

Akut Miyeloid Lösemi Tedavisinde Yeni İlaçlar

New Agents in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia

Beliz Bahar ULAŞ¹(ID), Pervin TOPÇUOĞLU²(ID)

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Akut miyeloid lösemi (AML), erişkinlerde en sık görülen lösemi çeşidi olup sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Tedavisinde genç ve yaşlı hasta grupları arasında farklılıklar olup yoğun bir kemoterapi almaya uygun olmayan, yaşlı veya nüks/dirençli hastaların tedavisinde tedavi seçeneklerinin kısıtlı olması nedeniyle zorluklar yaşanmaktadır. Bu durum, araştırmacıları AML gelişiminde ve prognozunda rol oynayabilecek genetik ve epigenetik mekanizmalar üzerine çalışmaya yöneltmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, hastalık gelişiminde rol oynayan veya prognostik öneme sahip ve tedavi hedefi olabilecek birçok molekül ve yolak tespit edilmiştir. Geliştirilen hedefe yönelik ilaçlar ile AML tedavisinde dikkate değer bir yol kat edilmiş ve tedavi seçeneği kısıtlı hasta gruplarında başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bu derlemede AML tedavisinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onay almış yeni ilaçlardan bahsedilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Akut miyeloid lösemi; Tedavi; İlaç

ABSTRACT

Acute myeloid leukemia (AML) is the most common type of leukemia in adults and its frequency increases with age. The treatment approaches are different between young and elderly patients and there are difficulties due to limited options in the treatment in elderly patients who are not eligible for intensive chemotherapy or in those with relapsed/refractory disease. This has led researchers to study genetic and epigenetic mechanisms that may play a role in the development and prognosis of AML. In the recent years, many molecules and pathways which have a role in the development of disease or prognostic significance and may be the target of treatment have been identified. A significant progress has been made in the treatment of AML with targeted therapies and successful results have been obtained in patients with limited treatment options. In this review, new drugs in the treatment of AML approved by the American Food and Drug Administration have been mentioned.

Key Words: Acute myeloid leukemia; Treatment; Agent

GİRİŞ

Akut miyeloid lösemi (AML), miyeloid seride hücre farklılaşmasının ve olgunlaşmasının bozulması sonucu klonal immatür (olgunlaşmamış) hücrelerin birikimiyle oluşan bir malign hematolojik hastalıktır. Ortalama tanı yaşı 68 olup, sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Tanısı genellikle kemik iliğinde > %20 immatür miyeloid hücrelerin (blast) saptanmasıyla konur. Moleküler incelemede inv16, t(8:21), t(15:17), 11q23(MLL) pozitif olgularda blast oranı tanıda önemli değildir. Benzer şekilde miyeloid sarkom ve santral sinir sisteminin miyeloblastlar tarafından invazyonunda da kemik iliğindeki blast oranı tanı için kriter değildir.

Makale atfı: Ulaş BB, Topçuoğlu P. Akut miyeloid lösemi tedavisinde yeni ilaçlar. LLM Dergi 2019;3(4):67-75.

Yazışma Adresi

Asistan Dr. Beliz Bahar ULAŞ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İbn-i Sina Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Altındağ, Ankara-Türkiye

Geliş: 01.07.2019 - **Kabul:** 10.07.2019

E-posta: bbaharulas@gmail.com

AML hastalarının %50'sinde sitogenetik anomali tespit edilmektedir. Sitogenetik anomaliler en önemli prognostik faktör olup tedaviye yanıtta da oldukça önemlidir. Avrupa Lösemi Ağı (ELN= European Leukemia Net) 2017 kılavuzunda AML olguları sitogenetik profillerine göre iyi, orta ve kötü risk grubu olarak üçe ayrılmaktadır (Tablo 1) (1).

Tanı anında tüm AML olgularında konvensiyonel sitogenetik analiz ile NPM1, CEBPA ve RUNX1 mutasyonlarına yönelik moleküler inceleme rutin pratikte yapılmaktadır. FLT3 internal tandem duplikasyonu (ITD) ise prognoz ve tedavi seçiminde önemli bir mutasyondur. ELN 2017 kılavuzunda, FLT3 mutasyonu kötü prognostik olarak belirtilmekle birlikte; son dönemde geliştirilen FLT3 inhibitörleri ile AML tedavisinde önemli başarılar elde edilmiştir. Bu kılavuzda ayrıca kötü prognostik olan RUNX1, ASXL1, kompleks karyotip, monozomal karyotip ve spesifik kromozomal anöloidilerle birlikteliği gösterilmiş olan TP53 mutasyonlarına; iyi prognostik olduğu gösterilen NPM1 (FLT3-ITD mutasyonu yokluğunda) mutasyonuna yer verilmiştir.

Yeni tedavilerin hedef molekülleri olan IDH-1, IDH-2 ve KMT2A (MLL) mutasyonlarının ise prognostik önemi keskinleşmemiştir.

Moleküler anormallikler dışında hasta ilişkili kötü prognostik faktörler; ileri yaş, tedavi öncesi hastanın performans durumunun kötü olması, komorbiditeler, miyelo-

displazi (MDS) ilişkili, miyeloproliferatif hastalık (MPH) ilişkili veya tedavi ilişkili AML olması olarak sıralanabilir.

AML hastalarında tedavi planı, ELN sınıflamasındaki moleküler risk grubuna ve hastanın bir intensif kemoterapi (KT)'yi tolere edip edemeyeceğine göre yapılmaktadır. Tedavinin birincil amacı hastalık remisyonu olup, tüm moleküler risk gruplarında intensif kemoterapi alabilecek hastalara antrasiklin ve sitarabin bazlı remisyon indüksiyonu tedavisi; yedi gün 100-200 mg/m²/gün devamlı infüzyon şeklinde sitozin arabinosid (ARA-C) ve üç gün antrasiklin olarak verilmektedir. Remisyona giren hastalarda; düşük sitogenetik risk grubundakilere 2-4 kür orta veya yüksek doz sitarabin (YD-ARA-C) ile konsolidasyon yapılmaktadır. Genellikle yüksek sitogenetik risk ve standart risk grubunda birinci tam remisyonda hastalar allojenik kök hücre nakli ile konsolidasyon yapılması önerilmektedir. Yüksek riskli ancak ileri yaş (> 60-65 yıl) hastalarda remisyon sonrası konsolidasyon tedavisi konusunda fikir birliği olmayıp; nakil genellikle fit hastalar için önerilmektedir. Nakil için uygun olmayan hastaların ise mümkünse çalışma protokollerine alınması önerilmektedir.

Yeni tanı ve yaşlı (> 60-65 yaş) veya intensif kemoterapi almaya uygun olmayan hastalarda tedavinin temelini; paliyatif tedavi, hipometile edici ilaçlar (HMA: desitabin, azasi-tidin) ve düşük doz sitarabin (DDAC) oluşturmaktadır.

