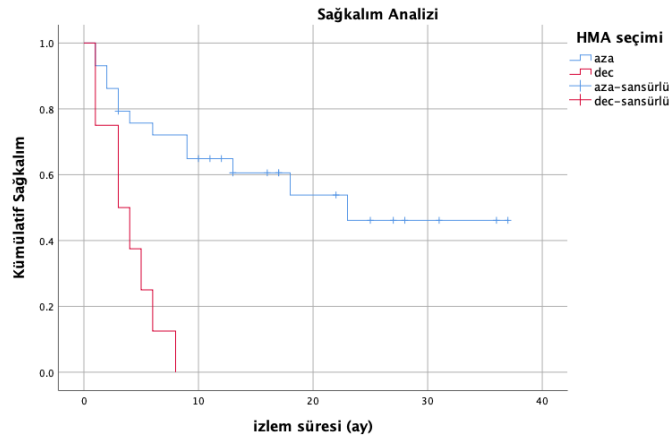
Tedavi cevabı açısından sağkalım analizleri değerlendirilmesinde remisyon olarak incelendiğinde 1./2. kurs sonu değerlendirilen hastaların ortalama yaşam

süresi 27.1 ay, tam yanıt sağlanamayan hastaların 4.1 ay ve değerlendirme yapılamayan hastaların ise 7.5 ay olarak hesaplandı. Kaplan-Meier log-rank analizlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı (p değeri <0.001) (Şekil 2).



Şekil 2. Kaplan Meier log rank analizi ile 1./2. kurs sonu remisyon durumuna göre grupların sağkalım eğrileri

Azasitidin veya desitabin ile kombinasyonun sağkalım farklılığı olup olmadığı analiz edildiğinde azasitidin ile ortalama ve ortanca yaşam süreleri 22.03 ay (SS 3.019) ve 23 ay iken, desitabin ile bu süreler sırasıyla 3.87 (SS 0.85) ve 3 ay idi. Gruplar karşılaştırıldığında p değeri <0.001 olup istatistiksel olarak belirgin anlamlı farklılık saptandı (Şekil 3).



Şekil 3. Hipometilleyici ajan seçimine göre Kaplan Meier log rank analizi ile sağkalım eğrileri

AML sınıflandırmasında de novo/sekonder oluşuna göre sağkalım analiz edildiğinde, de novo AML için ortalama ve ortanca sağkalım süreleri sırasıyla 19.18 ay (SS 3.09), 13 ay olup sekonder AML grubunda bu süreler 12 ay (SS 3.62) ve 6 ay idi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildi (p değeri 0.438).

Sağkalımı etkileyen faktörler değerlendirildiğinde; cox regresyon univariate analizinde CCI yüksekliği, 1./2. siklus sonu değerlendirmesinde remisyonunda olmamak, kombinasyonun desitabin ile yapılması mortaliteyi artırıcı bağımsız faktörler olarak tespit edildi (p değerleri sırasıyla 0.024, 0.001, ve 0.001). Bu değişkenler multivariate analize alındığında ise mortalite üzerinde etkili tek faktör 1./2. siklus sonu değerlendirmesinde



remisyonda olmamak olarak bulundu (p 0.004, HR: 6.784 (%95 GA 1.811-25.409).

#### 4. Tartışma ve Sonuç

Venetoklaksın intensif tedaviye uygun olmayan hastalarda standart yaklaşım haline gelmesiyle gerçek yaşam verileri de literatüre katkı sağlamaya devam etmektedir. Çalışmalar değerlendirildiğinde özellikle sağkalım süresi ve yanıt oranları ile ilgili farklılıklar bulunmakla birlikte bu sonuç ön planda çalışmaya dahil edilen hastaların homojen olmamasına bağlanmaktadır (9).

Retrospektif çalışmamızda ortalama yaş 71 idi, yeni tanı intensif tedavi adayı olmayan AML hastalarında HMA-venetoklaks kombinasyonu kullanılan mevcut çalışmalarla karşılaştırıldığında, DiNardo ve arkadaşlarının Viale A çalışmasında ortalama yaş 76 olup, Di Nardo ve ark.'ın 145 hastayla yaptığı faz 1b çalışmada da ortalama yaş 75 olarak ifade edilmişti (7, 12). Daha küçük hasta gruplarıyla yapılmış diğer çalışmalarda da ortalama yaşın 65 ila 75 aralığında olduğu görüldü (8, 13-15). İtalyan kohort çalışması olan Avalon çalışmasında da yeni tanı hasta grubunda ortalama yaş 74 olarak bildirildi (9). Cinsiyet dağılımına bakıldığında Viale A ve diğer bazı çalışmalarda erkek cinsiyet ağırlıklı iken hasta grubumuzda bu oran Avalon çalışmasına (%53.6) benzer olarak %51.4 ile kadın cinsiyet yönündeydi (7-9, 14).

