



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR BOZYAKA
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT MYELOİD LÖSEMİ TANISI İLE TAKİP EDİLEN
HASTALARIN MOLEKÜLER VE SİTOGENETİK
ÖZELLİKLERİNİN PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Berkant USOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR/2019



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR BOZYAKA
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT MYELOİD LÖSEMİ TANISI İLE TAKİP EDİLEN
HASTALARIN MOLEKÜLER VE SİTOGENETİK
ÖZELLİKLERİNİN PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Berkant USOĞLU

Tez DanıŐmanı: Prof.Dr Oktay BİLGİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR/2019

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	II
TEŞEKKÜR	V
TABLolar LİSTESİ	V
GRAFİKLER LİSTESİ	VII
SİMGELER-KISALTMALAR	VIII
ÖZET	X
ABSTRACT	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ:	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 TANIM:	3
2.2 EPİDEMİYOLOJİ:.....	3
2.3 ETİYOLOJİ:.....	3
2.3.1 Genetik Faktörler:	3
2.3.2 Fiziksel ve kimyasal faktörler.....	4
2.3.3 Virüsler:	4
2.3.4 Kan ve kemik iliği hastalıkları: Sekonder AML.....	5
2.4 KLİNİK BULGULAR	6
2.5 TANI	6
2.6 AML SINIFLANDIRILMASI	7
2.6.1 FAB sınıflaması:	7
2.6.1.1 M0; Minimal farklılaşma gösteren akut myeloid lösemi	7
2.6.1.2 M1; Maturasyonu tamamlanmayan akut myeloid lösemi	8
2.6.1.3 M2; Maturasyonu tamamlanmış akut myeloid lösemi.....	8

2.6.1.4 M3; Hipergranüle promyelositik lösemi (HPL-APL).....	8
2.6.1.5 M4; Akut myelomonositik lösemi	8
2.6.1.6 M5; Monositik lösemi	9
2.6.1.7 M6; Eritroblastik lösemi	9
2.6.1.8 M7; Megakaryositik lösemi	9
2.6.2 WHO sınıflaması	9
2.6.2.1 Tekrarlayan Genetik Anormalliklerle İlişkili AML.....	11
2.6.2.2 t(8;21) (q22;q22) ile birlikte AML	11
2.6.2.3 İnv 16 ya da t(16;16) ile birlikte AML	12
2.6.2.4 PML-RARA ile birlikte APL.....	13
2.6.2.5 t(9;11) (p21.3;q23.3) ile birlikte AML	13
2.6.2.6 t(6;9) ile birlikte AML; DEK-NUP214	13
2.6.2.7 İnv3 yada t(3;3) ile birlikte AML	14
2.6.2.8 t(1;22) ile birlikte AML; RBM15-MKL1	14
2.6.2.9 BCR-ABL 1 ile birlikte AML.....	14
2.6.2.10 Mutant NPM1 ile birlikte AML.....	14
2.6.2.11 Biallelik CEBPA mutasyonu ile birlikte AML.....	15
2.6.2.12 RUNX1 mutasyonu ile birlikte AML	15
2.6.2.13 FLT-3 (FMS like Tirozin Kinaz-3) mutasyonu ile birlikte AML.....	16
2.6.2.14 AML İlişkili Diğer Genler	16
2.7 PROGNOSTİK FAKTÖRLER.....	16
2.7.1 Kötü Risk Faktörleri	17
2.8 MOLEKÜLER VE SİTOGENETİK RİSK FAKTÖRLERİ (ELN-AML RİSK KLASİFİKASYONU)	17
2.9 TEDAVİ.....	18

2.9.1 İndüksiyon Terapisi	19
2.9.2 Konsolidasyon Terapisi.....	21
2.9.3 Relaps veya Refrakter Hastalık Tedavisi.....	21
2.9.4 APL tedavisi	22
2.9.5 Allojenik Kök Hücre Nakli (HCT)	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	27
5. BULGULAR.....	28
6. TARTIŞMA	41
7. SONUÇ.....	49
8. KAYNAKÇA	51
9. ÖZGEÇMİŞ.....	59
EK-1: ETİK KURUL ONAYI	61
EK-2: TEZ KONUSU ONAYI.....	63

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince ve tez çalışmalarımnda deneyimlerini, bilgisini paylaşan tez danışmanım ve klinik sorumlumuz Prof. Dr. Oktay BİLGİR'e,

Bilgi ve tecrübeleri ile bizleri aydınlatan kliniğimizin değerli hocaları Doç. Dr. Arif YÜKSEL, Prof. Dr. Ülkü ERGENE, Doç. Dr. Erhan TATAR, Doç. Dr. Çiğdem ÖZKAN ve Doç. Dr. Füsun GEDİZ'e teşekkür ederim.

Moleküler biyokimya sonuçlarında danışmanlık yapan yardımcı araştırmacı Doç. Dr. Giray BOZKAYA'ya; konvansiyonel sitogenetik ve FİSH verilerinde danışmanlık yapan Uzm. Dr. Özge ÖZER KAYA'ya,

Kliniğimizde görev alan idari şefimiz Uzm. Dr. Ayhan KILIÇ başta olmak üzere tüm uzman abi ve ablalarımna, tezin hazırlanış aşamasında büyük katkısı olan, hakkını asla ödeyemeyeceğim hastanemizden emekli Uzm. Dr. Hakan DEMİREL'e,

Verilerin düzenlenmesinde ve istatistiklerinin yapılmasında danışmanlık yapan çok sevdiğim abim Ege Üniversitesi Halk Sağlığı ABD öğretim üyesi Uzm. Dr. Seyfi DURMAZ'a,

4 yıl önce aynı yola baş koyduğumuz, kader ortağım çok sevdiğim eşkıdemlerim Dr. Ege KARAMANCI, Dr. Gizem YILDIRIM, Dr. Meltem DEMİRTAŞ GÜLMEZ, Dr. Müge DOKSAN SEVİNÇOK, Dr. Mehmet Nuri YURTMAN'a,

Eğitim ve öğretim hayatına başladığım günden beri her daim arkamda duran değerli anne ve babama, güler yüzlü hemşirem, kardeşim Ecem USOĞLU'na,

Desteği ve fedakarlıklarıyla bana güç veren sevgili eşim, dostum, meslektaşım Dr. Gizem KABALCI USOĞLU'na ve can yoldaşım, moral kaynağım Aşil USOĞLU'na teşekkürü borç bilirim.

Dr. Berkant USOĞLU

İzmir -2019

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1.	AML etiyojisinde rol oynayan faktörler	5
Tablo 2.	WHO 2016 sınıflama kriterleri	10
Tablo 3.	ELN 2017 prognostik sınıflaması	18
Tablo 4.	Hastaların tanı anındaki laboratuvar değerleri	28
Tablo 5.	Sitogenetik sonuçları değerlendirilebilen hastaların dağılımı	32
Tablo 6.	Sitogenetik anomali gruplarının genel sağkalım analizi	33
Tablo 7.	Genetik mutasyon gruplarının genel sağkalım analizi	33
Tablo 8.	Prognostik grupların genel sağkalım ve hastalısız sağkalım analizi	36
Tablo 9.	Prognosta etkisi olabileceği düşünölen faktörlerin sağkalımla ilişkisi	36
Tablo 10.	Tanı anındaki prognosta etki ettiği düşünölen parametrelerin prognostik gruplar ile ilişkisi.....	37
Tablo 11.	Prognostik gruplara göre indüksiyon kemoterapisine verilen ilk yanıt durumunun karşılaştırılması.....	39
Tablo 12.	Prognostik gruplardaki remisyonadaki hastaların relaps durumları ve relapsa kadar geçen süre ile ilişkisi	39
Tablo 13.	Tüm hastaların ve prognostik grupların 1 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranları	40

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1.	Takip sürecinde ölen hastaların ölüm sebepleri dağılımı.....	29
Grafik 2.	Çalışmaya katılan tüm hastaların genel sağkalım analizi.....	29
Grafik 3.	Çalışmaya katılan tüm hastaların cinsiyetlere göre dağılımı	30
Grafik 4.	Cinsiyetlere göre genel sağkalım analizi.....	30
Grafik 5.	Yaş gruplarına göre genel sağkalım analizi	31
Grafik 6.	Gen mutasyonu saptanan hasta dağılımı	34
Grafik 7.	Prognostik grupların genel sağkalım analizi	35
Grafik 8.	Prognostik grupların hastaliksız sağkalım analizi.....	35
Grafik 9.	Tüm hastaların indüksiyon kemoterapilerine verdiği ilk yanıt oranları	38

SİMGELER-KISALTMALAR

Alb	: Albumin
AML	: Akut Myeloid Lösemi
ARF	: Auxin Cevap Faktörü
CBFB	: Çekirdek Bağlayıcı Faktör Beta
CEBPA	: CCAAT Artırıcı Bağlayıcı Protein Alfa
CR	: Tam Remisyon
Del	: Delesyon
ĐİK	: Dissemine İntravasküler Koagülopati
ELN	: Avrupa Lösemi Ağı
FİSH	: Floresan İn Sutu Hibridizasyon
FLT-3	: FMS Benzeri Tirozin Kinaz-3
Hgb	: Hemoglobin
IDH1/2	: İzositrat Dehidrojenaz 1/2
İnv	: İnversiyon
İTD	: İnternal Tandem Duplikasyon
KML	: Kronik Myeloid Lösemi
LDH	: Laktat Dehidrojenaz
Lym	: Lenfosit
MDS	: Myelodisplastik Sendrom
Neu	: Nötrofil
NCCN	: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
NPM1	: Nükleofosmin 1
OS	: Genel Sağkalım

PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PDGFR	: Trombosit Derive Büyüme Faktörü
Plt	: Trombosit
PR	: Parsiyel Remisyon
PNH	: Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri
RUNX1	: Runt İlişkili Transkripsiyon Faktörü 1
SEER	: Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü
T	: Translokasyon
TdT	: Transmisyon Disequilibrium Test
TET2	: Tet Metilsitozin Dihidrogenaz 2
TGF	: Transforming Büyüme Faktörü
TKD	: Tirozin Kinaz Domain
Wbc	: Lökosit
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

AKUT MYELOİD LÖSEMİ TANISI İLE TAKİP EDİLEN HASTALARIN MOLEKÜLER VE SİTOGENETİK ÖZELLİKLERİNİN PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Akut lösemilerin nedeni erken hematopoetik öncül hücrelerde oluşan edinsel somatik gen mutasyonlarıdır. Sitogenetik anomalilerin ve gen mutasyonlarının prognoz ile doğrudan ilişkili olduğunun ortaya çıkması ile yeni tanı hastaların prognozunu öngördürücü aynı zamanda tedavi protokollerini belirleyen prognostik sınıflama sistemleri oluşturulmuştur. Tedavi kararının belirlenmesinde, sağkalım sürelerini öngörmeye kullanılan prognostik sınıflamaların ve sınıflama yapılabilmesi için gerekli olan sitogenetik- moleküler analiz ne kadar önemli olduğunu vurgulamak, aynı zamanda hastanemizde takipli AML hastalarının sitogenetik ve moleküler profilini çıkararak literatüre katkı sağlamak amacıyla bu tek merkezli retrospektif çalışma gerçekleştirilmiştir.

Gereç-Yöntem: SBÜ Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniğinde 2009-2019 yılları arasında tanı konmuş bilgilerinde eksik olmayan 106 primer AML hastasının verileri retrospektif olarak tarandı. Tanı anındaki demografik verileri, hemogram-biyokimya değerleri, konvansiyonel sitogenetik, FISH ve moleküler genetik sonuçları kaydedildi. Bu hastalardan 68'i ELN 2017 prognostik sınıflama sistemine göre iyi-orta-kötü olarak 3 gruba ayrıldı. Bu grupların genel sağkalım süresi (OS), hastalıksız sağkalım süresi (DFS), indüksiyon kemoterapisine verdikleri yanıt, relaps-refrakter olma durumları, relapsa kadar geçen süreleri incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil olan 106 AML hastasının tanı anındaki ortalama yaşı 57,7 ($\pm 16,2$) olarak saptanmış olup 58'i (%54,7) erkek, 48'i (%45,3) kadınlardan oluşmaktaydı. Tüm hastaların medyan OS süresi 10,0 ($\pm 1,6$) ay,

hastaliksız sağkalım süresi 9,1 (\pm 1,1) ay olarak saptandı. 60 yaş altı hastaların medyan OS süresi 14,3 (\pm 3,2) ay, 60 yaş üzerinde (yaşlı) hastaların ortalama OS süresi 5,1 (\pm 0,4) ay olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak yaş grupları ile medyan genel sağkalım süreleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,003$). Hastaların %59,7'sinin normal sitogenetikli olgulardan oluştuğu, sitogenetik anomalilerin sağkalım süreleri incelendiğinde en uzun sağkalım süresine t(15;17) anomalisi mevcut olan hastaların sahip olduğu saptandı. Hastaların moleküler biyokimya profili incelendiğinde izole NPM1 mutasyonu mevcut olan grubun en uzun sağkalım süresine sahip olduğu saptandı ($p=0,015$). ELN 2017 prognostik sınıflama kriterlerine göre gruplandırılan 68 hastanın 22'si iyi grupta, 25'i orta grupta, 21'i kötü grupta yer alıp medyan OS süreleri sırasıyla 25,0 (\pm 6,3)- 10,1 (\pm 2,0)- 5,1 (\pm 1,1) ay olarak saptanmıştır ($p=0,001$). İndüksiyon tedavilerine tam remisyon yanıtı gelişme oranları değerlendirildiğinde iyi-orta-kötü grubun sırasıyla %95,4- %72- %28,6 olarak bulunmuştur ($p=0,001$). Cox-regresyon analizi ile prognostik grupların ($p=0,000$, HR=3,3) ve yaşın ($p=0,045$, HR=1,8) sağkalım üzerine etkili olduğu verisine ulaşılmıştır. Tüm hastaların 1 yıllık genel sağkalımı %43,9, 5 yıllık genel sağkalımı %26,9 olarak saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda sitogenetik ve moleküler profillerine göre sınıflandırdığımız hastalarda kötü prognostik gruptan iyi prognostik gruba gidildikçe genel sağkalım süresinin, hastaliksız sağkalım süresinin, relapsa kadar geçen sürenin ve indüksiyon kemoterapisine verilen tam yanıt oranının arttığını gösterdik. Cox-regresyon analizi ile yaş ve prognostik sınıflamanın dolaylı olarak da bu sınıflamanın yapıtaşını oluşturan sitogenetik ve moleküler profilin sağkalım üzerine etkili olduğunu gösterdik. Bu verileri çalışmamızın amacına ulaşmış olduğunu gösterme açısından anlamlı görmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: AML, sitogenetik, FİSH, moleküler biyokimya, ELN 2017 ve prognoz

ABSTRACT

EVALUATION OF MOLECULAR AND CYTOGENETIC CHARACTERISTICS EFFECTS ON PROGNOSIS IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA PATIENTS

Aim: Acute leukemia is caused by acquired somatic gene mutations in early hematopoietic precursor cells. The emergence of cytogenetic anomalies and gene mutations directly related to prognosis and prognostic classification systems have been established to predict prognosis of new diagnosis patients and to determine treatment protocols. Single-center study was carried out to emphasize the importance of the cytogenetic-molecular analysis of the prognostic classifications used to predict the survival and determination of treatment decision; contribute to the literature by extracting the cytogenetic and molecular profile of the AML patients of our hospital.

Material-Method: The data of 106 primary AML patients who were diagnosed in the hematology clinic of SBU Bozyaka Training and Research Hospital between the years 2009-2019 were retrospectively reviewed. Demographic data, hemogram-biochemistry values, conventional cytogenetic, FISH and molecular genetic results were recorded. 68 of these patients were divided into 3 groups as favourable-intermediate-adverse according to ELN 2017 prognostic classification system. In this groups overall survival time (OS), disease-free survival time (DFS), response to induction chemotherapy, relapse-refractory status and time to relapse were analyzed.

Results: The mean age of 106 AML patients who included in the study was 57,7 (\pm 16,2) at the time of diagnosis. 58 (54,7%) were male and 48 (45,3%) were female. The median OS duration of all patients was 10,0 (\pm 1,6) months and disease-free survival was 9,1 (\pm 1,10) months. Median OS duration of patients under 60 years of age was 14,3 (\pm 3,2) months and median OS duration of patients over 60 years of

age (elderly) was 5,1 (\pm 0,4) months. Statistically significant correlation was found between age groups and median overall survival time ($p = 0.003$). %59,7 of the patients consisted of cases with normal cytogenetics and the survival time of cytogenetic anomalies was found to have the longest survival period ($t(15; 17)$). When the molecular biochemistry profile of the patients were examined, it was found that the group with isolated NPM1 mutation had longest survival time ($p=0,015$). 68 patients grouped according to ELN 2017 prognostic classification criteria, 22 patients were in the favourable group, 25 patients were in the intermediate group, and 21 patients were in the adverse group. Respectively median OS duration was 25,0 (\pm 6,3) – 10,1 (\pm 2,0) - 5.1 (\pm 1.1) months ($p=0,001$). When the rates of development of complete remission response to induction therapies, it was found that 95.4% - 72% - 28.6% of the favourable-intermediate-adverse groups respectively ($p = 0.001$). Cox-regression analysis revealed that age ($p=0,045$, HR=1,8) and prognostic groups ($p=0,000$, HR=3,3) were effective on survival. 1 year overall survival was %43,9 and 5 years overall survival was %26,9 in all patients.

Conclusion: In study, we demonstrated that overall survival, disease free survival, complete remission rate and time to relaps increased from adverse group to the favourable group. Cox-regression analysis showed that age and prognostic groups were directly effective on survival and we find this data meaningful in terms of showing that the aim of our study has been achieved.

Keywords: AML, cytogenetics, FISH, molecular biochemistry, ELN 2017 and prognosis

1. GİRİŞ VE AMAÇ:

Akut lösemilerin nedeni erken hematopoetik öncül hücrelerde oluşan edinsel somatik gen mutasyonlarıdır. Bu hastalık grubunun en karakteristik patolojik özellikleri kemik iliği ve diğer dokularda farklılaşmamış blast hücrelerinin klonal çoğalması ve birikmesidir. AML yetişkinlerde en sık görülen akut lösemi çeşidi olup yıllık insidansı yaklaşık 4,3/100.000'tür. Etiyolojisinde kimyasal maruziyeti, radyasyon, virüsler, genetik hastalıklar bulunan bu ölümcül hastalığın insidansının her geçen gün artmakta olduğu bildirilmektedir (1–3).

1976 yılında Fransız, Amerikalı ve Britanyalı hematologlar (FAB grubu) tarafından oluşturulan FAB sınıflaması; AML hastalarını morfolojik görünüm ve histokimyasal boyama özelliklerine göre 8 tipe ayırarak hematoloji camiasında ortak dil kullanılması amaçlanarak hazırlanmış ve uzun yıllar kullanılmıştır. FAB sınıflamasında hastaların moleküler biyokimya, immunfenotipleme ve sitogenetik profilleri dikkate alınmamış olup bu özelliklerin prognoz üzerine etkisinin önemi fark edilmesi üzerine yeni bir sınıflama ihtiyacı doğmuş ve 2001 yılında WHO sınıflaması oluşturulmuştur. Yapılan çalışmalar sonucunda hastalık ile ilişkili yeni gen mutasyonlarının tanımlanması ile en son 2016 yılında güncellenmiştir (4–6).

Sitogenetik anomalilerin ve gen mutasyonlarının prognoz ile doğrudan ilişkili olduğunun ortaya çıkması ile yeni tanı alan hastaların prognozunu öngördürücü aynı zamanda tedavi protokollerini belirleyen prognostik sınıflama sistemleri oluşturulmuş olup bunların en güncel olanı ve en çok kullanılanı ELN ("Europa Leukemia Network") 2017 sınıflamasıdır. Bu sınıflama sık görülen sitogenetik anomalileri prognostik olarak kategorilere ayırırken sitogenetik anomali saptanmayan yani normal karyotipli olguları da mevcut gen mutasyonlarına göre değerlendirip iyi-orta-kötü prognostik sınıflara ayırmaktadır (7).

Kromozomal anomalilerin tespiti sırasında konvansiyonel sitogenetik yöntemi ve FISH analizi birlikte kullanılmalıdır. Malign hücrenin sahip olduğu kromozomal anormallik minimal düzeyde bir duplikasyon, delesyon veya kriptik translokasyon olarak ortaya çıkabilmekte ve bu olgularda konvansiyonel inceleme ile gözden kaçabilmektedir. Bu gibi durumlarda konvansiyonel yöntemin tamamlayıcısı

olarak FİSH yöntemi öne çıkmaktadır. Çok sayıda interfaz hücrenin değerlendirilmesine olanak tanıyan bu yöntem konvansiyonel yöntemle gözden kaçan anomalileri saptayabilmekte ancak bu tekniğin en büyük kısıtlaması sadece hedefe yönelik analize olanak tanımaktadır. Birbirinin tamamlayıcısı olan bu iki teknik birlikte değerlendirilmelidir (8).