Tablo 1. 2017 ELN risk sınıflaması

Risk kategorisi	Genetik anormallik
İyi	t(8;21) (q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 inv (16) (p13.1;q22) veya t(16;16) (p13.1;q22); CBFβ-MYH11 FLT3-ITD olmaksızın veya FLT3-ITD ^{düşük} pozitifliği ile NPM1 mutasyonu varlığı Bialelik CEBPA mutasyonu
Orta	FLT3-ITD ^{yüksek} pozitifliği ile NPM1 mutasyonu varlığı [†] FLT3-ITD mutasyonu olmaksızın veya FLT3-ITD ^{düşük} pozitifliği ile Wild-tip NPM1 [†] (kötü moleküler risk faktörleri olmaksızın) t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A İyi veya kötü olarak sınıflandırılmayan sitogenetik anormallikler
Kötü	t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 t(v;11q23.3); KMT2A yeniden düzenlenmesi t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 inv(3)(q21.3;q26.2) veya t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2,MECOM(EVI1) -5 veya del(5q); -7; -17/abn(17p) Kompleks karyotip, [§] monozomal karyotip Wild-tip NPM1 ve FLT3-ITD ^{yüksek} pozitifliği [†] Mutant RUNX1 [¶] Mutant ASXL1 [¶] Mutant TP53 [¶]

[†] Düşük, düşük allelik oran (< 0.5); yüksek, yüksek allelik oran (≥ 0.5); FLT3-ITD allelik oranının yarı-kantitatif değerlendirilmesi (DNA fragman analizi kullanılarak), "FLT3-ITD" eğrisinin altında kalan alanın, "FLT3-wild tip" eğrisinin altında kalan alana bölünmesi ile hesaplanır. Son çalışmalarda FLT3-ITD düşük allelik oran pozitifliğinin eşlik ettiği NPM1 mutasyonunun iyi prognostik olduğu ve bu hastalara rutin olarak allojenik kök hücre nakli yapılmaması önerilmiştir.

[§] Dünya Sağlık Örgütü tarafından belirlenen yinelenen translokasyon veya inversiyonlardan t(8;21), inv(16) or t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23.3), t(6;9), inv(3) veya t(3;3); AML with BCR-ABL1] biri olmadan üç veya daha fazla ilişkisiz kromozomal anormallik olması.

^{||} En az 1 ek monozomi veya yapısal kromozom anormallığı (kor bağlama faktör-AML hariç) ile ilişkili 1 tek monozomi (X veya Y kaybı hariç) olması şeklinde tanımlanır.

[¶] İyi sitogenetik risk faktörlerinin eşlik ettiği AML olgularında bu anormallikler, kötü prognostik olarak değerlendirilmemelidir.

[¶] TP53 mutasyonu, kompleks ve monozomal karyotipin olduğu AML olguları ile ilişkilidir.

Tablo 2. Akut miyeloid lösemi tedavisinde FDA onayı almış olan yeni ilaçlar

Etken madde	Mekanizma	Piyasa adı	Kullanım şeması	Endikasyon
Midostaurin	FLT-3 inhibitörü	RYDAPT 25 mg kapsül PO	İndüksiyon ve idame tedavisi sırasında 8-21. günlerde 2 x 50 mg/gün	Yeni tanı FLT3 (+) AML'de indüksiyon ve konsolidasyonla kombine
Gilteritinib ⁶	FLT-3 inhibitörü	XOSPATA 120 mg kapsül PO	1 x 120 mg/gün	N/D AML'de monoterapi
Gemtuzumab ozogamisın ^a	Anti-CD33 monoklonal Ab	MYLOTARG 5 mg flakon IV	1, 4, 7. günlerde 3 mg/m ²	*Yeni tanı AML'de (7+3) ile kombine *N/D AML'de monoterapi *Yeni tanı yaşlı/KT alamayacak AML'de monoterapi
CPX-351 ^{b,γ}	5:1 molar oranda sitarabin + daunorubisin tedavisidir	VYXEOS 44/100 mg flakon IV	İndüksiyonda 1, 3, 5. günde, konsolidasyonda bir ve üçüncü günde	t-iAML ve MDS-iAML
Glasdegib ^δ	Hadjehog pathway inhibitörü	DAURISMO 25 ve 100 mg tablet PO	1 x 100 mg/gün	> 75 yaş/KT alamayacak yeni tanı AML'de DDAC ile kombine
İvosidenib ^δ	IDH-1 inhibitörü	TIBSOVO 250 mg tablet PO	1 x 500 mg/gün	IDH-1 mut (+) N/D AML'de monoterapi
Enasidenib ^δ	IDH-2 inhibitörü	IDHIFA 50 ve 100 mg tablet PO	1 x 100 mg/gün	IDH-1 mut (+) N/D AML'de monoterapi
Venetoklaks ^ε	Bcl-2 inhibitörü	VENCLAXTA 10, 50 ve 100 mg tablet PO	1. gün 100 mg/gün, 2. gün 200 mg/gün, 3. gün 400 mg/gün, 4. günden itibaren 400 mg/gün	> 75 yaş/KT alamayacak yeni tanı AML'de DDAC/HMA ile kombine

IV: İntravenöz, PO: Peroral, DDAC: Düşük doz sitozin arabinosid, N/D: Nüks/dirençli; t-AML: Tedavi ilişkili AML; MDS-iAML: MDS ilişkili AML.

^a Yaşlı/KT alamayan yeni tanı AML'de 1. günde 6 mg/m², 8. günde 3 mg/m² ile başlanır; hastalık progresyonu olana kadar (en fazla 8 kür olmak üzere) 28 günde bir 1. gün 2 mg/m² dozundan devam edilir.

^b Doz hesapları daunorubisin dozu esas alınarak yapılır.

^γ İndüksiyonda 1, 3, 5. günde: daunorubisin 44 mg/m² ve sitarabin 100 mg/m². Konsolidasyonda 1 ve 3. günde: daunorubisin 29 mg/m² ve sitarabin 65 mg/m². İkinci indüksiyon tedavisinde (gerekirse) 1 ve 3. günde, ikinci konsolidasyon tedavisinde (gerekirse) 1 ve 3. günde belirtilen dozlarda verilir.

^δ Hastalık progresyonu veya tedavi kesmeyi gerektirecek toksisite gelişene kadar en az altı ay süre ile kullanılması önerilir.

^ε Dördüncü günden itibaren HMA (azasitidin, desitabin) ile kombinasyonlarda 400 mg/gün; düşük doz ARA-C ile kombinasyonlarda 600 mg/gün kullanılması önerilir.

