



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT MYELOİD LÖSEMİ OLGULARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRMESİ

Dr. ÖZKUL YILMAZ ÇOLAK
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN – 2020



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT MYELOİD LÖSEMİ OLGULARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRMESİ

Dr. Özkul Yılmaz ÇOLAK
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Engin KELKİTLİ

SAMSUN – 2020

TEŞEKKÜR

Asistanlık ve tez hazırlama sürecim boyunca samimiyet ve ilgisini bir an bile asla esirgemeyen, bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren sevgili hocam Doç. Dr. Engin KELKİTLİ'ye,

Asistanlığım boyunca bilgi ve tecrübesinden yararlandığım, bilimsel eğitimimiz için gösterdiği çaba ve ilgiyi hayranlıkla taktir ettiğim sayın hocam Prof. Dr. Mehmet TURGUT'a,

Çalışma disiplinine ve özverisine hayran olduğum, bir hekim olarak beni ben yapan özellikleri kazanmamı sağlayan, uzakları onun omzundan baktığımız için görebildiğimiz, yol göstericimiz kıymetli bilim insanı Prof. Dr. Melda DİLEK'e,

Her konudaki sorunumuzda bizimle ilgilenen, Dahiliye A.B.D.'nı bir arada tutan anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Ramis ÇOLAK'a

Tıp doktorluğu ve uzman doktorluk eğitimim süresinde ,başta çok kıymetli İç Hastalıkları A.B.D. öğretim üyeleri olmak üzere, emeği olan tüm hocalarıma,

Tezimin hazırlanma sürecinde desteklerini esirgemeyen başta Dr. Ömer Salih AKAR ve Serengül ESEN olmak üzere tüm Genetik Bilim Dalı çalışanlarına,

İstatistik okur yazarlığı konusunda koşulsuz yardımları için Dr. İlkem DUMAN KIYMIK'a,

Hastanedeki abi-abla-kardeş ilişkisini bize öğreten, her konuda koşulsuz desteklerini bizden esirgemeyen başta Uzm. Dr. Sude Hatun AKTİMUR ve Uzm. Dr. Berk BAŞ olmak üzere tüm yan dal uzman doktorlarımıza,

Birlikte vakit geçirdiğimiz, her türlü zorluğun üstesinden beraber geldiğimiz, herhangi bir konuda yardımlarını asla esirgemeyen çok sevgili asistan arkadaşlarıma ve mesai arkadaşlarımız olan tüm hemşirelerimize, sekreterlerimize ve sağlık personelimize,

Tezimde çok büyük emeği olan, aynı yolda yürümekten büyük gurur ve mutluluk duyduğum, her durumda yanımda olduğunu bildiğim, hayatımdaki huzur ve güveni tesis ederek tüm koşullarda desteği ile ayakta kalabildiğim sevgili eşim Dr. M. Ecem ÖĞRETİCİ ÇOLAK'a

Şartsız ve koşulsuz destekleri ile tüm başarılarımın görünmeyen mimarı, beni ben yapan canım aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Özkul Yılmaz ÇOLAK

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Özkul Yılmaz ÇOLAK

Doğum Tarihi ve Yeri: 10.06.1990 / İskenderun

Öğrenim Durumu: Yüksek Lisans

Derece	Okul	Yıl
İlk/Orta	Sarıkamış 29 Eylül İlköğretim Okulu	1997-1999
	Nimetullah Mahruki İlköğretim Okulu	1999-2004
Lise	Adana Anadolu Lisesi	2004-2008
Lisans/Yüksek lisans	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi	2008-2015

Görev Ünvanı	Görev Yeri	Yıl
Hekim	İskenderun Devlet Hastanesi	2015-2016
Araştırma Görevlisi	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D.	2016-Halen

Yayınlar:

A. Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler

1. Kır, S., Bahçeci, B. K., Ayrancı, E., Balkoca, M., Çolak, Ö. Y., Ayrancı, E., & Dilek, M. Age is not a risk factor in survival of severely ill patients with co-morbidities in a medical intensive care unit. Irish Journal of Medical Science (1971-). 2020:1-8.

B. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler

1. Kır, S., Çolak, Ö. Y. Hematolojik maligniteli hastaların yoğun bakım serüveni. 5. Karadeniz Hematoloji Kongresi. Samsun. 2019:42-43.

C. Ulusal bilimsel toplantılarda bildiri kitabında basılan bildiriler

1. Yağcı, N., Soylu H., Çolak, Ö.Y., Akcan, S., Durmuş, B., Durmuş, E.T., & Çolak, R. SGLT-2 başlanacak hastalarda dikkat edilmesi gereken az bilinen özellikler. 2. Aydın Multidisipliner Endokrin Günleri. İzmir. 2019:55.
2. Çolak, Ö. Y., Kır, S., Kelkitli, E., Turgut, M. Olgu sunumu: Ciddi hiperkalsemi ile kendini gösteren ektranodal non-hodgkin lenfoma. 5. Hematolojik Onkoloji Kongresi. K.K.T.C. 2018:16.

BEYAN

“Akut myeloid lösemi olgularının retrospektif incelenmesi” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Özkul Yılmaz ÇOLAK

ÖZET

Amaç: Bu çalışmadaki amacımız merkezimizde AML tanısı ile takip edilen hastaların demografik, klinik, laboratuvar, genetik ve patolojik özelliklerini retrospektif olarak ortaya koymak; bunların hastaların tedavi yanıtlarına, prognoza, genel ve hastalıksız sağkalım oranlarına katkısını değerlendirerek literatüre orta Karadeniz verileri ile katkıda bulunmaktır.

