



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**65 YAŞ ÜSTÜ AKUT MİYELOİD LÖSEMİ
HASTALARINDA UYGULANAN TEDAVİ
ALGORİTMALARININ PROGNOZ VE SAĞ KALIM
ÜZERİNE ETKİSİ**

DR. DİLA ELİFSU YÜKSEKLİ

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2024



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**65 YAŞ ÜSTÜ AKUT MİYELOİD LÖSEMİ
HASTALARINDA UYGULANAN TEDAVİ
ALGORİTMALARININ PROGNOZ VE SAĞ KALIM
ÜZERİNE ETKİSİ**

DR. DİLA ELİFSU YÜKSEKLİ
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: DOÇ.DR. ASU FERGÜN YILMAZ

İSTANBUL 2024

ÖNSÖZ

Asistanlık sürecimin başından beri klinik ve akademik anlamda bizlerle yakından ilgili ve birebir iletişimde olan, bu konuda özverisine hayranlık duyduğum, kıdemlilik ve tez sürecinde desteğini esirgemeyen ve yol göstericiliğiyle sevgili tez danışmanım Doç. Dr. Asu Fergün Yılmaz'a,

Başta Ana Bilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Dilek Gogas Yavuz olmak üzere iyi bir uzmanlık eğitimi almamı sağlayan ve bu süreçte bana tüm bilgi ve becerilerini aktaran Marmara Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim üyelerine,

Covid-19 pandemisinde, poliklinikte, acil nöbetlerinde ve kıdemlilikte yardımını esirgemeyen, çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm uzmanlara ve yandal asistanlarına,

Asistanlık sürecimde birlikte öğrenmekten ve çalışmaktan mutluluk duyduğum başta eşkıdemlerim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde en büyük payı olan ve tüm hayatım boyunca en büyük destekçilerim olan anneme, babama ve kız kardeşime sonsuz teşekkürlerimi bir borç bilirim.

ÖZET

Giriş ve Amaç: Akut miyeloid lösemi, hematopoetik öncül hücrelerin periferik kan, kemik iliği ve/veya diğer dokularda klonal çoğalması ile karakterize hematolojik bir malignitedir. Yoğun tedavi protokolleri ardından yapılan allojenik kök hücre nakli genç lösemi hastalarının tedavisinde önemli bir yapıtaştır. İleri yaş hastalar ise sahip oldukları komorbidite yükü ve düşük performans skorları sebebiyle bu tedavi modalitelerine çoğunlukla aday olamamaktadır. Bu olgularda düşük yoğunluklu tedavi protokolleri ile yaşam kalitelerinin iyileştirilmesi hedeflenmektedir. Biz bu çalışmamızda Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Polikliniğinde tanı konulan ve takibi yapılan 65 yaş üstü akut miyeloid lösemi hastalarında, demografik verilerin, laboratuvar değerlerinin, sitogenetik profilin ve uygulanan tedavi modalitelerinin prognoz ve sağ kalım üzerine etkisini incelemeyi amaçladık.

Yöntem: 2012-2022 yılları arasında polikliniğimize başvurarak akut miyeloid lösemi tanısı alan 65 yaş ve üstü hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, komorbiditeleri, performans skorları, tanı anındaki laboratuvar değerleri, kemik iliği biyopsi bulguları ve sitogenetik profili, aldığı tedaviler ve yan etkileri, tedavilere yanıt durumu ve sağ kalımı etkileyen faktörleri araştırdık.

Bulgular: Hastaların 31'i (%44,9) kadın ve 38'i (%55,1) erkek, tanı anındaki ortalama yaş $72,21 \pm 5,44$ yıl idi. ELN 2022 Risk sınıflamasına göre hastaların %73,1'i orta risk profilinde yer almaktaydı. Hastaların %21,8'i yoğun tedavi %68,1'i düşük yoğunluklu tedavi aldı. İntensif tedavi alanlar ile almayan gruplar incelendiğinde; 70 yaş üstü hastalarda daha çok intensif olmayan tedavilerin tercih edildiği gözlemlendi ($p=0,005$). Benzer şekilde, CCI 6 ve üstü olan katılımcıların daha çok intensif olmayan protokoller ile tedavi edildiği belirlendi ($p<0,001$). Tanı anında kemik iliği blast sayısı yüksek olan grupta ise intensif kemoterapi protokollerinin daha çok tercih edildiği tespit edildi. TY ve TYi elde edilen hasta sayısı 20 (%47,6), PY elde edilen hasta sayısı ise 13 (%31) idi. Ortalama $11,44 \pm 13,16$ ay takip süresinde hastaların

%63,6'sında progresyon izlendi. Ortanca genel sağkalım 7,8 ay ve progresyonsuz sağkalım 6,7 aydı. Hastaların bir yıllık sağ kalımı %29 iki yıllık sağ kalımının ise %9,2 olduğu görüldü. Çalışmamızda genel sağ kalımı etkileyen bağımsız risk faktörü hastaların başlangıçtaki ECOG performans skoruydu. Tanı anında ECOG değeri 2 ve üzeri olan hastaların ortanca sağ kalım süresi 4,85 ay iken ECOG değeri 2'nin altında olan hastaların ise ortanca sağ kalım süresi 8,60 ay idi ($p=0,009$). İntensif tedavi alanların ve almayanların ortanca sağkalım süresinin sırasıyla 10 ay ve 8,5 ay olduğu görüldü ($p=0,150$). İki grup arasındaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış olsa da intensif tedavi alan grupta sağ kalım almayan gruba göre daha yüksek idi.

Tartışma ve Sonuç: İleri yaş akut miyeloid lösemi hastalarında, yoğun tedavi protokolleri istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşmamış olsa da sağ kalımı arttırmaktadır. Bu nedenle, 65 yaş üstü uygun hastalarda intensif tedaviler düşünülmelidir. Fit olmayan çoklu komorbiditelere sahip hastalar düşük yoğunluklu rejimler tercih edilmelidir. Ancak yaşlı AML hastalarında halen etkinlik ve güvenilirlik açısından yeni tedavi ajanlarına ihtiyaç duyulmaktadır.

ANAHTAR KELİMELEER: Akut miyeloid lösemi, 65 yaş ve üstü, yoğun tedavi, düşük yoğunluklu tedavi, genel sağ kalım

ABSTRACT

Introduction and Aim: Acute myeloid leukemia is a hematologic malignancy characterized by clonal proliferation of hematopoietic precursor cells in peripheral blood, bone marrow and/or other tissues. Allogeneic stem cell transplantation followed by intensive treatment protocols is the cornerstone of treatment for young leukemia patients. Older patients are often not candidates for these treatment modalities due to their comorbidity burden and low performance scores. In these patients, it is aimed to improve their quality of life with low-intensity treatment protocols. In this study, we aimed to investigate the effect of demographic data, laboratory values, cytogenetic profile and treatment modalities on prognosis and survival in acute myeloid leukemia patients over 65 years of age who were diagnosed and followed up in the Hematology Outpatient Clinic of Marmara University Pendik Training and Research Hospital.

Method: We retrospectively analyzed the files of patients aged 65 years and older (100 patients) who were diagnosed with acute myeloid leukemia in our outpatient clinic between 2012 and 2022. Age, gender, comorbidities, performance scores, laboratory values at the time of diagnosis, bone marrow biopsy findings and cytogenetic profile, treatments and side effects, response to treatments and factors affecting survival were investigated.

Results: Of the patients, 31 (44.9%) were female and 38 (55.1%) were male, and the mean age at diagnosis was 72.21 ± 5.44 years. According to the ELN 2022 Risk Classification, 73.1% of the patients were in the intermediate risk profile. 21.8% of patients received intensive treatment and 68.1% received low-intensity treatment. When the intensive and non-intensive treatment groups were analyzed, it was observed that non-intensive treatments were preferred more in patients older than 70 years ($p=0.005$). Similarly, it was determined that participants with a CCI of 6 and above were mostly treated with non-intensive protocols ($p<0.001$). In the group with high bone marrow blast count at the time of diagnosis, intensive chemotherapy protocols were more preferred. The number of patients who achieved TY and TYi was 20 (47.6%) and the number of patients who achieved PY was 13 (31%). Progression was observed in 63.6% of patients during a mean follow-up period of 11.44 ± 13.16 months.

The median overall survival was 7.8 months and progression-free survival was 6.7 months. One-year survival was 29% and two-year survival was 9.2%. The independent risk factor affecting overall survival in our study was the ECOG performance score at baseline. The median survival time of patients with an ECOG value of 2 and above at the time of diagnosis was 4.85 months, while the median survival time of patients with an ECOG value below 2 was 8.60 months ($p=0.009$). The median survival time of those who received intensive treatment and those who did not was 10 months and 8.5 months, respectively ($p=0.150$). Although the difference between the two groups did not reach statistical significance, survival was higher in the group receiving intensive treatment compared to the group not receiving intensive treatment.

Discussion and Conclusion: In elderly patients with acute myeloid leukemia, intensive treatment protocols improve survival, although statistically significant results have not been achieved. Therefore, intensive therapies should be considered in eligible patients over 65 years of age. In unfit patients with multiple comorbidities, low-intensity regimens should be preferred. However, new therapeutic agents are still needed in terms of efficacy and safety in elderly AML patients.

KEY WORDS: Acute myeloid leukemia, 65 years and older, intensive therapy, low-intensity therapy, overall survival

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
TABLO VE ŞEKİLLER	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.Tanım.....	2
2.2.Epidemiyoloji.....	2
2.3.Etiyoloji.....	2
2.3.1. Genetik faktörler.....	2
2.3.2. Çevresel faktörler.....	3
2.4.Sınıflandırma.....	3
2.5.Klinik ve Tanı	7
2.5.1. Semptomlar.....	7
2.5.2. Fizik muayene.....	7
2.5.3. Tanı.....	7
2.6.Prognostik Faktörler.....	8
2.7.Tedavi.....	11
2.7.1. Yoğun indüksiyon tedavisine uygun olan hastalarda tedavi.....	12
2.7.2. Yoğun indüksiyon tedavisine uygun olmayan hastalarda tedavi.....	14
2.7.3. Relaps/refrakter hastalarda tedavi	15
2.7.4. Özel durumların yönetimi ve destek tedavisi	18
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	19
3.1.Hasta Seçimi	19
3.2.Tanımlar.....	19
3.3.Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri	20
3.4.Etik Kurul Onayı	21
3.5.İstatiksel Analiz	21
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ	43

7. KAYNAKLAR	44
---------------------------	-----------



SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	:Amerika Birleşik Devletleri
ALLO-KİT	:Allojenik Kemik İliği Transplantasyonu
AML	:Akut Miyeloid Lösemi
AML-MR	:Miyelodisplazi ilişkili Akut Miyeloid Lösemi
AZA	:Azasitidin
CBF	:Çekirdek Bağlayıcı Faktör
CCI	:Charlson Komorbidite İndeksi
CKD-EPI	:Kronik Böbrek Yetmezliği Epidemiyoloji İşbirliği
DİC	:Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DSÖ	:Dünya Sağlık Örgütü
ECOG	:Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu
ELN	:Avrupa Lösemi Ağı
FAB	:Fransız-Almanya-İngiltere
FISH	:Floresan İn Situ Hibridizasyon
GO	:Gemtuzumab Ozogamisın
HCT-CI	:Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Komorbidite İndeksi
Hh	:Hedgehog
HMA	:Hipometilleyici Ajan
ICC	:Uluslararası Konsensus Sınıflandırması
KML	:Kronik Miyeloid Lösemi
LDAC	:Düşük Doz Sitarabin
LDH	:Laktat Dehidrogenaz
MDR	:Çoklu İlaç Direnci
MDS	:Miyelodisplastik Sendrom

MLFS	:Morfolojik Lösemisiz Durum
MPAL	:Miks Fenotipik Akut Lösemi
MPN	:Miyeloproliferatif Neoplazm
MPO	:Miyeloperoksidaz
MRD	:Minimal Rezidüel Hastalık
NGS	:Yeni Nesil Dizileme
OS	:Genel Sağkalım
PFS	:Progresyonsuz Sağkalım
PY	:Parsiyel Yanıt
R/r	:Relaps/Refrakter
SD	:Standart Sapma
TLS	:Tümör Lizis Sendromu
TY	:Tam Yanıt
TYi	:Tamamlanmamış Hematolojik Toparlanma ile Birlikte Tam Yanıt
VEN	:Venetoklaks

TABLO VE ŞEKİLLER

Tablo 1: AML DSÖ 2022 Sınıflaması.....	4
Tablo 2: AML-MR’de tanımlanmış moleküler ve sitogenetik değişiklikler.....	5
Tablo 3: ICC Sınıflaması.....	6
Tablo 4: Akut miyeloid lösemi tanısında kullanılan yüzey antijenleri ve hücre içi belirteçler.....	8
Tablo 5: ELN 2022 Risk Sınıflaması.....	9
Tablo 6: ECOG ve Karnofsky Performans Skorlaması.....	10
Tablo 7: Tedavi Yanıt Kriterleri.....	16
Tablo 8: Sekonder AML tanısı ile takipli hastaların altta yatan tanıları.....	23
Tablo 9: Hastaların Demografik Özellikleri.....	24
Tablo 10: Hastaların Laboratuvar Bulguları.....	25
Tablo 11: Hastaların Tanı Anındaki Genetik Özellikleri ve Risk Sınıflaması.....	26
Tablo 12: Gruplara Göre Genel Sağ Kalım Verileri.....	28
Tablo 13: Gruplara Göre Progresyonsuz Sağ Kalım Verileri.....	31
Tablo 14: İntensif Tedavi Alan ve Almayan Grupların Karşılaştırılması.....	33
Şekil 1: Hastaların Tanı Anındaki ECOG’larına Göre Genel Sağ Kalım Analizi...	30
Şekil 2: İntensif Tedavi Alanların ve Almayanların Sağ Kalım Analizi.....	35

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akut miyeloid lösemi (AML), miyeloid blastların periferik kan, kemik iliği ve/veya diğer dokularda klonal çoğalması ile karakterize hematolojik bir malignitedir. Tanı anında medyan yaşı 68'dir. Yeni tanı akut miyeloid lösemi hastalarının %70'i 55 yaş ve üstündedir (1). AML insidansı, yaşlanan nüfusa ve diğer malignitelerin tedavisinde uygulanan kemoterapiye ve/veya radyoterapiye bağlı artış göstermektedir.

Genel olarak, 65 yaş ve üstü AML hastalarının prognozları kötüdür. 5 yıllık sağ kalım oranları %5-10 arasındadır (2). Yaşlı hastalarda artmış komorbidite yükü, komorbiditelerin ciddiyeti ve düşük performans skoru tedavi ilişkili morbidite ve mortalitenin daha sık görülmesine sebep olmaktadır. Aynı zamanda yaşlılarda AML, olumsuz sitogenetik bulguların daha yüksek insidansı, çoklu ilaç direnç geninde artmış ekspresyon, öncü hematolojik hastalıkların varlığı dahil olmak üzere kemorezistans ile ilişkili çeşitli biyolojik özellikler sergilemektedir (3). Bu yüzden yaşlı AML hastalarının tedavi yönetimi zor ve tartışmalıdır.

Yeni tanı genç AML hastalarında 3+7 tedavi protokolü tedavinin temelini oluştururken yaşlı hastalarda her zaman ilk seçenek olarak yer almamaktadır. Medikal olarak fit olmayan hastalarda, yoğun tedavi seçimi erken dönem mortalite ile sonuçlanabilmektedir. Bu hastalarda daha çok hipometilleyici ajan bazlı tedavi protokolleri ön plana çıkmaktadır. Son yıllarda BCL-2 inhibitörü olan Venetoklaksın, yoğun olmayan tedavi rejimlerine eklenmesi ile yaşlı AML hastalarında sağ kalımda anlamlı bir artış gözlemlenmektedir (4).

Biz bu çalışmamızda Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesinde son 10 yılda tanı konulan ve takibi yapılan 65 yaş üstü AML hastalarında, demografik verilerin, laboratuvar değerlerinin, sitogenetik profilin ve uygulanan tedavi modalitelerinin prognoz ve sağ kalım üzerine etkisini retrospektif olarak incelemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım

Akut Miyeloid Lösemi (AML), miyeloid seriye ait hücrelerin matürasyon yeteneğini kaybetmesi sonucu oluşan ve hematopoetik öncül hücrelerin kontrolsüz proliferasyonu ile karakterize hematolojik bir malignitedir.

2.2 Epidemiyoloji

AML, erişkinlerde görülen lösemilerin en yaygın ikinci ve akut lösemilerin en yaygın formudur. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nin kanser istatistik verilerine göre yetişkin kanserlerinin %1'i ve kansere bağlı ölümlerin %2'sini oluşturur (5). AML'nin yıllık insidansı yüz binde 4,3'tür. Tanı sırasında yaş ortalaması 68 olup yaşla birlikte insidans artmaktadır. Erkeklerde daha sık görülmektedir (6) Uzun dönem yaşam beklentisi düşüktür, hastaların 5 yıllık sağ kalım oranı %27'dir (7).

