

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, din BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ

„LEUCEMIA ACUTĂ MIELOBLASTICĂ LA
VÂRSTNICI.

FACTORI DE PROGNOSTIC
ȘI RĂSPUNSUL LA NOILE TERAPII”

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF.UNIV.DR. ANDREI COLIȚĂ

Student-doctorand:

NEGOTEI CRISTINA

2025

Cuprins

Lista lucrărilor științifice publicate.....	5
Listă abrevieri și simboluri.....	6
Introducere.....	8
I. Partea generală.....	10
1. Aspecte generale ale leucemiei acute mieloblastice.....	10
1.1. Definiție, epidemiologie și factori de risc.....	10
1.2. Mecanisme fiziopatologice implicate.....	11
1.3. Clasificarea actuală a LAM.....	12
1.4. Criterii actuale de diagnostic și diagnostic diferențial.....	15
1.5. Caracteristici clinice și paraclinice.....	15
1.6. Analiza moleculară și citogenetică.....	16
1.7. Evaluarea epigenetică.....	18
1.8. Evoluție, complicații și prognostic.....	19
2. Factori de prognostic în leucemia acută mieloblastică la vârstnici.....	20
2.1. Profilul clinic și impactul comorbiditatilor.....	20
2.2. Factori citogenetici, moleculari și epigenetici cu impact prognostic...	20
2.3. Evaluarea statusului clinic pentru ghidarea deciziilor terapeutice.....	23
2.4. Chimioterapia conventională si regimuri de intensitate redusă.....	24
2.5. Terapii țintite în funcție de profilul genetic.....	26
2.6. Importanța transplantului de celule stem hematopoietice în managementul leucemiei acute mieloblastice la vârstnici.....	29
II. Contribuții personale.....	31
3. Ipoteză de lucru și obiective generale.....	31
4. Metodologia generală a cercetării.....	32
5. Studiul 1 – Scorurile clinice ca instrumente de selecție pentru CI în LAM la vârstnici.....	36
5.1. Ipoteza de lucru si obiective specifice.....	36

5.2. Pacienți și metode.....	37
5.3. Rezultate.....	43
5.4. Discuții.....	62
6. Studiul 2 - Evaluarea răspunsului la agenți hipometilanți ± Venetoclax	68
6.1. Introducere. Ipoteza de lucru si obiective specifice.....	68
6.2. Pacienți si metode.....	69
6.3. Rezultate.....	74
6.4 Discuții.....	92
7. Analiza comparativă a celor doua studii : tratament intensiv vs terapii hipometilante.....	97
7.1. Caracteristici clinico-biologice comparative	97
7.2. Rezultate terapeutice comparate.....	99
8. Concluzii generale si contribuții personale.....	104
Bibliografie.....	108
Anexe.....	126

Introducere - Problema fundamentală și justificarea temei

Leucemia acută mieloidă (LAM) la vârstnici reprezintă o patologie complexă, cu un impact semnificativ asupra supraviețuirii, din cauza vulnerabilității biologice, a comorbidităților frecvente și a accesului inegal la terapii moderne. În ciuda progreselor din ultimii ani, tratamentul optim pentru această categorie de pacienți rămâne o provocare majoră în practica hematologică curentă.

Având în vedere aceste provocări clinice și biologice, evaluarea detaliată a caracteristicilor pacienților vârstnici cu LAM și a răspunsului la diferite opțiuni terapeutice devine esențială pentru optimizarea tratamentului și îmbunătățirea prognosticului. Teza de față urmărește definirea unui profil clinic și biologic specific pacienților vârstnici diagnosticați cu LAM și identificarea unor factori predictivi relevanți pentru răspunsul la terapiile actuale. Scopul principal constă în formularea unor direcții aplicabile în personalizarea tratamentului, cu accent pe echilibrul între eficacitate și tolerabilitate.

Pentru a înțelege particularitățile acestei patologii, trebuie menționat că leucemiile acute constituie un grup eterogen de boli maligne ale celulelor stem hematopoietice, caracterizate prin acumularea de clone imature și disfuncția severă a hematopoiezei medulare [1].

Ipoteza de lucru a plecat de la premisa că anumite caracteristici clinico-biologice și parametri demografici (vârstă, sex), influențează semnificativ răspunsul terapeutic și prognosticul pacienților. Pornind de la această ipoteză, obiectivele cercetării au inclus atât analiza acestor factori, cât și evaluarea comparativă a efectelor chimioterapiei intensive și a tratamentului cu agenți hipometilanți în asociere sau nu cu Venetoclax asupra supraviețuirii și calității vieții.

Lucrarea este structurată în două părți: o secțiune generală, care sintetizează datele recente din literatura de specialitate privind LAM la vârstnici, și o secțiune specială, ce integrează rezultatele a două studii clinice retrospective. Primul studiu a analizat un lot de pacienți eligibili pentru tratament intensiv, iar al doilea a inclus pacienți tratați cu regimuri de intensitate redus, în special hipometilante, în funcție de profilul lor funcțional și biologic.

Limitările identificate în timpul desfășurării cercetării au vizat în principal accesul limitat la testările citogenetice și de biologie moleculară. Această constrângere a afectat posibilitatea de a realiza o stratificare completă și uniformă pentru toți pacienții pe baza

acestor parametri esențiali. În consecință, subliniez necesitatea extinderii și standardizării acestor investigații în cadrul evaluării inițiale, pentru a asigura o clasificare riguroasă și o conduită terapeutică cât mai adecvată fiecărui caz.

1. Elemente teoretice privind prognosticul și opțiunile terapeutice în LAM la vârstnici

Pacienții vârstnici cu leucemie acută mieloidă (LAM) sunt, în general, definiți ca având vârsta de peste 60–65 de ani [2]. Vârsta medie la diagnostic este de aproximativ 70 de ani, ceea ce evidențiază impactul semnificativ al bolii asupra acestei populații [3]. În practică, vârsta avansată este adesea considerată un criteriu de excludere de la chimioterapia intensivă, din cauza prognosticului rezervat [2]. Acesta este determinat atât de prezența comorbidităților multiple, cât și de un profil genetic nefavorabil, cu o frecvență crescută a mutațiilor TP53, ASXL1 și SRSF2 și o prezență redusă a mutației NPM1, asociată cu prognostic bun [2].

Evaluarea fragilității biologice și clinice, utilizând scorurile HCT-CI, CCI și statusul de performanță ECOG, este esențială în alegerea conduitei terapeutice [4]. Comorbiditățile frecvente, precum bolile cardiovasculare, insuficiența renală și deteriorarea cognitivă, reduc aderența la tratament și limitează opțiunile terapeutice [5]. Comparativ cu populația generală, pacienții vârstnici cu LAM au un risc semnificativ crescut de afecțiuni cardiovasculare (de 4,6 ori), diabet zaharat de tip 2 (de 3,8 ori) și accidente vasculare cerebrale (de 2,6 ori) [6].

Evaluarea geriatrică globală joacă un rol fundamental în individualizarea terapiei și include analiza funcției fizice, cognitive, nutriționale, psiho-emoționale și a sprijinului social [5]. Aceasta permite evitarea supratratării pacienților fragili, dar și a subtratamentului celor care pot beneficia de strategii mai intensive [5]. Adaptarea terapiei la profilul individual al pacientului îmbunătățește atât rezultatele clinice, cât și calitatea vieții [6].