Sitogenetik olarak vakalar incelendiğinde hastaların yaklaşık %50'sinde kromozomal anomali saptanmamaktadır. En sık rastlanan kromozomal anomaliler t(6;9), inv(16), t(8;21), t(9;22), inv(3) ve t(15;17) olarak tespit edilmiştir. Normal sitogenetikli olgularda gen mutasyonlarını değerlendirmek gerekir. AML ile ilişkili çok sayıda gen mutasyonu tanımlanmış olup en sık rastlanan ve mevcut bilgilerimizle prognostik açıdan en değerli olan FLT-3, CEBPA ve NPM1 mutasyonlarıdır (7).

AML tedavisinin ana omurgasını yaklaşık olarak 40 yıldır sitarabin ve antrasiklinlerin oluşturduğu 7+3 kemoterapi protokolü oluşturmaktadır. Yeni nesil sekanslama yönteminin yaygınlaşmaya başlaması sonrasında gen mutasyonları kolay saptanabilir hale gelmiş olup bu mutasyonlara yönelik geliştirilmeye çalışılan hedefe yönelik tedaviler ile hastalığın surveyi uzatılmaya çalışılmaktadır (9).

AML tanısı konmasında, tedavi kararının ve protokollerinin belirlenmesinde, sağkalım sürelerini öngörmeye kullanılan prognostik sınıflamanın ve sınıflama yapılabilmesi için gerekli olan sitogenetik- moleküler analizin ne kadar önemli olduğunu vurgulamak, aynı zamanda hastanemizin AML hastalarının sitogenetik ve moleküler profilini çıkararak literatüre katkı sağlamak amacıyla bu çalışmayı gerçekleştirmiş bulunmaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım:

Akut Myeloid Lösemi (AML); myeloid kökenli blastların kemik iliği, periferik kan ve/veya diğer dokularda ekspansiyonel klonal çoğalması ile karakterize heterojen bir hematolojik malignitedir (1). Erişkin yaş grubunda en sık bulunan akut lösemi tipidir.

2.2 Epidemiyoloji:

Akut lösemiler seyrek görülen sağkalım süreleri düşük malignitelerdir. Akut lösemilerin erişkinde en yaygın formu olan akut myeloid lösemisinin yıllık insidansı yaklaşık 4,3/100.000 olup her geçen yıl arttığı bildirilmektedir (10). Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl 21,450 kişiye akut myeloid lösemi tanısı konulduğu ve bunların 10,920'sinin hastalık nedeniyle öldüğü belirtilmektedir (2). Ortalama tanı yaşı 67 olup hastaların %64'ünün tanı anındaki yaşı 65 yaşın üzerinde olduğu saptanmıştır. SEER verilerine göre Erkek: Kadın oranı 1,25 olarak saptanmıştır. Ayrıca yüksek popülasyonlu üç farklı çalışmada bu oran 1,2-1,6 arasında bulunmuştur. Erkeklerde daha fazla görülme sebebi hakkında çalışmalar devam etse de henüz bu durumu açıklayacak mekanizma bulunamamıştır (11–14).

2.3 Etiyoloji:

AML gelişiminde kalıtsal profil, radyasyon, kimyasallar, ilaçlar ve virüsler suçlanmıştır (Tablo 1).

2.3.1 Genetik Faktörler:

Genetik hastalıklar ve yapısal kromozomal defektler AML ile ilişkili önemli risk faktörlerdir. Down sendromundaki (trizomi 21) gibi kromozom anöplidisi mevcut olan bazı sendromlar akut lösemi için predispozandır. Bloom Sendromu, Klinefelter sendromu, Li-Fraumeni Sendromu, Fanconi Anemisi, Nörofibromatozis

gibi genetik hastalıklarda AML sıklığının arttığı bildirilmektedir. Kostman Sendromu; granülosit uyarıcı reseptör defektine bağlı bir hastalık olup AML'ye dönüşüm gösterebilmektedir (3,15).

2.3.2 Fiziksel ve kimyasal faktörler

İyonize (kozmetik ışınlar, gamma ve X ışınları) radyasyona maruz kalmak; DNA mutasyonu, translokasyonu ve delesyonu mekanizmalarıyla hasara yol açarak doz bağımlı olarak akut lösemilere yol açabilir. Japonya'daki atom bombası patlamasından 5-8 yıl sonrasında AML insidansında artış yaşandığı bildirilmiştir (16). Ayrıca terapötik radyasyonun AML riskini minimal artırdığı kanıtlanmıştır (15).

Topoizomeraz 2 inhibitörleri (etoposid, doksorubisin vb.) ve alkilleyici ajanların (melphalan, bisulfan, sisplatin vb.) AML riskini artırdığı kanıtlanmıştır (17).

Benzen; üzerinde en iyi çalışılmış ve çok yaygın kullanılan akut lökojenik ajandır. Lastik ve petrol sektöründe çalışan ve uzun süreli benzen maruziyeti bulunan kişiler yüksek risk altındadır. Benzen maruziyeti doz bağımlı olarak düşük dozlarda daha çok MDS'ye yol açarken yüksek dozlarda daha çok akut lösemiye yol açmaktadır (18).

Pestisid (böcek ilaçları), herbisid (tarım ilaçları), etilen oksit ve sigara maruziyetleri AML riskinde belirgin artış yaratmaktadır (3,15).

2.3.3 Virüsler:

Özellikle RNA virüsleri deney hayvanlarında akut lösemi dahil olmak üzere birçok hematolojik malignite ile ilişkili bulunmuştur. İnsanlarda da insidansı artırdığına yönelik şüpheler olsa da halen AML ile direkt ilişkilendirilmiş bir virüs çeşidi bulunmamaktadır (3,15).

2.3.4 Kan ve kemik iliği hastalıkları: Sekonder AML

En iyi bilinen MDS'ye sekonder gelişen AML'dir ve WHO 2016 kriterlerinde ayrı bir antite olarak ele alınmıştır (6). MDS tedavi edilmediğinde %25 olasılıkla AML'ye dönüşebilmektedir. AML'ye dönüşebilme riski taşıyan diğer myeloid neoplazmlar polisitemia vera, esansiyel trombositopeni ve primer myelofibrozisdir. Myeloproliferatif hastalıkların AML'ye dönüşüm riski yaklaşık %5 olarak saptanmıştır. KML'nin blastik fazı AML'ye benzemesine rağmen farklı bir antiteyi temsil eder (19). PNH ve ciddi aplastik anemi gibi malign olmayan hastalıklar da bilinmeyen bir mekanizma ile AML riskini artırmaktadır (20,21).

Tablo 1. AML etiyojisinde rol oynayan faktörler

Genetik Hastalıklar	<ul style="list-style-type: none">• Down Sendromu• Klinefelter Sendromu• Patau Sendromu• Ataksi Telenjektazi• Kostman Sendromu• Fanconi Anemisi• Li-Fraumeni Sendromu• Nörofibromatozis• Schwannom Sendromu
Fiziksel ve Kimyasal Faktörler	<ul style="list-style-type: none">• Benzen• Pestisitler• Pipobroman benzeri ilaçlar• Sigara• Herbisitler• İlaçlar
Radyasyon	<ul style="list-style-type: none">• Terapötik radyasyon• Non-terapötik radyasyon
Kemoterapi	<ul style="list-style-type: none">• Topoizomeraz-2 inhibitörleri• Antrasiklinler• Taksanlar• Alkilleyici Ajanlar
Sekonder AML	<ul style="list-style-type: none">• MDS• Esansiyel Trombositoz• Polisitemia Vera• Primer Myelofibrozis• PNH• Aplastik Anemi

2.4 Klinik Bulgular

AML hastaları genellikle hastalığa spesifik olmayan iştahsızlık, halsizlik gibi semptomların yanı sıra pansitopeni tablosunun yol açtığı enfeksiyona yatkınlık, kanama bulguları (diş eti kanaması, burun kanaması, gis kanama, menoraji, ekimoz) ve bunların kombinasyonları ile hastaneye başvurur. Solukluk, çabuk yorulma, çarpıntı, efor dispnesi gibi yakınmalar anemiye bağlı olarak sıklıkla görülür (22).

Primer hastalığa bağlı ateş seyrek görülmekte olup ateş yanıtı genellikle nötropeniye bağlı gelişen enfeksiyon ve sepsis tablosunda görülür. Ciltte yaygın olarak trombositopeniye bağlı ekimoz, peteşi, purpura görülebilmekte olup nadiren hastalığın ekstramedüller tutulumuna bağlı olarak infiltratif lezyonlar (lösemi kutis ve myeloid sarkom vb.) görülebilir. Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu tanı anında nadirdir, ancak hastalığın seyrinde ortaya çıkma olasılığı artmaktadır. SSS tutulumu asemptomatik olabileceği gibi baş ağrısı, kranial sinir felci, görme alanı defektleri şeklinde seyredebilir ve genellikle hiperviskositeye bağlı ortaya çıkar. Orofarenkste immunsupresyona bağlı kandidiyazis, herpetik lezyonlar ortaya çıkabildiği gibi ekstramedüller tutulumuna bağlı diş eti hiperplazisi (özellikle myelomonositik lösemide) görülebilir. AML hastalarında lenfadenopati nadirdir olup hepatomegali ve splenomegalinin yaklaşık %10 hastada mevcut olduğu saptanmıştır (23).

Hiperviskositeye bağlı küçük damarlarda oklüzyon buna bağlı olarak geçici iskemik atak, inme, multi-organ yetmezliği tablosu ve ölüm gelişebilir. Yüksek tümör yüküne veya tedavi sürecine bağlı olarak spontan tümör lizis sendromu gelişebilmekte olup hiperürisemi, hiperkalemi, hipokalsemi, hiperfosfatemi, LDH düzeylerinde artış, akut böbrek yetmezliği ve bunlara bağlı gelişen klinik semptomlar bu komplikasyonun gelişmesi halinde görülebilir (23).

2.5 Tanı

FAB sınıflamasında AML tanısı için kemik iliği (En az 500 hücrenin sayıldığı bir kemik iliği aspirasyon yaymasında) eşik myeloid blastik hücre oranı %30 ve üzeri olarak verilmişken WHO sınıflandırmasında tanı için eşik değer %20 ve üzeri olarak alınmıştır (Monoblastlar, megakaryoblast, miyeloblastlar blast yüzdesi içine dahil edilmelidir). WHO sınıflandırmasına göre t(8;21), t(15;17),

t(16;16) yada inv16 sitogenetik anomalilerine tek başına miyeloid sarkom eşlik etmesi durumunda blast oranına bakılmaksızın AML tanısı konabilir.

Morfolojik açıdan %3'ten daha fazla blastın myeloperoksidaz boyanması yanı sıra Auer rodların saptanması tanısaldır ancak bu özelliklerin bulunmayışı tanıyı dışlamamaktadır. Morfolojik, sitogenetik ve moleküler açıdan tanı büyük çoğunlukla konabilmesine rağmen tanının desteklenmesi için flowsitometriden yararlanılması önerilmektedir (1,24).

2.6 AML Sınıflandırılması

2.6.1 FAB sınıflaması:

Bu sınıflama 1976 yılında Fransız, Amerikalı ve Britanyalı hematologlar (FAB grubu) tarafından oluşturulmuş ve 1985 yılında revizyon yapılmıştır. AML hastalarını morfolojik görünümüne ve histokimyasal boyanma özelliklerine göre 8 tipe ayıran bu sınıflama hematoloji camiasında ortak dil kullanımı amaçlanarak hazırlanmıştır. Ancak bu sınıflamada hastaların moleküler genetik, immunfenotipleme ve sitogenetik profilleri ihmal edilmiştir. WHO sınıflamasından farklı olarak AML tanısındaki blast oranı eşik değerini %30 olarak kabul etmektedir (4,25,26).

2.6.1.1 M0; Minimal farklılaşma gösteren akut myeloid lösemi: Kemik iliğindeki myeloid hücrelerden köken alır ve histokimyasal olarak herhangi bir diferansiyasyon saptanamaz. Blastik hücrelerin %3'ten daha azı Myeloperoksidaz ve Sudan Black boyaları ile boyanmakta olup; AcP, PAS, NSE boyaları ile boyanmamaktadır. Morfolojik olarak ALL'ye benzese de flowsitometride myeloid antijenler olan MPO, CD13 veya CD33'ten en az biri pozitif ve lenfoid antijenler negatif saptanmasıyla tanı desteklenmektedir (27).

2.6.1.2 M1; Maturasyonu tamamlanmayan akut myeloid lösemi: Kemik iliği hücrelerinin %90'dan fazlası myeloblastik hücrelerden oluşmakta olup en az %3'ü Myeloperoksidaz ve Sudan Black pozitif boyanmaktadır. Geri kalan %10'dan az hücre promiyelositlerden olgunlaşan granülositik hücreler ve monositlerden oluşmaktadır (28).

2.6.1.3 M2; Maturasyonu tamamlanmış akut myeloid lösemi: Myeloid hücrelerin %10'undan fazlası promiyelositten matur polimorfonükleer (PMN) hücrelere kadar olan her segmentte maturasyon göstermiştir. Myeloblastik hücrelerin oranı %30-%89 arasında değişkenlik göstermektedir. Olguların yarıya yakınında t(8,21) anomalisi pozitif olarak saptanmıştır. FAB sınıflamasına göre AML tanısı alan hastaların %30-40'ı M2 sınıfına girmekte olup en sık görülen alt gruptur (4).

2.6.1.4 M3; Hipergranüle promiyelositik lösemi (HPL-APL): Bu sınıfın karakteristik özelliği yüksek granülasyon içeren anormal promiyelositik hücreler içermesidir. Sitoplazma içine rastgele dağılmış auer rod (faggot) demetleri içeren ve bilobule nükleuslara sahip promiyelositik hücreler genellikle kemik iliğinin yanı sıra bazen periferik kanda görülür. Bu alt tip t(15;17) ile ilişkilendirilmiştir.

Promiyelositik lösemi genellikle genç yaş grubunda görülebilmekte olup ortalama yaş 30 ila 40 arasındadır. AML hastalarının yaklaşık %10'unu oluşturur. Promiyelositik blast hücrelerindeki granülasyonlar güçlü prokoagülan salgılamakta olup DIK (Dissemine İntravasküler Koagülopati) tablosuna yatkınlık yaratır. All-trans retinoik asit (ATRA) tedavisine iyi yanıt verir (4).

2.6.1.5 M4; Akut myelomonositik lösemi: Yeni tanı AML hastalarının yaklaşık %15-20'sini içeren bu grup; kemik iliğindeki myeloid hücrelerin %20 den fazlası farklı olgunlaşma seviyelerindeki monositik hücrelerden oluşur (genellikle promonosit ve monosit). Kemik iliği bulguları yanı sıra periferik kan yaymasında monositoz saptanması myelomonositik lösemi için tanı koydurucudur. Merkezi sinir sistemi, cilt ve diş eti tutulumu başta olmak üzere doku tutulumu en çok olan alt

tipidir.

Eozinofili ile giden M4Eo tipi mevcut olup kemik iliğinde myeloid hücrelerin %5'ten fazlası eozinofillerden oluşur. Bu eozinofiller; karakteristik olarak büyük bazofilik granüllere ve segmentsiz nükleusa sahip olup inv16 ve t(16;16) ile ilişkilendirilmiştir (4).

2.6.1.6 M5; Monositik lösemi: Kemik iliğindeki hücrelerin %80'inden fazlası monoblast, promonosit ve monositlerden oluşmuştur. İki alt tipi mevcuttur M5a tipinde monositik hücrelerin %80'inden fazlasını monoblastlar oluştururken, M5b tipinde %80 den azını monoblastlar oluşturur ve promonosit artışı ön plandadır. 11q delesyonu ile ilişkilendirilmiştir. AML hastalarını %3-4'ünü oluşturmakta olup yaşlı hasta popülasyonunda sık görülmektedir ve surveyi kötüdür (4).

2.6.1.7 M6; Eritroblastik lösemi: Eski kaynaklarda Guglielmo Sendromu olarak adlandırılan bu alt grubun kemik iliğindeki hücrelerin %30'dan fazlasının blastik hücre olması yanı sıra tüm çekirdekli hücrelerin %50'den fazlasının eritroblastik hücrelerden oluşması kriteri değerlendirilerek tanı konur. İleri yaşla birlikte görülme sıklığının arttığı bildirilmektedir (4).

2.6.1.8 M7; Megakaryositik lösemi: Kemik iliğindeki myeloid hücrelerin %50'sinden fazlası akım sitometri ile megakaryositer antijenleri eksprese etmesi ile tanı konmaktadır. Kemik iliğinde fibrozis bulunması ile karakterizedir. Trizomi 21 (Down Sendromu) ile ilişkilendirilmiştir (4).

2.6.2 WHO sınıflaması

FAB sınıflamasında hastaların moleküler biyokimya, immunfenotip ve sitogenetik profilleri değerlendirilmemiş olup bu profillerin prognoz üzerine önemli etkisinin olduğunun fark edilmesi üzerine yeni bir sınıflama ihtiyacı ortaya çıkmıştır. İlk olarak 2001 yılında oluşturulan WHO sınıflamasına 2008 ve 2016 yıllarında

yaygınlaşan gen ekspresyon analizleri ve yeni nesil yöntemler sayesinde yeni tanımlanan moleküler özellikler ve prognoz üzerine etkili belirteçler nedeniyle revizyon uygulanmıştır (Tablo 2) (6).

FAB sınıflaması ile WHO sınıflaması arasında 2 temel farklılık mevcuttur. Birincisi WHO sınıflamasında AML tanısında kemik iliğindeki blast oranının daha düşük (%20) olarak alınması, ikincisi AML olgularının WHO sınıflamasında biyolojik ve klinik özelliklerine göre subgruplara kategorize edilmesidir (29).

Tablo 2. WHO 2016 sınıflama kriterleri (WHO 2016 Kılavuzundan revize edilmiştir).

Tekrarlayan genetik anomalilerle ilişkili AML
<ul style="list-style-type: none">• t(8;21) (q22;q22) ile birlikte AML; RUNX1-RUNX1T1• İnv16 ya da t(16;16) (p13.1; q22) ile birlikte AML; CBFβ-MYH11• PML-RARA ile birlikte APL• t(9;11) (p21.3;q23.3) ile birlikte AML; KMT2A-MLLT3• t(6;9) ile birlikte AML; DEK-NUP214• İnv3 yada t(3;3) ile birlikte AML• t(1;22) ile birlikte AML; RBM15-MKL1• BCR-ABL1 ile birlikte AML• Mutant NPM1 ile birlikte AML• Biallelik CEBPA mutasyonu ile birlikte AML• Mutant RUNX1 ile birlikte AML
Myelodisplazi ilişkili değişiklikler ile birlikte görülen AML
Tedavi ilişkili myeloid neoplazmlar
Başka türlü adlandırılmayan AML
<ul style="list-style-type: none">• Minimal diferansiyasyon ile birlikte AML• Maturasyon olmayan AML• Maturasyonu tam AML• Akut myelomonositik lösemi• Akut monoblastik/monositik lösemi• Pür eritroid lösemi• Akut megakaryoblastik lösemi• Akut bazofilik lösemi
Myeloid Sarkoma
Down Sendromu ilişkili Myeloid proliferasyon

2.6.2.1 Tekrarlayan Genetik Anormalliklerle İlişkili AML

WHO kriterleri AML'nin prognostik öneme sahip moleküler ve sitogenetik özelliklerine odaklanarak hastalığı alt gruplara ayırarak tanımlamaktadır. AML hastalarında çok sayıda tekrarlayan sitogenetik anomali tespit edilmiş olup çoğu nadir görüldüğü ve birçoğu da çocuklarda görüldüğü için sınıflamaya dahil edilmemiştir.

En yaygın tanımlanmış olan kromozomal anormallikler; t(8;21) (q22;q22), inv16 (p13.1q22), t(9;11) (p22;q23), t(15;17) (q22;q12), t(6;9) (p23;q34) ve t(1;21) (p13.3;q13.3) dir. Bu yapısal kromozomal anomalilerin her biri bir füzyon geni oluşumu ile sonuçlanmaktadır.

İnv 3 yada t(3;3) anomalisinin füzyon geni ortaya çıkarmadığı belirlenmiş olup distal GATA2 genini yeniden konumlandırarak, MECOM geni ekspresyonu artırmasını sağlayarak işlev gördüğü ortaya çıkmıştır ve 2016 kriterlerinde alt grup ismi revize edilmiştir.

PML/RARa geninin t(15;17) sitogenetik anomalisinden başka kompleks sitogenetik anomalilerle ilişkisi ortaya çıktığı için önceki sınıflamada t(15;17) (q22;q12) ile ilişkili AML olarak adlandırılan alt grup yeni sınıflamada ismi değiştirilerek "PML/RARa ile birlikte APL" olarak adlandırılmıştır.

İki yeni antite 2016 sınıflamasında tekrarlayan anomalilerle ilişkili AML sınıfına dahil edilmiştir. Bunlar BCR-ABL1 anomalisi ile birlikte görülen AML ve RUNX1 mutasyonu ile birlikte görülen AML'dir (6,30,31) .