2.3 Etiyoloji

Çoğunlukla idiyopatiktir. Tanımlanabilen etiyolojik faktörler arasında genetik ve çevresel faktörler (radyasyon, sigara, kimyasal, mesleki maruziyet, ilaçlar/kemoterapötikler) yer almaktadır. İlerleyen yaşla birlikte artmış klonal hematopoez AML gelişimi için başka bir risk faktörüdür ve her yıl %0,5-1 artmış lösemik transformasyonla ilişkilidir (8–10).

2.3.1 Genetik faktörler

Çoğunlukla sporadiktir. Kalıtsal nedenler nadirdir ve daha çok çocukluk çağı lösemilerinin etiyolojisinde yer almaktadır. Trizomi 21, Li-Fraumani Sendromu, Fanconi anemisi, CEBPA, DDX1, RUNX1'deki kalıtsal germline mutasyonlar AML ile ilişkilendirilmiştir (11).

2.3.2 Çevresel faktörler

Malignitelerin tedavisinde kullanılan alkilleyici ajanlar ve topoizomerez-2 inhibitörleri sekonder lösemi insidansını artırmaktadır. Alkilleyici ajana maruziyetten yaklaşık 3-5 yıl sonrasında AML ortaya çıkabilir. Alkilleyici ajana sekonder AML vakalarının öncesinde çoğunlukla miyelodisplastik sendrom (MDS) izlenir. Çoğu vakada her üç seride displazisi ve 5. ve 7. kromozomlarda monozomi/aberrasyon gözlemlenmektedir. Topoizomerez-2 inhibitörlerinde ise maruziyetten yaklaşık 12-18 ay sonra AML ortaya çıkar ve öncesinde genellikle MDS gelişmemektedir. Topoizomerez-2 ilişkili AML'de 11q23 kromozom bölgesindeki MLL geninde yeniden düzenleme görülebilmektedir (12).

İyonize radyasyon, benzen ve kimyasallara mesleki maruziyet diğer etiyolojik faktörler arasında yer almaktadır.

2.4 Sınıflandırma

AML tanısı ve sınıflaması, 2022'de yayınlanan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 5. baskısı ve Uluslararası Konsensus Sınıflaması (ICC) ile önemli ölçüde değişmiştir. Bu sınıflama sistemlerinin temelini oluşturan Fransız-Amerika-İngiltere (FAB) ve önceki DSÖ sınıflamaları daha çok klinik ve morfolojik özelliklere dayanmaktayken, bu yeni sınıflama sistemleri daha çok moleküler ve sitogenetik özellikleri temel almaktadır (DSÖ 2022 sınıflaması Tablo 1'de gösterilmiştir.)

DSÖ 2022 Sınıflaması'nda belirli genetik değişiklikler tanımlanmış (Tablo 1) ve bu değişiklikler varlığında AML tanısı için %20 blast gerekliliği ortadan kalkmıştır

(BCR: ABL1 füzyonlu AML, CEBPA mutasyonlu AML ve diğer/nadir tanımlanmış genetik değişiklikler istisnadır ve halen %20 blast eşik değeri gerekmektedir) (13–15).

DSÖ 2022 Sınıflaması'nda miyelodisplazi ilişkili AML (AML-MR) alt tipinde yeni güncellemeler yapılmış ve en az %20 blast gerekliliği kriterine ek olarak MDS ile ilişkili sitogenetik/moleküler anomalilerin varlığı (Tablo 2'de tanımlanmıştır) veya bilinen MDS veya MDS/MPN olması gerekmektedir (13,14).

Tablo 1: AML DSÖ 2022 Sınıflaması

Tanımlanmış Genetik Anomalilerle Birlikte olan AML	RUNX1::RUNX1T1 füzyonu ile birlikte olan AML CFB::MYH11 füzyonu ile birlikte olan AML PML::RARA füzyonu ile birlikte olan akut promyelositik lösemi KMT2A yeniden düzenlemesi ile birlikte olan AML DEK:NUP214 füzyonu ile birlikte olan AML MECOM yeniden düzenlemesi ile birlikte olan AML RBM15::MRTFA füzyonu ile birlikte olan AML BCR::ABL1 füzyonu ile birlikte olan AML NUP98 yeniden düzenlemesi ile birlikte olan AML NPM1 mutasyonu ile birlikte olan AML CEBPA mutasyonu ile birlikte olan AML Nadir tanımlanmış genetik alterasyonlarla birlikte olan AML
Miyelodisplazi ilişkili AML	Miyelodisplastik Sendrom Miyelodisplastik Sendrom (MDS) / Miyeloproliferatif Neoplazm (MPN)
Diferansiyasyonla tanımlanan AML	Minimal diferansiyasyonla birlikte olan AML Matürasyonsuz AML Matürasyonlu AML Akut miyelomonositik lösemi Akut monoblastik / monositik lösemi Akut eritroid lösemi Akut megakaryoblastik lösemi Akut bazofilik lösemi
Post Sitotoksik Tedavi ilişkili AML	

Tablo 2: AML -MR’de tanımlanmış moleküler ve sitogenetik değişiklikler

Sitogenetik Anomaliler
Kompleks Karyotip
5q delesyonu veya dengeli olmayan translokasyon sonucunda 5q kaybı
Monozomi 7, 7q delesyonu veya dengeli olmayan translokasyon sonucunda 7q kaybı
11q delesyonu
12p delesyonu veya dengeli olmayan translokasyon sonucunda 12p kaybı
Monozomi 13 veya 13q delesyonu
17p delesyonu veya dengeli olmayan translokasyon sonucunda 17p kaybı
İzokromozom 17q
İdic (X)(q13)
Somatik Mutasyonlar
ASXL1
BCOR
EZH2
SF3B1
SRSF2
STAG2
U2AF1
ZRSR2

Kronik miyeloid lösemi (KML) ile örtüşmeyi önlemek için hem ICC (Tablo 3) hem de DSÖ 2022 sisteminde BCR::ABL1 füzyonlu AML için %20 blast varlığı mevcuttur (13,14).

Tablo 3: ICC Sınıflaması

AML'YE SPESİFİK TEKRARLAYAN GENETİK ANOMALİLER t(15;17)(q24.1;q21.2)/ <i>PML::RARA</i> ile birlikte akut promiyelositik lösemi t(8;21)(q22;q22.1)/ <i>RUNX1::RUNX1T1</i> ile birlikte AML inv(16)(p13.1;q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/ <i>CBFB::MYH11</i> ile birlikte AML t(9;11)(p21.3;q23.3)/ <i>MLLT3::KMT2A</i> ile birlikte AML t(6;9)(p22.3;q34.1)/ <i>DEK::NUP214</i> ile birlikte AML inv(3)(q21.3;q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/ <i>GATA2::MECOM(EVII)</i> ile birlikte AML Tekrarlayan nadir translokasyonlarla olan AML NPM1 mutasyonlu AML bZIP bölgesini etkileyen in-frame CEBPA mutasyonlu AML BCR::ABL1 füzyonu eşlik eden AML
TP53 MUTASYONU (VAF $\geq$ %10) EŞLİK EDEN AML
MİYELODİSLAZİ İLİŞKİLİ GENETİK MUTASYONLARLA BİRLİKTE OLAN AML
MİYELODİSLAZİ İLİŞKİLİ SİTOGENETİK DEĞİŞİKLİKLERLE BİRLİKTE OLAN AML
BAŞKA ŞEKİLDE SINIFLANDIRILMAYAN AML (AML, NOS) Minimal diferansiyasyon gösteren AML Matürasyonsuz AML Matürasyonlu AML Akut miyelomonositik lösemi Akut monoblastik / monositik lösemi Akut megakaryoblastik lösemi Akut bazofilik lösemi

2.5 Klinik ve Tanı

2.5.1. Belirtiler

AML hastaları; trombositopeniye bağlı ekimoz, diş eti kanaması, menoraji, epistaksis gibi kanama bulguları, nötropeniye bağlı ciddi enfeksiyon tabloları, anemiye bağlı halsizlik, solukluk, nefes darlığı, çarpıntı gibi klinik bulgularla karşımıza çıkabilmektedir. Akut promiyelositik lösemi ve monositik lösemide yaygın damar içi pıhtılaşmasına (DİC) bağlı tromboz ve kanamalar da görülebilmektedir. Kemik ağrısı çocuk hasta gruplarına göre daha nadir görülse de uzun kemik ağrıları ve sternal hassasiyet hastaneye başvuru nedenleri arasında yer almaktadır. Beyaz küre sayısının 100.000/ µl'den fazla olduğu akut lökoz tablosunda hasta dispne, baş ağrısı, konfüzyon gibi hiperviskosite bulguları ile başvurabilir (7,16).

2.5.2. Fizik muayene

Cilt muayenesinde trombositopeni veya yaygın damar içi pıhtılaşmasına (DİC) bağlı peteşi veya ekimoz, anemiye bağlı solukluk, lösemik infiltrasyona bağlı mor-gri renkte nodüler lezyonlar görülebilmektedir. Cilt tutulumu lösemide %13 oranında görülmekte olup miyelomonositik / monositik AML alt tiplerinde daha sıktır (17,18). Göz muayenesinde, anemiye bağlı konjunktivalarda solukluk veya trombositopeniye bağlı %15 oranında retinal hemorajiler görülebilir (7). Orofarenks muayenesinde özellikle monositik alt tiplerinde, gingival hiperplazi görülebilmektedir. Hastalarda daha nadir olarak organomegali izlenebilir.

2.5.3 Tanı

Akut lösemi ön tanılı hastada yapılan periferik yaymada blastların görülmesi olası tanıyı koydursa da kesin tanı için kemik iliği biyopsisi ve aspirasyonu yapılması şarttır. AML tanısı için, blast sayısını belirleyebilmek için konvansiyonel boyama (en az 500

hücre sayılır), blastların tiplendirmesi için akım sitometri ve genetik testler planlanır (19). Akış sitometride kullanılan yüzey antijenleri ile hücre içi belirteçleri Tablo 4’te özetlenmiştir (13,20).

Risk sınıflaması, prognoz belirlenmesi ve tedavi kararı açısından sitogenetik ve moleküler çalışmaların yapılması önemlidir. Sitogenetik çalışmalar, konvansiyonel karyotipleme ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) ile gerçekleştirilir. Bununla birlikte, FLT3, IDH1, IDH2, NPM1, CEBPA, DDX41, TP53, ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2 gen mutasyonları açısından moleküler çalışmaların da yapılması önerilir (13,19).

Tablo 4: Akut miyeloid tanısında kullanılan yüzey antijenleri ve hücre içi belirteçler

AML TANI	
Prekürsörler	CD34, CD117, HLA-DR
Miyeloid belirteçler	CD13, CD33, Sitoplazmik MPO
Miyeloid seri matürasyon belirteçleri	CD11b, CD15, CD64, CD65
Monositik belirteçler	CD14, CD36, CD64, CD4, CD38, CD11c
Megakaryositik belirteçler	CD41 (Glikoprotein 2b/3a), CD61(Glikoprotein 3a), CD36
Eritroid belirteçler	CD235a (Glikoforin A), CD71, CD36

2.6 Prognostik Faktörler

Tanı sırasında yapılan kromozom ve moleküler incelemeler en önemli prognostik belirteçlerdir. Avrupa Lösemi Ağı (ELN) 2022 kılavuzu bu belirteçleri kullanarak yeni risk sınıflamasını geliştirmiştir (Tablo 5).

Tablo 5: ELN 2022 Risk Sınıflaması

RİSK GRUBU	SİTOGENETİK ANOMALİ
İYİ	- t(8;21)(q22;q22.1)/<i>RUNX1::RUNX1T1</i> - inv(16)(p13.1;q22) veya t(16;16)(p13.1;q22) / <i>CBFB::MYH11</i> - NPM1 mutasyonu, <i>FLT3-ITD</i> olmadan - CEBPA gen bölgesindeki bZİP mutasyonu
ORTA	- FLT3-ITD ve NPM1 mutasyonu birlikteliği - FLT3-ITD ve vahşi tip NPM1 mutasyonu birlikteliği - t(9,11) (p21.3;q23.3)/<i>MLLT3::KMT2A</i> - İyi veya kötü prognoz olarak tanımlanamayan sitogenetik veya moleküler anomaliler
KÖTÜ	- t(6,9)(p23.3;q34.1) / <i>DEK::NUP214</i> - t(v;11q23.3) /<i>KMT2A</i> yeniden düzenlenmesi - t(9,22)(q34.1;q11.2)/<i>BCR::ABL1</i> - t(8;16)(p11.2;p13.3)/<i>KAT6A::CREBBP</i> - inv(3)(q21.3;q26.2) veya t(3;3)(q21.3;q26.2) /<i>GATA2</i>, <i>MECOM(EV11)</i> - t(3q26.2;v)/<i>MECOM(EV11)</i> yeniden düzenlemesi -5 veya del(5q) ; -7 ; -17/abn(17p) - Kompleks karyotip, monozomal karyotip <i>ASXL1</i>, <i>BCOR</i>, <i>EZH2</i>, <i>RUNX1</i>, <i>SF3B1</i>, <i>SRSF2</i>, <i>STAG2</i>, <i>U2AF1</i> veya <i>ZRSR2</i> mutasyonu - TP53 mutasyonu

Daha önce kötü risk grubunda yer alan FLT3-ITD mutasyonu, alel yüküne ve NPM1 ilişkisine bakılmaksızın 2022 ELN risk sınıflamasında orta riskte yer almıştır. Miyelodisplazi ilişkili gen mutasyonları ise kötü risk grubunda sınıflandırılmıştır (13,15).

Moleküler ve sitogenetik dışında, tanı anındaki yaş bir başka önemli prognostik faktördür. Tanı yaşı arttıkça hastaların prognozları kötüleşmektedir. Bunun nedenleri arasında, komorbiditeleri sebebiyle indüksiyon tedavisini tolere edememeleri,

performans skorlarının düşüklüğü, sıklıkla eşlik eden kötü risk kategorisindeki sitogenetik/moleküler değişikliklerin varlığı ve ileri yaşla birlikte çoklu ilaç direnci (MDR1) gen ekspresyonu artışı sayılabilir (21,22). Performans skoru özellikle yaşlı hastalarda önemli bir prognoz belirleyicisidir. Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) ve Karnofsky performans skoru klinik pratikte en sık kullanılan skorlamalardır (Tablo 6). Yeni tanı 968 AML hastasında yapılan bir çalışmada 30 günlük mortalitenin düşük performans skoru ve ileri yaşla artmış olduğu gösterilmiştir. ECOG skorları 0,1,2,3 olan 65 yaş altı hastaların 30 günlük mortalitesi sırasıyla %5, %4, %9, %21 olarak bulunurken; 65 yaş üstü hastaların sırasıyla %13, %16, %35, %60 olarak tespit edilmiştir (23).

Sekonder AML ve tedavi ilişkili AML, de-novo olgularla karşılaştırıldığında azalmış sağ kalım ve düşük tedavi yanıtları nedeniyle kötü prognozla ilişkilendirilmektedir (24).

Beyaz küre sayısının 100.000/ μ L'den fazla olması hiperlökositoz olarak tanımlanır. DİC, tümör lizis sendromu (TLS) ve lökostaz gibi yaşamı tehdit edici olaylarla komplike olabileceğinden kötü prognozla ilişkilendirilmektedir (25).

Tablo 6: ECOG ve Karnofsky Performans Skorlaması

ECOG SKORLAMA	0: Aktiftir 1: Zor fiziksel aktivite kısıtlıdır 2: Günün yarısından az yataktadır. Ayakta ve kendi öz bakımını yapabilir, düzenli işte çalışamaz. 3: Günün yarısından fazla yataktadır, kendi bakımını yapmakta zorlanır. 4: Tamamen yatağa veya tekerlekli sandalyeye bağımlıdır. Hiçbir öz bakımını yapamaz
KARNOFSKY SKORLAMA	100: Normal 90: Normal aktivite, minör bulgular 80: Gayretle normal aktivite, bazı bulgular 70: Kendine bakabilir, normal aktivite yapamaz 60: Gereksinimlerinin çoğunu kendisi karşılar, yardım gerekebilir 50: Belirgin yardım ve sık tıbbi yardım gerekir 40: Özel bakım yardım gerekir 30: Ciddi şekilde yardım ve hastanede kalış gerekir 20: Çok hasta, aktif olarak destek tedavisi gerekir 10: Ölmek üzere, fatal seyir 0: Ölü

2.7 Tedavi

Yeni tanı AML tedavisi, indüksiyon ve konsolidasyon olarak iki fazdan oluşmaktadır. Temel amaç, indüksiyon tedavisi ile remisyonun sağlanması ve konsolidasyon tedavileri ile bu remisyonun sürdürülmesidir. 60 yaş altı genç hastalarda, yoğun indüksiyon tedavileri AML’de kür oranlarını arttırmaktadır. Buna karşın, yaşlı hasta grubunda yoğun tedavinin yeri medikal olarak fit olan hastalar dışında tartışmalıdır. Medikal olarak fit hastalar, performans skorları, komorbidite indeksleri ve kapsamlı geriatrik değerlendirme ile belirlenmektedir.