1.1. Chimioterapia conventională și regimuri de intensitate redusă

Alegerea strategiei terapeutice la pacienții vârstnici cu LAM este complexă, fiind influențată atât de starea generală și comorbiditățile frecvente, cât și de particularitățile biologice ale bolii, inclusiv mutații adverse cum este TP53 sau prezența unei LAM secundare ori asociate terapiei [3,7–10].

Rezistența la tratament este determinată de factori precum instabilitatea genomică, cariotipul nefavorabil și expresia fenotipurilor imature [11,12]. Comparativ cu pacienții mai tineri, vârstnicii prezintă mai rar citogenetică favorabilă și mutația NPM1 [13]. Chimioterapia standard de inducție cu antraciclină și citarabină poate obține rate de remisiune de până la 60% la pacienții peste 60 de ani, dar toxicitatea asociată limitează utilizarea acestora doar la cei cu status funcțional adecvat [11]. Pacienții eligibili pentru chimioterapie intensivă au o supraviețuire globală medie de aproximativ 12 luni, în timp ce cei neeligibili prezintă o supraviețuire medie mai scurtă, între 3 și 10 luni [11,14–16]

Algoritmul decizional pentru tratamentul pacienților vârstnici cu LAM este prezentat în Figura 1.1.

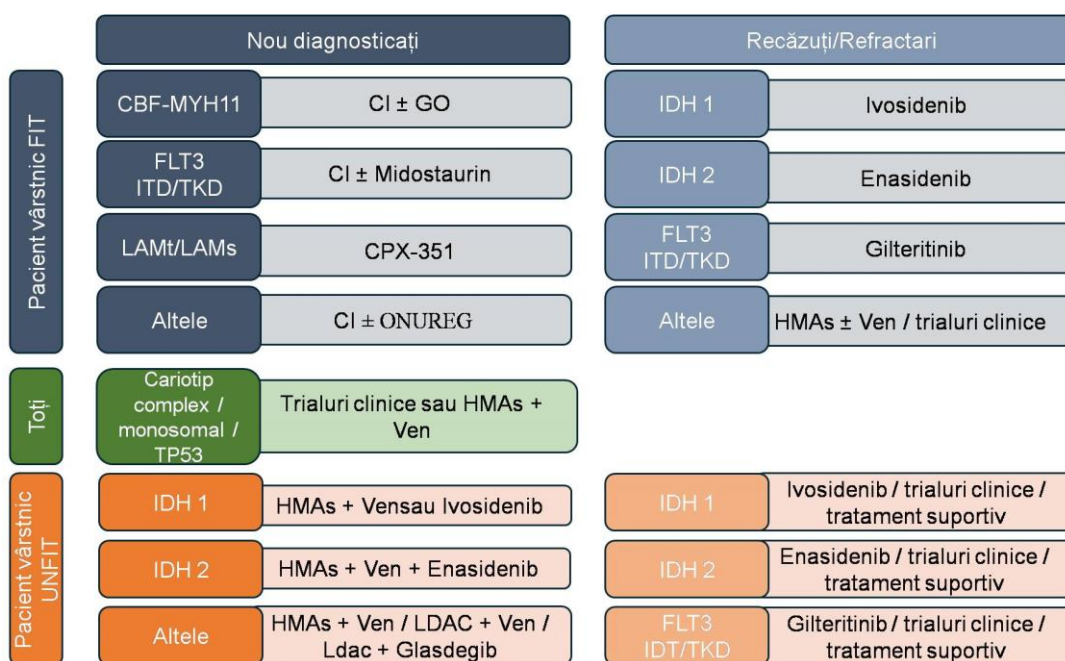


Figura 1.1. Algoritm de tratament la pacientul vârstnic cu LAM preluat și adaptat cu acord din „Older Patients with Acute Myeloid Leukemia Deserve Individualized Treatment[3]

2. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Ipoteza de lucru

Ipoteza de lucru a acestei teze pornește de la premisa că anumite caracteristici clinico-biologice și parametri demografici influențează semnificativ răspunsul terapeutic și supraviețuirea pacienților vârstnici diagnosticați cu LAM. Identificarea acestor factori ar putea contribui la o selecție mai riguroasă a conduitei terapeutice.

Obiectivul general al tezei

Obiectivul principal al acestei lucrări a fost evaluarea factorilor de prognostic și a răspunsului terapeutic la pacienții vârstnici cu LAM, tratați diferențiat în funcție de eligibilitatea pentru chimioterapie intensivă.

Obiective specifice

- Compararea caracteristicilor clinice și moleculare între cele două cohorte analizate; Evaluarea tipului și duratei răspunsului terapeutic, inclusiv remisiunea completă și MRD;
- Estimarea supraviețuirii globale (OS) și fără progresie (PFS);
- Identificarea factorilor asociați cu recăderea, decesul precoce și independența transfuzională;
- Analiza valorii prognostice a scorurilor clinice și a parametrilor biologici.

3. Metodologia generală a cercetării

Această cercetare a fost realizată în cadrul Clinicii de Hematologie a Spitalului Clinic Colțea, printr-o analiza retrospectivă a două loturi de pacienți vârstnici diagnosticați cu leucemie acută mieloblastică (LAM), tratați în perioada 2017–2023. Studiul a fost structurat în două direcții: primul a evaluat pacienții eligibili pentru chimioterapie intensivă, iar cel de-al doilea a inclus cazurile tratate cu agenți hipometilanți sau alte terapii inovatoare, în funcție de eligibilitate și profilul biologic. Au fost incluși pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani, diagnosticați

cu LAM de novo sau secundară, care au primit tratamentul integral în clinică și pentru care erau disponibile date clinice și paraclinice relevante, precum statusul de performanță (ECOG), scorurile de comorbiditate (CCI și HCT-CI), analizele hematologice, evaluarea cardiacă (FEVS) precum și investigații citogenetice și moleculare. Pacienții au fost incluși numai în baza consimțământului informat, iar protocolul de cercetare a fost aprobat de comisia de etică.

Datele au fost extrase din foile de observație și completate într-o bază de date electronică. Pentru cazurile diagnosticate anterior, completarea s-a realizat retrospectiv, iar pentru cele recente, informațiile au fost înregistrate direct la momentul prezentării în clinică.

Evaluarea diagnostică a inclus hemoleucograma, frotiul de sânge periferic, analize biochimice, medulograma, citometria în flux, testarea moleculară și analiza citogenetică. Aceste investigații au fost efectuate conform protocolului intern, cu suportul Programului Național de Oncologie.

Pentru încadrarea în grupele de risc prognostic, s-a utilizat clasificarea ELN 2017, în vigoare la momentul diagnosticului majorității pacienților. Aceasta s-a bazat pe datele disponibile din analizele citogenetice și moleculare. În situațiile în care doar una dintre aceste investigații a fost disponibilă, clasificarea s-a realizat pe baza informațiilor existente la acel moment.

3.1. Prelucrarea statistică a datelor

Datele clinice, biologice și terapeutice au fost centralizate într-o bază de date Excel și analizate statistic cu ajutorul programului SPSS, versiunea 26. S-a utilizat testul chi-pătrat pentru compararea frecvențelor între grupuri și evaluarea asocierilor între variabilele clinico-biologice și răspunsul terapeutic sau supraviețuirea.