2.6.2.2 t(8;21) (q22;q22) ile birlikte AML: AML hastalarının yaklaşık %8-13'ünde bu anomali saptanır, genç hastalarda daha sık görülür. FAB sınıflamasında maturasyonu tamamlamış akut myeloid lösemi (M2) olarak değerlendirilen hastalarda görülme sıklığı fazladır. Myeloid sarkoma ve granülositik sarkoma gibi ekstra-medüller tümör tutulum belirtileri ilk başvuru anında mevcut olabilir (32). Bu gibi durumlarda yanıtıcı olarak kemik iliğindeki myeloid blast yüzdesi %20'nin altında olmasına rağmen AML teşhisi konması gerektiği belirtilmektedir (31).

Bu translokasyon 21. kromozom üzerindeki RUNX1 geni ile 8. kromozom

üzerindeki RUNX1T1 geninin füzyonu sonucunda RUNX1-RUNX1T1 kimerik proteini oluşumu ile sonuçlanır. Bu protein normal hematopoezi düzenleyen transkripsiyon faktör kompleksinin çalışmasını durdurur ve lösemik dönüşüme yol açar (33,34).

Bazofilik sitoplazma ve azurofilik granüller içeren büyük blastik hücrelerin bulunması sık görülen morfolojik özelliğidir. Bazı blastlarda pseudo-Chediak-Higashi granülleri ve auer rodlar görülebilmektedir (31,35,36).

t(8;21) ile birlikte görülen AML vakalarının çoğunda CD 34 yüksek ekspresyonu yanında CD 13 pozitifliği karakteristik immunfenotipik özelliğidir. Bunun yanı sıra CD 33 zayıf ekspresyonu görülebilmektedir (37–39).

t(8;21) anomalili hastalar nispeten iyi prognoza sahip olup; 7+3 protokolü ile tedavi edildiğinde uzun süreli sağkalım ve yüksek remisyon oranlarıyla seyrettiği ispatlanmıştır (40).

2.6.2.3 İnv 16 ya da t(16;16) ile birlikte AML: Tüm AML vakalarının yaklaşık %5-%10'unda görülür, çocuklarda ve genç erişkinlerde sıklığı daha fazladır. Her iki sitogenetik anormallik de 16 kromozom üzerindeki CFBF ve MYH11 genlerinin füzyonu ile sonuçlanır.

Kemik iliği genellikle sitoplazmasında büyük bazofilik granüller içeren atipik eozinofilik blastlardan oluşur. Bu kategori genellikle FAB sınıflamasındaki AML M4Eo tanımına karşılık gelir. İmmunfenotiplemede miyeloid ya da miyelomonositer antijenler (CD13, CD33, CD14, CD64) pozitif olarak saptanır.

İnv 16 ya da t(16;16) ile birlikte AML hastaları standart doz sitarabin kemoterapisine iyi yanıt verirler. KIT mutasyonları erişkin hastaların yaklaşık %30 unda pozitif bulunur ve prognozu olumsuz etkiler. KIT mutasyonu pozitif saptanmış olan hastalarda allojenik kök hücre naklinin ve tirozin kinaz inhibitörlerinin sağkalımı artırdığını ispatlanmıştır (32).

2.6.2.4 PML-RARA ile birlikte APL: Bu grup AML hastalarının %9-12'sini oluşturmakta olup sıklıkla DİK tablosu ve ölümcül kanamalar ile ilişkilendirilmiştir. AML' nin bu alttipinin morfolojik ve fenotipik özellikleri ile erken tanımlanması klinisyenin DİK ve kanama tablolarına karşı önlem alması ve ATRA tedavinin erken başlanmasını sağlamaktadır. APL de en yaygın sitogenetik anomali t(15;17) olup 15. kromozom üzerindeki PML ve 17. kromozomdaki RARA genlerinin füzyonu ile sonuçlanır. Bu kategori sıklıkla FAB kalsifikasyonundaki AML-M3 alt grubuna karşılık gelmektedir.

Blastlar karakteristik olarak bilobüle (kelebek nükleus) nükleusa sahiptir. Çok sayıda auer rod (faggot hücreleri) bulunur. İmmunfenotipik olarak myeloid antijenleri (CD13, CD33) ihtiva ederler. All-trans retinoik asit (ATRA) ve arsenik trioksitli rejimlere iyi yanıt verirler (6,31,41,42).

2.6.2.5 t(9;11) (p21.3;q23.3) ile birlikte AML: KMT2A(MLL) geninin 11q23.3'de yeniden düzenlenmesi yetişkin AML olgularının yaklaşık olarak %4-5'inde görülür. Genellikle diş eti ve ciltte myeloid sarkoma gibi ekstramedüller tutulum görülebilir. DİK görülme sıklığı nispeten artmıştır.

WHO sınıflamasında t(9;11) ve t(2;11) myelodisplazi ile ilişkili karyotipler olarak incelenmiştir. t(9;11) pozitif olan hastalarda blast oranı %20 den fazla ise AML, %20'den az ise myelodisplastik sendrom (MDS) tanısı koymak daha doğru olur. Blast hücrelerinde immunofenotipik olarak myelomonositik-myeloid antijenler (CD13, CD33, CD 11b, CD4, CD 14, CD64) pozitif, CD 34 ve myeloperoksidaz negatif olarak saptanır (43).

2.6.2.6 t(6;9) ile birlikte AML; DEK-NUP214: Bu grup yetişkin AML hastalarının %2 sinden daha azını oluşturur. t(6;9) translokasyonu ile 6 kromozom üzerindeki DEK geni ile 9 kromozom üzerindeki NUP214 geni füzyona uğrar. Kemik iliği tipik olarak eritroid hiperplazi ve displazi gösterir. Flowsitometride blastlar tipik olarak CD13, CD33, CD45 pozitifliği gösterirler. Kötü prognoz ile ilişkilidir (6).

2.6.2.7 İnv3 yada t(3;3) ile birlikte AML: Bu kategori yetişkin hastaların yaklaşık %1-2'sinde görülmekte olup nadir bir sitogenetik anormalliktir. Bu anomali multilinaj displazi ve trombositoz ile ilişkilidir. Periferik kanda otomatik sistem ile sayılamayan dev trombositler görülebilir. En belirgin kemik iliği özelliği bilobüle megakaryositlerin görülmesidir. Bu translokasyonlar kötü prognoz ile ilişkilidir (6).

2.6.2.8 t(1;22) ile birlikte AML; RBM15-MKL1: Hemen yalnızca infantları etkileyen bir AML subtipidir. Bu translokasyon RBM15/MKL1 füzyon geni oluşması ile sonuçlanır (6).

2.6.2.9 BCR-ABL 1 ile birlikte AML: WHO 2016 güncellemesinde BCR-ABL1 ile birlikte görülen AML yeni bir antite olarak sınıflamaya alınmıştır. Her ne kadar t(9;22) kaynaklı BCR-ABL1 füzyonu Kronik Myeloid Lösemi (KML) 'nin blastik dönüşümde rol oynasa da nadiren primer AML vakalarında ortaya çıkabilir. AML vakalarının %1'inden azında görülen erkeklerde daha sık görülen bir azınlığı temsil eder. AML tanısından önce veya tedavi sonrasında gizli bir KML antitesinin dışlanması tanı için esastır. İmmunfenotiplemede lenfoid antijenlerin (CD19, TdT, CD7) yaygın ekspresyonu saptanır.

BCR-ABL1 ile birlikte AML hastaları geleneksel AML terapisi ve tirozin kinaz inhibitörlerine yanıt vermez. Kötü risk grubunda olan bu hastalara allojenik kök hücre transplantasyonu denenmelidir (44).

2.6.2.10 Mutant NPM1 ile birlikte AML: Numartin ve B23 olarak da bilinen nükleofosmin (NPM1) blastik hücrelerin çekirdeğinde bulunan nükleolar multi-fonksiyonel bir proteindir. NPM1 geni 5q35 kromozomu üzerinde bulunur ve 12 ekzondan oluşmaktadır. AML hastalığı ile olan ilişkisi 2005 yılında tespit edilmiş olup 2016 WHO kriterlerinde sınıflamaya dahil edilmiştir.

Nükleofosmin; çeşitli hücre kompartmanları (nükleolus, nükleoplazma, sitoplazma) arasında taşıma proteini işlevi görür. Bu işlev sentrozom kopyalanmasının kontrolü, ribozom biyogenezi, kromatin yeniden düzenlenmesinde,

DNA replikasyon, translokasyon ve hasar tamiri mekanizmaları için kritik öneme sahiptir. NPM1 aynı zamanda tümör baskılayıcı p14^{ARF} ve p53 aracılığı ile apoptoz yanıtının oluşmasını indükler. NPM1 mutasyona uğraması ile apoptozis yanıtının yeterince oluşmaması ve hücrelerin kontrolsüz çoğalması ile AML oluşumuna yol açmaktadır.

Nükleofosmin geni mutasyonu AML hastalarının yaklaşık %35'inde, normal sitogenetikli olguların yaklaşık %60'ında pozitif olarak saptandığı belirtilmektedir. FLT-3 mutasyonu yokluğunda izole mutant NPM1 saptanan AML olgularının iyi prognoza sahip olduğu düşünülmektedir. DNMT3A, Flt-3, TET2, IDH1'deki ikincil mutasyonlar NPM1 ile görülen AML de nispeten yaygındır ve prognozu etkileyebilmektedirler (6,45-47).

2.6.2.11 Biallelik CEBPA mutasyonu ile birlikte AML: Myeloid transkripsiyon faktörü olan CCAAT artırıcı/bağlayıcı protein-alfa (CEBPA) granülositik maturasyonun önemli bir mediatörüdür. CEBPA mutasyonu monoallelik-tek alleli (CEBPAsm) ya da biallelik-duble allel (CEBPAdm) olarak görülebilir. Normal karyotipli vakalarda daha sık (%15-18) olmak üzere AML hastalarının yaklaşık %10-15'inde CEBPA mutasyonu pozitif olarak saptanır. Bu vakaların yaklaşık %60'ı biallelik olarak saptanmıştır. Biallelik CEBPA mutasyonu 2017 ELN sınıflamasına göre iyi progrostik gruptadır. Biallelik mutasyonların tek alleli mutasyona göre daha iyi prognoza sahip olduğu saptanmıştır (32,48-50).

2.6.2.12 RUNX1 mutasyonu ile birlikte AML: RUNX1 geni 21 kromozomun uzun kolunda bulunur. Farklı proteinlerle etkileşime girerek hematopoetik farklılaşma, ribozom sentezi, hücre döngüsünün düzenlenmesi, p53 sinyal yollarının denetlenmesini sağlar (51).

Bu antite WHO kriterlerine 2016 yılında dahil edilmiştir. AML hastalarında insidansı %4-16 arasındadır. Yaşlı hastalarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Bu gruptaki olgular morfolojik olarak FAB sınıflamasında M0 ile uyumludur. RUNX1 mutasyonu ile birlikte AML kötü prognoz ile ilişkilidir (32).

2.6.2.13 FLT-3 (FMS like Tirozin Kinaz-3) mutasyonu ile birlikte AML:

Flt-3 mutasyonu AML'de görülen en sık mutasyonlardan biri olup yeni tanı olguların %30'unda saptanabilir. Bu mutasyon yaş ile de ilişkilidir, çocukluk çağında ve 60 yaş üstü popülasyonda daha seyrek iken ara yaş grubunda daha sık saptanmıştır. NPM-1 mutasyonu pozitif saptanan normal sitogenetikli olguların yaklaşık %45 inde FLT-3 mutasyonu pozitif saptanır.

C-FMS, C-KIT ve PDGFR-alfa gibi tirozin kinaz-3 reseptör ailesinin bir üyesidir ve kromozom 13q12 üzerinde yer alır. Myeloid progenitör hücrelerin farklılaşması ve çoğalmasına katkı sağlar. FLT-3 ün internal tandem duplikasyon (ITD) ve tirozin kinaz domain (TKD) bölgelerinde mutasyon görülür.

Klinik olarak FLT-3 mutasyonu yüksek periferik WBC sayısı ve kemik iliğinde yüksek blast oranı ile karakterizedir. Normal sitogenetikli FLT-3 mutasyonu pozitif olguların kötü prognoz ile ilişkili olduğu ve yüksek relaps oranları ile seyrettiği bilinmektedir (52,53).

2.6.2.14 AML İlişkili Diğer Genler: IDH1/2, DNMT3A, TET2, c-KIT, WT-

1, RAS, TP53 mutasyonları başta olmak üzere 20'den fazla gen AML hastalığında belirli oranlarda pozitif saptanabilirler. Bu genler yeni nesil DNA sekanslama yöntemi ile saptanabilirler. Bu gruptaki hastalar prognoz üzerine etkileri, bu mutasyonların görüldüğü diğer hastalıklar ile AML arasındaki ilişki araştırılmaktadır. Bu genlerin hemen hepsinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (35).

2.7 Prognostik Faktörler

AML'de prognoz üzerine etki eden en önemli faktörler hastanın sitogenetik ve moleküler profilidir. Bunun yanında hastanın yaşı, klinik özellikleri, performans durumu, yandaş hastalıkları, bazı laboratuvar parametrelerinin prognoz üzerine etkisi mevcuttur.

2.7.1 Kötü Risk Faktörleri

- İleri Yaş (özellikle >60)
- Kötü performans durumu (Karnofsky performans skoru <60)
- Eşlik eden medikal ko-morbidite olması
- Sitotoksik ajanlar ve radyoterapi öyküsü olması
- Refrakter hastalık ve erken relaps gelişimi (<12 ay)
- Hastalık öncesi myelodisplazi ve myeloproliferatif hastalık öyküsü olması
- Yüksek Wbc (>30,000/L)
- Tümör yükünü gösteren yüksek LDH ve komplikasyon riskini artıran düşük trombosit ve hemoglobin düzeyleri bazı kaynaklarda indirekt kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir (15,54,55).

2.8 Moleküler ve Sitogenetik Risk Faktörleri (ELN-AML Risk Klasifikasyonu)

ELN genetik kategorilerinin asıl amacı genetik anormalliklerle klinik karakteristikler arasındaki korelasyonu standardize etmektir. Önceki yıllarda yapılan sınıflandırmalarda orta-1 ve orta-2 olarak adlandırılan gruplarının prognozları arasında anlamlı fark olmadığı son yıllarda yapılan çalışmalarla tespit edilmiş olup 2017 sınıflamasında bu iki alt grup, orta grup içerisinde toplanmıştır (Tablo 3) (7).

Tablo 3. ELN 2017 prognostik sınıflaması (ELN 2017 Kılavuzundan revize edildi.)

RİSK KATEGORİLERİ	GENETİK ANOMALİ
İyi risk grubu	<ul style="list-style-type: none">• t(8;21) -RUNX1-RUNX1T1• t(15;17)- PML-RARA• inv16 veya t(16;16) -CBFB-MYH11• Mutant NPM1 ve FLT-3 negatif (normal sitogenetik)• Biallelik mutant CEBPA
Orta risk grubu	<ul style="list-style-type: none">• Mutant NPM1 ve FLT3-ITD (yüksek allel pozitif) (normal sitogenetik)• Yabani tip NPM1, FLT-3 yokluğunda veya düşük allel pozitif (normal sitogenetik)• t(9;11)- MLLT3-KMT2A• İyi veya kötü risk grubunda tanımlanmamış sitogenetik anomaliler ve normal karyotipli olgular
Kötü risk grubu	<ul style="list-style-type: none">• t(6;9)- DEK-NUP214• t(9;22)- BCR-ABL1• inv 3 yada t(3;3)- GATA2, MECOM• del (5q); -7; -17/ (17p)• Kompleks karyotip• Monozomal karyotip• Yabani tip NPM1 ve FLT-3 pozitifliği (normal sitogenetik)• Mutant RUNX1• Mutant ASXL1• Mutant TP53

2.9 Tedavi

Akut Myeloid Lösemi'nin tedavisi indüksiyon ve post-remisyon (konsolidasyon) kemoterapisi olarak ikiye ayrılır. İlk aşamada hastanın tam remisyona girmesi hedeflense de indüksiyon kemoterapisi sonrasında tam remisyona girmeyen hastaların yüksek performans ile konsolidasyon tedavisine başlaması ikincil amaçtır.

Post-remisyon tedavisi almayan hastaların büyük çoğunluğunda 6 ila 9 ay arasında relaps gelişir. İndüksiyon tedavisi yaş, hastanın performans durumu, komorbiditeler ve öncül miyelodisplazi gibi durumlardan etkilenir. Performansı kötü

olan yaşam beklentisi düşük ileri yaş hastalarda düşük yoğunluklu indüksiyon tedavisi ve destek tedavi verilebilir. Performans durumu iyi olan ko-morbiditesi olmayan genç hastalara agresif kemoterapi uygulanmalıdır. Kılavuzlar genç-ileri yaş sınırını AML hastalığı için 60 yaş olarak kabul etmeyi önermektedir.

Sitogenetik ve moleküler özellikler hastaların tedavilerin etkinliği açısından en önemli belirteçlerdir. Bir siklus indüksiyon kemoterapisi sonrası remisyon sağlanmaması ve tümör yükünün fazla olması (WBC>30.000/mcL) uzun süreli remisyon açısından kötü prognostik belirteçlerdir. Tüm hastalar kemoterapilerin yan etkileri ve tümör lizis sendromu açısından yakın takip edilmelidir (1,56).

2.9.1 İndüksiyon Terapisi

Standart indüksiyon kemoterapisi sitarabin ve antrasiklin omurgasına dayanır ve uzun yıllardır aynı tedavi protokolü uygulanmaktadır. Yaygın kullanımı sitarabin 7 gün ve antrasiklin 3 gün şeklinde olup 7+3 kemoterapisi şeklinde adlandırılır. Tedavi sonrasında remisyon konsolidasyon tedavisi uygulanmadığında hastaların büyük çoğunluğunda haftalar veya aylar içinde relaps geliştiği bilinmektedir. Hastaların çoğu (%60-80) ilk kür tedavisi sonrasında tam remisyonla girmektedir. Hastaların yaklaşık %25'inde tam remisyon elde edebilmek için ardışık ikinci bir indüksiyon tedavisi verilebilir, buna çift indüksiyon rejimi denir (9,54).

Sitarabin; pirimidin analogu olup DNA sentezinin ve onarımının bozulması ile sonuçlanan DNA polimeraz inhibisyonu sağlar. Hücre içinde aktif metaboliti arsitidin trifosfat'a dönüşerek hücre bölünmesini S fazında durdurur. Standart indüksiyon tedavisinde 7 gün süreyle günde 100-200 mg/m² dozunda intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır (57).

Antrasiklinler; topoizomera 2 inhibisyonu ile DNA ve RNA baz çiftleri arasına girerek sentezi inhibe ederler. Danuorubicin en çok kullanılan antrasiklin olup indüksiyon tedavisinin ilk 3 gününde, günde 45- 60 mg/m² dozunda uygulanır. Genç hasta grubunda ve FLT-3 mutasyonu pozitif olup FLT-3 inhibitörleri kullanılmıyorsa 90 mg/m²/gün dozuna çıkılabilir. Danuorubicin lipofilik bir analogu olan idarubicinin günlük kullanım dozu 12-13 mg/m²(3 gün) şeklindedir. Sitarabin+danuorubicin ve sitarabin+idarubicin etkinliğini karşılaştıran çalışmalarda

genel sağkalımda ve ilaç toksisitesi olarak anlamlı fark bulunmamıştır (7,58,59).

FLT-3 inhibitörleri (midastaurin); FLT-3 mutasyonu pozitif olan hastalarda günde iki kez peroral 50 mg indüksiyon tedavisinin 8-21. günlerinde tedaviye eklendiğinde sağkalımı uzattığı gösterilmiştir (60). Aynı zamanda CD-33 pozitif AML hastalarında gemtuzumab ozogamisın (rekombinant anti-CD33 antikoru) indüksiyon tedavisinin 1.,4.,7. günlerinde 3 mg/m² (en fazla 5 mg olacak şekilde) eklenebilir (61,62).

NCCN kılavuzunda genç (özellikle 45 yaş altı), performansı yüksek hastalara yüksek doz sitarabin tedavisi verilmesi önerilse de ELN kılavuzunda yüksek doz tedavide yan etki riskleri de arttığı için şu an için önerilmemektedir (1,7).

60 yaşın üzerindeki ko-morbiditeleri fazla, performans skoru düşük, kötü sitogenetik risk grubundaki hastaların prognozu oldukça kötüdür ve genellikle yoğun kemoterapi protokollerini tolere edemezler. Bu hastalara düşük doz sitarabin içeren rejimler yanı sıra hipometile edici ajanlar (desitabin, azasitidin) veya destek tedavi ile takip önerilebilir. Ancak 60 yaş üzerindeki ECOG skoru <2 olan, komorbiditeleri bulunmayan ve iyi-orta risk grubunda sitogenetik anomaliler bulunan hastalar standart doz 7+3 kemoterapisi ile tedavi edilebilir (24,63).