Performans durumunun değerlendirilmesinde en sık ECOG ve Karnofsky skorlamaları kullanılmaktadır. Kötü performans skoruna sahip hastaların 30 günlük mortalite oranları daha yüksektir. Güneybatı Onkoloji Grubunun 968 hastada yaptığı bir çalışmada, 56-65 yaş 66-75 yaş ve 75 yaş üstü hastalardan tanı anında ECOG 0 olanların 30 günlük mortaliteleri benzer iken (%11-14), tanı anında ECOG 3 olanların 30 günlük mortalite oranları sırasıyla %29, %47 ve %82 olarak bulunmuştur (23). Tanı anında ECOG 3-4 olan hastaların tedavi ilişkili toksisite oranları yüksek ve verilecek tedaviden fayda görme olasılığı düşüktür. Aynı zamanda düşük performans skorları, azalmış sağ kalım ve tam yanıt (TY) oranları ile ilişkilendirilmiştir (26,27).

AML ileri yaş hastalığıdır ve tanı anında hastaların yarısından fazlasında en az bir komorbidite mevcuttur. Birçok çalışmada artan komorbidite yükünün azalmış sağ kalım ve remisyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bundan yola çıkarak tedavi kararı öncesinde komorbidite yükünün değerlendirilmesi, hastaların tedavi planı çizilmesi açısından büyük önem arz etmektedir. Klinik pratikte en sık kullanılan komorbidite değerlendirme skorları, Charlson komorbidite indeksi (CCI) ve hematopoetik kök hücre transplantasyonu komorbidite indeksidir (HCT-CI). Yetmiş yaş üstü yoğun kemoterapi verilen 133 hastada yapılan bir çalışmada, CCI değerinin birin üstünde olması TY için olumsuz bir prognostik faktör olduğu belirlenmiştir (28). Altmış yaş üstü yoğun indüksiyon tedavisi alan 177 hastada yapılan başka bir çalışmada ise HCT-CI puanının 3 ve üzerinde olması erken mortalite ile ilişkilendirilmiştir (29).

Yaş tek başına tedavi kararını etkilememektedir. Fakat yaşlı hastalarda kötü sitogenetik/moleküler özelliklerin bulunması, MDR1’in ekspresyonunun fazla olması,

altta yatan öncül hematolojik malignite ihtimalinin genç hastalara kıyasla daha fazla olması gibi sebeplerden dolayı kötü gidişli seyir göstermektedir. Hastalar fit olsalar bile hastalık ilişkili kötü prognostik faktörlerden dolayı yoğun tedaviden fayda görmeyebilirler (26,30). Bu yaş grubundaki hastalar arasında yoğun tedaviye uygun olan hastanın belirlenmesi net kriterlere dayanmamaktadır, hastanın yaşı, komorbiditeleri, performans durumu ve tüm genetik bilgileri multidisipliner olarak değerlendirilmeli ve hasta özelinde karar verilmelidir.

2.7.1. Yoğun indüksiyon tedavisine uygun olan hastalarda tedavi

Yeni tanı konulmuş AML hastalarının 7+3 tedavisi olarak adlandırılan standart indüksiyon tedavisi 7 gün boyunca infüzyon şeklinde giden sitozin arabinozid (100-200 mg/m²) ve 3 gün intravenöz verilen antrasiklinden (Daunorubisin 60-90 mg/m² veya İdarubisin 12 mg/m²) oluşmaktadır (31). Daunorubisin ve idarubisin karşılaştırıldığı 29 randomize çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, idarubisin daha yüksek remisyon oranıyla ilişkilendirilmiş olsa da 5 yıllık sağ kalımları ve genel mortalite oranları benzer bulunmuştur (32). İndüksiyon tedavisinde alternatif rejim fludarabin, sitarabin ve idarubisin kemoterapilerinden oluşan FLAG-IDA protokolüdür. Hastaların median yaşı 49 olan AML15 çalışmasında, sitarabin daunorubisin ve etopositten oluşan ADE protokolü ve FLAG-IDA protokolü karşılaştırılmış olup FLAG-IDA ile daha iyi yanıt ve düşük relaps oranları elde edilmiştir (33). FLAG-IDA protokolü uygun hasta grubunda bu çalışma refere edilerek alternatif indüksiyon rejimi olarak rehberlerde yer almaktadır.

Midostaurin, yeni tanı FLT3 pozitif AML hastalarında indüksiyon ve konsolidasyon tedavisinin 8-21.günlerinde 2x50 mg dozunda kullanılan oral FLT3 inhibitörüdür (34). RATIFY çalışmasında midostaurin tedavisinin indüksiyon ve konsolidasyon tedavisine eklenmesi sağ kalım avantajı sağlamıştır (35).

Gemtuzumab Ozogamisin (GO), lösemik blastların yüzeyinde bulunan CD33'e bağlanarak etki gösteren monoklonal antikordur. GO, yeni tanı CD33 pozitif AML hastalarında onaylıdır ve indüksiyon tedavisinin 1, 4 ve 7. günlerinde; konsolidasyon

tedavisinin 1. gününde 3 mg/m² dozunda (maksimal doz 5 mg) uygulanmaktadır (13). Yapılan çalışmalar ve meta-analizlerde GO'nun standart indüksiyon kemoterapisine eklenmesinin relaps oranını azalttığı ve 5 yıllık sağ kalımda iyileşme sağladığı gösterilmiştir (36–38).

CPX-351, sitarabin ve daunorubisini 5:1 sabit molar oranda içeren lipozomal bir formülasyondur (34). Yaşlı hasta grubunda yapılan bir çalışmada standart 7+3 tedavisine göre sağ kalım avantajı sağlamış ve tedavi ilişkili AML'nin 1. Basamak tedavisinde alternatif rejim olarak onay almıştır (39). Ancak ülkemizde bu ajanın geri ödemesi henüz mevcut değildir.

İndüksiyon tedavisi sonrasında tam yanıt elde edilen hastalarda konsolidasyon tedavisi planlanmaktadır. Sıklıkla 3-4 siklus verilen yüksek doz sitarabin (3 g/m²) tercih edilmektedir. Orta doz sitarabin ve yüksek doz sitarabinin karşılaştırıldığı bir çalışmada remisyon, 5 yıllık genel sağ kalım ve 5 yıllık olaysız sağ kalım oranları benzer bulunmuştur. Yüksek doz sitarabin artmış grade 3-4 yan etki, hastane yatış süresi ve sitopeniden çıkma süresinde uzama ile ilişkilendirilmiştir (40). AML-15 çalışmasında da yüksek doz sitarabin ve orta doz sitarabin ile konsolidasyon sonrası relaps, relapsız sağ kalım ve genel sağ kalım oranları benzer bulunmuştur (33). Bu önemli 2 çalışmadan yola çıkarak ELN 2022 rehberi, yüksek doz yerine orta doz sitarabin (1-1,5 g/m²) ile konsolidasyon önermektedir. Bununla birlikte kötü sitogenetik riskli AML hastaları ve indüksiyon tedavisi sonrası yanıt değerlendirilmesinde minimal rezidüel hastalığı (MRD) pozitif olan hastalar ise allojenik kemik iliği transplantasyonu (allo-KİT) açısından değerlendirmeye alınmalıdır (13).

Oral azasitidin (AZA), yoğun indüksiyon terapi sonrası remisyon sağlanan ve allo-KİT uygun olmayan AML hastalarının idame tedavisinde kullanılabilmektedir (41). Ancak ülkemizde oral azasitidin tedavisinin geri ödemesi mevcut değildir.

2.7.2. Yoğun indüksiyon tedavisine uygun olmayan hastalarda tedavi

Hipometilleyici ajanlar (Azasitidin ve Desitabin) yoğun indüksiyon tedavisine uygun olmayan yeni tanı AML hastalarında uygun bir alternatiftir. Dört yüz seksen sekiz 65 yaş üstü hastanın katıldığı çok merkezli randomize bir çalışmada AZA, en iyi destekleyici bakım ve düşük doz sitarabin ile karşılaştırılmış ve AZA grubunda sağ kalımda istatistiksel olarak anlamlı uzama saptanmıştır (42). Benzer şekilde altmış beş yaş üstü AML hastalarında desitabin kullanımının da sonuçları olumlu olarak etkilediği gözlenmiştir (43). Ancak azasitidin ve desitabinin birebir karşılaştırılmalı randomize çalışması bulunmamaktadır fakat ikincil analizler benzer etkinlikte ve toksisite profilinde olduğunu göstermektedir.

Venetoklaks (VEN), 75 yaş ve üstü olup yoğun indüksiyon tedavisine uygun olmayan yeni tanı AML hastalarında hipometilleyici ajanlar (HMA) veya düşük doz sitarabin (LDAC) ile kombine kullanılabilen oral BCL-2 inhibitörüdür. VIALE-A çalışmasında 75 yaş ve üstü olan 431 AML hastası değerlendirilmiş ve tekli AZA koluyla karşılaştırıldığında VEN-AZA kolunda, daha yüksek TY oranı (%36,7'ye karşı %17,9) ve uzamış sağ kalım (14,7 aya karşı 9,6 ay) elde edilmiştir (4). Randomize çalışmalar olmamakla birlikte Desitabin + venetoklaks kombinasyonunun da VEN-AZA kadar etkili olduğu gösteren faz 1b/2 çalışmalar vardır (13).

Venetoklaksın sık yan etkileri arasında trombositopeni, nötropeni ve tümör lizis sendromu (TLS) yer almaktadır. TLS profilaksisi için hidrasyon sağlanmalı ve ürik asit düşürücü ilaçlar başlanmalıdır. TLS için yapılabilecek bir diğer önlem ise venetoklaksın beyaz küre sayısı 25000/ μ L'in altında başlanmasıdır (13).

ELN rehberi ciddi sitopeni yan etkisinden dolayı, 14-21.günlerde yanıt değerlendirmeyi, blast sayısı %5'in altındaysa sitopeninin düzelmesi için 14 güne kadar venetoklaksı ara verilmesini önermektedir. Uzamış sitopenilerde, grade 4 trombositopeni ve nötropenilerde venetoklaksın 14 veya 21 gün verilmesi bir diğer öneri olarak karşımıza çıkmaktadır. Venetoklaks, CYP3A inhibitörleri ile etkileşimi mevcuttur. Bu hastalarda doz azaltımı planlanmalıdır (13).

Hedgehog (Hh) sinyal yolağı, embriyogenez ve kök hücre gelişim sürecinde kritik bir öneme sahiptir. Aberan Hh yolak sinyalizasyonu, lösemik kök hücrelerinin gelişimi ve ekspansiyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Glasdegib, oral olarak kullanılan güçlü ve selektif Hedgehog inhibitörüdür ve LDAC ile kombinasyonunun sağ kalım avantajı sağladığı gösterilmiştir (44,45).

IDH1 ve 2 mutasyonları, izositrat dehidrogenaz enzimini indükleyerek bir onkometabolit olan 2-hidroksiglutaratın birikimine neden olur. 2-hidroksiglutarat DNA'da hipermetilasyona ve epigenetik düzensizliklere yol açarak AML patogeneğinde rol oynamaktadır (46). AZA ile kombinasyonu, yeni tanı IDH mutasyonu pozitif olan grupta genel sağ kalım, olaysız sağ kalım ve TY oranlarında iyileşme göstermiş (47) ve ivosidenib 75 yaş üstü yeni tanı AML hastalarında, azasitidin ile kombine kullanılmak üzere onay almıştır.

HMA'ların venetoklaks veya ivosidenible kombine tedavilerinde, erken yanıt oranlarının yüksek olması ve persistan sitopenileri önlemek için doz azaltma / geciktirme ihtiyacı sebebiyle 14-21. günlerde erken yanıt değerlendirmesi önerilmektedir. İkinci bir değerlendirme 3 kür sonrası yapılmalıdır. Tedavi sonrası yanıt değerlendirme kriterleri Tablo 7'de özetlenmiştir. Tedavi intoleransı olmadığı sürece, düşük yoğunluklu tedaviler progresyona kadar sürdürülmektedir.

2.7.3 Relaps/refrakter hastalarda tedavi

Relaps/refrakter (R/r) AML hastalarında yaş, alloKİT yapılıp yapılmadığı, ilk relapsa kadar geçen süre (<6-12 ay) ve başlangıç sitogenetik durumu sağ kalımı etkileyen prognostik faktörler arasında yer almaktadır (48,49). Üç bin on iki AML hastasının dahil edildiği bir çalışmada, hastaların %59,1'nin tam remisyona girdiği, remisyona giren hastaların medyan 7,2 ay süreyle takiplerinde %58,9'unun relaps yaptığı, relapsı takiben ortalama sağ kalımın 6 ay kadar olduğu gözlemlenmiştir. Bu çalışmanın da çok değişkenli analizlerinde yaş, sitogenetik durum, remisyon süresi ve alloKİT durumu sağ kalımı etkileyen prognostik faktörler olarak bulunmuştur (50).

R/r hastalar, yoğun kemoterapi ve alloKİT'e uygunluk açısından ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Tanıda saptanmayan ancak relaps sırasında hedeflenebilen mutasyonlar gelişebileceği için sitogenetik ve mutasyon analizleri her relapsta tekrar edilmelidir (51).

Tablo 7: Tedavi Yanıt Kriterleri

Tam Yanıt (TY)	Kemik iliği blast sayısı <%5 altında olmalı, periferik kanda blast olmamalı, ekstramedüller hastalık olmamalı, mutlak nötrofil sayısı $\geq 1000/\mu\text{L}$ ve trombosit sayısı $\geq 100000/\mu\text{L}$ olmalı
Tamamlanmamış Hematolojik Toparlanma ile Birlikte Tam Yanıt (TYi)	Kemik iliği blast sayısı <%5 altında olmalı, periferik kanda blast olmamalı, ekstramedüller hastalık olmamalı, mutlak nötrofil sayısı $\leq 1000/\mu\text{L}$ ve trombosit sayısı $\leq 100000/\mu\text{L}$ olmalı
Parsiyel Yanıt (PY)	Tam yanıtta tüm hematolojik ölçütler dahil olmak üzere kemik iliği blast sayısının %5-25 olması veya başlangıca göre en az %50 azalması
Minimal Kalıntı Hastalısız TY	Tedavi öncesi çalışılmış olan genetik belirtecin PCR veya akış sitometri ile negatifliğine eşlik eden tam yanıt
Primer Refrakter Hastalık	2 kür indüksiyon tedavisi sonrası tam yanıt elde edilememesi veya düşük yoğunluklu tedavilerde 6 ay sonrasında tam yanıt elde edilememesi
Relaps Hastalık	Tam yanıt sonrası kemik iliği blast sayısının %5 üzerine çıkması veya 2 hafta arayla bakılan periferik yaymada blastların yeniden görülmesi veya ekstramedüller hastalık gelişmesi

Hasta fit ve transplantasyona uygun olarak değerlendirilirse, kurtarma kemoterapileri ile remisyon sağlanıp alloKİT hazırlıklarına başlanmalıdır. Kurtarma kemoterapisi için kullanılabilecek bazı tedavi seçenekleri aşağıda sıralanmıştır:

- FLAG-IDA
- MEC (Mitoksantron, Etoposid, Sitarabin)
- CLAG (Kladribin, Sitarabin) ± İdarubisin
- Klofarabin ± Sitarabin ± İdarubisin

Bu rejimler ile remisyon oranı %29-66 arasında değişkenlik göstermektedir (51). Kurtarma kemoterapileri ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir (52). Remisyon sürelerinin uzun olmayacağı akılda tutulmalı ve uygun hastalar en kısa sürede alloKİT'e hazırlanmalıdır.

Transplanta uygun olmayan hastalarda düşük yoğunluklu tedaviler (tek başına HMA, tek başına LDAC veya Venetoklaksın bu iki rejimden biriyle kombinasyonu) verilebilmektedir. İlk basamakta venetoklaks bazlı rejimlerle tedavi edilmiş ve bu rejimler altında R/r olan hastalar klinik çalışmalara veya hedeflenebilir mutasyon varlığının tespit edilmesi durumunda hedeflenebilir tedavilere yönlendirilmelidir. Venetoklaks naif olan R/r AML hastalarında ise 2. ve 3. basamak tedavilerde venetoklakslı kombinasyon rejimleri kullanılabilir (51,53).