Pentru estimarea supraviețuirii globale (OS) și a supraviețuirii fără progresie a bolii (PFS) s-a aplicat metoda Kaplan–Meier, iar diferențele între curbele de supraviețuire au fost comparate prin testul log-rank (Mantel-Cox), completat de testele Breslow și Tarone-Ware. Medianele și mediile de supraviețuire au fost raportate împreună cu intervalele de încredere de 95%. Analiza impactului factorilor clinico-biologici asupra riscului instantaneu de deces sau de recădere a fost efectuată prin regresie Cox. Pentru interpretarea rezultatelor s-au folosit hazard ratio (HR), valorile p și intervalele de încredere de 95%. Cazurile cu $p < 0,05$ au fost considerate semnificative statistic. Valorile cuprinse între 0,05 și 0,10 au fost

interpretate ca având o tendință de asociere. Pentru identificarea factorilor independenți asociați cu obținerea răspunsului terapeutic sau supraviețuirea peste șase luni, s-a realizat o analiză multivariată prin regresie logistică binară. Modelele au inclus variabile precum vârsta, scorul ECOG, scorul CCI, fracția de ejeție ventriculară și tipul de tratament administrat. Rezultatele au fost exprimate prin odds ratio (OR), cu intervale de încredere de 95% și semnificație statistică corespunzătoare.

Răspunsul terapeutic a fost definit conform criteriilor hematologice standard: răspuns complet (RC – <5% blaști medulari și recuperare hematologică), răspuns complet incomplet (RCi – <5% blaști fără recuperare completă hematologică), răspuns parțial (RP – reducere parțială a procentului de blaști) și lipsa răspunsului. Pragul de semnificație a fost stabilit la $p < 0,05$ în toate analizele.

4. Studiul 1- Analiza evoluției pacienților tratați cu chimioterapie intensivă

Leucemia acută mieloidă (LAM) la pacienții vârstnici reprezintă o provocare terapeutică majoră, prin asocierea frecventă a unui status general fragil, a comorbidităților multiple și a unei biologii tumorale adverse. Prima direcție a cercetării a vizat evaluarea pacienților tratați cu chimioterapie intensivă (CI), cu scopul de a identifica factorii corelați cu răspunsul terapeutic și supraviețuirea.

Studiul a inclus 48 de pacienți cu vârsta ≥ 65 de ani, diagnosticați cu LAM în perioada 2017–2023, majoritatea având între 65 și 74 de ani (93,8%), cu distribuție echilibrată pe sexe și proveniență predominant urbană (87,5%). Cele mai frecvente subtipuri FAB au fost M4 (35,4%), M2 (29,2%) și M1 (22,9%), iar 87,5% dintre cazuri au fost LAM de novo. Forme hiperleucocitare au fost identificate la 56,2% dintre pacienți, iar infiltrarea medulară (>50% blaști) a fost prezentă în 68,7% din cazuri ($p=0,009$). Leucocitoza a fost raportată în 62,5% dintre cazuri ($p<0,001$), iar trombocitopenia severă ($<20.000/\text{mmc}$) în 25% dintre pacienți ($p=0,009$). Hemoglobina $<8 \text{ g/dL}$ a fost prezentă în 60,4% dintre pacienți ($p=0,149$), fără semnificație statistică. Statusul funcțional a fost bun în majoritatea cazurilor (ECOG 0–1 la 97,9%; $p<0,001$), însă scorurile comorbide ridicate au fost frecvente: CCI >4 la 81,3% ($p<0,001$) și HCT-CI ≥ 3 la 56,2% dintre pacienți ($p=0,002$). Numărul total de comorbidități a fost ≥ 3 în 62,5% din cazuri.

Clasificarea ELN 2017 a fost aplicată în funcție de disponibilitatea datelor citogenetice și/sau moleculare. La testarea citogenetică ($n=25$), 84% dintre pacienți au fost încadrați în

grupul cu risc intermediar, iar 76% au prezentat cariotip normal ($p < 0,001$). La testarea moleculară ($n=40$), 35% dintre cazuri au evidențiat mutații, cele mai frecvente fiind FLT3-ITD și TKD. Riscul molecular a fost încadrat drept intermediar în 90% din cazuri, iar favorabil în 10% din cazuri

Răspunsul terapeutic obținut după inducție a inclus remisiune completă (RC) la 43,5% dintre pacienți și răspuns parțial (RP) la 8,7%. Mortalitatea precoce a fost de 17,4%, în principal prin complicații infecțioase sau hemoragice. Aproape jumătate dintre pacienții cu răspuns favorabil au devenit independenți de transfuzia de eritrocite și trombocite, cu o corelație foarte puternică între cele două tipuri de independență ($\gamma = 0,900$; $p < 0,001$).

Recăderea a survenit în peste jumătate dintre cazurile cu răspuns inițial, în special în primele 12 luni de la tratament. Cu toate acestea, au fost raportate și evoluții stabile pe linia a doua, inclusiv la pacienții fără răspuns complet, ceea ce susține importanța monitorizării susținute post-remisie. Supraviețuirea globală mediană (OS) a fost de 11 luni, iar supraviețuirea fără progresie (PFS) de 6,2 luni.

Analiza multivariată a evidențiat impactul negativ al unui nivel funcțional scăzut și al scorului HCT-CI crescut asupra supraviețuirii. Aceste rezultate subliniază necesitatea unei selecții riguroase a pacienților eligibili pentru tratament intensiv, ținând cont nu doar de vârstă, ci și de rezerva funcțională și de încărcătura comorbidă. Obținerea remisiunii este posibilă chiar și în forme cu risc biologic crescut, însă menținerea acesteia presupune o strategie post-inducție atent adaptată, care să includă, acolo unde este fezabil, evaluarea bolii reziduale minime (BMR).

Discuții

Decizia de a administra chimioterapie intensivă la pacienții vârstnici cu LAM ar trebui fundamentată mai degrabă pe evaluarea statusului funcțional și a profilului biologic, decât pe criteriul cronologic al vârstei. Scorurile clinice precum ECOG, CCI și HCT-CI, oferă informații esențiale nu doar pentru selecția inițială, ci și pentru estimarea răspunsului terapeutic și a supraviețuirii. Studii recente au demonstrat că pacienții vârstnici cu scor ECOG 0–1 pot beneficia comparabil cu cei mai tineri de tratament intensiv (Choi et al., 2023), iar evaluarea geriatrică complexă contribuie la o stratificare mai precisă a riscului de toxicitate și mortalitate (Min et al., 2022) [17,18].

Analiza în funcție de sex a relevat o discrepanță relevantă: femeile au răspuns mai frecvent la tratament (16/28), dar au înregistrat și cea mai mare parte a deceselor precoce

(6/7). Acest paradox poate reflecta factori biologici sau comorbizi nesurprinși complet de scorurile standard. Literatura susține utilizarea evaluărilor geriatrice extinse pentru a anticipa mai bine toxicitățile și reziliența la tratament [18,19].

Testarea citogenetică a fost disponibilă la peste jumătate dintre pacienți, iar majoritatea au prezentat un cariotip normal, fiind încadrați în grupa de risc intermediar. Analiza moleculară a fost realizată la 83,3% dintre cazuri, predominând mutațiile FLT3. Conform clasificării pe grupe de risc ELN 2017, cei mai mulți pacienți au fost încadrați în grupa de risc intermediar. Aceste rezultate susțin alegerea unui tratament intensiv în contexte clinico-biologice favorabile și sunt în concordanță cu observațiile lui Döhner et al. privind distribuția riscului la vârstnici [20–22].