Tedavinin etkinliğini değerlendirebilmek için tedavinin başlangıcından 14-21 gün sonra kemik iliği aspirasyon biyopsisi yapılmalıdır (1,24).

Tam yanıt kriterleri Uluslararası Çalışma Grubu (International Working Group) tarafından tanımlanmıştır (64).

- Nötrofil sayısı>1000/mL, trombosit sayısı>100.000/mL olmalıdır.
- Ekstramedüller tutulum olmamalıdır.
- Yanıt değerlendirmek amacıyla yapılan kemik iliği biyopsisinde blast oranı<%5 olmalıdır. Mevcut olan blastların hiçbirinde auer body gibi lösemik patern olmamalıdır.
- Normal matürasyonlu eritroid, granülositik ve megakaryositer hücre serileri görülür.
- Ekstramedüller tutulum (merkezi sinir sistemi, yumuşak doku .vb) yoktur.

Parsiyel yanıt; tam remisyon yanıtındaki tüm hematolojik kriterlerin karşılanması yanı sıra kemik iliğindeki blast oranının %5-%25 arasında olması durumudur (64).

2.9.2 Konsolidasyon Terapisi

Başarılı bir indüksiyon tedavisi sonrasında tam remisyon yanıtı alınan hastalarda kemik iliğinde rezidüel blastik hücrelerin yok edilmesi için konsolidasyon tedavisi verilmesi önemlidir. Konsolidasyon tedavisi almayan hastaların büyük çoğunluğunda 6-9 ay içerisinde nüks gelişir. 60 yaşından küçük genç hastalarda konsolidasyon tedavileri sitogenetik ve moleküler anomalilere dayanan ELN risk sınıflamasına göre seçilir.

İyi risk grubundaki hastalarda 2-4 kür 1000-1500 mg/m² 12 saatte bir (1., 3., 5. günler) sitarabin veya 3000 mg/m² 12 saatte bir (1., 3., 5. günler-HİDAC) tedavileri önerilmektedir. Orta risk grubundaki hastalarda da HİDAC kemoterapi protokolü uygulanabileceği gibi allojenik kemik iliği nakline hastalar direkt veya bir kür sitarabin protokolü sonrasında yönlendirilebilirler. Kötü risk grubundaki hastalara kemik iliği nakli tedavisi uygulanabilir ya da çalışma tedavilerine dahil edilebilirler (7).

2.9.3 Relaps veya Refrakter Hastalık Tedavisi

Refrakter hastalık; 2 kür indüksiyon tedavisi sonrasında tam remisyon yanıtı alınamaması durumuna denir (65). Hastalığın erken nüks etmesi (<12 ay) veya refrakter olması kötü prognoza işaretler. Erken relaps gelişen hastalarda ve refrakter olan hasta grubunda sitarabin+donuorubicin tedavisi ile tam yanıt gelişme olasılığı %10 civarında saptanmış olup geç nüks etmiş (>12 ay) olgularda bu oran %50'lere çıkmaktadır. Bu hasta gruplarında en etkili tedavi yöntemi allojenik kemik iliği naklidir (66).

Allojenik kemik iliği nakli için uygun donörü olmayan ya da imkanlar nedeniyle yapılamayan olgularda kurtarma rejimleri uygulanabilir. Bu rejimler yüksek doz tedaviler olup hastalar açısından tolere edilebilmesi zordur. Tedavilerin

ana omurgasını antrasiklin ve yüksek doz sitarabin oluştururken bunların yanına 3. bir ajan genellikle eklenir. Birbirlerine karşı üstünlüğü kanıtlanmış bir rejim henüz gösterilememiştir. Kurtarma tedavileri ile tam yanıt elde edilen hastalar allojenik kemik iliği nakline yönlendirilirler (66–68).

Sık kullanılan kurtarma rejimleri;

- IDA-FLAG
- MEK
- Klofrobin + Sitarabin
- FLAMSA
- HAM(24)

Kemik iliği nakline kurtarma rejiminden sonra uygun olmayan hastalarda alternatif ajanlar denenebilir. Bunlardan bazıları aşağıda belirtilmiştir;

- Quzartinib; 2. Kuşak oral FLT-3 inhibitörüdür (69).
- AG-221; IDH-2 inhibitörüdür (70).
- Vadastuksimab; CD-33 antikoru (71).
- Crenolanib; FLT-3 TKD mutasyonu üzerinden etki gösterir (72).
- Sorafenib; FLT-3 ITD inhibitörü olarak etki eder (73).

2.9.4 APL tedavisi

All-trans retinoik asit (ATRA)'in bulunmasından önce ölümcül kanamalarla seyreden APL prognozu kötü bir AML alt tipi olarak bilinmekteydi. Tedavi edilmediğinde halen mortalitesi çok yüksek olan bu alt tipten histokimyasal inceleme ile şüphelenildiğinde moleküler sonuçlar gelmeden tedavisine başlanmalıdır. ATRA tedavisinde 45 mg/m²/gün' den düşük dozların kullanılmaması önerilir. Bu hastalarda idarubisin veya daunorubisin ile monoterapi ile %55 tam remisyon oranı sağlamakta iken tedaviye ATRA eklendiğinde bu oran %90'ın üzerine çıkmaktadır (74,75).

2.9.5 Allojenik Kök Hücre Nakli (HCT)

Yetişkin akut lösemilerde sadece kemoterapi uygulanarak remisyon yanıtı elde edilebilse de kr şansı oldukça düşüktür ve halen mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Sitogenetik ve moleküler anomalilere göre yapılan risk skorlamasının yaygınlaşması ile hastalar iyi-orta-kötü risk gruplarına ayrılmıştır. İyi risk grubu haricindeki tüm hastaların ilk tam remisyon yanıtı sonrasında engel yok ise allojenik kemik iliği nakline yönlendirilmesi önerilmektedir.(76) İyi risk grubundaki olgularda allojenik kemik iliği nakli tedavisinin enfeksiyona yatkınlık ve greft versus host hastalıklarına bağlı morbidite ve mortaliteye yol açma riski azımsanmayacak düzeyde olup, konsolidasyon kemoterapileri uygulanması ve hastanın yakın takibi önerilmektedir (7,77).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemiz 11.09.2019 tarihli 04 sayılı Etik Kurul onayı (Ek-1) ve SBÜ Dekanlığı 29.05.2019 tarihli 206 karar numaralı onayı ile 2009-2019 yılları arasında SBÜ İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniğinde ‘‘Akut Myeloid Lösemi’’ tanısı ile takip edilmiş (ICD-10 tanı kodu C-92 olarak sisteme girilen) hastaların bilgileri Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi İstatistik Biriminden araştırma sorumlusu eğitim görevlisi ve hastanemiz başhekimi onayı ile istendi.

Çalışmaya 18 yaşından büyük, ek malignitesi olmayan, hastane sisteminde moleküler veya sitogenetik sonuçlarından en az biri mevcut olup hastanemizde takipli olan 106 primer AML hastası dahil edildi ve hastaların verileri retrospektif olarak tarandı. Allojenik kemik iliği nakline gönderilen, medikal kayıtları yetersiz olan, tedaviyi kabul etmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. AML tanısı için WHO kriterleri esas alındı. Moleküler biyokimya sonuçlarının taranması için hastanemiz Tıbbi Biyokimya Kliniği’nden onay alındı. Hastalardan ek tetkik istenmeyeceği, hastaların kişisel bilgileri kullanılmayacağı için tekrar onam imzası alınmadı.

AML hastalarında prognoz üzerine etkisi olabileceği düşünülen hemoglobin (Hgb), lökosit (Wbc), nötrofil (Neu), lenfosit (Lym), trombosit (Plt), laktat dehidrogenaz (LDH), serum albümin (Alb) gibi biyokimyasal parametrelerin tanı anındaki düzeyleri kaydedildi.

Hastaların tanı anındaki yaşı, tanı tarihi, indüksiyon kemoterapisine verdiği ilk yanıt durumu (tam remisyon (CR), kısmi remisyon (PR), yanıtızsız, belirsiz), ilk yanıt tarihi, relaps gerçekleştiyse relaps tarihi, relapsa kadar geçen süre, refrakter olma durumu, ölüm gerçekleştiyse; ölüm tarihi, ölüm sebebi kaydedildi. Ölüm sebepleri hastalığa ve tedavi komplikasyonlarına bağlı, enfeksiyona bağlı şeklinde gruplandırıldı.

Hastaların kemik iliği aspirasyon örneklerinden konvansiyonel sitogenetik inceleme için rutin metodlarla preparatlar hazırlanmıştır. Bu preparatlardan

Uluslararası Sitogenetik Terminoloji Sistemi'ne (ISCN) göre her hastadan 20'şer GTG-bant metafaz alanı incelendi. 20 metafaz elde edilemeyen olgular "yetersiz metafaz" olarak değerlendirildi. Yeterli metafaz elde edilebilen hastalarda saptanan trizomi, inversiyon, translokasyon, monozomi gibi kromozomal anomaliler retrospektif olarak hastanemiz veri tabanından kaydedildi. 3 ve daha fazla sitogenetik anomali saptanan hastalar kompleks karyotipli olarak değerlendirildi.

Konvensiyonel sitogenetik çalışma için hazırlanan fiksatiflerden FISH incelemesi için yaymalar yapıldı. Akut myeloid lösemi panelinde bulunan belirli sitogenetik anomaliler (t(15;17), t(8;21), inv16, 11q23, 5.-7.-8.-17. kromozom anomalileri) dual color translocation probe, breakapart rearrangement probe'lar kullanılarak her hasta için en az 100 interfaz hücresindeki FISH sinyalleri incelenmiştir. Bu inceleme sonuçlarında saptanan kromozom anomalileri tarafımızca retrospektif olarak hastanemiz veri tabanından kaydedilmiştir.

Hastanemiz Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında 2014 yılından beri çalışılan FLT-3, NPM1, İnv 16 sonuçları Tıbbi Biyokimya Kliniği arşivinden retrospektif olarak tarandı.

FLT-3; hastanemiz Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında çalışılmış olup DNA ayrıştırılması için "manyetik parçacıklı EZ-1 DNA Blood" (Hilden/Almanya) ve "EZ1 Advanced Nükleik Asit izolasyon robotu" (Hilden/Almanya) kullanılmıştır. Sonrasında örnekler PCR işlemi yapılmak üzere "Leukostrat FLT-3 Mutasyon Assay" (Invivoscribe Tech. Inc. San Diego/California/USA) cihazına alındı. PCR örnekleri %2,2 Agaroz FlashGel System (Lonza/Rockland/USA) cihazı ile 70 Volttan 45 dakika yürütülerek bant boyutlarına göre sonuçlar değerlendirildi. PCR örnekleri D835 mutasyonu taramak için EcoRv enzim kesimi sonrasında %2,2 Agaroz FlashGel System (Lonza/Rockland/USA) cihazı ile 45 dakika yürütülerek değerlendirme yapıldı.

İnv (16); kan örneklerinde RNA ayrıştırma işlemi QIAamp RNA Blood MiniKit (Hilden/Almanya) makinesi ile yapıldı. Bu örnekler sonrasında İpsogen CBFβ/MYH11 A Kit İnv (16) (Hilden/Almanya) kiti ile real time PCR cihazında çalışıldı.

NPM1; kan örneklerinde RNA ekstraksiyonu amacıyla QIAamp RNA Blood MiniKit (Hilden/Almanya) cihazı kullanıldı. Bu örnekler sonrasında İpsogen NPM1 MutaQuant Kit NPM1 (Hilden/Almanya) kiti ile real time PCR cihazında çalışıldı.

Moleküler mutasyon saptanan hastalar ELN 2017 prognostik sınıflamasında iyi prognostik sınıfta yer alan sadece NPM1 mutasyonlu grup, kötü prognostik sınıfta yer alan sadece FLT-3 mutasyonu saptanan grup, orta prognostik sınıfta yer alan NPM1 ve FLT-3 mutasyonları birlikte olan grup olarak 3 alt gruba ayrılarak sağkalım analizi yapıldı.

Konvensiyonel sitogenetik ve FISH yöntemleri birlikte değerlendirilerek kromozom anomalileri kompleks karyotip, 5q delesyonu, t(15;17), t(8;21), inv 16 pozitif ve normal karyotipli olarak görece daha sık (bir grupta en az 3 hasta olmasına dikkat edildi) görülen anomaliler şeklinde alt gruplara ayrılarak sağkalım analizi yapıldı. Daha az hasta sayısı olan diğer kromozom anomalisi saptanan gruplar çalışma gücünü düşüreceğinden karşılaştırmaya dahil edilmedi.

Hastaların konvensiyonel sitogenetik, FISH ve moleküler biyokimya sonuçları kaydedilen ve mevcut verileri sınıflama yapabilmek için yeterli olan 68 hasta ELN 2017 sınıflama kriterlerine göre iyi, orta ve kötü prognostik gruplara ayrıldı. Bu grupların sağkalım, indüksiyon kemoterapisine verilen ilk yanıt durumları, relaps olma durumları, relapsa kadar geçen süreleri ve refrakter olma durumları istatistiksel olarak analiz edildi.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu çalışmada elde edilen veriler Microsoft Excel formatında hazırlanmış olup SPSS versiyon 25 istatistik programına aktarılmıştır. Hasta gruplarının karakteristikleri için tanımlayıcı istatistikler yapılmıştır. Tüm hastalar normalite testi ile değerlendirilmiş olup hastaların normal dağılım göstermedikleri görülmüştür. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Kategorik olan değişkenlerin sağkalım üzerine etkileri cox-regresyon modellemesi ile değerlendirilmiştir. Aynı zamanda kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak belirtilmişken, sürekli ölçümler ise medyan değer, standart sapma olarak belirtildi. Hasta grupları ile sağkalım arasındaki ilişki Kaplan-Meier analizi ile değerlendirilmiştir. P değerinde 0.05 altındaki değerler istatistiksel anlamlı olarak kabul edilmiştir.

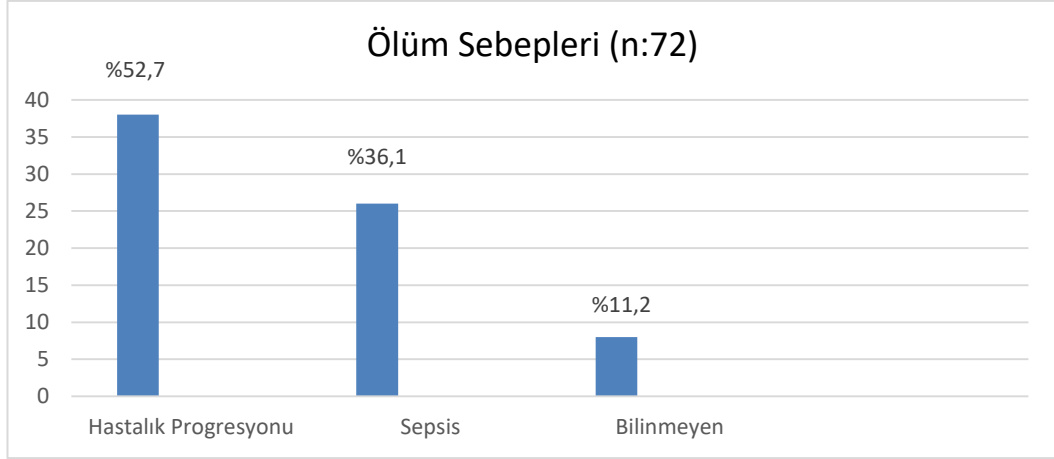
5. BULGULAR

Çalışmamızda yer alan 106 hastanın tanı anındaki ortalama yaşı 57,7 (18-85; SD \pm 16,2), ortalama hemoglobin düzeyi 8,8 g/dl (4,0-13,6; SD \pm 2,2), ortalama lökosit sayısı 34843,3 / μ l (450-273360; SD \pm 52687,4), ortalama nötrofil sayısı 9445,6 / μ L (50-110320; SD \pm 17123,1), ortalama lenfosit sayısı 5842,6/ μ L (0-75690; SD \pm 10038,7), ortalama trombosit sayısı 68911,3/ μ L (1000-387000; SD \pm 65592,6), ortalama LDH 602,3 U/L (112-4500; SD \pm 602,4), ortalama serum albümin düzeyi 3,7 g/dL (2,2-5,1; SD \pm 0,6) olarak saptanmıştır (Tablo 4).

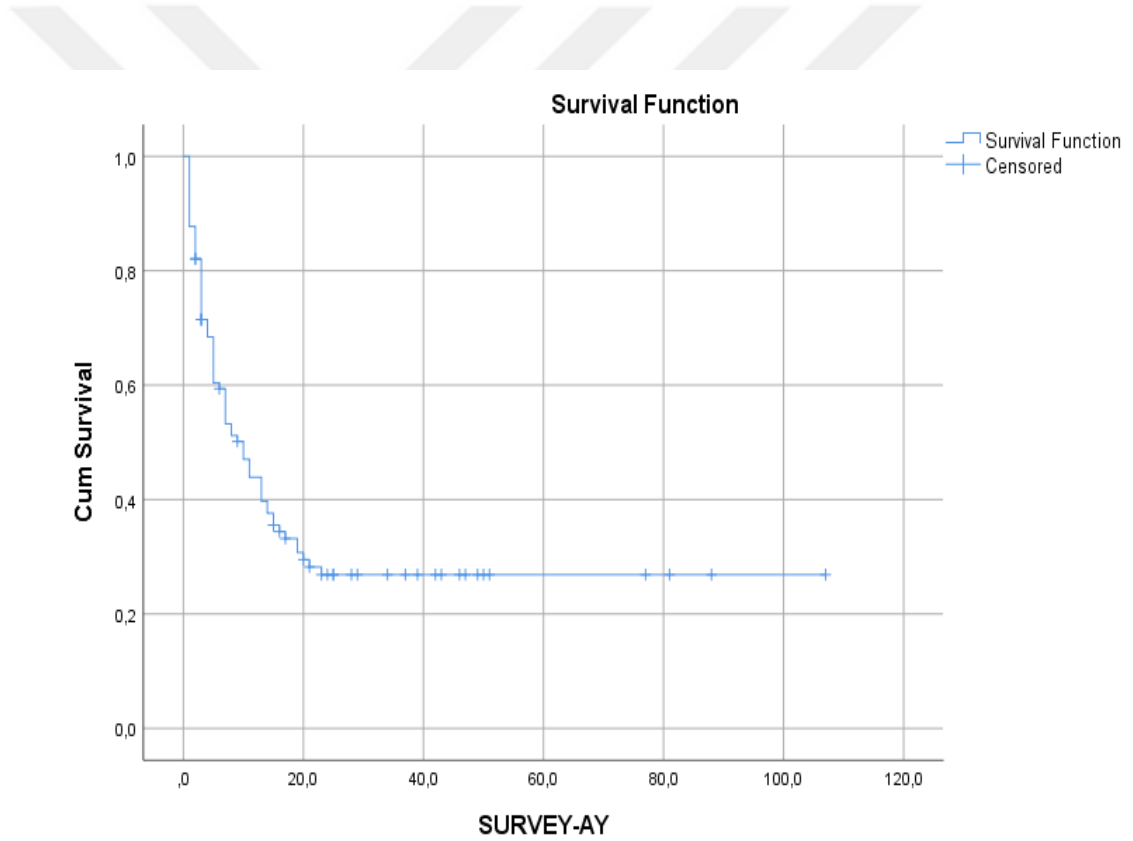
Tablo 4. Hastaların tanı anındaki laboratuvar değerleri

Değer	Ortalama	SD	Değer	Ortalama	SD
Hgb (g/dL)	8,8	\pm 2,2	Yaş	57,7	\pm 16,2
Wbc (/ μ L)	34843,3	\pm 52687,4	Plt (/ μ L)	68911,3	\pm 65592,6
Neu (/ μ L)	9445,6	\pm 17123,1	Ldh (U/L)	602,3	\pm 602,4
Lym (/ μ L)	5842,6	\pm 10038,7	Alb (g/dL)	3,7	\pm 0,6

106 hasta medyan 7,0 (1-107) ay izlendi. Tüm hastaların medyan genel sağkalım süresi 10,0 (\pm 1,60) ay saptanmıştır (Grafik 2). Hastalısız sağkalım süresi 9,1 (\pm 1,10) ay olarak bulundu. Bu hastalardan 72 tanesinde (%67,92) izlem süresi boyunca ölüm gerçekleşirken, 34 kişinin (%32,08) halen hayatta olduğu saptandı. Exitus olan 72 hastanın 38'i (%52,7) primer hastalık progresyonuna ve tedavi komplikasyonlarına bağlı ölmüş, 26 (%36,1) hastanın sepsis ve enfektif süreçlere bağlı ölmüş, 8 (%11,2) hastanın ölüm sebebi bilinmemektedir (Grafik 1).