Gilteritinib, FLT3 pozitif R/r AML tedavisinde onaylı ikinci kuşak FLT3 inhibitörüdür. ADMIRAL çalışmasında FLT3 pozitif R/r hastalar 2:1 oranda Gilteritinib ve standart kurtarma kemoterapileri (FLAG-IDA, MEC, AZA, LDAC) alacak şekilde randomize edilmiş ve Gilteritinib kolunda artmış yanıt oranları (TY veya TYi %34'e karşı %15) ve uzamış sağ kalım (9,3 aya karşı 5,6 ay) oranları tesbit edilmiştir (54). Gilteritinib daha önce tirozin kinaz inhibitörü almış olan hastalarda da oldukça etkindir (55).

2.7.4 Özel durumların yönetimi ve destek tedavisi

Hastalığın kendisine veya kemoterapilerin etkisine bağı olarak sitopeniler gelişebilir. Ayaktan da takip edilebilen bu hastalar transfüzyon ihtiyaçları açısından ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Trombosit değeri 10.000/μl üzerinde tutacak şekilde trombosit replasmanı yapılması önerilir. Kanama, ateş, enfeksiyon, ciddi mukozit durumlarında bu eşik değeri yükseltilebilir. Hemogloblin eşik değeri ise hasta özelinde karar verilmeli ancak hemogloblin değeri < 7 g/dl olan grupta ön planda transfüzyon düşünölmelidir (13).

Hiperlökositoz tablosuyla başvuran hastalarda lökosit sayısını düşürmek için hidroksiüre sıklıkla kullanılmaktadır. Lökoferrez, yüksek lökosit değelerine bağı hiperviskosite bulgularının varlığında tercih edilebilir (56,57). TLS, DİC ve diferansiyasyon sendromu tedavi öncesinde veya sırasında ortaya çıkabilen ve acil tedavi gerektiren diğler metabolik durumlardır (58).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda 2012-2022 yılları arasında AML tanısı almış tüm hastaların arşiv kayıtları tarandı ve 65 yaş üstü olan 100 hasta tespit edildi. Otuz bir hasta eksik veri ve yetersiz takip süresi sebebiyle değerlendirilmeden çıkarıldı.

Hastaların demografik bilgileri, komorbiditeleri, ECOG performans skorları, AML'nin primer veya sekonder oluşu, subtipi, tanı anındaki laboratuvar değerleri (lökosit ve trombosit sayıları, hemoglobin, hematokrit, kreatinin, kreatinin klirensi, LDH değerleri), tanı anındaki kemik iliği biyopsi bulguları ve sitogenetik profili, aldığı tedaviler ve yan etkileri, tedavilere yanıt durumu ve sonraki tedavi süreçleri retrospektif olarak incelendi. Hastaların komorbiditeleri Charlson Komorbidite İndeksi kullanılarak değerlendirildi. Kreatinin klirensi ise Kronik Böbrek Yetmezliği Epidemiyoloji İşbirliği (CKD-EPI) formülü ile hesaplandı. Hastalar ELN risk sınıflamasına göre risk gruplarına ayrıldı (Tablo 5).

Dahil edilen hastalar aldıkları kemoterapiye göre yoğun kemoterapi alanlar ve yoğun kemoterapi almayanlar olarak iki gruba ayrıldı. 7+3 ardından yüksek-orta doz sitarabin ile konsolidasyon ve FLAG-IDA kemoterapileri alanlar yoğun kemoterapi alan grup olarak değerlendirilirken HMA (Azasitidin veya Desitabin) ± Venetoklaks alan hastalar yoğun kemoterapi almayan gruba alındı.

3.2 Tanımlar

Primer AML: Altta yatan hematolojik malignite veya sitotoksik terapi öyküsü olmaksızın ortaya çıkan AML'dir.

Sekonder AML: Altta yatan hematolojik malignitenin (MDS, MPN, KML gibi) transformasyonu veya önceki sitotoksik terapi öyküsü sonrasında ortaya çıkan AML'dir.

Tam Yanıt (TY): Kemik iliği blast sayısı %5'in altında olmalı, periferik kanda blast olmamalı, ekstramedüller hastalık olmamalı, mutlak nötrofil sayısı $\geq 1000/\mu\text{L}$ ve trombosit sayısı $\geq 100000/\mu\text{L}$ olmalı

Tamamlanmamış Hematolojik Toparlanma ile Birlikte Tam Yanıt (TYi): Mutlak nötrofil sayısı $\leq 1000/\mu\text{L}$ veya trombosit sayısı $\leq 100000/\mu\text{L}$ olması dışında tam yanıt kriterlerini karşılaması

Parsiyel Yanıt (PY): Tam yanıtta tüm hematolojik ölçütler dahil olmak üzere kemik iliği blast sayısının %5-25 olması veya başlangıca göre en az %50 azalması

Refrakter: 2 kür indüksiyon tedavisi sonrası tam yanıt elde edilememesi veya düşük yoğunluklu tedavilerde 6 ay sonrasında tam yanıt elde edilememesi

Relaps: Tam yanıt sonrası kemik iliği blast sayısının %5 üzerine çıkması veya 2 hafta arayla bakılan periferik yaymada blastların yeniden görülmesi veya ekstramedüller hastalık gelişmesi

Genel Sağkalım (OS): Tedavi başlangıç tarihinden ölüm tarihine, sağ olan hasta grubunda ise son poliklinik kontrol tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı.

Progresyonsuz Sağkalım (PFS): Tedavi başlangıç tarihinden progresyon veya ölüm veya progrese olmayanlarda son poliklinik kontrol tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı.

3.3 Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

Dahil Olma Kriterleri:

- 1- Tanı anında 65 yaş üstü olmak

- 2- Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında en az 1 ay süreyle takip ve tedavi edilmiş olmak
- 3- DSÖ 2022 kriterlerine göre AML tanı kriterlerini karşılamak

Dışlama Kriterleri:

- 1- Tanı anında 65 yaş altı olmak
- 2- Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim 1 aydan kısa süreyle takip ve tedavi verilerinin olması
- 3- DSÖ 2022 kriterlerine göre AML tanısını karşılamamak

3.4 Etik Kurul Onayı

Bu tez çalışması Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş olup 07.04.2023 tarih ve 09.2023.495 protokol numarası ile onaylanmıştır.

3.5 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler Statistical Pacage for the Social Science for Windows software version 25 (SPSS inc; Chicago, USA) kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde kategorik değişkenler için sayı ve yüzde (%) belirtildi. Normal dağılım gösteren (parametrik) sürekli değişkenler için ortalama (mean) ve standart sapma (SD); normal dağılım göstermeyen (non-parametrik) sürekli değişkenler için ise ortanca (median) ve dağılım aralığı belirtildi.

Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Pearson Ki-Kare testi ve Fischer Exact testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi kullanılarak belirlendi. Normal dağılıma uyan (parametrik) sürekli değişkenler iki bağımsız grup arasında Student T testi; normal dağılıma uymayanlar (non-parametrik) ise Mann-Whitney U testi kullanılarak

karşılaştırıldı. Normal dağılıma uyan (parametrik) sürekli değişkenler bağımlı gruplar arasında Paired T testi; normal dağılıma uymayanlar (non-parametrik) ise Wilcoxon testi kullanılarak karşılaştırıldı. Sağ kalım analizleri Kaplan-Meier eğrisi kullanılarak yapıldı ve gruplar arası sağ kalım sürelerini karşılaştırmak için log-rank testi (Mantel Cox) kullanıldı. P değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1 Hastaların Tanı Anındaki Özellikleri

Altmış beş yaş ve üstü olup AML tanısı ile Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavi almış toplam 69 hasta çalışmamıza dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $72,21 \pm 5,44$ ve medyan yaşları 71 (aralık, 65-88) idi. Hastaların 31'i (%44,9) kadın ve 38'i (%55,1) erkek idi (Tablo 9). Sırasıyla primer ve sekonder AML tanısı ile takipli hastaların sayısının 52 (%75,4) ve 17 (%24,6) olduğu görüldü. Sekonder AML tanısı alan hastaların primer tanıları tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8: Sekonder AML tanısı ile takipli hastaların altta yatan tanıları (n = 17)

Primer Tanı	Hasta Sayısı (%)
Miyeloproliferatif hastalık	4 (% 23,5)
Polisitemia vera	1 (%5,9)
Esansiyel trombositemi	2 (%11,7)
Primer miyelofibroz	1 (%5,9)
Kronik miyelomonositik lösemi	3 (%17,6)
Miyelodisplastik sendrom	10 (%58,9)

Hastalar ECOG performans statüsü ve CCI açısından değerlendirildiğinde, 51 (%73,9) hastanın ECOG performans statüsü 0 ve 1 iken 18 (%26,1) hasta 2 ve üzeri ECOG performansına sahip idi. Hastaların ortalama ECOG performans değeri ise 1 (aralık, 0-3) idi. En sık CCI komorbiditeleri arasında hipertansiyon (32 hasta, %46,4), diyabet (21 hasta, %30,4), koroner arter hastalığı (14 hasta, %20,2), kronik pulmoner hastalık (9 hasta, %13), kronik böbrek hastalığı (5 hasta, %7,2), solid tümör (5 hasta, %7,2) bağ doku hastalığı (4 hasta, %5,8) yer alırken birer hastada ise kronik kalp yetmezliği, serebrovasküler olay, kronik karaciğer hastalığı ve peptik ülser mevcuttu. Ortanca CCI indeksi 6 (aralık 4-9) olarak hesaplandı. CCI değeri 6 ve üzeri olan toplam 35 (%50,7) hasta vardı. Otuz iki (%46,3) hastada vücut kitle indeksi

hesaplanabildi. Ortanca değ er 25 (aralık 18-34) idi. Hastaların sırasıyla % 45,9, %25,0 ve % 29,1'i normal, kilolu ve obez olarak sınıflandırıldı.

Tablo 9: Hastaların Demografik Özellikleri

Değişkenler	n	%
Yaş		
Mean ± SD	72,21±5,44	
Ortanca (Aralık)	71 (65-88)	
Cinsiyet		
Kadın	31	44,9
Erkek	38	55,1
AML Alt Tipi		
Primer AML	52	75,4
Sekonder AML	17	24,6
Tanı anında ECOG		
Ortanca (Aralık)	1 (0-3)	
0	23	33,3
1	28	40,6
2	12	17,4
3	6	8,7
Tanı anında ECOG		
2 ve üstü	18	26,1
2 altı	51	73,9

Hastaların tanı anındaki laboratuvar değ erleri incelendiğinde ortanca l okosit, hemoglobin, hematokrit ve trombosit değ erleri sırasıyla 7000 (aralık, 500- 293000) / L, 7,4 (aralık, 4,1-11,8) gr/dl, %24 (aralık, 12-34) ve 53000 (aralık, 5000-760000) / L idi. Otuz bir hastanın (%46,3) başvuru sırasında l okositozu mevcuttu ve 14 (%20,3) hastada ise 50.000/ L'nin  zerinde l okositoz (ortanca 95000, aralık 53900-

293000) tespit edildi. Lökosit sayısı > 50000/ µL olan hasta grubunda sadece 4 (%5,8) hastada hiperviskosite bulgularının olduğu dikkat çekti ve bir hastaya lökoferez yapıldı. Yirmi yedi (%39,1) hasta ise başvuru anında lökopenikti ve lökopenik olan hasta grubunun ortalanca lökosit değeri 1700 (aralık, 500-3200) / µL idi. Yirmi dokuz (%42) hastada tanı anında transfüzyon ihtiyacı mevcuttu. Bu hasta grubunun ortalanca hemoglobin düzeyi 6,3 gr/dl (aralık; 5-8,3) idi. Biyokimyasal parametreler açısından laktat dehidrogenaz (LDH) ortalanca değeri 384 (aralık, 134- 2632) IU/L idi ve 52 hastada (%75,4) LDH değeri yüksek bulundu. Hastalara ait laboratuvar değerleri Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10: Hastaların Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar Parametreleri	
Hemoglobin (gr/dl) Ortanca (aralık) Ortalama (±SD)	7,4 (aralık, 4,1- 11,8) 8,34 ± 2,36
Hematokrit (%) Ortanca (aralık) Ortalama (±SD)	24 (aralık, 12-34) 24,90 ± 5,79
Lökosit (µL) Ortanca (aralık) Ortalama (±SD) ≥ 50.000 (n, %) <50.000 (n, %)	7000 (aralık, 500-293000) 32198,50 ± 53883,14 14 (%20,3) 55 (%79,7)
Trombosit (µL) Ortanca (aralık) Ortalama (±SD)	53000 (aralık, 5000- 760000) 95179,10±121266,91
LDH (IU/L) Ortanca (aralık) Ortalama (±SD) Yüksek (n, %)	384 (aralık, 134-2632) 503,56 ± 425,54 52 (%75,4)
Kreatinin klirensi (ml/dk) Ortanca (aralık) Ortalama (±SD) ≤ 30 (n, %) 30-50 (n, %) ≥50 (n, %)	81 (18-108) 72,91 ± 23,79 5 (%7,2) 8 (%11,6) 56 (% 81,2)
Periferik yaymada blast sayısı (%) Ortanca (aralık)	24 (0- 92)
Kemik iliğindeki blast sayısı (%) Ortanca (aralık)	35 (20-98)

Elli iki hastada (%75,4) ELN kriterlerine göre risk sınıflaması yapılabildi. Bu verilere göre 38 hasta (%73,1) orta risk grubunda iken 12 hasta (%23,1) kötü risk grubunda idi. Hastaların genetik verileri Tablo 11’de özetlenmiştir.

Tablo 11: Hastaların Tanı Anındaki Genetik Özellikleri ve Risk Sınıflaması

	N	%
ELN sitogentik sınıflama		
İyi risk grubu	2	3,8
Orta risk grubu	38	73,1
Kötü risk grubu	12	23,1
t(8,21)		
Negatif	52	75,4
Pozitif	0	-
Bilinmiyor	17	24,6
inv16		
Negatif	51	73,9
Pozitif	1	1,4
Bilinmiyor	17	24,6
FLT3		
Negatif	49	71,0
Pozitif	4	5,8
Bilinmiyor	16	23,2
NPM		
Negatif	51	73,9
Pozitif	2	2,9
Bilinmiyor	16	23,2
Kompleks Karyotip		
Negatif	48	69,6
Pozitif	4	5,8
Bilinmiyor	17	24,6

4.2 Hastaların Tedavi Verileri ve Tedavi Yanıtları Sağkalım Analizleri:

Hastaların birinci basamak aldıkları tedavilere bakıldığında, 15 (%21,8) hastanın birinci basamak tedavi olarak 3+7 kemoterapisi aldığı görüldü. 3+7 tedavisi sonrası hipometile edici ajan (HMA) ile konsolidasyon tedavisi alan bir hasta dışında 14 hastanın (%20,2) ortalama 1 (0-3) kür yüksek doz sitarabin ile konsolidasyon aldığı gözlemlendi. HMA bazlı tedaviler ise 47 (%68,1) hastaya uygulandı. Bu hastalar incelendiğinde, üç (%4,3) hastanın desitabin, 40 hastanın (%58) azasitidin monoterapisi ve üç (%4,3) hastanın ise venetoklaks azasitidin kombinasyon tedavisi aldığı gözlemlendi. FLT-3 pozitif olan bir hastada ise birinci basamak tedavi olarak midastourin azasitidin kombinasyon tedavisi verildi. Hastaların, HMA monoterapisini ortalama 4 (aralık, 1-20) kür aldığı görüldü. Azasitidin venetoklaks kombinasyon tedavisi hastalara ortalama 6 (aralık, 2-13) kür olarak verilebildi, midastourin azasitidin ise 3 kür uygulanabildi. Tedavi kesilme nedenleri değerlendirildiğinde 19 hastada (%27,5) exitus, 25 hastada (%36,2) tedavi altında progresyon ve 5 hastada ise yan etki nedeni ile tedavinin kesilmesi gerekti. Yan etki nedeniyle tedavi kesilen grupta en sık yan etkiler uzamış sitopeniler idi. Üç hastada ise tedavi hastanın tedaviyi reddetmesi nedeniyle devam edilemedi.

Yedi hastada (%10,2) tedavi başlanamadığı ve 20 (%29) hastada ise yanıt değerlendirilmesi yapılamadan hastalar kaybedildiği için tedaviye yanıt değerlendirilmesi toplam 42 (%60,8) hastada yapılabildi. TY ve TYi elde edilen hasta sayısı 20 (%47,6), PY elde edilen hasta sayısı ise 13 (%31) idi. Dokuz (%21,4) hasta ise tedaviye refrakter olarak kabul edildi.

Hastaların ortalama takip süresi 11,44±13,16 aydı. En az PR elde edilen 33 hastanın 21'inde (%63,6) ise progresyon izlendi.

Hastaların sağkalım verileri incelendiğinde, ortalama genel sağkalım 7,8 (1,0-88,5) ay ve progresyonsuz sağkalım 6,7 (1,0 -88,5) aydı. Hastaların bir yıllık sağ kalımı %29 (%95 GA: %20-%41,9); iki yıllık sağ kalımının ise %9,2 (%95 GA:%4,3-%19,5) olduğu görüldü. Progresyonsuz sağ kalım verileri incelendiğinde; bir yıllık

progresyonsuz sağ kalımı %20,3 (%95 GA: %12,7-%32,4) iki yıllık progresyonsuz sağ kalımının ise %4,7 (%95 GA:%1,6-%14,0) idi.