Tratamentul de inducție a determinat o rată de remisiune completă de 54,2%, cu o mortalitate precoce de 14,6%, cauzată frecvent de infecții, evenimente hemoragice sau trombotice. Răspunsul terapeutic a fost mai frecvent la pacienții cu ECOG 0–1, CCI <3 și HCT-CI <2. În schimb, un număr crescut de comorbidități, scoruri HCT-CI ≥ 3 și PT prelungit s-au asociat cu lipsa răspunsului și risc de deces precoce. Aceste constatări sunt în concordanță cu rezultatele raportate de Cortes, Mehta și Aydin privind valoarea predictivă a scorurilor clinice în LAM [23,24].

Recăderea bolii a fost frecventă, inclusiv la pacienții care au obținut răspuns complet, cu o rată de progresie de 75% și un interval sub 6 luni în majoritatea cazurilor (69,6%). Supraviețuirea fără progresie (PFS) a avut o mediană de 10 luni, iar analiza multivariată a identificat PT-ul prelungit ca predictor independent al progresiei (HR = 2,30; p = 0,043). Deși BMR a fost evaluată la un număr limitat de pacienți, persistența bolii moleculare s-a corelat cu un risc crescut de recădere. Aceste date confirmă observațiile recente ale lui Juga, Kusuda, Walter și Heuser, care subliniază rolul PT-ului și al BMR-ului ca markeri predictivi în LAM [25–29].

Analiza supraviețuirii globale a evidențiat o mediană de 11 luni și o durată medie estimată de 14,4 luni (IC 95%: 10,2–18,5 luni), cu o rată de mortalitate de 90% la momentul evaluării. În modelul multivariat, supraviețuirea a fost influențată semnificativ de scorurile clinice: CCI ≥ 3 (HR = 2,16; p = 0,012), HCT-CI ≥ 2 (HR = 2,01; p = 0,022) și ECOG 0–1 (HR = 0,58; p = 0,034).

Aceste rezultate confirmă rolul scorurilor funcționale și al comorbidităților în prognosticul pacienților vârstnici cu LAM. Conform datelor publicate de Sorror et al., scorul HCT-CI este un predictor semnificativ al mortalității în această populație [30]. Astfel,

evaluarea clinică riguroasă, care include scoruri precum CCI, HCT-CI și ECOG, nu are doar valoare de selecție terapeutică, ci oferă și informații utile privind supraviețuirea pe termen lung [30]

Limitările studiului nostru impun o interpretare prudentă a rezultatelor. Designul retrospectiv, desfășurat într-un singur centru și pe un număr relativ redus de pacienți, reduce generalizabilitatea concluziilor. În plus, analiza moleculară nu a fost completă în toate cazurile, iar determinarea MRD a fost disponibilă doar pentru un subset restrâns de pacienți. Alegerea tratamentului, deși aliniată ghidurilor, a fost influențată de contextul clinic și de disponibilitatea resurselor, reflectând variabilitatea inerentă practicii reale [30].

Studiile derulate în afara trialurilor controlate arată că, în viața reală, pacienții vârstnici cu LAM prezintă frecvent comorbidități multiple, iar deciziile terapeutice se bazează adesea pe un echilibru delicat între eficacitate și tolerabilitate [31]. Chiar și în aceste condiții, datele obținute contribuie la conturarea unui profil de pacient vârstnic care poate beneficia de tratament intensiv, atunci când selecția se bazează pe o evaluare integrată a funcționalității și a riscului biologic.

5. Studiul 2 - Analiza evoluției pacienților tratați cu agenți hipometilanți în monoterapie sau în asociere cu Venetoclax

Al doilea studiu a inclus 82 de pacienți diagnosticați cu LAM în perioada 2017–2023, tratați în cadrul Clinicii de Hematologie Colțea cu agenți hipometilanți, în monoterapie (Azacitidină sau Decitabină) sau în asociere cu Venetoclax, alegerea schemei fiind adaptată profilului clinic și disponibilității terapeutice.

Toți pacienții au fost ineligibili pentru chimioterapie intensivă, criteriile de selecție incluzând status funcțional precar, vârstă avansată și comorbidități multiple, fără a exista o limită superioară de vârstă. Ponderea pacienților peste 75 de ani a fost de 45,1%, fără diferențe semnificative comparativ cu grupa 65–74 ani ($p = 0,377$). Sexul masculin a fost predominant (63,4%), diferență semnificativă ($p = 0,015$), iar proveniența urbană a fost majoritară (84,1%, $p = 0,001$). Cele mai frecvente subtipuri FAB au fost M2 (42,7%) și M1 (22%), distribuția fiind semnificativ diferită ($p = 0,001$). LAM secundară a fost prezentă în 58,5% dintre cazuri, cu o asociere semnificativă cu antecedentele de sindrom mielodisplazic ($p = 0,027$). Biologic, anemia severă ($Hb < 8$ g/dL) a fost prezentă în peste 70% din cazuri

($p = 0,001$), leucopenia în 54,9%, iar trombocitopenia severă ($<20.000/\text{mmc}$) în aproape 20% din cazuri ($p = 0,002$). În 32,9% din cazuri, blastii medulari au fost $\geq 50\%$ ($p = 0,001$). Funcția cardiacă a fost păstrată la 58,5% dintre pacienți, fără diferențe semnificative între grupele analizate ($p = 0,122$). Statusul ECOG ≥ 2 a fost prezent la 56,3% dintre pacienți, indicând o performanță funcțională deficitară. Scorul HCT-CI ≥ 3 a fost identificat în 60,9% din cazuri, sugerând o pondere crescută a comorbidităților relevante.

Investigațiile citogenetice și/sau moleculare au permis stratificarea prognostică conform ELN 2017 în 78 de cazuri (89,6%). Evaluarea citogenetică a fost disponibilă în jumătate din cazuri (41 de pacienți, 50,0%) și a evidențiat un cariotip advers în 19 cazuri (46,4%), intermediar în 21 de cazuri (51,2%) și favorabil într-un singur caz (2,4%), diferență semnificativă statistic ($\chi^2=17,76$; $p<0,001$). Testarea moleculară a fost efectuată la 49 de pacienți (59,8%), iar în 45 de cazuri (91,8%) riscul molecular a fost încadrat ca intermediar, cu doar 3 pacienți (6,2%) în grupul favorabil. Doar 5 pacienți (10,2%) au prezentat mutații documentate (FLT3-ITD, RUNX1-RUNX1T1, JAK2), diferență semnificativă între cazurile cu și fără mutații ($\chi^2=31,04$; $p<0,001$). Comparativ cu studiul anterior, proporția pacienților cu profil de risc favorabil a fost foarte scăzută, ceea ce reflectă un profil biologic mai nefavorabil. Comorbidități frecvent asociate au inclus afecțiuni cardiovasculare (peste 60% dintre cazuri), boli pulmonare cronice sau boală renală cronică. Aceste date subliniază severitatea stării inițiale a pacienților tratați cu agenți hipometilanți, cu un profil funcțional și biologic vulnerabil, justificând alegerea unor regimuri terapeutice mai bine tolerate, dar cu eficiență potențial crescută în combinație cu Venetoclax.