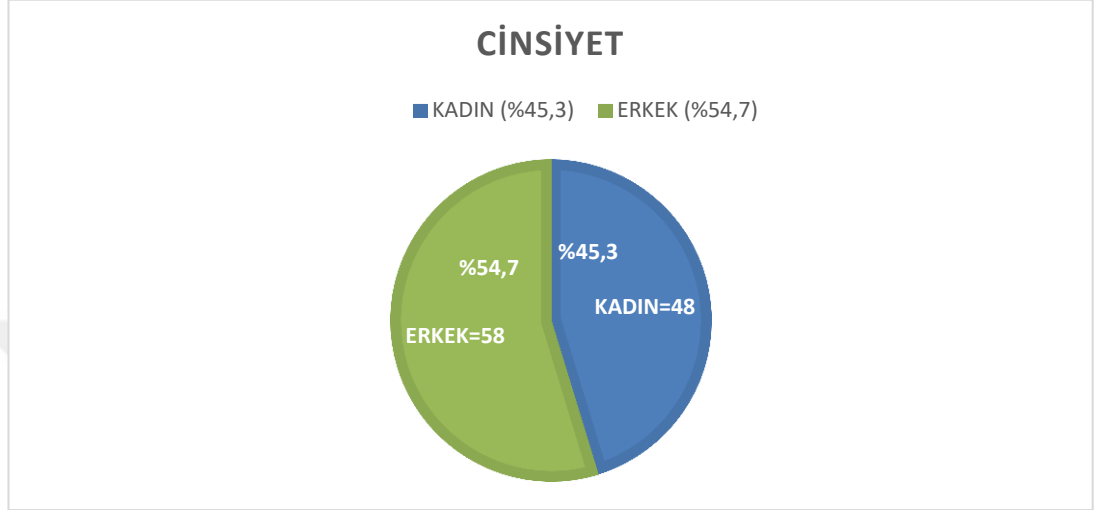
Grafik 1. Takip sürecinde ölen hastaların ölüm sebepleri dağılımı



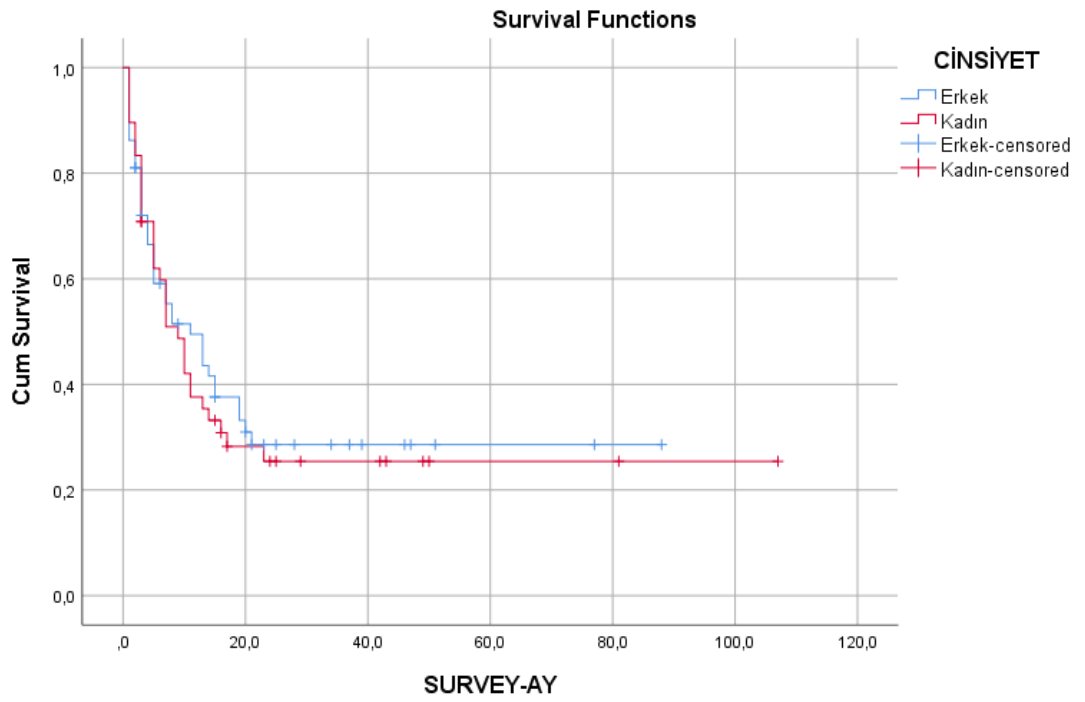
Grafik 2. Çalışmaya katılan tüm hastaların (n=106) genel sağkalım analizi

Çalışmada yer alan 106 hastanın 58'i (%54,7) erkek, 48'i (%45,3) kadınlardan oluşmaktaydı ve erkek/kadın oranı 1,2:1 olarak tespit edildi (Grafik 3). 58 Erkek hasta medyan 7 (1-88) ay, 48 kadın hasta medyan 7 (1-107) ay izlendi.

Medyan OS süreleri erkeklerde 10,4 ($\pm 2,4$) ay, kadınlarda 9,5 ($\pm 1,6$) ay olarak bulundu. Cinsiyet ile sağkalım süreleri arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmadı. ($p=0,695$) (Grafik 4).

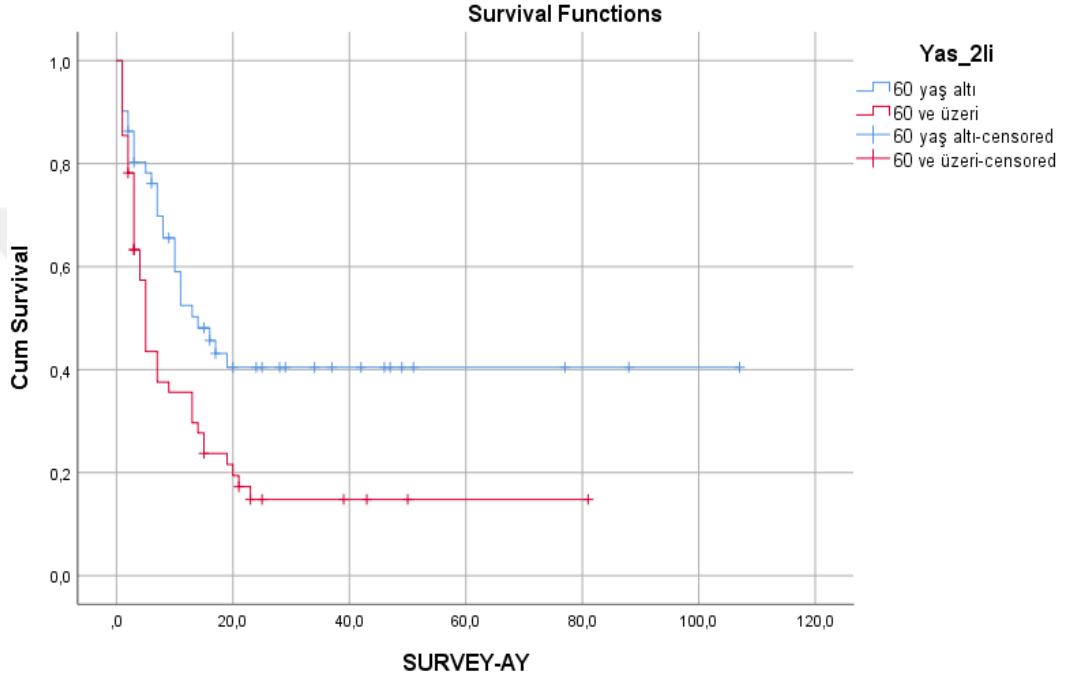


Grafik 3. Çalışmaya katılan tüm hastaların (n=106) cinsiyetlere göre dağılımı



Grafik 4. Cinsiyetlere göre genel sağkalım analizi ($p=0,695$)

Hastalar yaş gruplarına göre ayrıldığında 60 yaş altında 51 (%48,1) hastanın, 60 yaş üzerinde 55 (%51,9) hastanın yer aldığı saptanmıştır. 60 yaş altı hastaların medyan genel sağkalım süresi 14,3 ($\pm 3,2$) ay, 60 yaş üzerinde (yaşlı) hastaların medyan genel sağkalım süresi 5,1 ($\pm 0,4$) ay olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak yaş grupları ile sağkalım süreleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,003$) (Grafik 5).



Grafik 5. Yaş gruplarına göre genel sağkalım analizi ($p=0,003$)

FİSH ve konvensiyonel sitogenetik sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde 14 hastada sitogenetik incelemede yeterli değerlendirme yapılamamıştır. Kalan 92 hastanın 55 (%59,7) tanesi normal karyotipli olarak saptanmıştır. 10 tanesinde kompleks karyotip, 8 tanesinde t(15;17) anomalisi, 5 tanesinde t(8;21) anomalisi, 3 hastada 5q delesyonu, 3 hastada inv 16, 2 hastada trizomi 8, 2 hastada monozomi 7, 2 hastada 7q delesyonu, birer hastada da 17q21 ve 47XXY anomalileri mevcuttu (Tablo 5).

Tablo 5. Sitogenetik sonuçları değerlendirilebilen hastaların (n=92) dağılımı

Sitogenetik Anomali	Sayı	Yüzde (%)
Normal Karyotip	55	%59,7
Kompleks Karyotip	10	%10,8
t(15;17)	8	%8,6
t(8;21)	5	%5,4
5q del	3	%3,2
İnv 16	3	%3,2
Trizomi 8	2	%2,1
7q del	2	%2,1
Monozomi 7	2	%2,1
17q21	1	%1,1
47XXY	1	%1,1
Toplam	92	%100

FİSH, konvansiyonel sitogenetik sonuçları birlikte değerlendirildiğinde 10 kompleks karyotipli olgunun medyan OS 3,3 ($\pm 0,3$) ay olarak saptandı ve 9 tanesi izlem süresi boyunca ex olduğu bir hasta halen hayatta olduğu gözlenmiştir. t(15;17) anomalisi mevcut olan 8 hastanın 2'si ölmüş olup medyan OS süresi 24,2 ($\pm 5,1$) ay olarak saptanmıştır. t(8;21) anomalili 5 hastanın 4'ü halen hayatta olup 1'i izlem süresi boyunca ex olmuştur ve medyan OS 19,0 ($\pm 3,7$) ay olarak saptanmıştır. Normal karyotipli 55 hastanın 17'si halen hayata olup medyan OS değeri 10,2 ($\pm 1,7$) ay olarak saptanmıştır. 5q delesyonu saptanan 3 hastanın tümü izlem süresinde ex olmuştur ve medyan OS süresi 5,0 ($\pm 1,2$) ay, inv 16 saptanan 3 hastanın biri takip süresince ex olmuştur ve medyan OS süresi 13,5 ($\pm 3,2$) ay olarak saptanmıştır (p=0,004) (Tablo 6). Mevcut bulgularla t(15;17), t(8;21) ve inv 16 anomalilerine sahip olan hastaların medyan OS değerleri tüm hastaların medyan OS (10 ay) değerinden uzun olduğu saptanmıştır. Bu hastalar kendi aralarında değerlendirildiğinde en uzun sağkalım süresine t(15;17) anomalisi bulunan hastaların sahip olduğu görülmektedir.

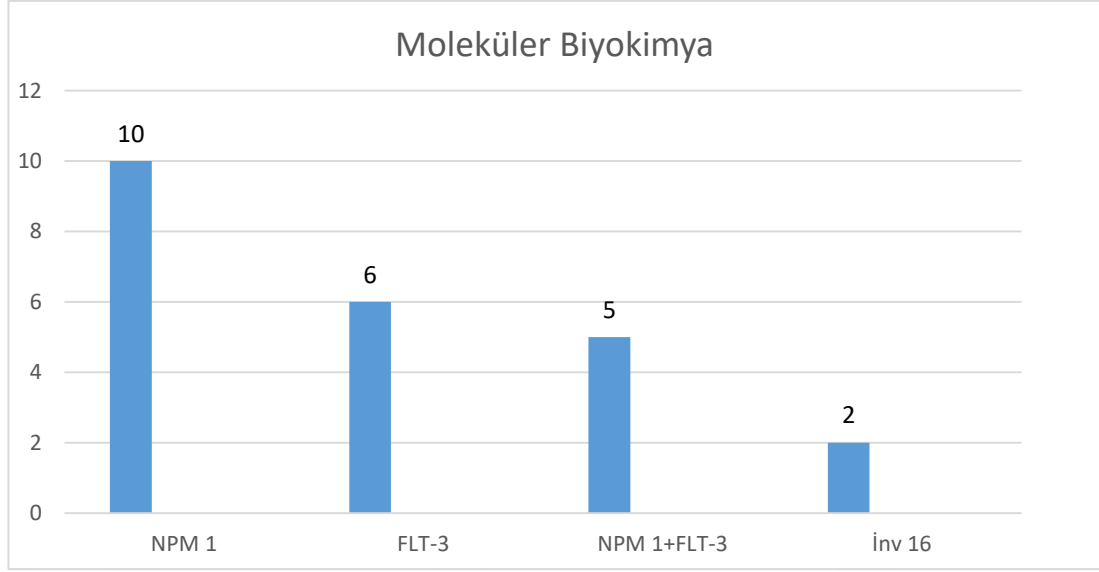
Tablo 6. Sitogenetik anomali gruplarının genel sağkalım analizi (p=0,004)

Sitogenetik Anomali	Genel Sağkalım Süresi (ay)	SD (±)
t(15;17)	24,2	±5,1
t(8;21)	19,0	±3,7
İnv16	13,5	±3,2
Normal Karyotip	10,2	±1,7
5q del	5,0	±1,2
Kompleks Karyotip	3,3	±0,3

Moleküler biyokimya tetkikleri çalışılabilen 64 hastanın 6 tanesinde sadece FLT-3 mutasyonu saptanmış olup 10 tanesinde sadece NPM1 mutasyonu saptanmıştır. Bunun yanı sıra 5 hastada hem NPM1 hem FLT-3 mutasyonu saptandı. 2 hastada inv16 mutasyonu tespit edildi. Moleküler biyokimya sonuçları kendi arasında değerlendirildiğinde sadece FLT-3 mutasyonu olan hastaların medyan OS süresi 8,8 (±3,0) ay; sadece NPM1 mutasyonu olan hastaların medyan OS süresi 18,7 (±2,5) ay; FLT-3 ve NPM1 birlikte olan hastaların medyan OS süresi 5,4 (±1,0) ay olarak bulunmuştur. Mutasyon grupları kendi aralarında incelendiğinde sadece NPM1 mutasyonu saptanan gruptakilerin diğer gruplardan görece fazla yaşadığı saptanmıştır. Moleküler genetik sonuçları ile yapılan gruplama ile sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmuştur (p=0,015) (Grafik 6) (Tablo 7).

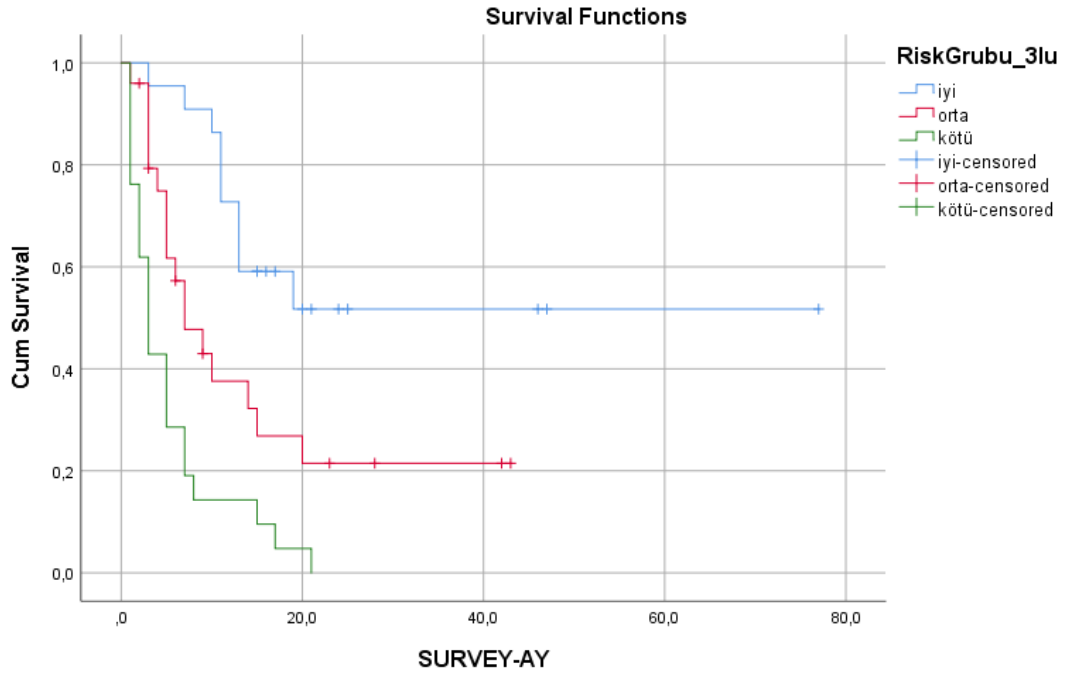
Tablo 7. Genetik mutasyon gruplarının genel sağkalım analizi (p=0,015)

Gen Mutasyonu	Hasta sayısı (n=21)	Genel sağkalım süresi (ay)	SD (±)
İzole NPM1	10 (%47,6)	18,7	±2,5
İzole FLT-3	6 (%28,5)	8,8	±3,0
NPM1+FLT-3	5 (%23,9)	5,4	±1,0

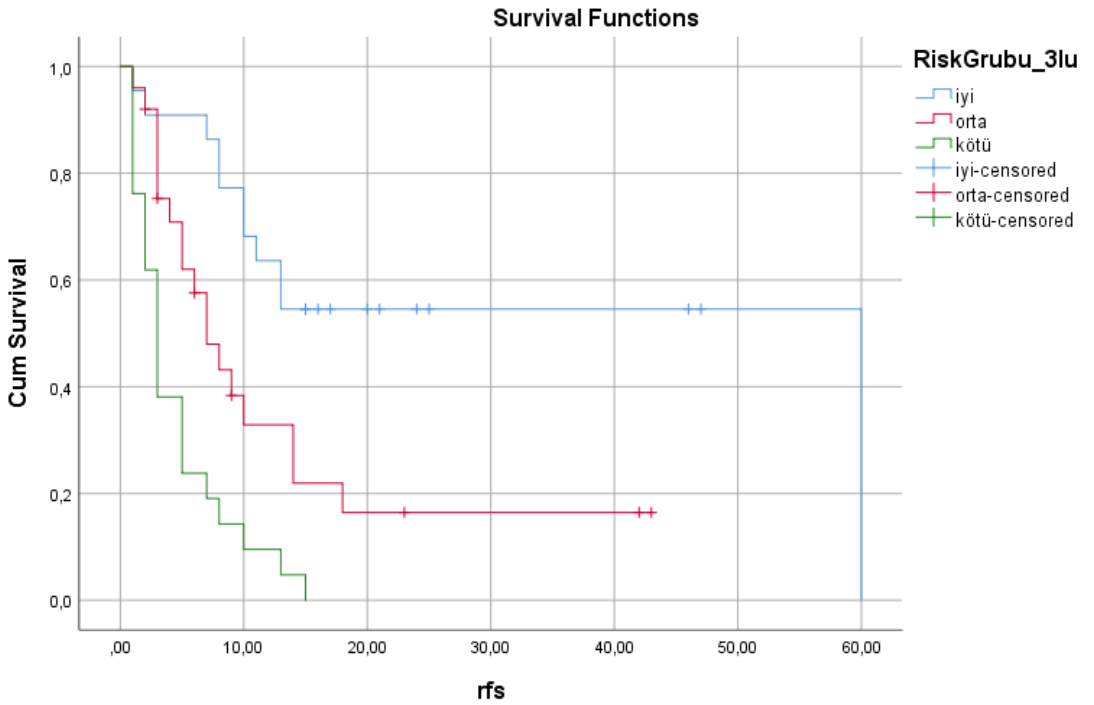


Grafik 6. Gen mutasyonu saptanan hasta dağılımı

Hastalar moleküler, sitogenetik ve FISH özelliklerine göre yapılan ELN 2017 sınıflamasına göre iyi-orta-kötü prognostik sınıflara ayrıldı. Verileri sınıflama yapabilmek için yeterli olmayan 38 hasta sınıflamaya dahil edilemedi. Sınıflamaya dahil edilebilen 68 hastanın 22 (%32,3) tanesi iyi prognostik sınıfta, 25 (%36,7) tanesi orta prognostik sınıfta, 21 (%30,8) tanesi kötü prognostik sınıfta yer aldı. İyi prognostik sınıftakilerin süresi 25,0 ($\pm 6,3$) ay, orta prognostik sınıftakilerin genel sağkalım süresi 10,1 ($\pm 2,0$) ay, kötü prognostik sınıftakilerin genel sağkalım süresi 5,1 ($\pm 1,1$) ay olarak saptandı (Grafik 7). Genel sağkalım süreleri ile prognostik risk grupları arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,001$). Aynı gruplarda hastalıksız sağkalım süreleri incelendiğinde iyi grubun 21,6 ($\pm 5,7$) ay, orta grubun 9,1 ($\pm 3,0$) ay, kötü grubun 4,2 ($\pm 0,8$) ay olarak saptanmıştır. Prognostik gruplar ile hastalıksız sağkalım süreleri arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ($p=0,001$) (Grafik 8).