Yaşlı hastalarda kötü sitogenetik/moleküler risk faktörlerinin veya altta yatan MDS, MPH gibi durumların olması, indüksiyon tedavisine yanıt oranlarının düşük olması, erken mortalite oranlarının yüksek olması, tedavi direnci, yüksek nüks oranı ve komorbiditeler; tedavide zorluklara neden olmaktadır.

Özellikle yaşlı veya intensif kemoterapi alamayacak hasta grubunda tedavi seçeneklerinin kısıtlı ve yanıt oranlarının düşük olması nedeniyle, yeni tedavi arayışları başlamıştır. Bu derlemede, AML tedavisinde kullanılmak üzere Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından kullanım onayı verilmiş ilaçlara yer verilmiştir (Tablo 2).

GEMTUZUMAB OZOGAMİSİN (GO)

Anti-CD33 monoklonal antikoru ve sitotoksik bir antitibiyotik olan kalikemisinden oluşan bir formülasyondur.

2000 yılında AML tedavisinde (3+7) indüksiyonda 1 ve 15. günlerde 9 mg/m² dozunda kullanılmakta iken; yapılan çalışmalarda etkinliğinin gösterilememesi, özellikle veno-oklüziv hastalık [yeni adı sinüsoidal obstrüksiyon sendromu (SOS)] ve infüzyon ilişkili reaksiyonlar olmak üzere ciddi yan etkileri olması nedeniyle 2010 yılında piyasadan çekilmiştir.

ALFA 0701 çalışması; faz III, açık uçlu, çok merkezli, randomize bir çalışma olup 271 tane 50-70 yaş arası yeni tanı AML hastası 1:1 standart kemoterapi (sKT) ve sKT + GO kollarına ayrılmıştır (2). İndüksiyon tedavisi sırasında GO 1, 4, 7. günlerde 3 mg/m² ve konsolidasyonda birinci günde 3 mg/m² dozda verilmiştir. İki kol arasında toplam sağkalım (TSK) açısından fark görülmemiştir (sKT= 21.8 aya karşı sKT + GO= 27.5 ay). Ortanca nüksüz sağkalım (NSK) sKT kolunda 11.4 ay, sKT + GO kolunda 28 ay olarak görülmüştür.

Ortanca olaysız sağkalım (OSK) sKT + GO grubunda daha fazladır (9.5 ay vs. 17.3 ay, HR: 0.56, $p \leq 0.001$). Özellikle iyi-orta risk grubunda GO'ya yanıt oranı yüksek bulunmuştur. GO grubunda uzamış trombositopeni dışında iki grup arasında yan etki profilleri açısından anlamlı farklılık görülmemiştir.

MyloFrance-1 çalışması; açık uçlu, tek kollu bir faz II çalışması olup, 57 tane nüks CD33 (+) AML hastasına, 1, 4, 7. günde 3 mg/m² GO tek başına uygulanmıştır (3). Tam yanıt (TY) oranı %26 (n= 15) ve tam trombosit toparlanması olmaksızın (trombosit sayısı < 100 x 10⁹/L) TY (TYt) oranı %7 (n= 4) olup ARA-C ile konsolidasyona devam edilmiştir. TY olan hastalar için ortanca NSK 11.6 ay ve TYt'li hastalar için ortanca NSK 8.6 ay olarak görülmüştür. Toplam sağkalım 8.4 ay olup remisyon sonrası %57.9 hastada nüks görülmüştür. Yedi hastaya GO sonrası kök hücre nakli yapılmış olup hiçbirinde SOS gelişmemiştir.

KT alamayacak olan yeni tanı yaşlı AML hastalarında tek ajan olarak GO'nun kullanıldığı EORTC-GIMEMA AML-19 çalışmasında ise; > 60 yaş yeni tanı, KT almaya uygun olmayan 237 AML hastası çalışmaya dahil edilmiştir (4). Hastalar palyatif tedavi kolu ve GO kolu olarak 1:1 randomize edilmiş, GO koluna birinci günde 6 mg/m² ve sekizinci günde 3 mg/m² dozunda verilmiştir. Ardından hastalık progresyonu ve/veya tedavi kesilmesini gerektiren toksisite gelişene kadar ayda bir toplam sekiz ay 2 mg/m² dozu ile devam edilmiştir. Ortanca toplam sağkalım (TSK), GO grubunda daha fazla olup (4.9 aya karşı 3.6 ay, risk oranı= 0.69, $p = 0.005$), GO'nun sağkalıma katkısı, özellikle CD33 ifadesi yüksek olan, iyi-orta riskli sitogenetik risk grubundaki hastalar ve kadın hastalarda yüksek bulunmuştur. GO kolundaki hastaların %27 (n= 30 hasta)'sinde tam remisyon görülmüştür. Her iki grupta ciddi yan etki profilleri benzerdir.

Bu çalışmalar doğrultusunda GO; yeni tanı AML olgularında standart (3+7) KT ile kombine olarak, N/D AML (> 2 yaş) olgularında monoterapi olarak ve yeni tanı yaşlı/KT alamayacak AML olgularında monoterapi olarak kullanılmak üzere 2017 yılında FDA'dan tekrar onay almıştır. Kullanım dozu 1, 4, 7. günlerde 3 mg/m²'dir. Yaşlı/KT alamayan yeni tanı AML'de ise birinci günde 6 mg/m², sekizinci günde 3 mg/m² ile başlanır; hastalık progresyonu olana ve/veya toksisite gelişene kadar (en fazla sekiz kür olmak üzere) 28 günde bir birinci gün 2 mg/m² dozundan devam edilir.

LİPOZOMAL SİTARABİN + DAUNORUBİSİN (CPX-351)

Sitozinarabinozid ve daunorubisinin 5:1 molar oranı ile hazırlanmış lipozomal-kapsül formülasyonudur. Bu formülasyon hücreye doğrudan ve bozulmadan girer. İlaçlar hücrenin hücre pompaları, enzim yoluyla aktivasyonun durdurulması gibi biyoyararlanımını azaltan faktörlerden

etkilenmez. Hücre içinde kapsülünden çıkar ve sabit oranı koruyarak salınır. Yavaş salınır ve etkisi daha uzundur; daha fazla hücrenel toksik etki gösterebilir.

Erişkin yeni tanı tedavi ilişkili AML (t-iAML) ve MDS-ilişkili AML (MDS-iAML) hastalarında kullanılmak üzere 2017 yılında FDA onayı almıştır.