Discutii

În lotul evaluat, Decitabina a fost cel mai frecvent agent hipometilant utilizat în prima linie, iar eficiența sa a fost comparabilă cu cea a Azacitidinei (46,9% vs. 50%), fără diferențe semnificative statistic. Cu toate acestea, mai mult de jumătate dintre pacienți nu au obținut un răspuns hematologic, ceea ce evidențiază limitele actualelor opțiuni terapeutice pentru această categorie fragilă de pacienți și accentuează nevoia unor regimuri cu eficacitate superioară [32].

Literatura de specialitate confirmă observațiile din cohorta noastră, indicând rate similare de răspuns între Azacitidină și Decitabină. Într-un studiu multicentric retrospectiv, rata de răspuns global a fost de 32% pentru Azacitidină și 39,5% pentru Decitabină, fără semnificație statistică ($p = 0,12$) [32]. De asemenea, o meta-analiză recentă a raportat valori

apropiate (38% vs. 40%; $p = 0,825$), consolidând ideea că ambele terapii au un profil comparabil de eficacitate în tratamentul LAM la vârstnici [33].

În ansamblu, atât Decitabina cât și Azacitidina s-au dovedit a fi opțiuni terapeutice cu eficacitate similară în tratamentul inițial al pacienților vârstnici cu LAM. Totuși, proporția mare de cazuri fără răspuns hematologic subliniază limitele acestor monoterapii și susține nevoia dezvoltării unor strategii terapeutice combinate sau personalizate, adaptate profilului individual al pacientului [32,33].

Lipsa unui răspuns terapeutic semnificativ a fost deosebit de frecventă în rândul pacienților cu status funcțional scăzut și multiple comorbidități, confirmând vulnerabilitatea acestui subgrup. Rezultatele noastre sunt susținute de alte analize din practica reală: Fili et al. au raportat o rată de răspuns global de doar 33% pentru Decitabină în rândul vârstnicilor cu LAM [34], iar în studiul lui Chen et al., rata globală de răspuns pentru agenții hipometilanți în monoterapie a fost 48,6% [35]. Mai mult, Kwag et al. au observat o eficiență chiar mai redusă, cu un răspuns de 24,3% pentru Decitabină utilizată ca monoterapie [36]. Toate aceste date converg către concluzia că, pentru pacienții fragili, monoterapia hipometilantă este adesea insuficientă, iar opțiunile terapeutice trebuie extinse prin includerea agenților țintiți sau a strategiilor secvențiale [34–36].

În analiza noastră, pacienții tratați exclusiv în linia I au avut o supraviețuire globală mediană de 7 luni, în timp ce cei care au primit și o a doua linie terapeutică au atins o supraviețuire mediană de 11 luni, diferență semnificativă statistic în favoarea celor tratați secvențial ($p = 0,035$). Această diferență poate reflecta selecția naturală a cazurilor cu evoluție mai lentă și profil funcțional mai bun, dar susține ideea unui beneficiu posibil al continuării tratamentului în cazurile eligibile.

Rezultatele sunt comparabile cu cele raportate în literatura de specialitate. Lessi et al. au descris o supraviețuire mediană de 12,3 luni pentru LAM secundar și 6,1 luni pentru formele de novo tratate cu agenți hipometilanți în linii ulterioare [37]. Într-o analiză real-world, Hoff și colaboratorii au raportat o mediană de 13 luni în cazul terapiei de primă linie cu HMA–Venetoclax la pacienții vârstnici [38]. De asemenea, DiNardo et al. au raportat o supraviețuire mediană de 17,5 luni pentru LAM de novo într-un studiu clinic inițial privind aceeași combinație [39]. Diferențele față de rezultatele din studiile clinice controlate pot fi atribuite variabilității mari a populației analizate în practică, unde predomină cazurile cu risc citogenetic crescut și comorbidități multiple, reflectând o realitate clinică mai complexă [37–39].

Rezultatele obținute indică faptul că prelungirea tratamentului în subgrupuri atent selecționate poate aduce un beneficiu real asupra supraviețuirii globale, inclusiv în absența unui răspuns complet obținut după prima linie. Acest aspect evidențiază rolul esențial al reevaluării continue a stării clinice și biologice, pentru a identifica pacienții care pot beneficia de o abordare terapeutică extinsă, indiferent de răspunsul inițial aparent [37,38].

Chiar dacă răspunsul hematologic complet a fost utilizat ca principal indicator de eficacitate, în cadrul cohortei analizate au existat pacienți fără remisiune documentată care au prezentat o evoluție stabilă pe termen mediu, mai ales după inițierea tratamentului de linia a doua cu Venetoclax. Acest fenomen sugerează că poate exista un control biologic parțial al bolii, chiar și în absența unei remisiuni morfologice clasice. În aceste cazuri, integrarea evaluării bolii reziduale minime și a altor markeri funcționali ar putea aduce o înțelegere mai profundă a eficienței reale a terapiei, în special la pacienții fragili sau cu rezerve hematopoietice reduse [38,39].

În analiza noastră, peste jumătate dintre pacienții tratați cu combinația agent hipometilant–Venetoclax (53,3%) au devenit independenți de transfuzia eritrocitară, comparativ cu doar 18,8% în grupul cu Decitabină și 8,3% în cel tratat cu Azacitidină. Diferențele au fost semnificative statistic ($p = 0,011$), sugerând un avantaj funcțional net în favoarea schemei combinate. Aceste rezultate sunt în concordanță cu datele publicate de DiNardo et al., care au raportat o rată de independență transfuzională de 37,5% pentru combinația Azacitidină–Venetoclax, față de 16,9% în monoterapie [40]. Similar, Hoff et al. au confirmat într-o analiză real-world eficiența acestui regim, corelată cu o recuperare hematologică mai rapidă și o supraviețuire prelungită [38]. De asemenea, un studiu de acces extins realizat în Japonia de Asada și colaboratorii a demonstrat că asocierea Venetoclax - LDAC poate oferi un profil de siguranță favorabil și un răspuns hematologic notabil, susținând potențialul acestei combinații în practica clinică [41]. Deși în lotul nostru monoterapia cu LDAC s-a asociat cu lipsa de răspuns și mortalitate precoce crescută, datele din literatură sugerează că în subgrupuri selecționate, regimul LDAC–Venetoclax ar putea constitui o alternativă viabilă [38,40,41].

Mortalitatea precoce (în primele 60 de zile de la inițierea tratamentului) a fost de 21,6%, predominant cauzată de infecții severe, urmate de complicații cardiovasculare și hemoragice. Cea mai mare rată s-a înregistrat la pacienții tratați cu LDAC în monoterapie, în special în linia a doua (7 din 8 decese). Aceste date reflectă fragilitatea biologică a unei părți din lot. Conform unui studiu suedez, tratamentele active reduc mortalitatea timpurie la

vârstnici cu LAM [42], iar Hoff et al. au raportat o mortalitate la 60 de zile de 17% cu regimul HMA–Venetoclax [38].

Pacienții care au răspuns favorabil la tratament aveau frecvent sub 75 de ani, scor ECOG 0–1, funcție cardiacă normală și scor Charlson redus. Aceste caracteristici definesc un subgrup cu rezervă funcțională bună și prognostic mai favorabil. Rezultatele sunt susținute de studiul multicentric european publicat de Molica et al., care a identificat aceiași factori drept predictor ai supraviețuirii și ai răspunsului la agenți hipometilanți [10].

Tratamentul a fost, în general, bine tolerat. Niciun pacient nu a necesitat întreruperea definitivă din cauza toxicității. Cele mai frecvente complicații au fost citopeniile persistente și infecțiile recurente, observate mai ales la pacienții cu status funcțional scăzut sau rezervă hematologică limitată. Deși documentarea reacțiilor adverse nu a fost completă, profilul de siguranță a fost comparabil cu cel descris în alte cohorte similare.