Grafik 7. Prognostik grupların genel sağkalım analizi ($p=0,001$)



Grafik 8. Prognostik grupların hastalısız sağkalım analizi ($p=0,001$)

Tablo 8. Prognostik grupların genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım analizi
(p=0,001)

Prognostik Grup	Hasta Sayısı (n=68)	Genel Sağkalım (ay)	SD (±)	Hastaliksız Sağkalım (ay)	SD (±)
İyi	22 (%32,3)	25,0	±6,3	21,6	±5,7
Orta	25 (%36,7)	10,1	±2,0	9,1	±3,0
Kötü	21 (%30,8)	5,1	±1,1	4,2	±0,8

Yaş, Wbc, Plt, Hgb, prognostik gruplar ve LDH düzeylerinin sağkalım üzerine etkisinin değerlendirilmesi cox-regresyon analizi ile yapılmıştır. Yaş grupları ve prognostik sınıflamanın sağkalım üzerine direkt etkili olduğu saptanmış olup 60 yaşın altındaki hastaların sağkalım sürelerinin 60 yaşın üzerindeki hastalardan 1,8 kat uzun olduğu (p=0,045), orta ve iyi gruptaki hastaların sağkalım sürelerinin kötü gruptaki hastaların sağkalım sürelerinden 3,3 kat uzun olduğu saptanmıştır (p=0,000). LDH, Hgb, Plt ve Wbc düzeyleri ile sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 9).

Tablo 9. Prognoza etkisi olabileceği düşünülen faktörlerin sağkalımla ilişkisi- Cox Regresyon analizi (p=0,001)

Belirteçler	%95 GA alt	%95 GA üst	HR	P değeri
Yaş (60 yaş)	1,015	3,521	1,891	0,045
Hgb (10 g/dl)	0,703	2,896	1,426	0,326
Plt (100,000/ µL)	0,276	1,455	0,634	0,283
Wbc (30,000/ µL)	0,491	2,562	1,121	0,786
Prognotik grup (kötü/orta-iyi)	1,718	6,519	3,347	0,000
LDH (248 U/L)	0,507	2,138	1,041	0,913

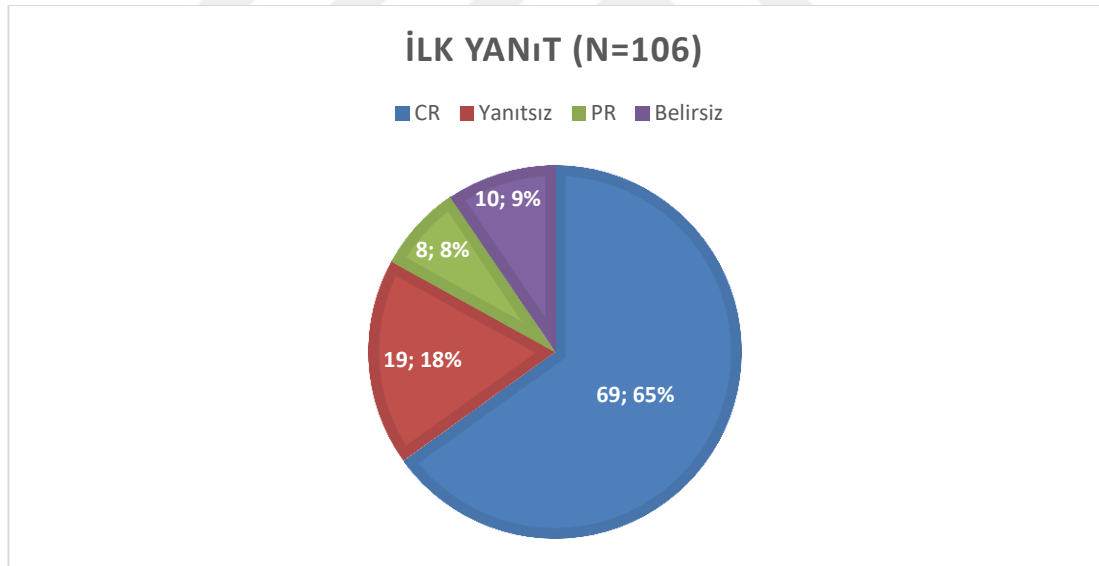
Prognostik sınıflamaya alınan 68 hastanın prognoza etkisi olduğu düşünölen laboratuvar verileri incelendi. Ortalama WBC düzeylerine bakıldığında iyi grup 29866,3 ($\pm 31674,0$), orta grup 29045,2 ($\pm 37840,6$), kötü grup 35000,9 ($\pm 68221,8$) olarak saptanmış olup istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,595$). Ortalama trombosit sayıları karşılaştırıldığında iyi grup 85954,5 ($\pm 74374,4$), orta grup 89000,0 ($\pm 73235,9$), kötü grup 79095,2 ($\pm 86258,2$) saptanmış olup istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,267$). Ortalama hemoglobin değerleri karşılaştırıldığında iyi grup 8,8 ($\pm 1,8$), orta grup 8,4 ($\pm 1,5$), kötü grup 8,0 ($\pm 1,7$) olarak saptanmış olup istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ($p=0,032$). Ortalama LDH düzeyleri ile prognostik gruplar incelendiğinde iyi grup 598,8 ($\pm 386,4$), orta grup 514,9 ($\pm 336,4$), kötü grup 752,4 ($\pm 1040,1$) olarak saptandı ve istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,466$). Prognostik grupların yaş ortalamaları karşılaştırıldığında iyi grup 49,5 ($\pm 15,3$), orta grup 60,1 ($\pm 16,3$), kötü grup 62,9 ($\pm 14,2$) olarak saptandı, aralarında istatistiksel ilişki saptandı ($p=0,013$) (Tablo 10).

Tablo 10. Tanı anındaki prognoza etki ettiği düşünölen parametrelerin prognostik gruplar ile ilişkisi

	İyi	Orta	Kötü	p değeri
Ortalama Wbc	29866,3 ($\pm 31674,0$)	29045,2 ($\pm 37840,6$)	35000,9 ($\pm 68221,8$)	0,595
Ortalama Plt	85954,5 ($\pm 74374,4$)	89000,0 ($\pm 73235,9$)	79095,2 ($\pm 86258,2$)	0,267
Ortalama Hgb	8,8 ($\pm 1,8$)	8,4 ($\pm 1,5$)	8,0 ($\pm 1,7$)	0,032
Ortalama LDH	598,8 ($\pm 386,4$)	514,9 ($\pm 336,4$)	752,4 ($\pm 1040,1$)	0,466
Ortalama Yaş	49,5 ($\pm 15,3$)	60,1 ($\pm 16,3$)	62,9 ($\pm 14,2$)	0,013

Çalışmaya katılan tüm hastaların indüksiyon kemoterapisine verdiği ilk yanıt durumuna bakıldığında 106 hastanın 69 (%65) hastada tam remisyon (CR) yanıtı elde edildiği, 10 (%9,5) hastanın indüksiyon tedavisi sırasında yaşamını yitirmesi

sebebiyle yanıt durumu belirsiz olduğu, 19 (%17,9) hastanın kemoterapiye yanıtız olduğu görülmüş ve 8 (%7,6) hastada parsiyel remisyon (PR) yanıtı elde edilmiştir. Risk sınıflaması yapılabilen 68 hastanın indüksiyon kemoterapisine verdiği ilk yanıtlar incelendiğinde; iyi risk grubundaki 22 hastanın 21'inde (%95,4) tam remisyon yanıtı elde edilmiştir. Orta risk grubundaki 25 hastanın 18'inde (%72) tam remisyon yanıtı elde edilirken, 4 (%16) hastada tedaviye yanıt alınamamış, 2 (%8) hastada parsiyel remisyon yanıtı saptanmış olup 1 (%4) hasta kemoterapi sürecinde öldüğü için yanıt durumu değerlendirilememiştir. Kötü risk grubundaki 21 hastanın 6 (%28,6) tanesinde tam yanıt elde edilirken hastaların 8 (%38) tanesinde tedaviye yanıt alınamamış, 3 (%14,3) hastada parsiyel remisyon yanıtı alınmış olup 4 (%19,1) hasta kemoterapi sürecinde yaşamını yitirmiştir. İndüksiyon kemoterapisine hastaların ilk yanıt durumu ile risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,001) (Grafik 9) (Tablo 11).



Grafik 9. Tüm hastaların(n=106) indüksiyon kemoterapilerine verdiği ilk yanıt oranları

Tablo 11. Prognostik gruplara göre indüksiyon kemoterapisine verilen ilk yanıt durumunun karşılaştırılması

Prognostik Grup	CR	PR	Yanıtsız	Belirsiz	Toplam
İyi	21 (%95,4)	0	1 (%4,6)	0	22
Orta	18 (%72)	2 (%8)	4 (%16)	1 (%4)	25
Kötü	6 (%28,6)	3 (%14,3)	8 (%38)	4 (%19,1)	21
Toplam	45 (%66,1)	5 (%7,3)	13 (%19,3)	5 (%7,3)	68

İlk kemoterapi ile tam remisyon yanıtı alınan 21 iyi grup hastasının 9'unda (%42,8) relaps hastalık gelişmiş olup relapsa kadar geçen süre 13,3 (\pm 5,9) ay olarak hesaplanmıştır. Orta risk grubundaki remisyonda 18 hastanın 5'inde (%27,7) relaps hastalık gelişmiş olup relapsa kadar geçen süre 10,4 (\pm 2,7) ay olarak hesaplanmıştır. Kötü risk grubunda remisyonda bulunan 6 hastanın 3'ünde (%50) relaps yanıtı gelişmiş olup relapsa kadar geçen süre 8,6 (\pm 2,9) ay olarak hesaplanmıştır. Relapsa kadar geçen süre ile risk grupları arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0,092$) (Tablo 12).

Tablo 12. Prognostik gruplardaki remisyondaki hastaların relapsa kadar geçen süre ile ilişkisi ($p=0,092$)

Prognostik Grup	Relaps Var	Relaps Yok	RKGS (ay)	Toplam
İyi	9 (%42,8)	12 (%57,2)	13,3 (\pm 5,9)	21 (%100)
Orta	5 (%27,7)	13 (%72,3)	10,4 (\pm 2,7)	18 (%100)
Kötü	3 (%50)	3 (%50)	8,6 (\pm 2,9)	6 (%100)
Toplam	17 (%37,7)	28 (%62,3)	11,6 (\pm 3,2)	45

Risk gruplarındaki hastaların refrakter olma oranlarına baktığımızda iyi risk grubundaki 22 hastanın 1'inde (%4,5) refrakter hastalık saptanmış. Orta risk

grubundaki 25 hastanın 4'sında (%16,0) refrakter hastalık saptanmış ve kötü risk grubundaki 21 hastanın 9'unda (%42,9) refrakter hastalık saptanmıştır. Risk grupları ile refrakter olma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0,012).

Çalışmamızdaki tüm hastaların 1 yıllık genel sağkalım analizi yapıldığında tüm hastaların %43,9, iyi prognostik grubun %72,7, orta prognostik grubun %37,6, kötü prognostik grubun %19 olarak saptanmıştır. 5 yıllık genel sağkalım analizi yapıldığında tüm hastaların %26,9, iyi prognostik gruptaki hastaların %51,7, orta prognostik gruptaki hastaların %21,5, kötü prognostik gruptaki hastaların %4,8 olarak saptanmıştır (Tablo 13).

Tablo 13. Tüm hastaların ve prognostik grupların 1 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalım oranları

	Tüm Hastalar (n:106)	İyi Grup (n:22)	Orta Grup (n:25)	Kötü Grup (n:21)
1 yıllık sağkalım	%43,9(±5)	%72,7(±9,5)	%37,6(±10,5)	%19(±8,6)
5 yıllık sağkalım	%26,9(±4,6)	%51,7(±11,5)	%21,5(±9,2)	%4,8(±4,6)

6. TARTIŞMA

Akut lösemilerin en yaygın formu olan akut myeloid lösemisinin yıllık insidansı 4,3/100,000 olup her geçen yıl artmaktadır (10). Yıllardır tedavinin ana omurgasını 7+3 kemoterapisi oluşturmakta olup halen yüksek ölüm oranları görülmesi yeni tedavi ajanları bulunması konusunda araştırmacıları yeni çalışmalara sevk etmektedir (9). Bu bağlamda DNA sekanslama gibi yeni nesil yöntemlerin ortaya çıkması ile hastalığın patogenezinde rol oynayan gen mutasyonlarının hastalarda değerlendirilmesi kolaylaşmış ve hedefe yönelik tedaviler geliştirilmeye başlanabilmektedir.

Hastanemizin AML hastalığı konusunda bir profilini çıkarıp, literatüre katkı sağlamaya çalıştığımız bu çalışmada 106 yeni tanı AML hastası mevcut olup 58 hasta erkek ve 48 hasta kadınlardan oluşmaktaydı. Erkek/Kadın oranı incelendiğinde 1,2/1 olarak saptanmış olup çalışmamızda hastalarda ılımlı bir erkek hakimiyeti olduğu göze çarpmaktaydı. Son yıllarda İngiltere, Danimarka ve Cezayir’de yapılan üç farklı yüksek popülasyonlu çalışmada hastalığın 1,2-1,6 kat erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir. SEER verilerine göre Erkek/Kadın oranı 5/4 (1,25) olarak bildirilmiş olup, ılımlı erkek hakimiyetinin sebebini araştırma çalışmaları devam etse de henüz bu durumu açıklayacak net bir mekanizma bulunamamıştır (11–14,78). Çalışmamızda erkek hastaların genel sağkalım süresi 10,4 ($\pm 2,4$) ay, kadın hastaların genel sağkalım süreleri 9,5 ($\pm 1,6$) ay olarak saptanmış olup istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0,695$). Literatür verileri incelendiğinde cinsiyetler arasında sağkalım açısından belirgin bir farklılık saptanmadığı görüldü (79). Çalışmamızdaki hastaların demografik verilerini incelemeye devam ettiğimizde ortalama tanı yaşının 57,7 (18-85; SD $\pm 16,2$) olduğu saptandı. Literatür verileri incelendiğinde SEER 2016 verilerine göre ortalama tanı yaşının 67 olduğu belirtilmiştir (10). Literatür verileriyle karşılaştırdığımızda çalışmamızdaki hastaların ortalama tanı yaşlarının düşük bulunmasının sebebini çalışmanın tek merkez çalışması olup bölgemizde hastanemizden başka tedavi merkezlerinin de bulunması sebebiyle hastaların homojen dağılmamış olabileceği ve yaşlı hastaların tedaviyi reddetme eğilimi, tedaviyi reddeden hastaların çoğunun sistemdeki verileri eksik olması nedeniyle

çalışmaya dahil etmememiz olarak değerlendirdik. Boddu ve arkadaşlarının 2017 yılında 715 AML hastası üzerinde yaptığı benzer çalışmada ortalama yaş 51 bulunmuş, gerekçe olarak aynı sebepler gösterilmiştir (80). Çalışmamızda hastaların 51 (%48,1) tanesi 60 yaşın altında olup geri kalan 55 (%51,9) hasta 60 yaşın üzerindedir. 60 yaşın altındaki hastaların genel sağkalım süreleri medyan 14,3 ($\pm 3,2$) ay, 60 yaş üstü hastaların 5,1 ($\pm 0,4$) ay olarak saptanmış olup sağkalım sürelerinde genç hastalar lehine belirgin farklılık mevcuttur. Yaş grupları ile sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,003$). Padilha ve arkadaşlarının yaptığı sağkalım çalışmasında 60 yaş altındaki hastaların medyan genel sağkalım süresi 12,4 ay, 60 yaş üzerindeki hastaların medyan genel sağkalım süresi 8,2 ay olarak saptanmıştır (81). Yaşlı hastalarda eşlik eden komorbid hastalıkların fazlalığı, genel performans durumunun düşüklüğü, bu yaş grubuna uygun olmayan kemoterapi rejimlerinin verilebilmesi gibi sebeplerle tedaviye yanıt oranları belirgin olarak daha düşüktür. NCCN Kılavuzlarında 60 yaş altındaki hastaların genel sağkalım değerlerinin 60 yaş üstü hastalardan anlamlı olarak uzun saptanması üzerine 60 yaş kesme değeri olarak alınmış olup 60 yaş altı ve üstü hastalar için farklı tedavi önerilerinde bulunulmuştur (1,54). Bizim çalışmamızda da iki yaş grubu arasında anlamlı istatistiksel farklılık bulunmuş olup bu durum literatür verileri ile uyum göstermektedir.

Çalışmamızda tüm hastaların genel sağkalım süresi medyan 10,0 ($\pm 1,6$) ay, hastalıksız sağkalım süresi medyan 9,1 ($\pm 1,1$) ay olarak saptanmıştır. Pleyer ve arkadaşlarının yaptığı 4 farklı tedavi grubunun karşılaştırıldığı çalışmada medyan genel sağkalım süreleri 9,9 ile 10,8 ay arasında bulunmuş, ülkemizde Medeni ve arkadaşlarının yaptığı bizim çalışmamıza içerik olarak benzeyen çalışmada genel sağkalım süresi 11 ($\pm 1,4$), hastalıksız sağkalım süresi 10 ($\pm 1,2$) olarak bulunmuştur. Merkezler arasında hastane koşulları, hasta profili, hasta homojenitesi açısından farklılıklar bulunması nedeniyle sağkalım süreleri arasında ufak farklılıklar olsa da veriler benzerlik göstermektedir (82,83).

Çalışmamızın sitogenetik sonuçlarına bakıldığında hastaların %59,7'sinin normal karyotipli olgulardan oluştuğu saptanmıştır. Literatür verilerine bakıldığında sitogenetik anomali saptanmayan normal karyotipli olguların oranı %40-50 olarak verilmiştir (84). Normal karyotipli olguların çalışmamızda literatür verilerine göre

daha yüksek oranda çıkmasının sebebi olarak; sitogenetik anomali saptanan bazı hastaların allojenik kemik iliği transplantasyonu yönlendirilen hastaların prognostik grupların surveyi açısından yanıtıcı veriler çıkartması nedeniyle çalışmaya dahil edilmemeleri bunun yanında tek merkezli çalışma olması sebebiyle hasta sayısının az olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Hastaların kromozom anomalileri incelendiğinde t(15;17) anomalisi saptanan hastanın genel sağkalım süresi 24,2 ($\pm 5,1$) ay, t(8;21) anomalisi saptanan hastaların 19,0 ($\pm 3,7$) ay, inv16 anomalili hastaların 13,5 ($\pm 3,2$) ay, normal karyotipli olguların 10,2 ($\pm 1,7$) ay, 5q delesyonlu hastaların 5,0 ($\pm 1,2$) ay, kompleks karyotipli hastaların 3,3 ($\pm 0,3$) ay olarak bulunmuştur. t(15;17), inv 16, t(8;21) anomalilerine sahip hastaların tüm hastaların genel sağkalım süresinden daha uzun yaşadığı saptanmıştır. t(15;17) anomalisi saptanan hastalar grupları içerisinde en uzun genel sağkalım süresine sahiptir. D.Grimwalde ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği 5876 AML hastasının 54 sitogenetik anomali subgrubuna ayrılıp surveylerinin karşılaştırıldığı çalışmada t(15;17) anomalisine sahip hastaların en yüksek genel sağkalım süresine sahip olduğu saptanmıştır. Ayrıca t(15;17), inv16, t(8;21) hastalarının surveylerinin diğer subgruplardan belirgin üstün genel sağkalım süresine sahip olduğu ortaya konmuştur ($p=0,004$) (85). Çalışmamızda 5q delesyonu ve kompleks karyotipli olgular kötü prognostik sınıfta yer almakta olup diğer gruplarla kıyaslandığında genel sağkalım süreleri belirgin düşük çıkmıştır (7). Kromozom anomalisi saptanan gruplandığımız hasta sayılarımız yetersiz olup mevcut verilerimiz literatür verileri ile benzerlik göstermektedir. Daha sağlıklı veriler elde edilebilmesi için yüksek popülasyonlu çok merkezli çalışmalar yapılmalıdır.