CPX-351'in onaylanması, 60-75 yaş arasında 309 yeni tanı ikincil AML hastasının dahil edildiği randomize çalışma sonucu olmuştur. Bu çalışmada 153 hastaya CPX-351, 156 hastaya sKT verilmiş, remisyon sonrası aynı tedavilerle konsolidasyonları devam etmiştir (5). Toplam remisyon oranı CPX-351 grubunda %47.7 iken (3+7) grubunda %33.3 ve OSK CPX-351 grubunda 2.5 ay, sKT grubunda ise 1.31 ay olarak görülmüştür. Ortalama 20.7 aylık takip sonrasında CPX-351 grubunda TSK 9.5 ay, sKT grubunda TSK 5.9 ay olarak hesaplanmıştır. İlk 30 ve 60 günde erken ölüm oranları iki grupta benzerdir. Hematolojik olmayan yan etki profillerinin iki grupta benzer olduğu ancak CPX-351 grubunda nötrofil ve platelet sayısının normale dönmesi için gereken sürenin daha uzun olduğu görülmüştür.

FLT-3 İNHİBİTÖRLERİ

Kromozom 13.q12'de lokalize olan FLT-3 geni, insan hematopoetik öncü hücrelerde ve dentrik hücrelerde ifade edilir. AML hastalarında bu mutasyonun lösemi hücrelerinin çoğalması, farklılaşması ve sağkalımında kritik rol oynadığı gösterilmiştir (6).

Normal sitogenetiğe sahip AML olgularının %30'unda FLT3-ITD geni pozitifdir. FLT3/ITD^{yüksek} pozitifliğinin; konvansiyonel KT'ye dirence neden olarak, konsolidasyon tedavisi ve nakil sonrasında nüks riskini arttırarak kötü prognostik olduğu kanıtlanmıştır (7,8).

Son yıllarda yapılan çalışmalar ile FLT3 mutasyonunu hedef alan yeni tedaviler geliştirilmiştir. Sorafenib, sunitinib, lestaurtinib, tandutinib, midostaurin, quizartinib, krenolanib, gilteritinib, cabozantinib, SEL24-B489, G-749, AMG 925, TTT-3002, FF-10101 gibi birçok FLT3 inhibitörü ile çalışmalar yapılmış/yapılmaktadır (9).

Sorafenib, AML tedavisinde çalışılan ilk FLT3 inhibitörlerinden olup KT ile kombine kullanıldığı çalışmalarda etkisi gösterilmiş ancak kullanımı toksisite nedeniyle mümkün olmamıştır (10-12). Kemik iliği nakli yapılmış olan hastalarda idame tedavi olarak kullanılabilirliği ile gündemdedir (13,14).

Krenolanib, tedavide tek başına kullanıldığında geçici klinik yanıtlar elde edilen bir diğer FLT3 inhibitörü olup, FLT3'ü hedef alan kimerik antijen reseptör-T (CAR-T) hücreleri ile sinerjistik antilösemik aktivitesi olduğu da gösterilmiştir (15-20).

Bir başka FLT3 inhibitörü olan quizartinib ile yapılan çok merkezli faz II çalışmada, N/D AML hastalarında monoterapi olarak kullanıldığında FLT3-ITD mutasyonu pozitif olgularda %40 oranında yanıt elde edilmiştir. Kurtarma KT'si ile quizartinibi kıyaslayan ilk faz III çalışma olan Quantum-R çalışmasında ise quizartinibin ortalama sağkalımı %24 oranında arttırdığı görülmüştür (quizartinib kolunda 27 haftaya karşı KT kolunda 20.4 hafta) (21). Quizartinibin FLT-3 pozitif yeni tanı AML'de tek ilaç olarak kullanıldığı Quantum-First çalışmasının ise 2020 yılında tamamlanması planlanmaktadır.

Bu tedavilerden AML tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayı alanlar aşağıda yer almaktadır.

1. Midostaurin

Yeni tanı FLT-3 pozitif AML'de standart indüksiyon ve konsolidasyon tedavisi ile kombine kullanılmak üzere 2017 yılında FDA onayı almıştır. Kapsül formunda bulunan bu ilaç, indüksiyon ve idame tedavisi sırasında 8-21. günlerde günde iki kez 50 mg oral olarak kullanılır.

Midostaurin, 2017 yılında sonuçları yayımlanan RATIFY çalışması ile onay almıştır (22). Çalışmada 717 tane yeni tanı FLT-3 pozitif AML hastası, 1:1 plasebo ve midostaurin kolları olarak randomize edilmiştir. Standart daunorubisin + ARA-C indüksiyon ve ARA-C ile konsolidasyon tedavisine plasebo veya midostaurin eklenmiş, sonrasında bir ay süresince plasebo veya midostaurin ile idame tedavi yapılmıştır. Çalışmanın sonunda midostaurin alan hastalarda ölüm riskinde %22 azalma gözlenmiş olup FLT-3 yüksek pozitif, FLT3 düşük pozitif ve FLT-3/TKD mutantların alt grup analizinde midostaurinin en fazla FLT-3 yüksek pozitif/NPM1 negatif olan grup dahil olmak üzere tüm alt gruplarda etkili olduğu saptanmıştır. Midostaurinin yan etki profili genellikle plasebo ile benzerdir ancak evre 3 ve üzeri anemi ve raş midostaurin grubunda biraz daha fazla görülmüştür.

Midostaurinin FLT3 negatif yeni tanı AML hastalarında KT ile kombine kullanımına ilişkin faz III çalışma ise devam etmektedir (23).

2. Gilteritinib

Nüks/dirençli FLT-3 pozitif AML'de ADMIRAL çalışması sonuçları esas alınarak tek ilaç olarak 2018 yılının sonunda FDA onayı almıştır (24). Gilteritinibin hastalık ilerleyinceye ve/veya ilaç ilişkili toksisite gelişene kadar, en az altı ay süreyle günde bir kez 120 mg olarak kullanılması önerilir.

ADMIRAL çalışmasına N/D olan FLT-3 pozitif, toplamda 371 tane AML hastası dahil edilmiştir. Hastalar 2:1 olarak kurtarma KT'si, gilteritinib olmak üzere iki kola randomize edilmiştir. Kurtarma KT'si olarak takip eden hekimin uygun gördüğü düşük doz ARA-C, azasitidin, MEC (mitoksantron, etoposid, sitarabin), FLAG-IDA (fludarabin, sitarabin, G-CSF,

idarubisin) verilmiştir. Gilteritinib koluna ise 120 mg/gün gilteritinib verilmiştir. Ortalama 4.6 ay izlem sonunda gilteritinib kolunda %21 hastada (29 hasta) tam remisyona görülürken, ortalama remisyona süresi 4.6 ay ve remisyona kadar geçen süre ortalama 3.6 ay olarak hesaplanmıştır. Çalışmanın başında eritrosit süpsansiyonu veya trombosit transfüzyonu bağımlı olan 106 hastanın %31.1'inin 56 gün sonunda transfüzyon bağımsız olduğu ve çalışma boyunca transfüzyon bağımsız kaldığı görülmüştür. Gilteritinibin en sık yan etkilerinin miyalji, artralji, serum transaminazlarında yükselme, ateş, enfeksiyöz olmayan diyare, dispne, ödem, raş, pnömoni, bulantı, kusma, sersemlik ve hipotansiyon olduğu bildirilmiştir.