Evaluarea citogenetică și moleculară a permis stratificarea prognostică a pacienților, utilizând metode precum cariotiparea convențională, FISH și analiza mutațiilor recurente. Majoritatea cazurilor au prezentat profil nefavorabil, însă au existat și pacienți cu risc intermediar sau normal. Lipsa accesului complet la testări extinse (ex. NGS) în unele situații a limitat posibilitatea corelării precise între anomalii genetice și răspunsul terapeutic. Cu toate acestea, datele reflectă realitatea dintr-un centru regional, subliniind importanța evaluării genetice în momentul diagnosticului.

Lipsa răspunsului terapeutic s-a asociat frecvent cu anomalii citogenetice adverse, scor HCT-CI ≥ 3 și status funcțional deficitar (ECOG ≥ 2). Cariotipul complex sau prezența mai multor anomalii sugerează o rezistență intrinsecă la terapia hipometilantă. Aceste constatări pot ajuta la identificarea precoce a pacienților refractari și la selectarea unor strategii terapeutice alternative, inclusiv regimuri combinate.

Acest studiu oferă o imagine realistă asupra utilizării agenților hipometilanți ± Venetoclax la pacienții vârstnici ineligibili pentru tratamente intensive. Supraviețuirea și răspunsul terapeutic au fost influențate de factori clinici (vârsta, ECOG) și biologici (rezerva hematologică, profilul citogenetic). Limitările accesului la investigații avansate, precum testările NGS, au restrâns capacitatea de stratificare moleculară. Rezultatele susțin nevoia unei evaluări integrate la diagnostic și a dezvoltării de algoritmi clinico-biologici care să personalizeze strategia terapeutică.

Impactul strategiei terapeutice asupra prognosticului pacienților vârstnici cu LAM: CI vs. HMA ± Venetoclax

Compararea celor două cohorte incluse în studiu a evidențiat diferențe semnificative în ceea ce privește profilul clinic și hematologic, cu implicații directe asupra selecției terapiei și monitorizării evoluției bolii la pacienții vârstnici cu LAM.

6. Concluzii generale

Pe baza analizei comparative a celor două cohorte studiate, au fost formulate următoarele concluzii generale, cu relevanță directă pentru practica hematologică actuală și deciziile terapeutice aplicabile pacienților vârstnici cu LAM:

În lotul tratat cu chimioterapie intensivă:

- Pacienții eligibili pentru acest tip de tratament au prezentat o vârstă medie semnificativ mai mică ($p < 0,001$), status funcțional bun (ECOG 0–1; $p = 0,004$) și scoruri Charlson (CCI) reduse ($p = 0,002$).
- Rata de remisiune completă a fost superioară față de lotul non-intensiv (63% vs. 39%; $p = 0,012$), iar supraviețuirea globală mediană a atins 11 luni, semnificativ mai mare decât în lotul comparativ ($p = 0,042$).
- De asemenea, supraviețuirea fără progresie a bolii (PFS) a fost semnificativ îmbunătățită ($p = 0,03$), în ciuda unei frecvențe crescute a recăderilor ($p = 0,04$).

Alți factori favorabili sau nefavorabili identificați în acest grup:

- Vârsta < 75 ani și funcția cardiacă păstrată s-au corelat cu un prognostic mai bun.
- ECOG 0–1 a fost asociat cu răspuns favorabil ($p < 0,05$).
- Scoruri HCT-CI ≥ 3 , ECOG ≥ 2 și cariotipul advers s-au corelat semnificativ cu lipsa răspunsului terapeutic ($p < 0,05$).
- Persistența bolii minime reziduale (MRD) a fost asociată cu recădere timpurie.
- Prelungirea timpului de protrombină (PT) s-a corelat cu risc crescut de recădere și mortalitate precoce.

Continuarea terapiei, chiar și în absența unui răspuns complet, a adus un beneficiu real de supraviețuire.

În lotul tratat cu agenți hipometilanți ± Venetoclax

- Tratatamentul combinat cu HMA–Venetoclax a oferit o tolerabilitate mai bună, cu o rată semnificativ mai mare de independență transfuzională (53,3% față de 18,8% în monoterapie cu Decitabină; $p = 0,011$).
- Tolerabilitatea generală a fost acceptabilă, fără întreruperi definitive din cauza toxicității.
- Mortalitatea precoce nu a diferit semnificativ între grupuri, dar a fost deosebit de ridicată la pacienții tratați cu LDAC în monoterapie în linia a doua, unde 7 din 8 pacienți au decedat în absența unui răspuns terapeutic.

Caracteristici corelate cu eficiență crescută în acest grup:

- Pacienții cu vârstă <75 ani, scor ECOG 0–1 și funcție cardiacă păstrată au înregistrat un răspuns terapeutic mai bun ($p < 0,05$).
- Independența transfuzională s-a dovedit un marker funcțional util, mai frecvent atins în regimurile combinate.
- Continuarea tratamentului în linia a doua a oferit un beneficiu semnificativ de supraviețuire, chiar și în lipsa unui răspuns complet inițial.
- Profilul citogenetic nefavorabil și statusul funcțional deficitar au fost asociați cu lipsa răspunsului, similar cu lotul care a beneficiat de chimioterapie intensivă.

Contribuții personale

Am realizat o analiză comparativă riguroasă între două cohorte de pacienți vârstnici diagnosticați cu LAM, diferențiate în funcție de eligibilitatea pentru chimioterapie intensivă, evidențiind impactul fiecărei strategii terapeutice asupra supraviețuirii, răspunsului hematologic și tolerabilității tratamentului.

Am identificat factorii clinico-biologici asociați cu prognosticul în ambele loturi, prin corelarea scorurilor ECOG, CCI, HCT-CI și a profilului genetic (inclusiv cariotip și mutații

recurente) cu probabilitatea de răspuns și supraviețuire, contribuind astfel la conturarea unui profil de risc aplicabil în practica medicală.

Am integrat date de tip real-world într-o analiză statistică cu valoare prognostică, validând observații raportate anterior în studii internaționale și evidențiind particularitățile unei populații tratate într-un centru regional, în condițiile accesului inegal la testări genetice avansate.

Am evaluat impactul tratamentului hipometilant în combinație cu Venetoclax asupra independenței transfuzionale și supraviețuirii fără progresie, identificând un beneficiu semnificativ în subgrupurile de pacienți cu funcție cardiacă păstrată și status funcțional bun, în absența contraindicațiilor majore.

Am elaborat un model de interpretare integrată a datelor clinice, biologice și de răspuns terapeutic, cu aplicabilitate practică în orientarea deciziilor terapeutice la pacienții vârstnici cu LAM, în special în contextul limitărilor reale legate de tolerabilitate și comorbidități multiple.

Pe parcursul realizării acestei teze de doctorat, am publicat trei articole științifice în reviste indexate internațional, valorificând date și concluzii extrase din propria cercetare. Primul articol, de tip review, publicat în Journal of Clinical Medicine, a abordat inhibitorii FLT3 în LAM, consolidând fundamentele teoretice și bibliografice ale părții generale. Al doilea articol, apărut în Hematology Reports, a analizat impactul comorbidităților asupra deciziilor terapeutice și a evoluției clinice la pacienții vârstnici cu LAM, susținând analiza inclusă în Capitolul 5 al tezei. Al treilea articol, publicat în Cureus, a prezentat experiența Centrului nostru privind eficacitatea agenților hipometilanți ± Venetoclax, corespunzând datelor detaliate în Capitolul 6.