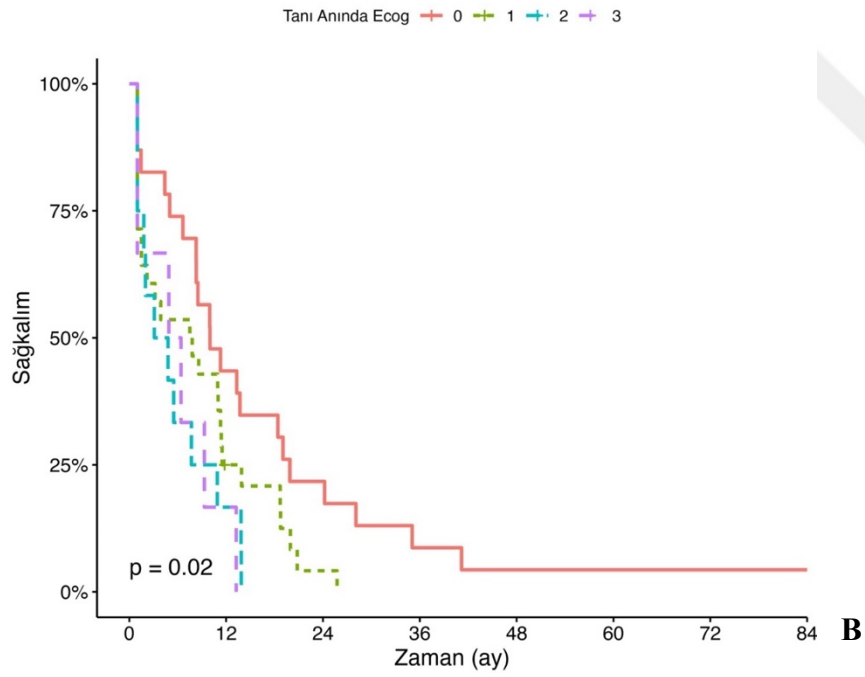
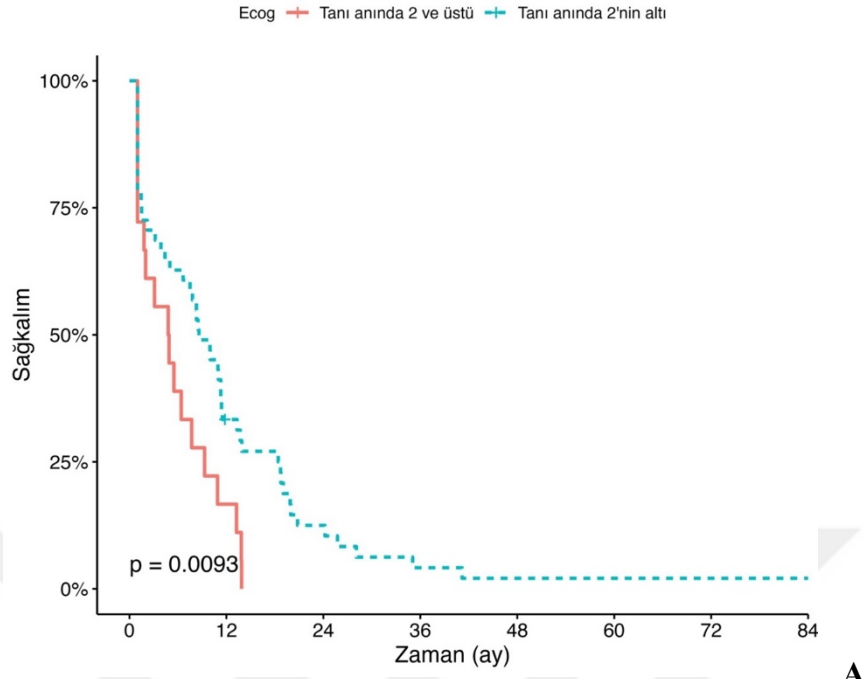
Yaş, cinsiyet, CCI, yüksek lökosit değeri ile başvuru, tanı anında lökopeni ve nötropeni varlığı, tanı anındaki LDH değerinin yüksek olması, kreatinin klirensi, BMI değerleri ile genel sağ kalım verileri incelendiği veriler Tablo 12’de özetlendi.

Hastaların ECOG performans durumu açısından gruplar arasında sağ kalım analizi yapıldığında; tanı anında ECOG “0” olanların ortalama sağ kalım süresinin 10 ay (%95 GA: 8,29-19,9), ECOG “1” olanların ortalama sağ kalım süresinin 7,65 ay (%95 GA: 1,5-11,5), ECOG “2” olanların ortalama sağ kalım süresinin 3,95 ay (%95 GA: 1,8-NA), ECOG “3” olanların ortalama sağ kalım süresinin 5,66 ay (%95 GA: 1,0-NA) olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüştür (p=0,020). Tanı anında ECOG değeri 2 ve üzeri olan hastaların ortalama sağ kalım süresi 4,85 ay (%95 GA:1,80-10,9) iken ECOG değeri 2’nin altında olan hastaların ise ortalama sağ kalım süresi 8,60 ay idi (p=0,009) (Tablo 12 ve Şekil 1)

Tablo 12: Gruplara Göre Genel Sağ Kalım Verileri

Değişken	Medyan OS (ay)	P değeri
Cinsiyet Kadın Erkek	7,79 (%95 GA: 4,9-13,8) 6,89 (%95 GA: 2-11,3)	0,093
Yaş > 70 65- 70	8,55 (%95 GA: 4,8-13,3) 7,5 (%95 GA: 3,1-11)	0,58
AML Alt Tipi Primer AML Sekonder AML	6,53 (%95 GA: 3,19-11) 8,3 (%95 GA: 7,5-28,1)	0,63
ECOG 0 1 2 3	10,0 (%95 GA: 8,29-19,9) 7,65 (%95 GA: 1,5-11,5) 3,95 (%95 GA: 1,8-NA) 5,66 (%95 GA: 1,0-NA)	0,02
Tanı Anında ECOG 2 ve üzeri 2’nin altı	4,85 (%95 GA: 1,80-10,9) 8,6 (%95 GA: 6,64-11,5)	0,009

Tanı Anında CCI 5 ve altında 6 ve üstünde	7,75 (%95 GA: 3,9-11) 8,60 (%95 GA: 4,8-13,3)	0,71
Tanı Anında Blast Sayısı 50 ve altında 50 üstünde	9,3 (%95 GA: 7,7-13,3) 4,15 (%95 GA: 1-11,3)	1,0
Tanı Anında Periferik Yaymada Blast Sayısı 15 ve altında 15 üstünde	8,3 (%95 GA: 6,4-11,5) 5,25 (%95 GA: 3,1-11,3)	0,72
Tanı Anında Lökositöz Var Yok	3,9 (%95 GA: 1,5-10,0) 10,1 (%95 GA: 5,5-13,3)	0,46
Lökosit Sayısı ≥ 50.000 µL <50.000 µL	7,36 (%95 GA: 1-35,1) 7,79 (%95 GA: 4,9-11,3)	0,99
Lökopeni Var Yok	11,3 (%95 GA: 8,5-18,7) 4,15 (%95 GA: 1,5-8,6)	0,13
Tanı Anında LDH Değeri Normal Artmış	11,0 (%95 GA: 7,5-18,7) 6,53 (%95 GA: 3,1-10)	0,16
Kreatinin Klirensi <30 ml/dk 30-50 ml/dk >50 ml/dk	1,8 (%95 GA: 1-NA) 6,8 (%95 GA: 4,8-NA) 8,29 (%95 GA: 4,9-11,3)	0,24
BMI Normal Kilolu Obez	9,96 (%95 GA: 8,3-24,2) 15,0 (%95 GA: 4,8-NA) 10,0 (%95 GA: 7,5-NA)	0,37
ELN Sitogenetik Sınıflaması İyi Risk Orta Risk Kötü Risk	5,49 (%95 GA: 3,19-NA) 9,98 (%95 GA: 6,64-18,4) 8,15 (%95 GA: 4,9-NA)	0,14
Tedavi Başlangıcında Transfüzyon Bağımlılığı Var Yok	7,5 (%95 GA: 2,20-11,3) 8,5 (%95 GA: 4,80-11,5)	0,46



Şekil 1: Hastaların Tanı Anındaki ECOG'larına Göre Genel Sağ Kalım Analizi. A) ECOG ≥ 2 ve <2 olmasına göre Genel Sağ kalım Analizi; B) ECOG 0,1,2,3'e göre Genel Sağ kalım Analizi.

Hasta grupları açısından bakıldığında, yaş, cinsiyet, CCI, yüksek lökosit değeri ile başvuru, tanı anında lökopeni ve nötropeni varlığı, tanı anındaki LDH değerinin yüksek olması, kreatinin klirensi, BMI değerlendirildi. Katılımcıların gruplara göre progresyonsuz sağ kalım verileri Tablo 13’te özetlenmiştir.

Tablo 13: Gruplara Göre Progresyonsuz Sağ Kalım Verileri

Değişken	Medyan PFS (ay)	P değeri
Cinsiyet		
Kadın	6,9 (%95 GA: 3,9-11,2)	0,41
Erkek	5,25 (%95 GA: 2-10,9)	
Yaş		
> 70	7,2 (%95 GA: 3,9-11,3)	0,74
65- 70	5,1 (%95 GA: 3,0-9,8)	
AML Alt Tipi		
Primer AML	5,65 (%95 GA: 3,0-10,9)	0,76
Sekonder AML	7,5 (%95 GA: 3,8-11,4)	
ECOG		
0	8,5 (%95 GA: 5,0-16,6)	0,12
1	6,8 (%95 GA: 1,5-11,3)	
2	3,95 (%95 GA: 1,8-NA)	
3	5,95 (%95 GA: 1,0-NA)	
Tanı Anında ECOG		
2 ve üzeri	4,85 (%95 GA: 1,80-10,9)	0,052
2’nin altı	7,5 (%95 GA: 4,4-10,9)	
Tanı Anında CCI		
5 ve altında	5,9 (%95 GA: 3,0-8,3)	0,35
6 ve üstünde	8,6 (%95 GA: 4,8-11,5)	
Tanı Anında Blast Sayısı		
50 ve altında	7,8 (%95 GA: 5,8-11,0)	0,68
50 üstünde	2,95 (%95 GA: 1-9,8)	
Tanı Anında Periferik Yayımda Blast Sayısı		
15 ve altında	8,3 (%95 GA: 4,9-11,3)	0,58
15 üstünde	4,9 (%95 GA: 1,6-8,5)	
Tanı Anında Lökositoz		
Var	3,9 (%95 GA: 1,5-8,6)	0,37
Yok	8,1 (%95 GA: 4,8-11,3)	
Lökosit Sayısı		
≥ 50.000 µL	6,8 (%95 GA: 1-21,7)	0,99
<50.000 µL	6,7 (%95 GA: 4,4-10,9)	
Lökopeni		
Var	11 (%95 GA: 7,7-12,2)	0,028
Yok	3,5 (%95 GA: 1,5-6,9)	

Tanı Anında LDH Değeri		
Normal	10,9 (%95 GA: 4,9-18,7)	0,06
Artmış	5,3 (%95 GA: 2,0-8,6)	
Kreatinin Klirensi		
<30 ml/dk	1,8 (%95 GA: 1-NA)	0,44
30-50 ml/dk	6,8 (%95 GA: 4,8-NA)	
>50 ml/dk	7,0 (%95 GA: 3,9-10,9)	
BMI		
Normal	8,3 (%95 GA: 5,5-11,5)	0,90
Kilolu	9,35 (%95 GA: 4,8-NA)	
Obez	9,8 (%95 GA: 6,9-NA)	
ELN Sitogenetik Sınıflaması		
İyi Risk	4,95 (%95 GA: 3,0-NA)	0,28
Orta Risk	7,90 (%95 GA: 5,1-11,4)	
Kötü Risk	7,75 (%95 GA: 4,9-NA)	
Tedavi Başlangıcında Transfüzyon Bağımlılığı		
Var	5,8 (%95 GA: 2,2-10,9)	0,47
Yok	7,1 (%95 GA: 3,9-10,9)	

Tanı anında ECOG performans durumu 2'nin üstünde olan hastalarda OS'nin istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük olmasına rağmen bu grupta PFS değerleri ECOG performans durumu 2'nin altında olan gruba göre daha düşük olması istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p = 0,052$). PFS açısından, LDH'ı normal olan hasta grubunda, ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 10,9 ay (%95 GA: 4,9-18,7) iken LDH'ı yüksek olanların ortalama progresyonsuz sağkalım süresinin 5,3 ay (%95 GA: 2,0-8,6) olarak daha düşük olduğu gözlenmiştir ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı farklılığa ulaşmamıştır ($p=0,060$).

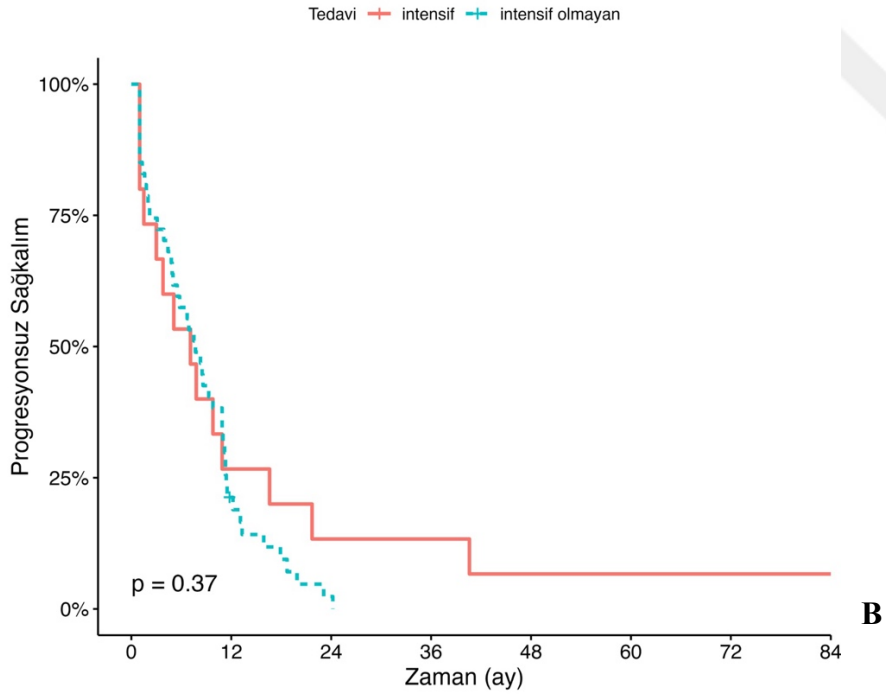
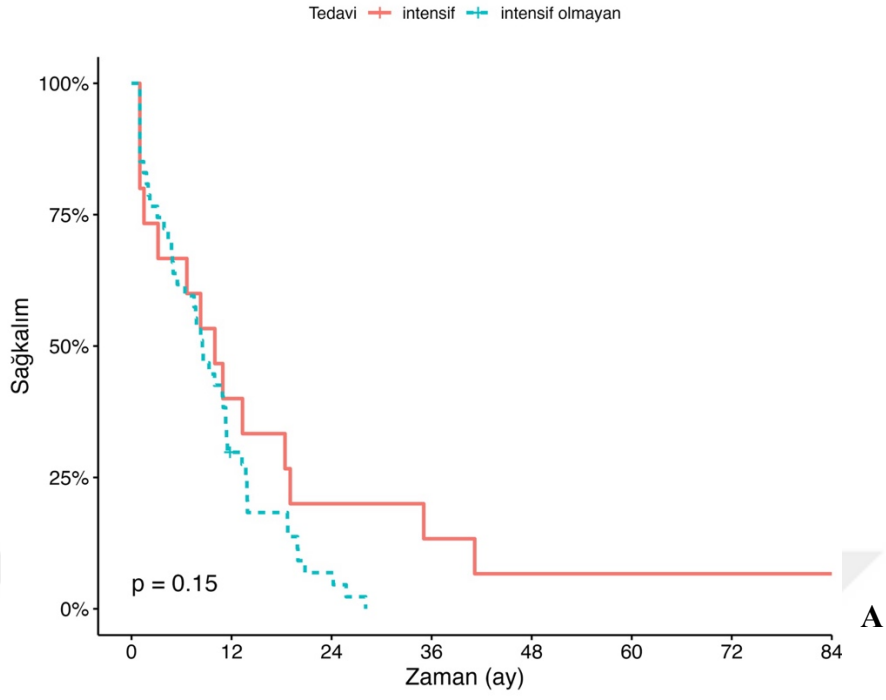
Hastalar yoğun (intensif) kemoterapi ve yoğun olmayan (intensif olmayan) kemoterapi alan hastalar olmak üzere aldıkları tedavilere göre iki ayrı gruba ayrıldı. İntensif tedavi alanlar ile almayan gruplar incelendiğinde; 70 yaş üstü hastalarda daha çok intensif olmayan tedavilerin tercih edildiği gözlemlendi ($p=0,005$). Benzer şekilde, CCI 6 ve üstü olan katılımcıların daha çok intensif olmayan protokoller ile tedavi edildiği belirlendi ($p<0,001$). Tanı anında kemik iliği blast sayısı yüksek olan grupta ise intensif kemoterapi protokollerinin daha çok tercih edildiği tespit edildi ($p=0,011$). Tablo 14'te iki grup arasındaki farklar özetlenmiştir.