Moleküler biyokimya sonuçları çalışmamızda kendi arasında değerlendirildiğinde FLT-3 ve NPM1 birlikte olan hastaların medyan OS 5,4 ($\pm 1,0$) ay; sadece FLT-3 mutasyonu mevcut olan hastaların medyan OS 8,8 ($\pm 3,0$) ay; sadece NPM1 mutasyonu olan hastaların medyan OS 18,7 ($\pm 2,5$) ay olarak bulunmuştur. Genetik mutasyon saptanan hastalar kendi aralarında değerlendirildiğinde en iyi prognozun izole NPM1 mutasyonu saptanan hastalarda mevcut olduğu tüm hastaların medyan OS süresi olan 10 aydan fazla yaşadıkları saptanmıştır. Moleküler biyokimya grupları ile ortalama OS süreleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,015$). Boddu ve arkadaşlarının 2017

yılında 715 hasta ile yaptığı çalışmada NPM1 ve FLT-3 mutasyonlarının prognoz üzerine etkisi araştırılmış olup hastalar bizim çalışmamızda olduğu gibi sadece NPM1 mutasyonu pozitif, NPM1 ve FLT-3 mutasyonu birlikteliği, sadece FLT-3 mutasyonu pozitif olarak ayrılmış olup medyan OS süreleri sırasıyla 23,4- 18,3- 7,2 ay olarak saptanmış ve gruplar ile sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmuş ($p=0,003$) (80). Gale ve arkadaşlarının 1217 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada yine bu üç grubun 5 yıllık sağkalım süreleri karşılaştırılmış olup sadece NPM1 pozitif grubun %59, iki mutasyonun birlikte pozitif olduğu grupta %35, sadece FLT-3 mutasyonu pozitif olan grupta %15 olarak saptanıp gruplar arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmış ($p=0,001$) (86). ELN kılavuzuna bakıldığında izole NPM1 mutasyonu iyi prognostik grupta olup mevcut veriler ışığında uzun sağkalım süresinin olması literatür verileri ile uyumludur. Ancak kötü prognostik grupta olan izole FLT-3 mutasyonlu hastaların, orta prognostik grupta olan NPM 1 ve FLT-3 mutasyonları birlikte mevcut olan hastalar daha kısa sağkalım süresi olması beklenirken ters ilişki çıkmıştır. Literatür verisi ile uyumsuz bu veriyi karşılaştırmayı mutasyon pozitif saptanan sadece 21 hasta olması ve hastaların homojen dağılmamış olabilmesi ile açıklamaktayız (7).

AML hastalarını sitogenetik, moleküler özelliklerine göre belirlenen, hastaların prognozunu öngördürücü, kemoterapi protokollerini belirleyen sınıflama çeşitleri bulunmakta olup çalışmamız bu sınıflamalardan en günceli olan ELN 2017 sınıflamasına göre yapılmıştır. 106 hastanın konvensiyonel sitogenetik, FISH analizi ve moleküler biyokimya sonuçlarına bakıldı. Sınıflama yapabilmek için gerekli bilgileri eksik olan hastalar sınıflamaya dahil edilemedi, toplam 68 hasta sınıflandırılabilir. 22 (%32,3) hasta iyi prognostik sınıfta, 25 (%36,7) tanesi orta prognostik sınıfta, 21 (%30,8) tanesi kötü prognostik sınıfta yer aldı. Sınıflandırılabilen hastaların medyan OS süreleri iyi grup 25,0 ($\pm 6,3$) ay, orta grup 10,1 ($\pm 2,0$) ay, kötü grup 5,1 ($\pm 1,1$) ay olarak hesaplanmıştır. İyi gruptaki hastaların, tüm hastaların medyan OS süresinden daha fazla yaşadığı görülmektedir. Prognostik gruplar ile sağkalım süreleri incelendiğinde istatistiksel anlamlı ilişki bulundu ($p=0,001$). Straube ve arkadaşlarının yaptığı 1319 AML hastasından oluşan bir çalışmada sağkalım süreleri ELN 2017 sınıflamasına göre iyi grupta belirgin yüksek çıktığı, risk grupları ile ortalama OS süreleri ile istatistiksel anlamlı ilişki mevcut

olduğu saptanmıştır (p=0,001) (87). Harada ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı benzer çalışmada iyi grupta 108 (54.8%), orta grupta 43 (21.8%), kötü grupta 46 (23.4%) hasta yer aldı. Kötü gruptan iyi gruba doğru gidildikçe ortalama OS sürelerinin belirgin artışı saptanmış olup sayısal medyan OS değeri belirtilmemiş, risk grupları ile genel sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,001) (88). Mevcut bilgiler ışığında verilerimiz literatür verileri ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmaya katılan hastaların indüksiyon kemoterapisine verdiği yanıt durumu incelendiğinde 69 (%65) hastada tam remisyona yanıt elde edildiği görüldü. 10 (%9,5) hastanın indüksiyon tedavisi sırasında yaşamını yitirmesi sebebiyle yanıt durumu belirsiz olduğu, 19 (%17,9) hastanın kemoterapiye yanıtız olduğu görülmüş ve 8 (%7,6) hastada parsiyel remisyona yanıt elde edilmiştir. Literatür verileri incelendiğinde indüksiyon kemoterapisi ile hastaların %60-80'inde tam remisyona yanıt görüldüğü bildirilmiş olup verilerimiz literatür verileri ile uyumlu saptandı (9). Bill ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalar aldıkları farklı indüksiyon kemoterapi protokollerine göre sınıflandırılmış olup farklı grupların indüksiyon kemoterapisine verdiği tam remisyona yanıt oranları %68-80 arasında saptanmıştır (89). Risk sınıflaması yapılabilen 68 hastanın indüksiyon kemoterapisine verdiği ilk yanıtla incelendiğinde; iyi risk grubundaki 22 hastanın 21'inde (%95,4) tam remisyona yanıt elde edilmiştir. Orta risk grubundaki 25 hastanın 18'inde (%72) tam remisyona yanıt elde edilirken, kötü risk grubundaki 21 hastanın 6 (%28,6) tanesinde tam yanıt elde edilmiştir. İndüksiyon kemoterapisine hastaların ilk yanıt durumu ile risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,001). Boddu ve arkadaşlarının 590 hasta üzerine yaptığı çalışmada ilk yanıt oranları iyi-orta-kötü prognostik sınıflara göre sırasıyla %96-%83-%69 şeklinde saptanmış olup istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,001) (90). Çalışmamız ile karşılaştırıldığında iyi ve orta gruptaki hastaların ilk yanıtta tam remisyona oranları benzerlik göstermekte olup kötü prognostik grupta Boddu ve ark. çalışmasında daha yüksek yanıt oranı saptansa da iki çalışmada da gruplar arasında belirgin farklılık ve istatistiksel anlamlılık göze çarpmaktadır. Kötü grupta yüzdesel olarak tam remisyona oranımızın düşük çıkmasının sebebi olarak allojenik nakile gönderdiğimiz çalışmaya dahil edilmemeleri olarak görmekteyiz. ELN sınıflamasına göre kötü gruptan iyi

gruba doğru gidildikçe indüksiyon tedavisine tam remisyon yanıtı oranlarının artması beklenmekte olup verilerimiz literatür bilgisi ile benzerlik göstermektedir (7).

Prognostik sınıflama yapılabilen gruptaki CR yanıtı 45 hastanın değerlendirilmesinde iyi gruptaki 21 hastanın 9'unda (%42,8), orta gruptaki 18 hastanın 5'inde (%27,7), kötü gruptaki 6 hastanın 3'ünde (%50) izlem süresi boyunca relaps gelişmiştir. Relapsa kadar geçen süreler bakıldığında iyi grup 13,3 ($\pm 5,9$), orta grup 10,4 ($\pm 2,7$), kötü grup 8,6 ($\pm 2,9$) saptanmıştır. Relapsa kadar geçen sürenin 12 aydan az olması erken relaps olarak değerlendirilmekte ve kötü prognostik belirteç olarak görülmekte olup verilerimiz literatürle uyumludur ancak relapsa kadar geçen süre ile prognostik grupların arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanamamıştır ($p=0,092$). Gruplar arasında relapsa kadar geçen süreler arasında belirgin fark olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık çıkmamasının sebebi olarak prognostik sınıflama yapılabilen CR yanıtı hastaların sayısının az olmasını görmekteyiz. Ferrara ve arkadaşlarının 101 relaps yanıtı gelişen olgunun değerlendirildiği çalışmalarında remisyondan 12 aydan sonra (geç) relaps gelişen olguların ikinci tedavi ile tam remisyon gelişme oranının 12 aydan kısa sürede (erken) relaps gelişen hastalardan belirgin yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,001$) (91). NCCN kılavuzunda erken relaps gelişen hastalarda ve refrakter olan hasta grubunda ikinci indüksiyon tedavisi ile tam remisyon gelişme olasılığı %10 civarında saptanmış olup geç nüks etmiş (>12 ay) olgularda bu oran %50'lere çıkmakta olduğu belirtilmiştir (1). Literatürde relaps durumu kötü prognoz ile ilişkili olup iyi prognostik sınıfta en az görülmesi beklenirken bizim çalışmamızda iyi risk grubunun relaps yüzdesi orta risk grubundan fazla çıkmıştır. Bunu çalışmamızın tek merkezli olması, hasta sayımızın yetersiz olması ve relaps durumunun sadece ilk tedavide CR gelişen hastalarda değerlendirilebilmesi nedeniyle sadece 45 hasta ile bu değerlendirilmenin yapılabilmesiyle açıklamaktayız.

Risk gruplarındaki hastaların refrakter olma oranlarına baktığımızda iyi risk grubundaki 22 hastanın 1'inde (%4,5) refrakter hastalık saptanmış. Orta risk grubundaki 25 hastanın 4'sında (%16,0) refrakter hastalık saptanmış ve kötü risk grubundaki 21 hastanın 9'unda (%42,9) refrakter hastalık saptanmıştır. Risk grupları ile refrakter olma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,012$). Refrakter hastalık kötü prognoz ile ilişkili olup kötü risk grubunda yüksek

çıkması beklenmektedir (7). Çalışmamızda da bu bilgiyle uyumlu olarak kötü prognostik grupta refrakter olma oranı yüksek çıkmıştır.

Cox-regresyon analizi ile yaş, prognostik sınıflama, LDH, Wbc, Plt, Hgb gibi prognoza etkisi olabileceği düşünülen parametrelerin sağkalım üzerine etkili olup olmadığı araştırıldı. Çalışmamızda yaşın ($p=0,045$, $HR=1,8$) ve prognostik sınıflamanın ($p=0,000$, $HR=3,3$) sağkalım üzerine direkt etkili olduğu sonucu çıkmıştır. Yaş için kesme değeri 60 yaş olarak belirlenmiş olup; 60 yaşın altındaki hastaların sağkalım sürelerinin 60 yaş üzerindeki hastalarinkinden 1,8 kat uzun olduğu sonucu çıkmıştır. Aynı zamanda orta ve iyi prognostik gruptaki hastaların sağkalım sürelerinin kötü prognostik grupta olanlardan 3,3 kat uzun olduğu sonucu çıkmıştır. LDH, Plt, Wbc, Hgb düzeylerinin sağkalım üzerine anlamlı etkisi olmadığı sonucu çıkmıştır ($p>0,05$). Bu veriler ışığında sağkalım üzerine en etkili olan parametre prognostik sınıflama dolayısıyla hastaların sitogenetik ve moleküler profilleri olup çalışmamızın amacına ulaştığını göstermek konusunda bizi desteklemektedir.

Sağkalım üzerine etkisini gösterdiğimiz iki parametre olan prognostik grupların yaş ortalamaları karşılaştırıldığında iyi grup 49,5 ($\pm 15,3$), orta grup 60,1 ($\pm 16,3$), kötü grup 62,9 ($\pm 14,2$) olarak saptandı, aralarında istatistiksel ilişki saptandı ($p=0,013$). 60 yaşın üzerinde olmak literatür verilerinde kötü prognostik olarak bilinmekte olup özellikle 60 yaş üzerinde surveyi belirgin olumsuz etkilemektedir. Çalışmamızda iyi grup hastaların tanı anındaki yaş ortalaması 60'ın altındayken orta ve kötü gruplarda ortalama 60 yaşın üzerinde saptanmıştır.

Literatür çalışmalarında yüksek popülasyonlu çalışmalarda daha çok 3 yıllık ve 5 yıllık sağkalım süreleri hesaplanmış olup çalışmamız mortalitesi yüksek bir hastalık olması çalışmamızın tek merkezli olup hasta sayımızın az olması nedeniyle gruplar arasında daha doğru karşılaştırma yapabilmek için 1 yıllık ve 5 yıllık sağkalım analiz ettik. Çalışmamızdaki tüm hastaların ($n=106$) 1 yıllık kümülatif genel sağkalım analizi yapıldığında %43,9; 5 yıllık kümülatif genel sağkalım analizi yapıldığında %26,9 olarak saptanmıştır. SEER 2019 verilerine göre AML hastalığının 5 yıllık sağkalımı %28,3 olarak saptanmış olup verilerimiz literatür verileri ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda 1 yıllık sağkalım

verilerine bakıldığında prognostik gruplara göre iyi grupta %72,7, orta grupta %37,6, kötü grupta %19 olarak saptanmış olup iyi prognostik grubun sağkalım oranı belirgin yüksek çıkmıştır. Çalışmamızda 5 yıllık sağkalım analizi yapıldığında iyi grupta %51,7; orta grupta %21,5; kötü grupta %4,7 oranları bulunmuştur. Harada ve arkadaşlarının yaptığı yüksek popülasyonlu çalışmada bizim çalışmamızdaki gibi hastalar ELN-2017 sınıflamasına göre prognostik gruplara ayrılmış olup 5 yıllık sağkalım analizinde iyi grupta %59,1; orta grupta %32,6; kötü grupta %22,6 olarak saptanmıştır. Literatür verilerinde prognostik gruplara göre 5 yıllık sağkalım oranlarımızın (özellikle kötü prognostik grupta) düşük çıkmasının sebebini çalışmamızın tek merkezli bir çalışma olması, hasta sayımızın az olması ve 10 yılı kapsayan bir çalışma olmasına rağmen moleküler verilerin hastanemiz bünyesinde 2014 yılından beri çalışılabilmesi sebebiyle sınıflandırılabilen gruptaki hastaların daha çok son 5 yılda tanı alan hastalardan oluşması nedenleriyle açıklamaktayız (88).

7. SONUÇ

Çalışmamızda sitogenetik ve moleküler profillerine göre sınıflandırdığımız hastalarda kötü prognostik gruptan iyi prognostik gruba gidildikçe genel sağkalım süresinin, hastalısız sağkalım süresinin, relapsa kadar geçen sürenin ve indüksiyon kemoterapisine verilen tam yanıt oranının arttığını gösterdik. Cox-regresyon analizi ile yaş ve prognostik sınıflamanın dolaylı olarak da bu sınıflamanın yapıtaşını oluşturan sitogenetik ve moleküler profilin sağkalım üzerine etkili olduğunu gösterdik. Bu verileri çalışmamızın amacına ulaşmış olduğunu gösterme açısından anlamlı görmekteyiz.

Ülkemizde hala bazı merkezlerde bakılamayan sitogenetik ve moleküler profiller; tanı koymada, prognozu öngörmeye, kemoterapi protokollerinin planlanmasında, kemik iliği nakli kararı verilmesinde en önemli belirteçlerdir. Her hastanın mutlaka tanı aşamasında sitogenetik ve moleküler genetik tetkikleri istenmelidir. Sitogenetik sonuç yetersiz metafaz gelmesi halinde tetkik tekrar gönderilmeli, yeterli sonuç elde edilme konusunda ısrarcı olunmalıdır.

AML pratiğinde; NPM1, FLT-3 ve CEBPA mutasyonları ön plandadır ve normal karyotipli vakalar için yönlendiricidir. Yakın zamanda RUNX1, ASXL1 ve TP53 genlerinin prognoz üzerine etkili olduğu ortaya çıkmıştır. Halen hastalık ile ilişkisi ve prognoza etkisi netleşmemiş mutasyonların bulunması araştırmacıların konuya ilgisini çekmektedir. Yeni araştırmalar bilinen genetik belirteçlerin netleşmesini sağlayacak bunun yanı sıra yeni mutasyonların ve yeni tedavilerin tanımlanmasına olanak tanıyacaktır.

Yeni nesil DNA sekanslama yöntemi iyi bilinen NPM1, FLT-3 ve CEBPA mutasyonları yanı sıra daha az sıklıkla gözlenen DNMT3A, TET2, c-KIT, WT-1, RAS, TP53, IDH1/2 dahil olmak üzere 20'den fazla AML ile ilişkili olduğu düşünülen mutasyonun değerlendirilmesine olanak vermekte olup bu yöntemin yaygınlaşması ile daha fazla hastanın prognostik açıdan gruplandırılacağı kanaatindeyiz. Bunun yanında gen mutasyonu saptanan hastalarda hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi ile yaşam süreleri uzatılabilmektedir. AML hastalarının önemi henüz bilinmeyen genetik profilleri aydınlatıldıkça mutasyona yönelik

geliştirilen tedavilerle hastalık surveyinin daha iyiye gideceği kanaatindeyiz. Bir süredir hastanemizin anlaşmalı olduğu dış merkezde bu yöntem ile analiz yapabilmekteyiz ancak henüz çalışma yapılabilecek anlamlı hasta sayısına erişebilmiş değiliz. Ancak önümüzdeki yıllarda yeterli hasta sayısına ulaşıldığında daha fazla genetik mutasyonun değerlendirildiği bu teknikle anlamlı çalışmalar yapılabilir.

ELN 2017 sınıflama kriterlerinde hastalık üzerine etkisi kesinleşmiş gen mutasyonları ve sitogenetik anomaliler yer almakta olup prognostik önemi henüz anlaşılammış olan mutasyonlar orta prognostik grup içerisinde ele alınmaktadır. Bu anomalilerin prognostik önemi yapılan çalışmalar sonucunda anlaşıldığında ve etiyoloji ile ilişkili yeni faktörler bulunduğca bu sınıflama kriterleri güncellenmeye devam edecektir. Hastaların tedavi protokollerinin belirlenmesinde yaş ve performans durumu ile birlikte büyük öneme sahip bu sınıflamaları ve güncellemelerini yakından takip etmeliyiz.

Çalışmamızda bazı verilerimizin literatür verileri ile farklı çıkmasını çalışmamızın kısıtlılıkları ile açıklamaktayız. Bunları özetle tek merkezli bir çalışma olması sebebiyle hasta sayımızın az olması, retrospektif bir çalışma olması, bölgemizde farklı tedavi merkezlerinin de bulunması sebebiyle hastaların homojen dağılmamış olabileceği, sitogenetik anomali saptanan bazı hastaların allojenik kemik iliği nakline yönlendirilmiş olup çalışmaya dahil edilmemesi, moleküler biyokimya sonuçlarının hastanemiz bünyesinde son 5 yıldır çalışılabilmesi nedeniyle önceki yıllardaki verilere sağlıklı ulaşılammaması, veri eksikliği nedeniyle 106 hastadan sadece 68'inin prognostik olarak sınıflandırılabilmesi olarak belirtebiliriz. Prospektif olarak yüksek popülasyonlu çok merkezli bir çalışma yapılabilmesi halinde daha sağlıklı veriler elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

8. KAYNAKÇA

1. Tallman MS, Wang ES, Altman JK, Appelbaum FR, Bhatt VR, Bixby D, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2019;17(6):721–49.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019: {Cancer} {Statistics}, 2019. CA Cancer J Clin [Internet]. 2019;69(1):7–34. Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21551>
3. Deschler B, Lübbert M. Acute myeloid leukemia: Epidemiology and etiology. Cancer. 2006;107(9):2099–107.
4. Bennett JM, Catovsky D, Daniel M -T, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, et al. Proposals for the Classification of the Acute Leukaemias French-American-British (FAB) Co-operative Group. Br J Haematol. 1976;33(4):451–8.
5. Kansal R. Classification of acute myeloid leukemia by the revised fourth edition World Health Organization criteria: a retrospective single-institution study with appraisal of the new entities of acute myeloid leukemia with gene mutations in NPM1 and biallelic CEBP. Hum Pathol [Internet]. 2019;90:80–96. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2019.04.020>
6. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Vol. 127, Blood. 2016. p. 2391–405.
7. 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. Vol. 129, Blood. 2017. 424-447 p.
8. Dr. Sibel Berker Karaüzüm. Hematolojik Kanserlerde Sitogenetik ve FISH Birlikteliğiyle Olgu Çözümleri. :15.
9. Burnett A, Wetzler M, Löwenberg B. Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. Vol. 29, Journal of Clinical Oncology. 2011. p. 487–94.
10. N H, AM N, M K, D M, Brest A, Yu M, et al. SEER Cancer Statistics Review 1975-2016. Natl Cancer Institute [Internet]. 2019;[http://see\(based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER web site April 2019\).](http://see(based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER web site April 2019).) Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975%7B_%7D2013/results%7B_%7Dmerged/sect%7B_%7D24%7B_%7Dstomach.pdf
11. Seer. SEER Cancer Statistics Review 1975-2006 National Cancer Institute SEER Cancer Statistics Review 1975-2006 National Cancer Institute. Cancer. 2008;1975–2006.