Tedaviye yanıt oranlarına bakıldığında komplet/inkomplet remisyona oranları yeni tanı hasta gruplarında 286 hastanın dahil edildiği venetoklaksın azasitidin ile kombine edildiği Viale A çalışmasında %66.4 olarak bildirilmiştir (7). HMA ile kombinasyon kullanımının gerçek yaşam analizleri incelendiğinde yeni tanı hastalar için Pollyea ve ark. 'ın 115 hasta ile olan azasitidin ve desitabin kullanılan çalışmasında %70 üzerinde, De Bellis ve ark.'ın 56 hasta ile azasitidin ve desitabin ile kombinasyonunda %67.9 ve Winter ve ark.'ın 33 yeni tanı hasta ile azasitidin ile kombinasyonunda ise bu oran %63 olarak bulunmuştur (8, 15, 16). Mayo klinikte yapılan çoğunlukla desitabin (%65.9) ile kombinasyonu tercih edilmiş olan 44 yeni

tanı hastanın analizinde komplet ve inkomplet remisyona oranı %50 olarak bildirildi (14). Avalon çalışmasında ise 43 hastalık yeni tanı grubunda komplet/inkomplet remisyona oranı %48.8 iken refrakter/relaps vakalar da eklendiğinde bu oran %39 olarak tespit edildi (9). 32 yeni tanı, 5 nüks/refrakter hastanın değerlendirildiği çalışmamızda da komplet/inkomplet remisyona oranı %51.4 ile İtalyan kohort ve Mayo klinik verileriyle benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda ortalama 11.9 aylık izlem süresince hastaların %56.7'si hayatını kaybetti. 2 farklı İtalyan çok merkezli yeni tanı hastaların alındığı çalışmalardan birinde ortalama yaklaşık 10 aylık izlem süresince ölüm oranı %58.9 iken diğerinde yaklaşık 2 kat daha uzun ortalama izlem süresince ölüm oranı %67.4 olarak belirtildi (8, 9). Ortanca izlem süresi 7 ay olan Morsia ve ark.'ın 44 hastalık analizinde toplam ölüm oranı yaklaşık %41 olup, 30. gün ve 60. gün ölüm oranları sırasıyla %4.6 ve %11.5 idi (14). Çalışmamızda toplam mortalite oranları İtalyan çok merkezli çalışmalarına benzer oranlarda olup Morsia ve ark.'ın analizine göre 30. gün ve 60. gün mortalite oranları %10.8 ve %16.2 ile daha yüksek seviyelerde idi.

Ortanca tüm yaşam süreleri değerlendirildiğinde; Viale A çalışmasında azasitidin-venetoklaks ile 14.7 ay iken yeni tanı vakaların dahil edildiği gerçek yaşam verilerinde de bu sürenin 11 ay ile 16.4 ay aralığında değiştiği görüldü. Di Nardo ve ark.'ın 145 hastalık faz 1b çalışmasında da 17.5 ay olarak saptandı (8, 12, 14). Ucciero ve ark.'ın 19 çalışmanın dahil edildiği metaanalizinde ortalama sağkalım süresi 9.37 ay tespit edildi ve Viale A çalışması ile karşılaştırıldığında belirgin olarak düşük saptandı. Bu sonuç araştırmacılar tarafından gerçek yaşam verilerinde önemli prognostik olabilecek parametrelerin (ECOG performansı, bazal laboratuvar parametreleri gibi) değerlendirilememiş olmasından ve hasta heterojenitesinden kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir. Aynı zamanda venetoklaks onamı alınan bu çalışmanın azasitidin ile dizayn edildiğini ancak gerçek yaşam verilerinde desitabin içeren çalışmaların da dahil edildiğini ifade ederek, desitabin



kullanılan çalışmalar dışlanarak analiz yapıldığında (6/19, 365 hasta/1196 hasta) ortalanca sağkalım süresinin 11.5 ay olduğu tespit edildi (4). Pollyea ve ark.'ın yeni tanı hastaların alındığı çalışmasında ortalanca sağkalım süresinin 84 hastalık azasitidin grubu için 16.4 ay iken 31 hastalık desitabin grubu için 16.2 ay olduğu görüldü (15). Ancak biz çalışmamızda hasta sayısının da azasitidin için 29, desitabin için 8 olmasından da kaynaklanabilecek belirgin sağkalım farklılığı tespit ettik. Ortanca sağkalım süreleri azasitidin için 23 ay iken desitabin için 3 ay idi ( $p$  değeri  $<0.001$ ).