Tablo 14: İntensif Tedavi Alan ve Almayan Grupların Karşılaştırılması

Özellik	İntensif Tedavi Alanlar (n=15)	İntensif Tedavi Almayanlar (n=47)	p
	Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)	
Cinsiyet			
Kadın	9 (34,6 %)	17 (65,4 %)	0,184
Erkek	6 (16,7%)	30 (83,3 %)	
Yaş			
65-70	12 (42,9 %)	16 (57,1 %)	0,005
>70	3 (8,8 %)	31 (91,2 %)	
AML Alt Tipi			
Primer AML	12 (26,1 %)	34 (73,9 %)	0,739
Sekonder AML	3 (18,8 %)	13 (76,5 %)	
Tanı Anında ECOG			
2 ve üzeri	1 (7,1 %)	13 (92,9 %)	0,155
2'nin altı	14 (29,2 %)	34 (70,8 %)	
Tanı Anında CCI			
5 ve altında	14 (45,2 %)	17 (54,8 %)	<0,001
6 ve üstünde	1 (3,2 %)	30 (96,8 %)	
Tanı Anında Kemik İliği Blast Sayısı			
50 ve altında	4 (11,1 %)	32 (88,9 %)	0,011
50 üstünde	11 (42,3 %)	15 (57,7 %)	
Tanı Anında Periferik Yayımda Blast Sayısı			
15 ve altında	2 (7,1 %)	26 (92,9 %)	0,037
15 üstünde	9 (33,3 %)	18 (66,7 %)	
Tanı Anında Lökositoz			
Var	11 (44,0 %)	14 (56,0 %)	0,004
Yok	3 (8,5 %)	32 (91,5 %)	
Lökosit Sayısı			
≥ 50.000 µL	4 (40,0 %)	6 (60,0 %)	0,237
<50.000 µL	11 (21,2 %)	41 (78,8 %)	
Lökopeni			
Var	3 (11,1 %)	24 (88,9 %)	0,070
Yok	12 (34,3 %)	23 (65,7 %)	
Başlangıçta transfüzyon ihtiyacı			
Var	7 (46,7%)	8 (53,3 %)	0,030
Yok	7 (15,6 %)	38 (84,4 %)	
Tanı Anında LDH Değeri			
Normal	3 (17,6 %)	14 (82,4 %)	0,528
Artmış	12 (26,7 %)	33 (73,3%)	

Kreatinin Klirensi			
<30 ml/dk	0 (0,00 %)	4 (100 %)	0,713
30-50 ml/dk	2 (28,6 %)	5 (71,4 %)	
>50 ml/dk	13 (25,5 %)	38 (74,5 %)	
BMI			
Normal	3 (20,0 %)	12 (80,0 %)	0,844
Kilolu	2 (28,6 %)	5 (71,4 %)	
Obez	1 (11,1 %)	8 (88,9 %)	
ELN Sitogenetik Sınıflaması			
İyi Risk	1 (%50,0)	1 (%50,0)	0,408
Orta Risk	11 (28,9 %)	27 (71,1 %)	
Kötü Risk	2 (16,7 %)	10 (83,3 %)	
Tedavi Başlangıcında Transfüzyon Bağımlılığı			
Var	6 (24,0 %)	19(76,0 %)	0,222
Yok	7 (20,6 %)	27 (79,4 %)	

İntensif tedavi alan ve almayan grupta sağ kalım verileri incelendiğinde genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım açısından iki grup arasında istatistiksel fark tespit edilmedi (Şekil 2). İntensif tedavi alanların ve almayanların ortanca sağkalım süresinin sırasıyla 10 ay (%95 GA: 3,19-35,1) ve 8,5 ay (%95 GA: 5,5-11,4) olduğu (p=0,150) görüldü. İntensif tedavi almayan grupta genel sağ kalım daha kısa iken bu süre istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. İntensif tedavi alanların ortanca progresyonsuz sağkalım süresi 7,1 ay (%95 GA: 3-21,7) iken bu süre intensif olmayan tedavi alanlarda 7,7 ay (%95 GA: 5-11) olarak hesaplandı ve aralarında istatistiksel bir fark tespit edilmedi (p=0,370).



Şekil 2: İntensif Tedavi Alanların ve Almayanların Sağ Kalım Analizi. A) Genel Sağ kalım Analizi; B) Progresyonsuz Sağ kalım Analizi.

5. TARTIŞMA

AML ileri yaş hastalığıdır. Bu hastalarda tedavi seçiminde, sadece yaş bir kriter olarak alınmamakta; komorbiditeleri, performans skorları, sitogenetik ve moleküler özellikleri, başlangıçtaki laboratuvar bulguları (lökoz gibi) birlikte değerlendirilmektedir. Bu noktada, tedavi ilişkili morbidite ve mortaliteyi öngörmek ve yetersiz tedavi ile arasındaki dengeyi kurmak önemlidir. Biz de bu çalışmamızda, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen 65 yaş üstü AML hastalarında verilen tedavi modalitelerinin prognoz ve sağ kalım üzerine etkisini incelemeyi amaçladık.

İleri yaş hastalığı olan AML'nin tanı anındaki yaş ortalaması 68'dir (6). Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması $72,21 \pm 5,44$ olup medyan 71'dir. Erkek kadın oranı açısından bakıldığında sırasıyla %55,1'e karşı %44,9 şeklindeydi. Bu bulgular literatürdeki diğer çalışmalarla benzerdi (59,60).

Sekonder lösemiler, tüm AML vakalarının %10-30'unu oluşturur. Nüfusun yaşlanması (MDS yaşlılarda daha sık görülür) ve kemoradyoterapinin kanser hastalarında yaygın ve başarılı bir şekilde kullanılması nedeniyle sekonder lösemilerin görülme sıklığı artmaktadır (61). Çalışmamızda sekonder AML oranı %24,6 olup altta yatan tanılarına göre kategorize edildiğinde en sık sekonder nedenin MDS olduğu görülmüştür.

AML tanısı alan hastaların tam kan sayımlarında anemi, trombositopeni, lökositoz veya lökopeni görülebilmektedir. Bizim çalışmamızda ortalama hemoglobin değeri 7,4 g/dl (aralık, 4,1- 11,8), ortalama hemoglobin değeri $8,34 \pm 2,36$ g/dl olup hastaların hepsi tanı anında anemikti. Literatürde anemi sıklığının değerlendirildiği geniş çaplı bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın retrospektif olması nedeni ile anemi nedenleri açısından ayrıntılı ek testler yapılamamakla birlikte anemi ön planda primer hastalığa bağlı olarak düşünüldü. Merkezimizin verilerine göre ortalama lökosit sayısı $7000/\mu\text{L}$ (500-293000), ortalama lökosit sayısı $32198,50 \pm 53883,14 /\mu\text{L}$ olup başvuru sırasında hastaların %10,2'sinin hiperlökositozu mevcuttu. Shanglong Feng ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada hastaların %9,3'ü hiperlökositoz ile

prezentasyon göstermekteydi (62). CALGB-8461 çalışması verilerine göre bu oran %12 idi (63). Bizim çalışmamızdaki veriler de bu çalışmalar ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda ELN sitogenetik risk sınıflamasına göre 52 hasta değerlendirilebildi. Hastaların %3,8'i (n=2) iyi risk grubundayken %73,1'i (n=38) orta risk grubunda %23,1'i (n=12) kötü risk grubundaydı. Yaşla birlikte artan klonal hematopoez AML gelişimi için bir risk faktörüdür. Sıklıkla ASXL1, DNMT3A, TET2 gibi epigenetik düzenleyicilerde mutasyonla meydana gelmektedir (64,65). AML hastalarında yapılan çalışmalara bakıldığında ileri yaş ile artan oranlarda kötü sitogenetik risk profili beklenmektedir. Appelbaum ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada yaş gruplarına göre sitogenetik profil dağılımı incelendiğinde 55 yaş ve altında kötü risk profiline ait hastaların oranı %35 iken 75 yaş ve üstünde bu oran %51 olarak bulunmuştur (23). Dinardo ve arkadaşlarının çalışmasında ise 65 yaş ve üstü AML hastalarının %49'u kötü risk profiline sahip olduğu belirlenmiştir (66). Yetmiş yaş üstü AML hastalarıyla yapılan bir başka çalışmada ise bu oran %54 idi (67). Bizim çalışmamızda ise hastaların çoğunluğu orta sitogenetik risk grubunda idi. Çalışmamızın retrospektif olması ve hastaların bir kısmında sitogenetik verilere ulaşılamaması ve tüm hastalarda kötü risk olarak nitelendirilen moleküler testlerin yapılamaması hastalarımızın %70'inden fazlasının orta sitogenetik risk profiline dahil olmasına neden olduğu düşünüldü.

Aldıkları tedaviler ve remisyon oranları açısından hastalarımız incelendiğinde, 7 hastamız tedavi başlanmadan kaybedildi; 15 hasta intensif tedavi; 47 hasta intensif olmayan tedavi aldı. Yedi hasta tedavi başlanamadan, 20 hasta tedavi sırasında kaybedildiği için 42 hastada yanıt değerlendirilmesi yapılabildi. Hastaların %47,6'sında TY + TYİ elde edildi. Literatür verileri incelendiğinde birinci basamak intensif tedavilerle TY oranları tüm yaş gruplarında %60-70 arasında iken 65 yaş üstü popülasyonda bu oran %20-60 arasında heterojenite göstermektedir (67,68). Yaşlı AML hastalarında intensif tedaviye yanıtı öngörmeye yaş, performans skoru, LDH düzeyi, kreatinin değerinin 1,3 mg/dl'den yukarıda olması, öncü hematolojik hastalığın varlığı gibi birçok faktör tanımlansa da en önemlisi hastaların başlangıçtaki sitogenetik profilidir (68-70). Kantarjian ve arkadaşları tarafından intensif tedavi

protokolü uygulanan 998 yaşlı AML hastasıyla yapılan çalışmada, iyi risk grubundaki hastalardaki tam yanıt oranları %60 iken orta risk grubundaki hastalarda %50 kötü risk grubundaki hastalarda ise %20'den daha az idi (68). Yetmiş yaş üstü AML hastalarında intensif tedavi protokollerinin etkinliğini değerlendiren bir çalışmada ise Çekirdek Bağlayıcı Faktör (CBF) AML hastalarında tam yanıt oranı %63 iken CBF-AML dışı hastalarda tam yanıt oranı %45 olarak gözlemlenmiştir (67). NPM1 mutasyonu (FLT3-ITD olmaksızın) taşıyan yaşlı AML hastaları intensif tedaviden tam yanıt oranları ve sağ kalım açısından en fazla fayda gören gruptur. Daver ve arkadaşları tarafından yapılan bu çalışmada, NPM1 mutasyonu pozitif olan hastaların intensif tedavi sonrası tam yanıt oranları %71 iken diğer grupta %49 idi (71). Bizim çalışmamızda NPM1 mutasyonu taşıyan 2 hastamız mevcuttu. Biri tedavi başlanamadan kaybedilmişti, diğer hastamıza 3+7 tedavi protokolü uygulanmıştı ve 1 kür sonrası tam yanıt sağlanmıştı.

Intensif olmayan tedavi alan hastalara ait literatür verileri incelendiğinde, AZA-AML-001 çalışmasında 6 kür tekli AZA tedavisi sonrasında TY + TYİ elde edilen hastaların oranı %27,8'di (42). VIALE-A çalışmasında ise venetoklaks ve azasitidin alan hastaların TY + TYİ oranları %66,4 idi (4). Çalışmamızda son 10 yıla ait verileri taradığımızdan ve venetoklaksın son birkaç yıldır tedavi modalitelerine girmesi sebebiyle sadece 3 hastamız venetoklaks ve azasitidin kombinasyonu alabilmişti. Bu nedenle tüm tedavi popülasyonu göz önüne alındığında %50'nin altında kalan TY + TYİ oranları literatürle uyumlu olarak bulundu. Hastaların başlangıçta %21,4'ü primer refrakter hasta iken, en az PY elde edilenlerin 11,44±13,16 ay takip süresinde %63,6'sında relaps izlendi. Üç bin on iki AML hastasının dahil edildiği ECOG-ACRIN çalışmalarında hastaların %59,1'nin tam remisyona girdiği, remisyona giren hastaların medyan 7,2 ay süreyle takiplerinde %58,9'unun relaps yaptığı gözlemlenmiştir. (50).

Sağ kalım verileri incelediğinde, 1 yıllık genel sağ kalım oranları %29, 2 yıllık genel sağ kalım oranları %9,2 olup median genel sağ kalım 7,8 ay olarak bulundu. Literatürde 65 yaş üstü hasta grubunda 1 yıllık genel sağ kalım oranının %30'un altında olduğu görülmektedir (72–74). Çalışmamızda genel sağ kalımı etkileyen bağımsız risk faktörü hastaların başlangıçtaki ECOG performans skoruydu. Tanı

anında ECOG değeri 2 ve üzeri olan hastaların ortanca sağ kalım süresi 4,85 ay iken ECOG değeri 2'nin altında olan hastaların ise ortanca sağ kalım süresi 8,60 ay idi ($p=0,009$). Azasitidin ile tedavi olan yaşlı AML hastalarıyla yapılan Hollanda, Avusturya, İtalya ve Fransa kohort çalışmalarında, başlangıç faktörlerinin analiz edildiği tüm çok değişkenli analizlerde yalnızca başlangıç ECOG performans skoru genel sağ kalım için olumsuz belirleyici olarak kalmıştır (75–79). Doksan çalışmayı içeren bir meta-analizde, ECOG performans skorunun 2 ve üstünde olmasının, uzun dönem mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (HR:1,63; %95 GA 1,43-1,86) (80).

Başvuru sırasında hiperlökositoz AML hastalarında negatif prognostik faktördür ve erken dönem mortalite ile ilişkilidir (81). Yaşlı 248 AML hastasının değerlendirildiği bir çalışmada, lökosit sayısı 50.000 / μ L'den veya 100.000 / μ L'den yüksek olanlarda OS açısından anlamlı fark saptanmamış olup 50.000/ μ L'den az olanlara göre sağ kalımın azaldığı gösterilmiştir (82). Ancak biz çalışmamızda, tek değişkenli analizlerde genel sağ kalım ile yaş ($p=0,58$), cinsiyet ($p=0,093$), komorbidite indeksi ($p=0,71$), sitogenetik profil ($p=0,14$), blast sayısı ($p=1,0$), LDH değeri ($p=0,16$), lökosit sayısı ($p=0,99$) kreatinin klirensi ($p=0,24$) ve BMI ($p=0,37$) arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

Hastaların aldıkları tedaviler ve sağ kalım analizleri incelendiğinde, intensif tedavi alan grupta medyan genel sağ kalım 10 ay; non-intensif tedavi alan grupta ise 8,5 ay idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Literatürdeki diğer çalışmalara bakıldığında; beş bin dört yüz seksen yaşlı AML hastasında, 2000-2007 arasında yapılan bir çalışmada tedavi almayan grupta medyan OS 2 ay iken tedavi alan grupta ise 6 ay kadardı. 2005'te HMA'ların tedavi modalitesine girmesiyle 211 hasta HMA'larla tedavi edilmiş ve medyan sağ kalım özellikle 65-69 yaş aralığındaki hastalarda 10 aya kadar uzadığı gösterilmiştir (83). AZA-AML-001 çalışmasında, tekli AZA alan grupta medyan OS 10,4 ay idi, alt grup analizlerde ise yoğun tedaviye uygun olan hastaların bir kısmına intensif tedavi bir kısmına HMA tedavisi uygulandığında genel sağ kalımda istatistiksel olarak fark saptanmamıştı. Kötü risk kategorisindeki hastalarda intensif tedavilerin ve düşük doz sitarabin gibi tedavi modalitelerinin etkinliğinin olmadığını bu açıdan HMA bazlı tedavilerin öne çıktığını bilmekteyiz. Sadece kötü risk kategorisindeki hastaların analizinde ise, AZA ile tedavi edilen

grubun medyan OS 6,4 ay olup hem LDAC hem de intensif tedavi alan gruba göre 2 kat daha yüksek sağ kalım sağladığı gösterilmiştir (42). VIALE-A çalışmasında ise Venetoklaks + Azasitidin grubundaki hastaların medyan OS 14,7 ay iken tekli Azasitidin grubundaki hastaların median OS 9,6 ay olup aralarındaki sağ kalım istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştu (4). Bizim çalışmamızda sadece 3 kişi VEN + AZA tedavisi aldığından venetoklaksın sağ kalım üzerine etkisi hesaplanamadı. Desitabin tedavisinin, düşük doz sitarabin tedavisi ve en iyi destekleyici bakım ile karşılaştırıldığı bir çalışmada ise desitabin kolunda medyan sağ kalım 7,7 ay olarak bulunmuştu (43). Altmış yaş üstü fit AML hastalarında yapılan bir çalışmada ise desitabin ve intensif tedavi arasında genel sağ kalımda istatistiksel olarak fark saptanmamıştı (84). Epigenetik ve intensif tedavileri karşılaştıran başka bir çalışmada ise intensif tedavi alan grupta sağ kalım 10,7 ay iken intensif tedavi almayan grupta 9,1 ay idi. Hastaların yaş, komorbidite, beyaz küre ve blast sayısı açısından dağılımları heterojendi, bu farklılıkları kontrol eden Cox regresyon analizi uygulandığında sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştı (85).