Yeni tanı ve intensif KT almaya uygun olmayan FLT3 pozitif AML hastalarında gilteritinibin azasitidin ile kombine kullanımının, tek başına azasitidine üstünlüğünü araştıran faz II/III çalışma ise devam etmektedir (25).

IDH İNHİBİTÖRLERİ

İzositrat dehidrogenaz (IDH)-1 geninin R132 bölgesinde ve IDH-2 geninin R140 ve R172 bölgesindeki mutasyonlar AML olguları için tanımlanmıştır. AML olgularının %6-10'unda IDH-1 mutasyonu ve %9-13'ünde IDH-2 mutasyonu pozitifdir. MDS ilişkili AML olgularında IDH mutasyonları daha sık görülmektedir ki bu durum MDS'nin AML'ye transformasyonunda IDH mutasyonunun rol oynadığını göstermektedir (26-29). Benzer şekilde miyeloproliferatif neoplaziden transformasyon olan AML olgularının %21-31'inde IDH mutasyonları görülmektedir.

Mutant IDH ile fonksiyonel bir onkometabolit olan D-2-hidroksiglutarat (2-HG) oluşur ve birikir. 2-HG epigenetik olarak DNA ve histon hipermetilasyonuna neden olur; hücre farklılaşmasını bloke eder (30).

IDH mutasyonlarının AML olgularındaki prognostik önemi üzerine çelişkili çalışmalar mevcut olmakla birlikte geliştirilen IDH inhibitörleri, N/D AML hastalarında bir tedavi seçeneği olmuştur.

1. İvosidenib

IDH-1 R132 mutasyonu pozitif olan N/D AML hastalarının tedavisinde tek başına kullanılmak üzere 2018 yılında FDA onayı almıştır. Oral yoldan, en az altı ay süreyle hastalık progresyonu ve/veya toksisite gelişene kadar kullanılması önerilir.

İvosidenibin onay alması, 2014 yılından bu yana sürmekte olan açık uçlu, tek kollu, çok merkezli bir çalışma ile olmuştur (31). Bu çalışmada IDH-1 mutasyonu pozitif olan 179 N/D AML hastaya günde 500 mg dozunda ivosidenib verilmiştir. Ortalama 4.1 aylık tedavi sonunda toplam yanıt oranı %32.8 (TY: %24.7 ve hematolojik toparlanma olmaksızın TY: %8), tedaviye yanıt alınması için geçen zaman ortalama

ma iki ay olarak görülmüştür. Remisyon süresi ortalama 8.2 ay olup çalışmanın başında transfüzyon bağımlı olan 110 hastanın %37.3'ü ortalama 56 günde transfüzyon bağımsız hale gelmiştir. Yanıt elde edilen hastaların %21'inde, derin moleküler yanıtın bir göstergesi olan ölçülebilir kalıntı hastalığın negatifleştiği görülmüştür. Hastaların %10'unda yan etki olarak diferansiyasyon sendromu görülmüştür.

Yeni tanı, IDH-1 mutant AML hastalarında ivosidenibin azasitidin ile kombine kullanımının azasitidine üstünlüğünü göstermeyi amaçlayan randomize, çift-kör, faz III çalışmanın ise 2020 yılında bitmesi planlanmaktadır (32).

2. Enasidenib

IDH-2 mutasyonu pozitif olan N/D AML hastalarında tek başına kullanılmak üzere 2017 yılında FDA onayı alan oral IDH-2 inhibitörüdür. Enasidenibin, 100 mg/gün dozunda hastalık ilerleyince ve/veya toksisite gelişene kadar en az altı ay süre ile kullanılması önerilir. Sık yan etkileri arasında hiperbilirubinemi, hipokalemi, hipokalsemi, hipofosfatemi; ayrıca ciddi yan etkiler arasında diferansiyasyon sendromu gösterilmiştir (%7).

Enasidenib, N/D 199 tane IDH-2 mutant AML hastasında yapılan tek kollu çalışma ile FDA onayı almıştır (33). Bu çalışmada ortalama 7.7 aylık izlem sonunda enasidenibe yanıt oranı %40.3 (34 hasta TY, 11 hasta TYt), ortanca remisyon süresi 5.8 aydır. Ortanca toplam sağkalım 9.3 ay olup 30 günlük ölüm %5.1 ve 60 günlük ölüm %13.1 olarak görülmüştür. Yanıt ve sağkalım açısından IDH-2 R140 ve R172 mutasyonları arasında fark görülmemiştir. Hastaların %5'inde ilaç ilişkili yan etki nedeniyle tedavi kesilmiştir. Ayrıca %7 hastada diferansiyasyon sendromu bildirilmiştir.

3. IDH İnhibitörleri ile Diferansiyasyon Sendromu

IDH inhibitörü kullanımından itibaren bir gün ile üç ay içinde, tedaviye klinik yanıt alınma sürecinde miyeloid serinin hızlı olgunlaşmasıyla ortaya çıkan klinik sendromdur (34). IDH inhibitörü kullanımı ile %10'a kadar ulaşan sıklıkta bildirilmiştir. Patofizyoloji tam bilinmemekle birlikte, inflamatuvar vazoaktif sitokinlerin salınımı ve hızla olgunlaşan hücrelerin dokularda birikmesi sonucu olduğu düşünülmektedir.

Kültür negatif ateş, ödem, plevral/perikardiyal effüzyon, dispne, hipotansiyon, oligo/aniüri, nötrofil hakimiyetinde lökositoz ile kendini gösterir. Kemik iliği ve periferdeki blast sayısı azalırken mutlak nötrofil sayısında hızlı bir artış görülür. Klinik tabloyu, tedavi almakta olan bir AML olgusunda sıkça görülebilecek enfeksiyon veya löseminin ilerlemesinden ayırmak oldukça güçtür.

Tedavide IDH inhibitör tedavisine geçici olarak ara verilmesi, 2-4 g/gün hidroksiüre (lökosit sayısına göre doz titre edilebilir), kortikosteroidler (2 x 10 mg deksametazon,

üç gün süreyle), plevral/perikardiyal effüzyon olması durumunda furosemid (40-80 mg/gün) verilmesi önerilmektedir.