Genetik incelemelerin tamamının elde edilememesi ve bu nedenle hastalığın genetik risk durumunun her hastada belirlenememesi, tek merkez deneyimi olmasıyla da hasta sayısının düşüklüğü çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

Sonuç olarak, tek merkez hasta grubumuzda yaklaşık bir yıllık ortalama izlem süresinde

inkomplet/komplet remisyon oranlarının ve ortalanca sağkalım sürelerinin literatürdeki gerçek yaşam verileriyle benzerlik gösterdiğini tespit ettik. Bunun yanında azasitidin venetoklaks kombinasyonu desitabine göre belirgin sağkalım avantajı olduğunu ortaya koyduk. Ancak hasta sayısının kısıtlılığı nedeniyle azasitidin veya desitabin kullanan hastalar birebir karşılaştırılamamış olmakla birlikte desitabin tercih edilen hasta sayısının sekiz olması ve bunun yanında hastaların üçünde sağkalımı olumsuz etkilediği bilinen TP53 mutasyonunun eşlik etmesinin bu sonuçlarda etkili olabileceği akla gelmektedir. Ama yine de tüm intensif tedaviye uygun olmayan hasta grubu değerlendirildiğinde diğer tedavi seçenekleriyle ortalama 6 ay olan sağkalım süresinin desitabin venetoklaks kombinasyonu 3.8 ay olması kombinasyonda hipometilleyici tercihinde etkili olabilecek bir unsur olabileceğini düşündürmektedir.

## REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA: A Cancer J Clin 2020; 70(1):7–30.
2. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2019 update on risk-stratification and management. Am J Hematol 2018; 93(10):1267–1291.
3. Newell LF, Cook RJ. Advances in acute myeloid leukemia. BMJ 2021;375:n2026.
4. Ucciero A, Pagnoni F, Scotti L, et al. Venetoclax with hypomethylating agents in newly diagnosed acute myeloid leukemia a systemic review and meta-analysis of survival data from real-world studies. Cancers 2023; 15(18):4618.
5. Juliusson G. Older patients with acute myeloid leukemia benefit from intensive chemotherapy: An update from the Swedish Acute Leukemia Registry. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2011; 11(1):54–59.
6. Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an International Expert Panel. J Am Soc Hematol 2017; 129(4):424–447.
7. 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.
8. De Bellis E, Imbergamo S, Candoni A, et al. Venetoclax in combination with hypomethylating agents in previously untreated patients with acute myeloid leukemia ineligible for intensive treatment: A real-life multicenter experience. Leuk Res 2022; 114:106803.
9. Todisco E, Papayannidis C, Fracchiolla N, et al. AVALON: The Italian cohort study on real-life efficacy of hypomethylating agents plus venetoclax in newly diagnosed or relapsed/refractory patients with acute myeloid leukemia. Cancers 2023; 129(7):992–1004.
10. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987; 40(5):373–83.
11. 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(20):2391–2405.
12. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. Blood 2019; 133(1):7–17.
13. DiNardo CD, Tiong IS, Quaglieri A, et al. Molecular patterns of response and treatment failure after frontline venetoclax combinations in older patients with AML. Blood 2020; 135(11):791–803.

14. Morsia E, McCullough K, Joshi M, et al. Venetoclax and hypomethylating agents in acute myeloid leukemia: Mayo clinic series on 86 Patients. Am J Hematol 2020; 95(12):1511–1521.
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 2020; 96(2):208–217.
16. Winters AC, Gutman JA, Purev E, et al. Real-world experience of venetoclax with azacitidine for untreated patients with acute myeloid leukemia. Blood Adv 2019; 3(20):2911–2919.

#### Etik Bilgiler

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma Trakya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar no: TUTF-GOBAEK Protokol Kodu: 2023/395, Karar No: 16/12, Tarih: 23/10/2023).

**Onam:** Yazarlar retrospektif bir çalışma olduğu için olgulardan imzalı onam almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Telif Hakkı Devir Formu:** Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

**Yazar Katkı Oranları:** Tıbbi uygulamalar: TAK, AMD. Konsept: TAK, AMD. Tasarım: TAK. AMD. Veri Toplama veya İşleme: TAK. Analiz ve Yorum: TAK, AMD. Literatür Taraması: TAK.

**Çıkar Çatışması Bildirimi:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Destek ve Teşekkür Beyanı:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.