Am fost implicată direct în definirea obiectivelor științifice, colectarea și interpretarea datelor, precum și în redactarea și publicarea fiecărei lucrări. Aceste contribuții reflectă parcursul meu academic și consolidează relevanța științifică a tezei, prin integrarea rezultatelor obținute în contextul cercetărilor internaționale actuale privind tratamentul leucemiei acute mieloide la vârstnici.

Bibliografie

1. Wachter F, Pikman Y. Pathophysiology of Acute Myeloid Leukemia. *Acta Haematol* [Internet]. 2024 [cited 2025 Mar 16];147(2):229–46. Available from: <https://karger.com/AHA/article/doi/10.1159/000536152>
2. Lazarevic VLj. Acute myeloid leukaemia in patients we judge as being older and/or unfit. *J Intern Med* [Internet]. 2021 Aug [cited 2025 Feb 2];290(2):279–93. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/joim.13293>
3. de Leeuw DC, Ossenkoppele GJ, Janssen JJWM. Older Patients with Acute Myeloid Leukemia Deserve Individualized Treatment. *Curr Oncol Rep*. 2022 Nov;24(11):1387–400.
4. Negotei C, Mitu I, Angelescu S, Gradinaru F, Mambet C, Stanca O, et al. Incorporation of a Comorbidity Index in Treatment Decisions for Elderly AML Patients Can Lead to Better Disease Management—A Single-Center Experience. *Hematology Reports* [Internet]. 2024 Dec 3 [cited 2025 Feb 2];16(4):781–94. Available from: <https://www.mdpi.com/2038-8330/16/4/74>
5. Woods JD, Klepin HD. Geriatric Assessment in Acute Myeloid Leukemia. *Acta Haematol* [Internet]. 2024 [cited 2025 Mar 3];147(2):219–28. Available from: <https://karger.com/AHA/article/doi/10.1159/000535500>
6. Oshikawa G, Sasaki K. Optimizing Treatment Options for Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia in Older Patients with Comorbidities. *Cancers* [Internet]. 2023 Apr 21 [cited 2025 Feb 15];15(8):2399. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/8/2399>
7. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, Slovak ML, Willman CL, Godwin JE, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood* [Internet]. 2006 May 1 [cited 2025 Mar 13];107(9):3481–5. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/107/9/3481/133476/Age-and-acute-myeloid-leukemia>
8. Grimwade D. The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood* [Internet]. 2001 Sep 1 [cited 2025 Mar 13];98(5):1312–20. Available from: <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood.V98.5.1312>
9. Rossi G, Pelizzari A, Bellotti D, Tonelli M, Barlati S. Cytogenetic analogy between myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia of elderly patients. *Leukemia* [Internet]. 2000 Apr 1 [cited 2025 Mar 13];14(4):636–41. Available from: <https://www.nature.com/articles/2401711>
10. Molica M, Mazzone C, Niscola P, Carmosino I, Di Veroli A, De Gregoris C, et al. Identification of Predictive Factors for Overall Survival and Response during Hypomethylating Treatment in Very Elderly (≥ 75 Years) Acute Myeloid Leukemia Patients: A Multicenter Real-Life Experience. *Cancers* [Internet]. 2022 Oct 6 [cited

2025 Mar 11];14(19):4897. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/19/4897>

11. Vey N. Low-intensity regimens *versus* standard-intensity induction strategies in acute myeloid leukemia. *Therapeutic Advances in Hematology* [Internet]. 2020 Jan [cited 2025 Mar 11];11:2040620720913010. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2040620720913010>
12. Vey N. Targeting Age-Related Changes in the Biology of Acute Myeloid Leukemia: Is the Patient Seeing the Progress? In: Extermann M, editor. *Interdisciplinary Topics in Gerontology and Geriatrics* [Internet]. S. Karger AG; 2013 [cited 2025 Mar 11]. p. 73–84. Available from: <https://karger.com/books/book/241/chapter/5165899>
13. Schneider F, Hoster E, Schneider S, Dufour A, Benthaus T, Kakadia PM, et al. Age-dependent frequencies of NPM1 mutations and FLT3-ITD in patients with normal karyotype AML (NK-AML). *Ann Hematol* [Internet]. 2012 Jan [cited 2025 Mar 13];91(1):9–18. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00277-011-1280-6>
14. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* [Internet]. 2022 Sep 15 [cited 2025 Feb 23];140(11):1200–28. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/140/11/1200/485730/International-Consensus-Classification-of-Myeloid>
15. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, Goldstone AH, McMullin MF, Hills RK, et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer* [Internet]. 2007 Mar 15 [cited 2025 Mar 11];109(6):1114–24. Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.22496>
16. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J, et al. 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*. 2012 Jul 20;30(21):2670–7.
17. 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]. 2023 [cited 2025 Feb 15];146(6):431–57. Available from: <https://karger.com/AHA/article/doi/10.1159/000531628>
18. Min GJ, Cho BS, Park SS, Park S, Jeon YW, Shin SH, et al. Geriatric assessment predicts nonfatal toxicities and survival for intensively treated older adults with AML. *Blood* [Internet]. 2022 Mar 17 [cited 2025 May 20];139(11):1646–58. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/139/11/1646/483406/Geriatric-assessment-predicts-nonfatal-toxicities>

19. Klepin HD. Elderly Acute Myeloid Leukemia: Assessing Risk. *Curr Hematol Malig Rep* [Internet]. 2015 Jun [cited 2025 May 20];10(2):118–25. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11899-015-0257-2>
20. Döhner H, Wei AH, Löwenberg B. Towards precision medicine for AML. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2021 Sep [cited 2025 May 20];18(9):577–90. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41571-021-00509-w>
21. Döhner H, Dolnik A, Tang L, Seymour JF, Minden MD, Stone RM, et al. Cytogenetics and gene mutations influence survival in older patients with acute myeloid leukemia treated with azacitidine or conventional care. *Leukemia* [Internet]. 2018 Dec [cited 2025 May 20];32(12):2546–57. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41375-018-0257-z>
22. Itzykson R, Fournier E, Berthon C, Röllig C, Braun T, Marceau-Renaut A, et al. Genetic identification of patients with AML older than 60 years achieving long-term survival with intensive chemotherapy. *Blood* [Internet]. 2021 Aug 19 [cited 2025 May 20];138(7):507–19. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/138/7/507/476041/Genetic-identification-of-patients-with-AML-older>
23. Cortes JE, Mehta P. Determination of fitness and therapeutic options in older patients with acute myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2021 Apr 1;96(4):493–507.
24. Aydin S, Passera R, Cerrano M, Giai V, D’Ardia S, Iovino G, et al. Combining the HCT-CI, G8, and AML-Score for Fitness Evaluation of Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Single Center Analysis. *Cancers* [Internet]. 2023 Feb 4 [cited 2025 May 21];15(4):1002. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/4/1002>
25. Juga M, Virijević M. Prognostic risk factors for early death in patients with acute myeloid leukemia. *Serbian Journal of the Medical Chamber* [Internet]. 2022;3(1):16–25. Available from: <https://www.smj.rs/en/volume-3-no-1/prognostic-risk-factors-for-early-death-in-patients-with-acute-myeloid-leukemia>
26. Kusuda M, Nakasone H, Nakamura Y, Kawamura M, Takeshita J, Kawamura S, et al. Very early death within 30 days after diagnosis in patients with acute myeloid leukemia. *Int J Hematol* [Internet]. 2023 Feb [cited 2025 May 21];117(2):198–205. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s12185-022-03482-x>
27. Wang A, Zhang Z, Zhu T, Liu X, Duan Q. Clinical characteristics and analysis of related factors associated with early death in newly diagnosed patients with acute promyelocytic leukemia. *Discov Onc* [Internet]. 2024 Aug 27 [cited 2025 May 21];15(1):375. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s12672-024-01241-4>
28. Rodríguez-Arbolí E, Othus M, Orvain C, Zarling LC, Sandmaier BM, Milano F, et al. Contribution of measurable residual disease status to prediction accuracy of relapse and survival in adults with acute myeloid leukemia undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *haematol* [Internet]. 2022 Sep 22 [cited 2025 May