GLASDEGİB

Güçlü ve selektif bir Hadgehog yolu inhibitörüdür. BRIGT AML 1003 çalışması ile ≥ 75 yaş veya standart dozda indüksiyon KT'si alamayacak yeni tanı AML hastalarında DDAC ile kombine olarak kullanılmak üzere 2018 yılında FDA onayı almıştır. Oral yolla kullanılan tablet formu bulunmaktadır. İleri evre kronik böbrek hastalığı ve orta-ileri karaciğer yetmezliği olanlarda çalışması olmadığından kullanımı önerilmemektedir. Düşük doz ARA-C ile kombine kullanımında en sık yan etkiler; anemi, nötropenik ateş, trombositopeni, halsizlik, iştahsızlık, bulantı, ağızda kötü tat, kabızlık, dispne ve raş olarak bildirilmiştir.

BRIGHT 1003 faz II çalışmasında, 132 tane yeni tanı ≥ 55 yaş veya komorbiditeler nedeniyle standart KT alamayacak olan AML/yüksek riskli MDS hastası çalışmaya dahil edilmiştir (35). Hastalar, düşük doz ARA-C + plasebo (n=44) ve düşük doz ARA-C + glasdegib (n=88) şeklinde 1:2 randomize edilmiştir. Ortanca 20 aylık izlemde, plasebo grubunda toplam sağkalım 4.9 ayken, glasdegib grubunda 8.8 aydır. Glasdegib ile ölüm riskinde %49 azalma görülmüştür (risk oranı=0.51, p=0.0002).

Yeni tanı AML hastalarında intensif KT \pm glasdegib ile azasitidin \pm glasdegib kullanımını karşılaştıran plasebo kontrollü, çift-kör, randomize bir faz III bir çalışma olan BRIGT 1019 çalışması ise devam etmektedir (36).

VENETOKLAKS

Venetoklaks, ≥ 75 yaş veya intensif indüksiyon KT'si alamayacak yeni tanı AML hastalarında, azasitidin/desitabin veya düşük doz ARA-C ile kombine kullanılmak üzere 2018 yılında FDA onayı alan potent, selektif bir B-hücre lenfoma-2 (bcl-2) inhibitörüdür. Oral yoldan, dozu kademele olarak artırılarak kullanılan venetoklaksın en sık yan etkileri arasında bulantı, diyare, konstipasyon, nötropeni, trombositopeni, hemoraji, periferik ödem, kusma, halsizlik, raş ve anemi bildirilmiştir.

İlacın onay almasını sağlayan çalışmalardan bir tanesi M14-358 çalışması olup; ≥ 75 yaş, 80 tane yeni tanı, intensif KT almaya uygun olmayan AML hastası çalışmaya dahil edilmiş, hastalar azasitidin + venetoklaks (VEN) (67 kişi) ve desitabin + venetoklaks (VEN) (13 kişi) kollarına ayrılmıştır (37). Ortalama 7.9 aylık gözlemlerde azasitidin + VEN veya desitabin + VEN alanlarda benzer yanıt oranları saptanmıştır (%61 ve %61.7). VEN + azasitidin grubunda izlem süresi 7.9 ay olup ortanca remisyon süresi 5.5 ay ve yanıt alınmasına kadar geçen süre bir aydır. Desitabin + VEN grubunda ortalama izlem süresi 11 ay olup ortalama remisyon süresi 4.7 ay ve yanıt alınmasına kadar geçen süre 1.9 ay olarak görülmüştür. Her iki kolda da tedavinin iyi tolere edildiği görülmüştür.

Bu çalışma daha sonra genişletilerek; ≥ 65 yaş, 145 tane yeni tanı, standart KT almaya uygun olmayan AML hastasına hipometile edici ilaç (HMA) + VEN 400/800/1200 mg/lık dozlarla verilmiştir (38). Venetoklaks üzerine yapılan bu etkinlik ve güvenlik çalışmasında tüm hastalarda toplam yanıt oranı %67, kötü sitogenetik risk grubunda toplam yanıt %65 olarak görülmüştür. Ortalama remisyon süresi 11.3 ay ve ortalama sağkalım 17.5 ay olarak hesaplanmıştır. Venetoklaks doz artışı ile yanıt oranı arasında korelasyon görülmemiştir. FLT-3 mutasyonu, IDH-1/2 mutasyonu veya TP53 mutasyonu varlığı venetoklaks olan yanıtı değiştirmezken; NPM-1 mutasyonu pozitif olan hastalarda venetoklaks daha yüksek yanıt oranı (%91 oranında yanıt) olduğu görülmüştür.

M14-387 çalışması; 82 tane yeni tanı ≥ 75 yaş veya standart KT alamayacak AML hastasının dahil edildiği randomize olmayan açık uçlu bir çalışmadır (39). Venetoklaks DDAC ile kombine edilmiştir. Toplam sağkalım 10.1 ay ve yanıt oranı %54; ortalama remisyon süresi 8.1 ay olarak bildirilmektedir.

8. DEVAM EDEN ÇALIŞMALAR

Pracinostat, potent bir histon deasetilaz inhibitörüdür. Yeni tanı ve intensif KT alamayacak yaşlı hastalarda azasitidin ile kombine kullanıldığı faz II çalışmada %46 yanıt oranı bildirilmiş olup, azasitidin ile kombine kullanımına ilişkin faz III çalışma devam etmektedir (40,41).

Son yıllarda akut lenfoblastik lösemi, Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma tedavisinde immünoterapi bazlı tedavilerin geliştirilmiş olması, AML tedavisinde de immünoterapiyi gündeme getirmiştir. Hedefe yönelik bir monoklonal antikor olan GO'nun AML tedavisinde kullanılmaya başlanması ile yalnız CD33'ü değil; CD30, CD44, CD45, CD123 gibi miyeloblast yüzeyinde yer alan birçok molekül hedef alan ilaçlara yönelik çalışmalar başlatılmıştır. Bi/Trispesifik Killer Engager Antikorlar (BiKEs, TriKEs) ve bispesifik antikorlar (CD3/CD123 gibi) ile yapılan antikor bazlı tedavilere ilişkin çalışmalar devam etmekte olup umut vaatmektedir (42).

Akut lenfoblastik lösemi tedavisinde ses getirmiş olan CAR-T hücre tedavisi AML'de de çalışılmakta olup; normal hematopoetik kök hücrelerde bulunmayan, malign miyeloblastlara özgü güvenli bir hedef molekül bulunamadığından başarılı sonuçlar elde edilememektedir (43).

Lenfoid malignitelerin ve solid tümörlerin tedavisinde kullanılmakta olan PD1/PD-L1 inhibitörleri (nivolumab, ipilimumab) ile yapılan prelinik çalışmalarda, bu ilaçların AML'de kullanılabileceği öngörülmüştür (44,45). Allojenik kök hücre nakli sonrası nüks olan hastalarda ipilimumab kullanımında immün-aracılı yan etkiler ve graft versus host hastalığı, tedavi kesilmesini gerektirecek ciddi yan etkiler arasında görülmüştür (46). N/D AML hastalarında nivolu-

mabın azasitidin ile kombine kullanıldığı faz II çalışmada toplam yanıt oranı %33 olup, daha önce azasitidin almamış hastalarda ise bu oran %50'ye kadar yükselmiştir (47). İmmün-kontrol noktaları inhibitörleri ile yapılan çalışmalar devam etmektedir.