12. Granfeldt Østgård LS, Nørgaard JM, Severinsen MT, Sengeløv H, Friis L, Jensen MK, et al. Data quality in the Danish National acute Leukemia Registry: A hematological data resource. *Clin Epidemiol.* 2013;5(1):335–44.
13. Bekadja MA, Hamladji RM, Belhani M, Ardjoun FZ, Abad MT, Touhami H, et al. A population-based study of the epidemiology and clinical features of adults with acute myeloid leukemia in algeria: Report on behalf of the Algerian acute leukemia study group. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2011;4(4):161–6.
14. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: A report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer.* 2011;105(11):1684–92.
15. Fiegl M. Handbook of Acute Leukemia. *Handb Acute Leuk.* 2016;3–13.
16. Bizzozero OJ, Johnson KG, Ciocco A, Hoshino T, Itoga T, Toyoda S, et al. Radiation-Related Leukemia in Hiroshima and Nagasaki, 1946–1964. *N Engl J Med.* 1966;274(20):1095–101.
17. Super HJG, McCabe NR, Thirman MJ, Larson RA, Le Beau MM, Pedersen- Bjergaard J, et al. Rearrangements of the MLL gene in therapy-related acute myeloid leukemia in patients previously treated with agents targeting DNA-topoisomerase II. *Blood.* 1993;82(12):3705–11.
18. Brandt L, Nilsson PG, Mitelman F. Occupational exposure to petroleum products in men with acute non-lymphocytic leukaemia. *Br Med J.* 1978;1(6112):553.
19. Frederiksen H, Farkas DK, Christiansen CF, Hasselbalch HC, Sørensen HT. Chronic myeloproliferative neoplasms and subsequent cancer risk: A Danish population-based cohort study. *Blood.* 2011;118(25):6515–20.
20. Harris JW, Kosciak R, Lazarus HM, Eshleman JR, Medof ME. Leukemia arising out of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Leuk Lymphoma.* 1999;32(5–6):401–26.
21. Socie G, Henry-Amar M, Bacigalupo A, Hows J, Tichelli A, Ljungman P, et al. Malignant Tumors Occurring after Treatment of Aplastic Anemia. *N Engl J Med.* 1993;329(16):1152–7.
22. Baughman RP, Du Bois RM. Clinical presentation. *Med Prog.* 2005;345–64.
23. Khwaja A, Bjorkholm M, Gale RE, Levine RL, Jordan CT, Ehninger G, et al. Khwaja2016. 2016;(March).
24. THD THD 2018 ALK. AkutLösemiler Ulusal Tani VeTedavi Kilavuzu [Internet]. 2018. Available from: www.thd.org.tr
25. BENNETT JM. Proposed Revised Criteria for the Classification of Acute Myeloid Leukemia. *Ann Intern Med.* 1985;103(4):620.
26. Bloomfield CD, Brunning RD. The revised French-American-British classification of acute myeloid leukemia: is new better? *Ann Intern Med.* 1985;103(4):614–6.

27. Bene M. M0 acute non lymphocytic leukemia (M0-ANLL). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol.* 2011;6(3):2002.
28. Segeren CM, Van 'T Veer MB. The FAB classification for acute myeloid leukaemia - is it outdated? *Neth J Med.* 1996;49(3):126–31.
29. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood.* 2002;100(7):2292–302.
30. Hong M, He G. 2016 Revision to the WHO classification of acute myeloid leukemia. *J Transl Intern Med.* 2017;5(2):69–71.
31. Akin H-PHC, Escribano DDML, Valent JMBP, Bain BJ. WHO 2008 Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 2008;
32. Arber DA. Acute Myeloid Leukemia. In: *Hematopathology: A Volume in the Series: Foundations in Diagnostic Pathology.* 2017. p. 429–466.e5.
33. Licht JD. AML1 and the AML1-ETO fusion protein in the pathogenesis of t(8;21) AML. *Oncogene.* 2001;20(40 REV. ISS. 4):5660–79.
34. Peterson LF, Zhang DE. The 8;21 translocation in leukemogenesis. *Oncogene.* 2004;23(24):4255–62.
35. Bennett JM. Changes in the Updated 2016: WHO Classification of the Myelodysplastic Syndromes and Related Myeloid Neoplasms. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk.* 2016;16(11):607–9.
36. Amriah Buang. WHO Klassifikation 2016. *Blood* [Internet]. 2006;2(20):58–71. Available from: <http://www.ukm.my/geografia>
37. Baer MR, Stewart CC, Lawrence D, Arthur DC, Byrd JC, Davey FR, et al. Expression of the neural cell adhesion molecule CD56 is associated with short remission duration and survival in acute myeloid leukemia with t(8;21) (q22;q22). *Blood.* 1997;90(4):1643–8.
38. Porwit-MacDonald A, Janossy G, Ivory K, Swirsky D, Peters R, Wheatley K, et al. Leukemia-associated changes identified by quantitative flow cytometry. IV. CD34 overexpression in acute myelogenous leukemia M2 with t(8; 21). *Blood.* 1996;87(3):1162–9.
39. Tasca S, Carli E, Caldin M, Menegazzo L, Furlanello T, Gallego LS. Hematologic abnormalities and flow cytometric immunophenotyping results in dogs with hematopoietic neoplasia: 210 cases (2002-2006). *Vet Clin Pathol.* 2009;38(1):2–12.
40. Döhner H, Weisdorf DJ BC. Clinical presentation of Acute Myeloid Leukemia. *new Engl J o f Med.* 2015;373(12):1136–52.

41. Feng S, Zhou L, Zhang X, Tang B, Zhu X, Liu H, et al. Impact of ELN risk stratification, induction chemotherapy regimens and hematopoietic stem cell transplantation on outcomes in hyperleukocytic acute myeloid leukemia with initial white blood cell count more than $100 \times 10^9/L$. *Cancer Manag Res*. 2019;11:9495–503.
42. Arber DA. Acute Myeloid Leukemia [Internet]. Third Edit. Hematopathology: A Volume in the Series: Foundations in Diagnostic Pathology. Elsevier Inc.; 2017. 429-466.e5 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47913-4.00014-8>
43. Angelova S, Balatzenko G, Romanova M, Spasov B, Petkova N, Hristov I, et al. Seven cases with t(9;11)(p22;q23)/MLLT3-MLL, a recurrent abnormality in acute myeloid leukemia: Diagnostic characteristics and treatment response. *Clin Transfus Haematol*. 2011;47(1–2):71–5.
44. Neuendorff NR, Burmeister T, Dörken B, Westermann J. BCR-ABL-positive acute myeloid leukemia: a new entity? Analysis of clinical and molecular features. *Ann Hematol*. 2016;95(8):1211–21.
45. Falini B, Martelli MP, Bolli N, Sportoletti P, Liso A, Tiacci E, et al. Acute myeloid leukemia with mutated nucleophosmin (NPM1): Is it a distinct entity? *Blood*. 2011;117(4):1109–20.
46. Box JK, Paquet N, Adams MN, Boucher D, Bolderson E, O’Byrne KJ, et al. Nucleophosmin: From structure and function to disease development. *BMC Mol Biol*. 2016;17(1).
47. Federici L, Falini B. Nucleophosmin mutations in acute myeloid leukemia: A tale of protein unfolding and mislocalization. *Protein Sci*. 2013;22(5):545–56.
48. Tawana K, Rio-Machin A, Preudhomme C, Fitzgibbon J. Familial CEBPA-mutated acute myeloid leukemia. *Semin Hematol* [Internet]. 2017;54(2):87–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminhematol.2017.04.001>
49. Pabst T, Mueller BU. Complexity of CEBPA dysregulation in human acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res*. 2009;15(17):5303–7.
50. Papaemmanuil E, Döhner H, Campbell P. Genomic Classification in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;375(9):900–1. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc1608739>
51. Sood R, Kamikubo Y, Liu P. Role of RUNX1 in hematological malignancies. *Blood*. 2017;129(15):2070–82.
52. Kayser S, Levis MJ. Clinical implications of molecular markers in acute myeloid leukemia. Vol. 102, *European Journal of Haematology*. 2019. 20-35 p.
53. Markovic A, MacKenzie KL, Lock RB. FLT-3: A new focus in the understanding of acute leukemia. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005;37(6):1168–72.
54. NCCN. AML v2.2019. 2019;2013–4.

55. Liersch R, Müller-Tidow C, Berdel WE, Krug U. Prognostic factors for acute myeloid leukaemia in adults - biological significance and clinical use. *Br J Haematol.* 2014;165(1):17–38.
56. Arber DA. Acute Myeloid Leukemia. *Hematop A Vol Ser Found Diagnostic Pathol.* 2017;429–466.e5.
57. Dombret H, Gardin C. An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. Vol. 127, *Blood.* 2016. p. 53–61.
58. Li X, Xu S, Tan Y, Chen JP. The effects of idarubicin versus other anthracyclines for induction therapy of patients with newly diagnosed leukaemia. Vol. 2015, *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015.
59. Keohane EM. Intrinsic sedects leading to increased erythrocyte. In: *Rodak's hematology : clinical principles and applications.* 2016. p. 372–3.
60. 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.
61. Jen EY, Ko CW, Eun Lee J, Del Valle PL, Aydanian A, Jewell C, et al. Fda approval: Gemtuzumab ozogamicin for the treatment of adults with newly diagnosed cd33-positive acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res.* 2018;24(14):3242–6.
62. Godwin CD, Gale RP, Walter RB. Gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia. Vol. 31, *Leukemia.* 2017. p. 1855–68.
63. Burnett AK. Treatment of acute myeloid leukemia: are we making progress? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012(Table 1):1–6.
64. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Büchner T, Willman CL, Estey EH, et al. Revised Recommendations of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2003;21(24):4642–9.
65. Creutzig U, Kaspers GJL. Revised recommendations of the international working group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia [3]. Vol. 22, *Journal of Clinical Oncology.* 2004. p. 3432–3.
66. Giles F, Verstovsek S, Garcia-Manero G, Thomas D, Ravandi F, Wierda W, et al. Validation of the European Prognostic Index for younger adult patients with acute myeloid leukaemia in first relapse. *Br J Haematol.* 2006;134(1):58–60.
67. Kantarjian HM, Thomas D, Ravandi F, Faderl S, Jabbour E, Garcia-Manero G, et al. Defining the course and prognosis of adults with acute lymphocytic leukemia in first salvage after induction failure or short first remission duration. Vol. 116, *Cancer.* 2010. p. 5568–74.

68. Estey E, Kornblau S, Pierce S, Kantarjian H, Beran M, Keating M. A stratification system for evaluating and selecting therapies in patients with relapsed or primary refractory acute myelogenous leukemia [5]. Vol. 88, Blood. 1996. p. 756.
69. Cortes JE, Kantarjian H, Foran JM, Ghirdaladze D, Zodelava M, Borthakur G, et al. Phase I study of quizartinib administered daily to patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia irrespective of FMS-like tyrosine kinase 3-internal tandem duplication status. In: Journal of Clinical Oncology. 2013. p. 3681–867.
70. DiNardo C, Stein EM, Altman JK, Collins R, DeAngelo DJ, Fathi AT, et al. AG-221, an oral, selective, first-in-class, potent inhibitor of the IDH2 mutant enzyme, induced durable responses in a phase 1 study of IDH2 mutation-positive advanced hematologic malignancies [abstract]. In: Proceedings of the EHA 20th Congress; 2015 Jun 11-15; Vienna, Austria. 2015. p. P569.
71. Sutherland MSK, Walter RB, Jeffrey SC, Burke PJ, Yu C, Kostner H, et al. SGN-CD33A: a novel CD33-targeting antibody–drug conjugate using a pyrrolobenzodiazepine dimer is active in models of drug-resistant AML. Blood. 2013;122(8):1455–63.
72. 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):389–389.
73. Zauli G, Celeghini C, Melloni E, Voltan R, Ongari M, Tiribelli M, et al. The sorafenib plus nutlin-3 combination promotes synergistic cytotoxicity in acute myeloid leukemic cells irrespectively of FLT3 and p53 status. Haematologica. 2012;97(11):1722–30.
74. Meng-er H, Yu-chen Y, Shu-rong C, Jin-ren C, Jia-Xiang L, Lin Z, et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. Blood. 1988;72(2):567–72.
75. Warrell RP, Frankel SR, Miller WH, Scheinberg DA, Itri LM, Hittelman WN, et al. Differentiation therapy of acute promyelocytic leukemia with tretinoin (all-trans-retinoic acid). N Engl J Med. 1991;324(20):1385–93.
76. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, Honda S, Sierra J, Djulbegovic BJ, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission. JAMA. 2009;301(22):2349.
77. Baek DW, Lee JM, Kim J-H, Cho HJ, Ham J-Y, Suh J-S, et al. Favorable long-term survival using consolidation chemotherapy without allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia with wild-type NPM1 without FLT3 -ITD . Blood Res. 2019;54(3):189.
78. Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Zeidan AM. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. Vol. 36, Blood Reviews. 2019. p. 70–87.

79. Howlander N, Noone A, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016. Natl Cancer Inst [Internet]. 2016;1-7. Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/browse_csr.php?sectionSEL=5&pageSEL=sect_05_zfig.03%0Ahttps://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/
80. Boddu P, Kantarjian H, Borthakur G, Kadia T, Daver N, Pierce S, et al. Co-occurrence of FLT3-TKD and NPM1 mutations defines a highly favorable prognostic AML group. *Blood Adv.* 2017;1(19):1546-50.
81. Padilha SL, Souza EJ dos S, Matos MCC, Domino NR. Acute myeloid leukemia: Survival analysis of patients at a university hospital of Paraná. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2013;37(1):21-7.
82. Evaluation R, Patients OF, Acute W, Leukemia M. Araştırma Akut Myeloid Lösemi Hastalarımızın Retrospektif Değerlendirilmesi. 2015;65-9.
83. Pleyer L, Döhner H, Dombret H, Seymour JF, Schuh AC, Beach CL, et al. Azacitidine for Front-Line Therapy of Patients with AML : Reproducible Efficacy Established by Direct Comparison of International Phase 3 Trial Data with Registry Data from the Austrian Azacitidine Registry of the AGMT Study Group. 2017;
84. Grimwade D, Ivey A, Huntly BJP. Molecular landscape of acute myeloid leukemia in younger adults and its clinical relevance. Vol. 127, *Blood.* 2016. p. 29-41.
85. Grimwade D, Hills RK, Moorman A V, Walker H, Chatters S, Goldstone AH, et al. Refinement of cytogenetic classification in AML_Younger adult patients treated in UKMRC. *Blood* [Internet]. 2010;116(3):354-66. Available from: <http://shibboleth.ovid.com/secure/?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed9&AN=70166083%5Cnhttp://sfx.kcl.ac.uk/kings?genre=article&atitle=Refinement+of+cytogenetic+classification+in+acute+myeloid+leukaemia:+Determination+of+prognostic+significance+of+rare>
86. Gale RE, Green C, Allen C, Mead AJ, Burnett AK, Hills RK, et al. The impact of FLT3 internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with NPM1 mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood.* 2008;111(5):2776-84.
87. Straube J, Ling VY, Hill GR, Lane SW. The impact of age, NPM1 mut , and FLT3 ITD allelic ratio in patients with acute myeloid leukemia. *Blood.* 2018;131(10):1148-53.
88. Harada Y, Nagata Y, Kihara R, Ishikawa Y, Asou N, Ohtake S, et al. Prognostic analysis according to the 2017 ELN risk stratification by genetics in adult acute myeloid leukemia patients treated in the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) AML201 study. *Leuk Res* [Internet]. 2018;66(January):20-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2018.01.008>

89. Bill M, Nicolet D, Kohlschmidt J, Walker CJ, Mrózek K, Eisfeld A-K, et al. Mutations associated with a 17-gene leukemia stem cell score and its prognostic relevance in the context of the European LeukemiaNet classification for acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2019;haematol.2019.225003.
90. Boddu PC, Kadia TM, Garcia-Manero G, Cortes J, Alfayez M, Borthakur G, et al. Validation of the 2017 European LeukemiaNet classification for acute myeloid leukemia with NPM1 and FLT3-internal tandem duplication genotypes. *Cancer*. 2019;125(7):1091–100.
91. Ferrara F, Palmieri S, Mele G. Prognostic factors and therapeutic options for relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2004;89(8):998–1008.



9. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Berkant USOĞLU

Doğum yeri ve tarihi: Salihli-09.07.1991

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Evli

Askerlik durumu: Yaptı

İletişim adresi ve telefonu: berkantusoglu@gmail.com-05069348529

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi (2009- 2015)

Salihli Anadolu Öğretmen Lisesi (2005- 2009)

Salihli Cumhuriyet İlköğretim Okulu (2002- 2005)

Salihli Namık Kemal İlköğretim Okulu (1997 – 2002)

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

Tıpta Uzmanlık Öğrencisi 2016- halen

IV- Mesleki Deneyimi

T.C Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Kliniği (Mart 2016-halen)

Alaşehir Devlet Hastanesi Acil Servisi (Eylül 2015- Mart 2016)

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayımları: (Ulusal ya da uluslararası makale, bildiri, poster, kitap/kitap bölümü vb.)

- 1- 20. Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi-Poster Bildirimi
- 2- 16. Congress of the Middle East Society for Organ Transplantation-Poster Bildirimi
- 3- 4. İlaç ve Tedavi Kongresi- Poster Bildirim
- 4- 14. Uludağ İç Hastalıkları Kongresi- Poster Bildirimi
- 5- 34. Ulusal Nefroloji, Hipertansiyon, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi- Poster Bildirimi
- 6- 20. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi- Poster Bildirimi
- 7- 21. Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi- Sözlü Bildiri (2)
- 8- 2019 Royal Australasian Collage of Physicians- Purple urine: an asthoning symptom in an elderly patients with acute kidney injury.
- 9- Experimental and Clinical Transplantation- Volume 17- Onset hypertension in living kidney donors after donor nephrectomy: our 20 years of experience

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Aldığı burslar

Ödüller

Projeleri

Verdiği konferans ya da seminerler

Katıldığı paneller (panelist olarak)

VIII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri:

Organizasyonunda katkıda bulunduğu bilimsel toplantılar

Diğer üyelikleri

10. EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAYI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Akut Myeloid Lösemi Tanısı ile Takip Edilen Hastaların Moleküler ve Sitogenetik Özelliklerinin Prognoz Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	29.08.2019	2	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 04	Tarih: 11.09.2019				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmann/çalışmann gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmann/çalışmann başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					
İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Mehmet YILDIRIM
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Akut Myeloid Lösemi Tanısı ile Takip Edilen Hastaların Moleküler ve Sitogenetik Özelliklerinin Prognoz Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç. Dr. Mehmet YILDIRIM

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Mehmet Yıldırım	Genel Cerrahi	SBÜ İzmir Bozyaka EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Enver Vardar	Patoloji	SBÜ İzmir Bozyaka EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Taciser Kaya	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	SBÜ İzmir Bozyaka EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Taşkın Altay	Ortopedi	SBÜ İzmir Bozyaka EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hatice Şimşek Keskin	Halk Sağlığı	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Op. Dr. Ferda Ulviye Hoşgörler	Fizyoloji	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Selma Tosun	Hukukçu	SBÜ İzmir Bozyaka EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Müyesser Keskiner	Eczacı	SBÜ İzmir Bozyaka EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Abdullah Murat Mete	Sivil, Kütüphane Müdürü	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Arif Yüksel	Dahiliye	SBÜ İzmir Bozyaka EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. İsmail Yılmaz	Farmakoloji	SBÜ İzmir Bozyaka EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Mehmet YILDIRIM
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK-2: TEZ KONUSU ONAYI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Adı Soyadı	BERKANT USOĞLU
TC Kimlik No:	
Uzmanlık Dalı(Anadal)	İÇ HASTALIKLARI
Uzmanlık Eğitim Kurumu:	İZMİR BOZYAKA SUAM

Yukarıda kimlik bilgileri belirtilmiş tıpta uzmanlık öğrencisinin Tez konusu, Akademik Kurulumuzda değerlendirilmiş, alınan karar aşağıda belirtilmiştir.

Prof.Dr. Abdülbaki KUMBASAR
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Akademik Kurul Karar Tarihi:	29.05.2019
Karar No:	206
Tez Konusu:	(x) Uygundur. () Eleştirilen yönlerin giderilmesi şartıyla uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur () Eleştirilerin giderilmesi veya cevaplanması sonrası tekrar değerlendirilmesi uygundur. () Uygun değildir.

Ek:

1-Tez konusu onay formu

2-Tez konusu hakem değerlendirme formu

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	BERKANT USOĞLU
Kurumu	İZMİR BOZYAKA SUAM
Uzmanlık Alanı	İÇ HASTALIKLARI
*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)	UYGUNDUR
1-Araştırma Sorusu (Research problem)	UYGUNDUR
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)	UYGUNDUR
3-Araştırma amacı (Objectives)	UYGUNDUR
4-Hipotez (Hypothesis)	UYGUNDUR
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)	UYGUNDUR
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)	UYGUNDUR
7- Araştırmaya katılanlar/denkler (Study Population)	UYGUNDUR
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)	UYGUNDUR
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)	UYGUNDUR
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)	UYGUNDUR
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)	UYGUNDUR
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)	UYGUNDUR
13- Anahtar kelimeler (Key words)	UYGUNDUR
Hakemin kararı	(...X.....) Tez konusu uygundur. (.....) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. (.....) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir. (.....) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.
HAKEM ADI SOYADI: KURUMU: TARİH:17-05-2019	Prof.Dr.Gülsüm Özet Ankara Numune SUAM

*Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.

**Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.