- 21];108(1):273–7. Available from:
<https://haematologica.org/article/view/haematol.2022.281631>
29. Heuser M, Freeman SD, Ossenkoppele GJ, Buccisano F, Hourigan CS, Ngai LL, et al. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood* [Internet]. 2021 Dec 30 [cited 2025 May 21];138(26):2753–67. Available from:
<https://ashpublications.org/blood/article/138/26/2753/477736/2021-Update-on-MRD-in-acute-myeloid-leukemia-a>
 30. Sorror ML, Storer BE, Fathi AT, Gerds AT, Medeiros BC, Shami P, et al. Development and Validation of a Novel Acute Myeloid Leukemia–Composite Model to Estimate Risks of Mortality. *JAMA Oncol* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2025 May 21];3(12):1675. Available from:
<https://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2017.2714>
 31. Bell JA, Galaznik A, Farrelly E, Blazer M, Murty S, Ogbonnaya A, et al. A retrospective study evaluating treatment patterns and survival outcomes in elderly patients with acute myeloid leukemia treated in the United States with either 7+3 or a hypomethylating agent. *Leukemia Research* [Internet]. 2019 Mar [cited 2025 May 21];78:45–51. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0145212619300141>
 32. Labrador J, Martínez-Cuadrón D, De La Fuente A, Rodríguez-Veiga R, Serrano J, Tormo M, et al. Azacitidine vs. Decitabine in Unfit Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Patients: Results from the PETHEMA Registry. *Cancers* [Internet]. 2022 May 9 [cited 2025 Feb 2];14(9):2342. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/9/2342>
 33. Saiz-Rodríguez M, Labrador J, Cuevas B, Martínez-Cuadrón D, Campuzano V, Alcaraz R, et al. Use of Azacitidine or Decitabine for the Up-Front Setting in Acute Myeloid Leukaemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers* [Internet]. 2021 Nov 12 [cited 2025 Feb 2];13(22):5677. Available from:
<https://www.mdpi.com/2072-6694/13/22/5677>
 34. Filì C, Candoni A, Zannier ME, Olivieri J, Imbergamo S, Caizzi M, et al. Efficacy and toxicity of Decitabine in patients with acute myeloid leukemia (AML): A multicenter real-world experience. *Leuk Res*. 2019 Jan;76:33–8.
 35. Chen Y, Cao J, Ye Y, Luo L, Zheng X, Yang X, et al. Hypomethylating agents combined with low-dose chemotherapy for elderly patients with acute myeloid leukaemia unfit for intensive chemotherapy: a real-world clinical experience. *J Chemother*. 2023 Jul;35(4):322–9.
 36. Kwag D, Cho BS, Bang SY, Lee JH, Min GJ, Park SS, et al. Venetoclax with decitabine versus decitabine monotherapy in elderly acute myeloid leukemia: a propensity score-matched analysis. *Blood Cancer J*. 2022 Dec 19;12(12):169.
 37. Lessi F, Laurino M, Papayannidis C, Vitagliano O, Grimaldi F, Lazzarotto D, et al. Hypomethylating Agents (HMAs) as Salvage Therapy in Relapsed or Refractory AML: An Italian Multicentric Retrospective Study. *Biomedicines* [Internet]. 2021

Aug 6 [cited 2025 May 14];9(8):972. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9059/9/8/972>

38. Hoff FW, Patel PA, Belli AJ, Hansen E, Foss H, Schulte M, et al. Real-world outcomes of frontline venetoclax-based therapy in older adults with acute myeloid leukemia: an analysis utilizing EHR data. *Leukemia & Lymphoma* [Internet]. 2023 May 12 [cited 2025 May 14];64(6):1123–8. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10428194.2023.2197090>
39. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, Jonas BA, Arellano M, Becker PS, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019 Jan 3;133(1):7–17.
40. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Aug 13 [cited 2025 Feb 2];383(7):617–29. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2012971>
41. Asada N, Ando J, Takada S, Yoshida C, Usuki K, Shinagawa A, et al. Venetoclax plus low-dose cytarabine in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia ineligible for intensive chemotherapy: an expanded access study in Japan. *Japanese Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2023 Jun 29 [cited 2025 May 14];53(7):595–603. Available from: <https://academic.oup.com/jjco/article/53/7/595/7103410>
42. Juliusson G, Antunovic P, Derolf Å, Lehmann S, Möllgård L, Stockelberg D, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood* [Internet]. 2009 Apr 30 [cited 2025 May 14];113(18):4179–87. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/113/18/4179/25710/Age-and-acute-myeloid-leukemia-real-world-data-on>

Lista lucrărilor științifice publicate

1. **Cristina Negotei**, Andrei Coliță, Iuliana Mitu, Anca Roxana Lupu, Mihai-Emilian Lăpădat, Constanța Elena Popovici, Mihaela Crăinicu, Oana Stanca, Nicoleta-Mariana Berbec – A Review of FLT3 Kinase Inhibitors in AML. *Journal of Clinical Medicine*, 2023; 12(20):6429. FI 3.9 (Clarivate 2023),
<https://doi.org/10.3390/jcm12206429>
2. **Cristina Negotei**, Iuliana Mitu, Silvana Angelescu, Florentina Grădinaru, Cristina Mambet, Oana Stanca, Mihai-Emilian Lăpădat, Cristian Barta, Georgian Halcu, Carmen Săguna, Aurora Arghir, Mihaela-Sorina Papuc, Andrei Turbatu, Nicoleta-Mariana Berbec, Andrei Coliță – Incorporation of a Comorbidity Index in Treatment Decisions for Elderly AML Patients Can Lead to Better Disease Management—A Single-Center Experience. *Hematology Reports*, 2024; 16(4):781–794. FI 1.1 (Clarivate 2023), Capitolul 5, pag. 37-64.
<https://doi.org/10.3390/hematolrep16040074>
3. **Cristina Negotei**, Iuliana Mitu, Silvana Angelescu, Oana Stanca, Nicoleta-Mariana Berbec, Cristian Barta, Mihai-Emilian Lăpădat, Andrei Coliță – The Effectiveness of Hypomethylating Agents in Elderly Patients With Acute Myeloid Leukemia: Insights From a Single-Center Experience. *Cureus*, 2025; 17(4): e82957. Indexată în PubMed Central, Capitolul 6, pag. 71-94
<https://doi.org/10.7759/cureus.82957>