SONUÇ

AML, erişkinlerde en sık görülen lösemi türü olup moleküler ve klinik olarak heterojen bir hastalıktır. Tedavinin sitogenetik risk sınıflaması ve konvansiyonel intensif KT ile optimize edilmiş olmasına ve son yıllarda palyatif bakımdaki gelişmelere rağmen sağkalım oranları oldukça düşüktür. Hasta popülasyonunu ağırlıklı olarak ileri yaş hastaların oluşturduğu AML'de; bu yaş grubunda kötü moleküler risk faktörlerinin daha sık ve erken mortalite oranları ile relaps oranının daha yüksek olması, tedaviye yanıt oranlarını daha da düşürmektedir. İntensif KT'nin yan etkileri ve komorbiditeler ise tedavi kararında ve sürecinde zorluğa neden olan diğer faktörlerdir.

Son yıllarda hedefe yönelik yeni tedaviler ile daha az toksisite ve yüksek yanıt oranları elde edilmiştir. Geliştirilen ilaçların birçoğunun oral yolla kullanılıyor olması ve iyi tolere edilmesi ile özellikle yaşlı ve standart dozda KT alamayacak hasta grubunda sağkalım artmış, tedavi ilişkili mortalite oranları azalmıştır. Keşfedilen moleküler hedefler ve geliştirilen hedefe yönelik tedaviler ile AML tedavisinde yeni bir çağ açılmış olup hedef molekül ve tedavi konusundaki çalışmalar devam etmektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarın çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129(4):424-47.
2. Lambert J, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Turlure P, Caillot D, et al. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. *Haematologica* 2019;104(1):113-9.
3. Taksin AL, Legrand O, Raffoux E, de Revel T, Thomas X, Contentin N, et al. High efficacy and safety profile of fractionated doses of Mylotarg as induction therapy in patients with relapsed acute myeloblastic leukemia: a prospective study of the alfa group. *Leukemia* 2007;21(1):66-71.
4. Amadori S, Suci S, Selleslag D, Aversa F, Gaidano G, Musso M, et al. Gemtuzumab ozogamicin versus best supportive care in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia unsuitable for intensive chemotherapy: results of the randomized phase III EORTC-GIMEMA AML-19 trial. *J Clin Oncol* 2016;34(9):972-9.
5. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, et al. Cpx-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventional cytarabine plus daunorubicin in older patients with newly diagnosed secondary acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2018;36(26):2684-92.

6. Gallogly MM, Lazarus HM, Cooper BW. Midostaurin: a novel therapeutic agent for patients with FLT3-mutated acute myeloid leukemia and systemic mastocytosis. *Ther Adv Hematol* 2017;8(9):245-61.
7. Thiede C, Studel C, Mohr B, Schaich M, Schäkel U, Platzbecker U, et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood* 2002;99(12):4326-35.
8. Kottaridis PD, Gale RE, Linch DC. FLT3 mutations and leukaemia. *Br J Haematol* 2003;122(4):523-38.
9. Thomas CM, Campbell P. FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia: current and future. *J Oncol Pharm Pract* 2019;25(1):163-71.
10. Ravandi F, Alattar ML, Grunwald MR, Rudek MA, Rajkhowa T, Richie MA, et al. Phase 2 study of azacitidine plus sorafenib in patients with acute myeloid leukemia and FLT-3 internal tandem duplication mutation. *Blood* 2013;121(23):4655-62.
11. Uy GL, Mandrekar SJ, Laumann K, Marcucci G, Zhao W, Lewis MJ, et al. A phase 2 study incorporating sorafenib into the chemotherapy for older adults with FLT3 -mutated acute myeloid leukemia: CALGB 11001. *Blood Adv* 2017;1(5):331-40.
12. Muppidi MR, Portwood S, Griffiths EA, Thompson JE, Ford LA, Freyer CW, et al. Decitabine and sorafenib therapy in FLT-3 ITD-mutant acute myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015;15:S73-S79.
13. Chen YB, Li S, Lane AA, Connolly C, Del Rio C, Valles B, et al. Phase I trial of maintenance sorafenib after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with FLT3-ITD AML. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(12):2042-8.
14. Burchert A, Bug G, Finke J, Stelljes M, Rollig C, Wäsch R, et al. Sorafenib as maintenance therapy post allogeneic stem cell transplantation for FLT3-ITD positive AML: results from the randomized, double-blind, placebo-controlled multicentre sormain trial. *Blood* 2018;132(Suppl 1):661.
15. Randhawa JK, Kantarjian HM, Borthakur G, Thompson PA, Konopleva M, Daver N, et al. Results of a phase II study of crenolanib in relapsed/refractory acute myeloid leukemia patients (Pts) with activating FLT3 mutations. *Blood* 2014;124(21).
16. Ohanian M, Kantarjian HM, Borthakur G, Kadia TM, Konopleva M, Garcia-Manero G, et al. Efficacy of a type I FLT3 inhibitor, crenolanib, with idarubicin and high-dose Ara-C in multiply relapsed/refractory FLT3+ AML. *Blood* 2016;128(22).
17. Iyer SP, Jethava Y, Karanes C, Eckardt JR, Collins R. Safety study of salvage chemotherapy high-dose Ara-C/mitoxantrone (HAM) and type I FLT3-TKI crenolanib in first relapsed/primary refractory AML. *Blood* 2016;128(22).
18. Wang ES, Tallman MS, Stone RM, Walter RB, Karanes C, Jain V, et al. Low relapse rate in younger patients ≤ 60 years old with newly diagnosed FLT3-mutated acute myeloid leukemia (AML) treated with crenolanib and cytarabine/anthracycline chemotherapy. *Blood* 2017;130(Suppl 1).
19. Wang ES, Stone RM, Tallman MS, Walter RB, Eckardt JR, Collins R, et al. Crenolanib, a type I FLT3 TKI, can be safely combined with cytarabine and anthracycline induction chemotherapy and results in high response rates in patients with newly diagnosed FLT3 mutant acute myeloid leukemia (AML). *Blood* 2016;128(22).
20. Jetani H, Garcia-Cadenas I, Nerreter T, Thomas S, Rydzek J, Meijide JB, et al. CAR T-cells targeting FLT3 have potent activity against FLT3-ITD+ AML and act synergistically with the FLT3-inhibitor crenolanib. *Leukemia* 2018;32(5):1168-79.
21. Cortes J, Khaled S, Martinelli G, Perl AE, Ganguly S, Russell N, et al. Quizartinib significantly prolongs overall survival in patients with FLT3-internal tandem duplication-mutated (Mut) relapsed/refractory AML in the phase 3, randomized, controlled quantum-R trial. *HemaSphere* 2018;2(Suppl 1):1-1113.
22. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *N Engl J Med* 2017;377(5):454-64.
23. Anon. A global study of the efficacy and safety of midostaurin + chemotherapy in newly diagnosed patients with FLT3 mutation negative (FLT3-MN) acute myeloid leukemia (AML). *ClinicalTrials.gov*. Erişim tarihi: 21 Nisan 2019. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03512197?term=03512197&cond=Acute+Myeloid+Leukemia&rank=1>.
24. Perl AE, Altman JK, Cortes J, Smith C, Litzow M, Baer MR, et al. Selective inhibition of FLT3 by gilteritinib in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a multicentre, first-in-human, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol* 2017;18(8):1061-75.
25. Anon. A study of ASP2215 (gilteritinib) by itself, ASP2215 combined with azacitidine or azacitidine by itself to treat adult patients who have recently been diagnosed with acute myeloid leukemia with a FLT3 gene mutation and who cannot receive standard chemotherapy. *ClinicalTrials.gov*. Erişim tarihi: 21 Nisan 2019. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02752035?term=02752035&rank=1>.
26. Im AP, Sehgal AR, Carroll MP, Smith BD, Tefferi A, Johnson DE, et al. DNMT3A and IDH mutations in acute myeloid leukemia and other myeloid malignancies: associations with prognosis and potential treatment strategies. *Leukemia* 2014;28(9):1774-83.
27. Thol F, Weissinger EM, Krauter J, Wagner K, Damm F, Wichmann M, et al. IDH1 mutations in patients with myelodysplastic syndromes are associated with an unfavorable prognosis. *Haematologica* 2010;95(10):1668-74.
28. Patnaik MM, Hanson CA, Hodnefield JM, Lasho TL, Finke CM, Knudson RA, et al. Differential prognostic effect of IDH1 versus IDH2 mutations in myelodysplastic syndromes: a Mayo Clinic Study of 277 patients. *Leukemia* 2012;26(1):101-5.
29. Kosmider O, Gelsi-Boyer V, Slama L, Dreyfus F, Beyne-Rauzy O, Quesnel B, et al. Mutations of IDH1 and IDH2 genes in early and accelerated phases of myelodysplastic syndromes and MDS/myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 2010;24(5):1094-6.
30. Medeiros BC, Fathi AT, DiNardo CD, Pollyea DA, Chan SM, Swords R. Isocitrate dehydrogenase mutations in myeloid malignancies. *Leukemia* 2017;31(2):272-81.
31. DiNardo CD, Stein EM, Botton S de, Roboz GJ, Altman JK, Mims AS, et al. Durable remissions with ivosidenib in IDH1 -mutated relapsed or refractory AML. *N Engl J Med* 2018;378(25):2386-98.
32. Anon. Study of AG-120 (ivosidenib) vs. placebo in combination with azacitidine in patients with previously untreated acute myeloid leukemia with an IDH1 mutation. *ClinicalTrials.gov*. Erişim tarihi: 21 Nisan 2019. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03173248?term=03173248&rank=1>.
33. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, Fathi AT, Roboz GJ, Altman JK, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 2017;130(6):722-31.
34. Birendra KC, DiNardo CD. Evidence for clinical differentiation and differentiation syndrome in patients with acute myeloid leukemia and IDH1 mutations treated with the targeted mutant IDH1 inhibitor, AG-120. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016;16(8):460-5.