Dört yüz kırk altı 70 yaş ve üzeri AML hastasında yapılan bir başka çalışmada, tüm hastalara intensif tedavi protokolleri uygulanmış, komplet remisyonları yüksek olsa da medyan sağ kalım 4,6 ay olarak bulunmuş. Yaşın 75 üzerinde olması, kompleks karyotip varlığı, ECOG skorunun 2-4 arasında olması ve kreatinin 1,3 mg/dl üzerinde olması 8 haftalık mortalite için risk faktörleri olarak tanımlanmış ve hiçbirine sahip olmayan grupta medyan sağ kalım 11,3 ay olarak bulunmuştur (67). Yaşlı AML hastalarıyla yapılan başka bir çalışmada ise erken mortalite yaş ve CCI ile orantılı olarak bulunmuş, riski yüksek hastaların HMA ile tedavisinde mortalitenin azaldığı görülmüştür (83). İntensif tedavilerin desitabin + venetoklaks ile karşılaştıran diğer bir çalışmada ise, performans skoru, yaş, trombosit değeri, albümin değeri, sekonder AML varlığı, lökosit sayısı, periferik blast sayısı ve kreatinin değerini içeren 30 günlük mortalite skoru oluşturulmuş. Skoru yüksek olanlarda desitabin + venetoklaks altında erken dönem mortalite gözlenmemiş (86). AZA-001 çalışmasında da intesif tedaviye uygun olmayan hastalar için medyan sağ kalım diğer tedavi modaliteleri ile kıyasla AZA ile anlamlı olarak daha uzun bulunmuştu ve 2 yıllık sağ kalım AZA ile tedavi edilen hastalar için anlamlı olarak daha yüksekti (87).

Yaşlı AML hastalarının tedavi yönetimi hem hastalık ilişkili faktörler (kötü sitogenetik profil, kompleks karyotip varlığı, kromozom 5 ve 7'deki değişiklikler, artmış sekonder AML prevelansı, artmış MDR1 ekspresyonu) hem de hasta ilişkili faktörlere (yaş, düşük performans skoru, kemoterapötik klirensinin etkilenmiş olması) bağlı olarak zordur. Genç AML hastalarının birinci basamak tedavisinde yer alan intensif tedaviler sağ kalım oranlarını ve yanıt oranlarını arttırmaktadır. Yaşlı hastalarda ise artmış yanıt oranları her zaman sağ kalım ile korelasyon göstermemektedir. Bu nedenle yaşlı AML hastalarının tedavileri bireyselleştirilmelidir. Erken dönem mortaliteyi öngörmek için standart kriterler olmasa da birçok çalışmada yaş, komorbidite indeksi, düşük performans skoru, olumsuz sitogenetik varlığı ve kreatinin yüksekliği ortak gibi gözükmemektedir. Bu kriterlerin varlığında HMA bazlı rejimlerle tedavi etmek daha uygun olarak görülmektedir. Bizim çalışmamızda ise, yaşı ≥ 70 ve CCI ≥ 6 olan hastaların istatistiksel olarak anlamlı bir farkla intensif olmayan protokollerle tedavi edildiğini gördük.

Çalışmamızda kemik iliği blast sayısı % 50'nin, periferik kan blast sayısı 15'in üstünde ve lökositozu olanlarda anlamlı olarak intensif tedavileri daha çok tercih ettiğimizi tespit ettik. Önceki çalışmalarda da artmış tümör yükü ve hızlı hücre döngüsü (başlangıç yüksek lökosit, periferik veya kemik iliği blast sayısı ile koreledir) olan hastalarda HMA veya diğer düşük yoğunluklu tedaviler yerine intensif tedaviler tercih edildiği gösterilmiştir (85,88). AZA-001 çalışması, blast sayısı %20-30 arasındaki hastalarda yapılmıştı ve diğer tedavi modaliteleriyle kıyasla azasitidin genel sağ kalımda artışla sonuçlanmıştı (87). Bu bulgular, CALGB-9221 klinik çalışmasının sonuçları ile benzerlik göstermekteydi (89). DACO-016 çalışmasında ise desitabin yüksek blast sayısında anlamlı olarak etkin olduğu gösterilmiş fakat karşılaştırıldığı grupta yoğun tedavi alan hasta mevcut değildi (43). AZA-AML-001 çalışmasının tek değişkenli sağ kalım analizlerinde blast sayısının 50'nin üstünde olması AZA lehine fark yaratsa da istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştı. Bu çalışmaya lökosit sayısı $15.000 / \mu\text{L}$ 'nin altında olan hastaların alınması bias yaratmakta idi (42).

HMA bazlı tedavilerin kötü riskli sitogenetik sınıfındaki hastalarda daha yüksek yanıt oranları oluşturduğu görülmektedir (42,87,90). AZA-001 ve DACO-016

alışmaları ayrıca orta riski hastalarda da sağ kalım avantajı sağlayabileceğini ortaya koymuştur (43,87). Fakat AZA-001 çalışmasında normal karyotipli olup orta risk sınıfına dahil olan hastaların tüm tedavi modaliteleri ile benzer sağ kalıma ulaştığı gösterilmiştir (87). Yaşlı AML hastalarında daha az oranlarda görülen olumlu sitogenetik profilinde ise sağ kalım avantajı sağlaması ile intensif tedavilerin tercihi ELN rehberlerinde de yer almaktadır (13). Bizim alışmamızda 2 hastamız sadece olumlu sitogenetik profile sahip idi, diğer hastaların tedavi seçimleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştı. Bu sonucun risk sınıflaması yapılabilen hastaların çoğunlukla normal karyotipli olmasından ve normal karyotipli hastaların literatürde tedavi seçimi hakkında net bir öneri olmamasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Bu çalışmanın kısıtlamalarının başında, çalışmamızın retrospektif olması ve retrospektif olması nedeniyle hasta ve veri kayıpları yaşanmış olmasıdır. Özellikle genetik ve moleküler verilere ulaşımımız oldukça kısıtlı olmuştur. Diğer kısıtlılıklar arasında ise tek merkez verilerini içermesi, tedavi gruplarındaki hastaların homojen olmayışı ve indüksiyon rejiminin doktor seçimine bağlı olması yer almaktadır. Yine çalışmamıza 2012 ve 2022 yılları arasında tedavi edilmiş hastaların dahil edilmiş olması son yıllarda kullanımı artan venetoklaks tedavisinin verildiği hasta sayısının kısıtlı olmasına ve venetoklaks tedavisine ait istatistiksel verilerin elde edilememesine neden olmuştur.

6. SONUÇLAR

Yaşlı AML hastaları tedavi yönetimi zor ve tartışmalı bir konudur. 1 yıllık sağ kalım oranları %30'un altındadır. Çalışmamızda hastaların başlangıçtaki ECOG performans skorunun genel sağ kalımı etkileyen bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirledik. Bu bulgu, literatürdeki randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizlerle desteklenmektedir. İleri yaş akut miyeloid lösemi hastalarında, yoğun tedavi protokolleri istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşmamış olsa da sağ kalımı arttırmaktadır. Bu nedenle, 65 yaş üstü uygun hastalarda intensif tedaviler düşünülmelidir. $CCI \geq 6$ veya yaşı > 70 olan hastaları daha çok HMA bazlı protokollerle tedavi ettiğimizi saptadık. Erken dönem mortaliteyi engellemek ve genel sağ kalımı arttırmak amacıyla bu hasta grubunda HMA bazlı tedaviler göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak yaşlı AML hastalarında halen etkinlik ve güvenilirlik açısından yeni tedavi ajanlarına ihtiyaç duyulmaktadır.

7.KAYNAKLAR

1. AKUT LÖSEMİLER ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU
www.thd.org.tr Türk Hematoloji Derneği. [a.yer 25 Şubat 2024]; Erişim adresi:
www.thd.org.tr
2. Wang ES. Treating acute myeloid leukemia in older adults. Hematology
[Internet]. 05 Aralık 2014 [a.yer 25 Şubat 2024];2014(1):14-20. Erişim adresi:
<https://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2014.1.14>
3. Choi JH, Shukla M, Abdul-Hay M. Acute Myeloid Leukemia Treatment in the
Elderly: A Comprehensive Review of the Present and Future. Acta Haematol
[Internet]. 22 Aralık 2023 [a.yer 25 Şubat 2024];146(6):431-57. Erişim adresi:
<https://dx.doi.org/10.1159/000531628>
4. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, vd.
Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia.
N Engl J Med [Internet]. 13 Ağustos 2020 [a.yer 10 Ekim 2023];383(7):617-29.
Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32786187/>
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin
[Internet]. Ocak 2020 [a.yer 02 Eylül 2023];70(1):7-30. Erişim adresi:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31912902/>
6. Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Zeidan AM. Epidemiology of acute
myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. Blood Rev
[Internet]. 01 Temmuz 2019 [a.yer 02 Eylül 2023];36:70-87. Erişim adresi:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31101526/>
7. Harrisons 21. baskı.
8. Marnell CS, Bick A, Natarajan P. Clonal hematopoiesis of indeterminate
potential (CHIP): Linking somatic mutations, hematopoiesis, chronic
inflammation and cardiovascular disease. J Mol Cell Cardiol [Internet]. 01

- Aralık 2021 [a.yer 03 Eylül 2023];161:98-105. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34298011/>
9. Asada S, Kitamura T. Clonal hematopoiesis and associated diseases: A review of recent findings. *Cancer Sci* [Internet]. 01 Ekim 2021 [a.yer 03 Eylül 2023];112(10):3962-71. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34328684/>
 10. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) and related disorders of clonal hematopoiesis - UpToDate [Internet]. [a.yer 03 Eylül 2023]. Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/clonal-hematopoiesis-of-indeterminate-potential-chip-and-related-disorders-of-clonal-hematopoiesis?search=acute%20myeloid%20leukemia&topicRef=4493&source=see_link#H361176650
 11. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of acute myeloid leukemia - UpToDate [Internet]. [a.yer 03 Eylül 2023]. Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-acute-myeloid-leukemia?search=acute%20myeloid%20leukemia&topicRef=94786&source=see_link
 12. Pedersen-Bjergaard J, Pedersen M, Roulston D, Philip P. Different Genetic Pathways in Leukemogenesis for Patients Presenting With Therapy-Related Myelodysplasia and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia. *Blood*. 01 Kasım 1995;86(9):3542-52.
 13. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, vd. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* [Internet]. 22 Eylül 2022 [a.yer 05 Eylül 2023];140(12):1345-77. Erişim adresi: <https://dx.doi.org/10.1182/blood.2022016867>
 14. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, vd. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid

Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. C. 36, Leukemia. Springer Nature; 2022. s. 1703-19.

15. Shimony S, Stahl M, Stone RM. Acute myeloid leukemia: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol [Internet]. 01 Mart 2023 [a.yer 10 Eylül 2023];98(3):502-26. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.26822>
16. Papadakis MA, Mcphee SJ, Rabow MW, Mcquaid KR, Associate W, York N, vd. CURRENT Medical Diagnosis and Treatment 2022.
17. Cho-Vega JH, Medeiros LJ, Prieto VG, Vega F. Leukemia cutis. Am J Clin Pathol. Ocak 2008;129(1):130-42.
18. Bakst RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. Blood [Internet]. 06 Ekim 2011 [a.yer 10 Eylül 2023];118(14):3785-93. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21795742/>
19. Narayanan D, Weinberg OK. How I investigate acute myeloid leukemia. Int J Lab Hematol [Internet]. 01 Şubat 2020 [a.yer 11 Eylül 2023];42(1):3-15. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ijlh.13135>
20. Sözcükler E-posta A, Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İ, Hastalıkları Anabilim Dalı İ, Bilim Dalı H, Mustafa Nuri Yenerel T. Hematolog 2016;6 2 167.
21. Liersch R, Müller-Tidow C, Berdel WE, Krug U. Prognostic factors for acute myeloid leukaemia in adults – biological significance and clinical use. Br J Haematol [Internet]. 01 Nisan 2014 [a.yer 18 Eylül 2023];165(1):17-38. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.12750>
22. Leith CP, Kopecky KJ, Godwin J, McConnell T, Slovak ML, Chen IM, vd. Acute Myeloid Leukemia in the Elderly: Assessment of Multidrug Resistance (MDR1) and Cytogenetics Distinguishes Biologic Subgroups With Remarkably

Distinct Responses to Standard Chemotherapy. A Southwest Oncology Group Study. Blood. 01 Mayıs 1997;89(9):3323-9.

23. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, Slovak ML, Willman CL, Godwin JE, vd. Age and acute myeloid leukemia. Blood [Internet]. 01 Mayıs 2006 [a.yer 18 Eylül 2023];107(9):3481-5. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16455952/>
24. Bello C, Yu D, Komrokji RS, Zhu W, Wetzstein GA, List AF, vd. Outcomes after induction chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia arising from myelodysplastic syndrome. Cancer [Internet]. 01 Nisan 2011 [a.yer 23 Eylül 2023];117(7):1463-9. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21425147/>
25. Bewersdorf JP, Zeidan AM. Hyperleukocytosis and Leukostasis in Acute Myeloid Leukemia: Can a Better Understanding of the Underlying Molecular Pathophysiology Lead to Novel Treatments? Cells [Internet]. 17 Ekim 2020 [a.yer 23 Eylül 2023];9(10). Erişim adresi: </pmc/articles/PMC7603052/>
26. Venditti A, Cairoli R, Caira M, Finsinger P, Finocchiaro F, Neri B, vd. Assessing eligibility for treatment in acute myeloid leukemia in 2023. C. 16, Expert Review of Hematology. Taylor and Francis Ltd.; 2023. s. 181-90.
27. Klepin HD. Geriatric perspective: how to assess fitness for chemotherapy in acute myeloid leukemia. Hematology [Internet]. 05 Aralık 2014 [a.yer 03 Ekim 2023];2014(1):8-13. Erişim adresi: <https://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2014.1.8>
28. Etienne A, Esterni B, Charbonnier A, Mozziconacci MJ, Arnoulet C, Coso D, vd. Comorbidity is an independent predictor of complete remission in elderly patients receiving induction chemotherapy for acute myeloid leukemia. Cancer [Internet]. 01 Nisan 2007 [a.yer 05 Ekim 2023];109(7):1376-83. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17326052/>

29. Giles FJ, Borthakur G, Ravandi F, Faderl S, Verstovsek S, Thomas D, vd. The haematopoietic cell transplantation comorbidity index score is predictive of early death and survival in patients over 60 years of age receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* [Internet]. Şubat 2007 [a.yer 05 Ekim 2023];136(4):624-7. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17223919/>
30. Cortes JE, Mehta P. Determination of fitness and therapeutic options in older patients with acute myeloid leukemia. *Am J Hematol* [Internet]. 04 Nisan 2021 [a.yer 05 Ekim 2023];96(4):493. Erişim adresi: [/pmc/articles/PMC7986910/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34011110/)
31. Kantarjian HM, Kadia TM, DiNardo CD, Welch MA, Ravandi F. Acute myeloid leukemia: Treatment and research outlook for 2021 and the MD Anderson approach. *Cancer* [Internet]. 15 Nisan 2021 [a.yer 06 Ekim 2023];127(8):1186-207. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.33477>
32. Teuffel O, Leibundgut K, Lehrnbecher T, Alonzo TA, Beyene J, Sung L. Anthracyclines during induction therapy in acute myeloid leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol* [Internet]. Nisan 2013 [a.yer 08 Ekim 2023];161(2):192-203. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23398482/>
33. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Hunter AE, Kjeldsen L, Yin J, vd. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: Results of the medical research council AML15 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 20 Eylül 2013;31(27):3360-8.
34. Francis AJ; , Kuchenbauer FC; , Sanford D, Stubbins RJ, Francis A, Kuchenbauer F, vd. Management of Acute Myeloid Leukemia: A Review for General Practitioners in Oncology. *Current Oncology* 2022, Vol 29, Pages 6245-6259 [Internet]. 30 Ağustos 2022 [a.yer 30 Eylül 2023];29(9):6245-59. Erişim adresi: <https://www.mdpi.com/1718-7729/29/9/491/htm>
35. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, vd. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3