35. Cortes JE, Heidel FH, Hellmann A, Fiedler W, Smith BD, Robak T, et al. Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2019;33(2):379-89.
36. Anon. A study evaluating intensive chemotherapy with or without glasdegib or azacitidine with or without glasdegib in patients with previously untreated acute myeloid leukemia. *ClinicalTrials.gov*. Erişim tarihi: 21 Nisan 2019. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03416179?term=03416179&rank=1>.
37. DiNardo CD, Pratz KW, Letai A, Jonas BA, Wei AH, Thirman M, et al. Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol* 2018;19(2):216-28.
38. Pullarkat V, Pollyea DA, Pratz K, Jonas BA, Arellano M, Becker PS, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2019;133(1):7-17.
39. Wei AH, Strickland SA, Hou J-Z, Fiedler W, Lin TL, Walter RB, et al. Venetoclax combined with low-dose cytarabine for previously untreated patients with acute myeloid leukemia: results from a phase 1b/II study. *J Clin Oncol* 2019;37(15):1277-84.
40. Garcia Manero G, Atallah E, Khaled SK, Arellano M, Patnaik MM, Odenike O, et al. A phase 2 study of pracinostat and azacitidine in elderly patients with acute myeloid leukemia (AML) not eligible for induction chemotherapy: response and long-term survival benefit. *Blood* 2016;128(22).
41. Anon. An efficacy and safety study of pracinostat in combination with azacitidine in adults with acute myeloid leukemia. *ClinicalTrials.gov*. Erişim tarihi: 21 Nisan 2019. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03151408?term=03151408&rank=1>.
42. Liu Y, Bewersdorf JP, Stahl M, Zeidan AM. Immunotherapy in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes: the dawn of a new era? *Blood Rev* 2019;34:67-83.
43. Perna F, Berman SH, Soni RK, Mansilla-Soto J, Eyquem J, Hamieh M, et al. Integrating proteomics and transcriptomics for systematic combinatorial chimeric antigen receptor therapy of AML. *Cancer Cell* 2017;32(4):506-19.e5.
44. Goltz D, Gevensleben H, Grünen S, Dietrich J, Kristiansen G, Landsberg J, et al. PD-L1 (CD274) promoter methylation predicts survival in patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2017;31(3):738-43.
45. Pyzer AR, Stroopinsky D, Rosenblatt J, Anastasiadou E, Rajabi H, Washington A, et al. MUC1 inhibition leads to decrease in PD-L1 levels via upregulation of miRNAs. *Leukemia* 2017;31(12):2780-90.
46. Davids MS, Kim HT, Bachireddy P, Costello C, Liguori R, Savell A, et al. Ipilimumab for patients with relapse after allogeneic transplantation. *N Engl J Med* 2016;375(2):143-53.
47. Daver N, Garcia-Manero G, Basu S, Boddu PC, Alfayez M, Cortes JE, et al. Efficacy, safety, and biomarkers of response to azacitidine and nivolumab in relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a nonrandomized, open-label, phase II study. *Cancer Discov* 2019;9(3):370-83.