- Mutation . New England Journal of Medicine [Internet]. 03 Ağustos 2017 [a.yer 06 Ekim 2023];377(5):454-64. Erişim adresi: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1614359>
36. Castaigne S, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie JN, vd. 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 [Internet]. 2012 [a.yer 06 Ekim 2023];379(9825):1508-16. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22482940/>
37. Lambert J, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Turlure P, Caillot D, vd. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. Haematologica [Internet]. 2019 [a.yer 06 Ekim 2023];104(1):113-9. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30076173/>
38. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, Delaunay J, Petersdorf S, Othus M, vd. 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 [Internet]. 2014 [a.yer 06 Ekim 2023];15(9):986-96. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25008258/>
39. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, vd. 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 [Internet]. 10 Eylül 2018 [a.yer 08 Ekim 2023];36(26):2684-92. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30024784/>
40. Löwenberg B, Pabst T, Vellenga E, van Putten W, Schouten HC, Graux C, vd. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. N Engl J Med [Internet]. 17 Mart 2011 [a.yer 08 Ekim 2023];364(11):1027-36. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21410371/>

41. Wei AH, Döhner H, Pocock C, Montesinos P, Afanasyev B, Dombret H, vd. Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission. *N Engl J Med* [Internet]. 24 Aralık 2020 [a.yer 08 Ekim 2023];383(26):2526-37. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33369355/>
42. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, vd. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood* [Internet]. 16 Temmuz 2015 [a.yer 10 Ekim 2023];126(3):291-9. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25987659/>
43. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J, vd. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 Temmuz 2012 [a.yer 10 Ekim 2023];30(21):2670-7. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22689805/>
44. Kantarjian HM, Kadia TM, Dinardo CD, Mary ;, Welch A, Ravandi F. Acute Myeloid Leukemia: Treatment and Research Outlook for 2021 and the MD Anderson Approach. *Cancer* [Internet]. 2021 [a.yer 30 Eylül 2023];127:1186-207. Erişim adresi: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.33477>
45. Cortes JE, Heidel FH, Hellmann A, Fiedler W, Smith BD, Robak T, vd. Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia* [Internet]. 01 Şubat 2019 [a.yer 11 Ekim 2023];33(2):379-89. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30555165/>

46. Martelli MP, Martino G, Cardinali V, Falini B, Martinelli G, Cerchione C. Enasidenib and ivosidenib in AML. *Minerva Med* [Internet]. 01 Ekim 2020 [a.yer 11 Ekim 2023];111(5):411-26. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32955829/>
47. Montesinos P, Recher C, Vives S, Zarzycka E, Wang J, Bertani G, vd. Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 21 Nisan 2022 [a.yer 11 Ekim 2023];386(16):1519-31. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35443108/>
48. Breems DA, Van Putten WLJ, Huijgens PC, Ossenkoppele GJ, Verhoef GEG, Verdonck LF, vd. Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol* [Internet]. 2005 [a.yer 13 Ekim 2023];23(9):1969-78. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15632409/>
49. Chevallier P, Labopin M, Turlure P, Prebet T, Pigneux A, Hunault M, vd. A new Leukemia Prognostic Scoring System for refractory/relapsed adult acute myelogeneous leukaemia patients: a GOELAMS study. *Leukemia* [Internet]. 2011 [a.yer 13 Ekim 2023];25(6):939-44. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21331073/>
50. Ganzel C, Sun Z, Cripe LD, Fernandez HF, Douer D, Rowe JM, vd. Very poor long-term survival in past and more recent studies for relapsed AML patients: The ECOG-ACRIN experience. *Am J Hematol* [Internet]. 01 Ağustos 2018 [a.yer 13 Ekim 2023];93(8):1074-81. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29905379/>
51. Thol F, Heuser M. Treatment for Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Hemasphere* [Internet]. 01 Haziran 2021 [a.yer 15 Ekim 2023];5(6):E572. Erişim adresi: [/pmc/articles/PMC8171365/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/341171365/)
52. Roboz GJ, Rosenblat T, Arellano M, Gobbi M, Altman JK, Montesinos P, vd. International randomized phase III study of elacytarabine versus investigator

choice in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 20 Haziran 2014;32(18):1919-26.

53. Maiti A, Rausch CR, Cortes JE, Pemmaraju N, Daver NG, Ravandi F, vd. Outcomes of relapsed or refractory acute myeloid leukemia after frontline hypomethylating agent and venetoclax regimens. *Haematologica* [Internet]. 01 Mart 2021 [a.yer 15 Ekim 2023];106(3):894-8. Erişim adresi: <https://haematologica.org/article/view/9775>
54. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, Neubauer A, Berman E, Paolini S, vd. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3 -Mutated AML . *New England Journal of Medicine* [Internet]. 31 Ekim 2019 [a.yer 15 Ekim 2023];381(18):1728-40. Erişim adresi: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1902688>
55. Numan Y, Abdel Rahman Z, Grenet J, Boisclair S, Bewersdorf JP, Barth D, vd. Gilteritinib Remains Clinically Active in Relapsed/Refractory FLT3 Mutated AML Previously Treated with FLT3 inhibitors. *Blood*. 05 Kasım 2020;136(Supplement 1):5-7.
56. Stahl M, Shallis RM, Wei W, Montesinos P, Lengline E, Neukirchen J, vd. Management of hyperleukocytosis and impact of leukapheresis among patients with acute myeloid leukemia (AML) on short- and long-term clinical outcomes: a large, retrospective, multicenter, international study. *Leukemia* [Internet]. 01 Aralık 2020 [a.yer 16 Ekim 2023];34(12):3149-60. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32132655/>
57. Bewersdorf JP, Giri S, Tallman MS, Zeidan AM, Stahl M. Leukapheresis for the management of hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia-A systematic review and meta-analysis. *Transfusion (Paris)* [Internet]. 01 Ekim 2020 [a.yer 16 Ekim 2023];60(10):2360-9. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32776542/>

58. Ten Cate H, Leader A. Management of Disseminated Intravascular Coagulation in Acute Leukemias. *Hamostaseologie* [Internet]. 01 Nisan 2021 [a.yer 16 Ekim 2023];41(2):120-6. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33860520/>
59. Yeak RDK, Yap YY, Tan SM, Ong TC, Tan JTC, Sathar J. 87 Epidemiology Study of Elderly Patients with Acute Myeloid Leukaemia at a Haematological Tertiary Referral Centre. *Age Ageing* [Internet]. 20 Aralık 2019 [a.yer 25 Ocak 2024];48(Supplement_4):iv18-27. Erişim adresi: <https://dx.doi.org/10.1093/ageing/afz164.87>
60. Dhopeswarkar N, Iqbal S, Wang X, Salas M. A Retrospective Study of Comorbidities and Complications in Elderly Acute Myeloid Leukemia Patients in the United States. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 2019 [a.yer 25 Ocak 2024]; Erişim adresi: <https://doi.org/10.1016/j.clml.2019.04.012>
61. The incidence of secondary leukemias - PubMed [Internet]. [a.yer 25 Ocak 2024]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10509043/>
62. Feng S, Zhou L, Zhang X, Tang B, Zhu X, Liu H, vd. Impact Of ELN Risk Stratification, Induction Chemotherapy Regimens And Hematopoietic Stem Cell Transplantation On Outcomes In Hyperleukocytic Acute Myeloid Leukemia With Initial White Blood Cell Count More Than $100 \times 10^9/L$. *Cancer Manag Res* [Internet]. 2019 [a.yer 27 Ocak 2024];11:9495-503. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31807075/>
63. Byrd JC, Mrózek K, Dodge RK, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, vd. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461): Presented in part at the 43rd annual meeting of the American Society of Hematology, Orlando, FL, December 10, 2001, and published in abstract form. *Blood*. 15 Aralık 2002;100(13):4325-36.

64. Jan M, Ebert BL, Jaiswal S. Clonal Hematopoiesis. *Semin Hematol* [Internet]. 01 Ocak 2017 [a.yer 28 Ocak 2024];54(1):43. Erişim adresi: </pmc/articles/PMC8045769/>
65. Desai P, Hassane D, Roboz GJ. Clonal Hematopoiesis and risk of Acute Myeloid Leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 01 Haziran 2019;32(2):177-85.
66. Dinardo CD, Pratz K, Pullarkat V, Jonas BA, Arellano M, Becker PS, vd. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. 2019 [a.yer 24 şubat 2024]; Erişim adresi: www.abbvie.com/our-science/clinical-trials/clinical-trials-data-and-
67. Kantarjian H, Ravandi F, O'Brien S, Cortes J, Faderl S, Garcia-Manero G, vd. Intensive chemotherapy does not benefit most older patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia. *Blood* [Internet]. 25 Kasım 2010 [a.yer 04 şubat 2024];116(22):4422-9. Erişim adresi: <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-03-276485>
68. Kantarjian H, O'Brisn S, Cortes J, Giles F, Faderl S, Jabbour E, vd. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. *Cancer* [Internet]. 01 Mart 2006 [a.yer 07 şubat 2024];106(5):1090-8. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16435386/>
69. Malfuson JV, Etienne A, Turlure P, De Revel T, Thomas X, Contentin N, vd. Risk factors and decision criteria for intensive chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* [Internet]. Aralık 2008 [a.yer 07 şubat 2024];93(12):1806-13. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18838471/>
70. Krug U, Röllig C, Koschmieder A, Heinecke A, Sauerland MC, Schaich M, vd. Complete remission and early death after intensive chemotherapy in patients aged 60 years or older with acute myeloid leukaemia: a web-based application

- for prediction of outcomes. *Lancet* [Internet]. 2010 [a.yer 07 Şubat 2024];376(9757):2000-8. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21131036/>
71. Daver N, Liu Dumlao T, Ravandi F, Pierce S, Borthakur G, Pemmaraju N, vd. Effect of NPM1 and FLT3 mutations on the outcomes of elderly patients with acute myeloid leukemia receiving standard chemotherapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. Ağustos 2013 [a.yer 08 Şubat 2024];13(4):435-40. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23763915/>
72. Dore GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood* [Internet]. 05 Ocak 2012 [a.yer 28 Ocak 2024];119(1):34-43. Erişim adresi: <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-04-347872>
73. Ocias LF, Larsen TS, Vestergaard H, Friis LS, Abildgaard N, Frederiksen H. Trends in hematological cancer in the elderly in Denmark, 1980–2012. *Acta Oncol (Madr)* [Internet]. 22 Ocak 2016 [a.yer 28 Ocak 2024];55(S1):98-107. Erişim adresi: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/0284186X.2015.1115124>
74. Thein MS, Ershler WB, Jemal A, Yates JW, Baer MR. Outcome of older patients with acute myeloid leukemia. *Cancer* [Internet]. 01 Ağustos 2013 [a.yer 28 Ocak 2024];119(15):2720-7. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.28129>
75. Pleyer L, Burgstaller S, Girschikofsky M, Linkesch W, Stauder R, Pfeilstocker M, vd. Azacitidine in 302 patients with WHO-defined acute myeloid leukemia: results from the Austrian Azacitidine Registry of the AGMT-Study Group. *Ann Hematol* [Internet]. 01 Kasım 2014 [a.yer 14 Şubat 2024];93(11):1825-38. Erişim adresi: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00277-014-2126-9>
76. Maurillo L, Venditti A, Spagnoli A, Gaidano G, Ferrero D, Oliva E, vd. Azacitidine for the treatment of patients with acute myeloid leukemia: report of 82 patients enrolled in an Italian Compassionate Program. *Cancer* [Internet]. 15

- Şubat 2012 [a.yer 14 Şubat 2024];118(4):1014-22. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21761399/>
77. Pleyer L, Stauder R, Burgstaller S, Schreder M, Tinchon C, Pfeilstocker M, vd. Azacitidine in patients with WHO-defined AML - results of 155 patients from the Austrian Azacitidine Registry of the AGMT-Study Group. J Hematol Oncol [Internet]. 2013 [a.yer 14 Şubat 2024];6(1). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23627920/>
78. Thépot S, Itzykson R, Seegers V, Recher C, Raffoux E, Quesnel B, vd. Azacitidine in untreated acute myeloid leukemia: a report on 149 patients. Am J Hematol [Internet]. 2014 [a.yer 14 Şubat 2024];89(4):410-6. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24375487/>
79. van der Helm LH, Veeger NJGM, Kooy M van M, Beeker A, de Weerd O, de Groot M, vd. Azacitidine results in comparable outcome in newly diagnosed AML patients with more or less than 30% bone marrow blasts. Leuk Res [Internet]. Ağustos 2013 [a.yer 14 Şubat 2024];37(8):877-82. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23628552/>
80. Hao Q, Foroutan F, Han MA, Devji T, Nampo FK, Mukherjee S, vd. Prognosis of older patients with newly diagnosed AML undergoing antileukemic therapy: A systematic review. PLoS One. 01 Aralık 2022;17(12 December).
81. Oliveira LCO, Romano LGM, Prado-Junior BPA, Covas DT, Rego EM, De Santis GC. Outcome of acute myeloid leukemia patients with hyperleukocytosis in Brazil. Medical Oncology [Internet]. 25 Aralık 2010 [a.yer 30 Ocak 2024];27(4):1254-9. Erişim adresi: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12032-009-9367-9>
82. Chen Y, Yang T, Zheng X, Yang X, Zheng Z, Zheng J, vd. The outcome and prognostic factors of 248 elderly patients with acute myeloid leukemia treated with standard-dose or low-intensity induction therapy. Medicine (United States) [Internet]. 01 Temmuz 2016 [a.yer 30 Ocak 2024];95(30). Erişim adresi: <https://journals.lww.com/md->

journal/fulltext/2016/07260/the_outcome_and_prognostic_factors_of_248_elderly.23.aspx

83. Oran B, Weisdorf DJ. Survival for older patients with acute myeloid leukemia: a population-based study. *Haematologica* [Internet]. 01 Aralık 2012 [a.yer 04 Şubat 2024];97(12):1916-24. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22773600/>
84. Lübbert M, Wijermans P, Kicinski M, Chantepie S, van der Velden W, Noppeney R, vd. S125: 10-DAY DECITABINE VS. CONVENTIONAL CHEMOTHERAPY (“3 + 7”) FOLLOWED BY ALLOGRAFTING (HSCT) IN AML PATIENTS ≥ 60 YEARS: A RANDOMIZED PHASE III STUDY OF THE EORTC LEUKEMIA GROUP, GIMEMA, CELG, AND GMDS-SG. *Hemasphere* [Internet]. 23 Haziran 2022 [a.yer 04 Şubat 2024];6:26-7. Erişim adresi: https://journals.lww.com/hemasphere/fulltext/2022/06003/s125__10_day_decitabine_vs__conventional.26.aspx
85. Gupta N, Miller A, Gandhi S, Ford LA, Vigil CE, Griffiths EA, vd. Comparison of epigenetic versus standard induction chemotherapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia patients ≥ 60 years old. *Am J Hematol* [Internet]. 01 Temmuz 2015 [a.yer 14 Şubat 2024];90(7):639. Erişim adresi: </pmc/articles/PMC6791130/>
86. Maiti A, Qiao W, Sasaki K, Ravandi F, Kadia TM, Jabbour EJ, vd. Venetoclax with Decitabine Versus Intensive Chemotherapy in Acute Myeloid Leukemia: A Propensity Score Matched Analysis Stratified by Risk of Treatment-related Mortality. *Am J Hematol* [Internet]. 03 Mart 2021 [a.yer 10 Şubat 2024];96(3):282. Erişim adresi: </pmc/articles/PMC8128145/>
87. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U, vd. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 01 Şubat 2010;28(4):562-9.

88. Van Der Helm LH, Scheepers ERM, Veeger NJ, Daenen SMGJ, Mulder AB, Van Den Berg E, vd. Azacitidine might be beneficial in a subgroup of older AML patients compared to intensive chemotherapy: a single centre retrospective study of 227 consecutive patients. J Hematol Oncol [Internet]. 2013 [a.yer 14 Şubat 2024];6(1). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23587459/>
89. Silverman LR, McKenzie DR, Peterson BL, Holland JF, Backstrom JT, Beach CL, vd. Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: Studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B. Journal of Clinical Oncology. 20 Ağustos 2006;24(24):3895-903.
90. Welch JS, Petti AA, Miller CA, Fronick CC, O’Laughlin M, Fulton RS, vd. TP53 and Decitabine in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes . New England Journal of Medicine. 24 Kasım 2016;375(21):2023-36.