Hastalar ve Yöntem: Merkezimizde Ocak 2008-Mart 2019 tarihleri arasında AML tanısı ile takip edilen 121 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Hastaların verileri retrospektif olarak hasta yönetim bilgi sisteminden elde edilmiştir.

Bulgular: 121 hastanın %57,9'u erkek, %42,1'i kadındı. Yaş ortalaması 57,7'ydi. %46,8 hasta 60 yaş üzerindeydi. Hastaların %18,2'si sekonder AML grubundaydı. Kemik iliği retikülin fibrozisi %53,1 hastada vardı. İndüksiyon ile %57 hastada remisyon sağlandı. Birinci indüksiyon ile remisyon CD33 eksprese edenlerde, genel tedavi ile remisyon CD14 eksprese etmeyenlerde daha fazla görüldü. BCL-ABL %1,7, ETO-AML %5,5, FLT-3 %12,3, NPM1 %21,7 oranında saptandı. Hastaların %38'inde sepsis, %14,9'unda invaziv mantar enfeksiyonu görüldü. Remisyona giren hastaların %18,8'inde nüks görüldü. Ortalama remisyon süresi 6 aydı. Takip süresince mortalite %47,9 oranında görüldü, en sık sebep %39,7 ile sepsisti. Ortanca DFS 11,2 ay ve OS 11,3 ay saptandı. Kemik iliği fibrozisi olmayan hastalarda daha uzun OS saptandı. Nüks üzerine etkili faktörler: indüksiyon yanıtı, sepsis, NPM1, lökositoz, trombositopeni, B₂mikroglobulin ve LDH; OS üzerine etkili faktörler: FAB grubu, birinci indüksiyon yanıtı, sepsis, lökositoz, trombositopeni, CRP ve albümin olarak tespit edildi. Yaş hem indüksiyon yanıtı hem de DFS ve OS üzerine etkili faktör olarak saptandı.

Tartışma ve Sonuç: AML nadir bir kanser türü olmasına karşın artan insidans oranı, yüksek mortalite ve kısa yaşam süresi nedeniyle önemli bir hastalıktır.

Çalışmamızdaki veriler literatür ile benzer olarak değerlendirildi. Genel sağkalım süresinin bölgesel olarak ciddi farklılıklara sahip olduğu literatürde kanıtlamıştır. Bu durum AML hastalığında bölgesel çalışmaların önemini ortaya çıkarmaktadır. Bu

nedenle çalışmamız retrospektif çalışmaların kısıtlılıklara rağmen AML'yi anlamak ve gelecekteki çalışmalara yol göstermek için temel bir hazine sunmaktadır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Akut myeloid lösemi, tam remisyon, sitogenetik, prognostik faktörler, genel sağkalım



ABSTRACT

Aim: Our aim in this study is to retrospectively reveal the demographic, clinical, laboratory, genetic and pathological characteristics of patients followed up with a diagnosis of AML in our center; to contribute to the literature with middle Black Sea data by evaluating their contribution to treatment responses, prognosis, and overall and disease-free survival rates.

Patients and Methods: 121 patients who were followed up with the diagnosis of AML between January 2008 and March 2019 in our center were included in our study. The data of the patients were obtained retrospectively from the patient management information system.

Results: 57.9% of 121 patients were male and 42.1% were female. The average age was 57.7. 46.8% of the patients were over 60 years old. 18.2% of the patients were in the secondary AML group. Bone marrow reticulin fibrosis was present in 53.1% of the patients. Remission was achieved in 57% of patients with induction. Remission with first induction was more common in patients expressing CD33. As a result of general treatment, remission was more common in patients who did not express CD14. In molecular cytogenetic studies, BCL-ABL was found to be 1.7%, ETO-AML 5.5%, FLT-3 12.3%, and NPM1 21.7%. Sepsis was observed in 38% of the patients, and invasive fungal infection was observed in 14.9%. Relapse was observed in 18.8% of the patients in remission. The average remission period was 6 months. Mortality was seen at a rate of 47.9% during the follow-up period, the most common cause was sepsis with 39.7%. The median DFS was 11.2 months and OS 11.3 months. Longer OS was found in patients without bone marrow fibrosis. Factors affecting relapse: induction response, sepsis, NPM1, leukocytosis, thrombocytopenia, B2microglobulin and LDH; Factors affecting OS: FAB group, first induction response, sepsis, leukocytosis, platelets, CRP and albumin were determined. Age was found to be an effective factor on both induction response and DFS and OS.

Discussion and Conclusion: Although AML is a rare type of cancer, it is an important disease due to its increasing incidence rate, high mortality and short life

time. The data in our study were evaluated as similar to the literature. It has been proven in the literature that overall survival time has serious regional differences. This situation reveals the importance of regional studies in AML disease. Therefore, our study provides a basic treasure to understand AML and guide future studies despite the limitations of retrospective studies.

KEY WORDS: Acute myeloid leukemia, complete remission, cytogenetics, prognostic factors, overall survival



İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZGEÇMİŞ.....	ii
BEYAN.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGE VE KISALTMALAR.....	xiv
TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Akut Myeloid Lösemi Tanımı	3
2.2. Epidemiyoloji.....	3
2.3. Etiyoloji	4
2.3.1. Genetik eğilim.....	4
2.3.2. Çevresel maruziyet.....	4
2.3.3. Enfeksiyöz etkenler.....	5
2.3.4. Önceki tedaviler	5
2.3.5. Önceki kemik iliği bozuklukları.....	5
2.4. Patobiyoloji	6
2.5. Tanı.....	7
2.5.1. Morfoloji	7
2.5.2. İmmün fenotiplendirme.....	8
2.5.3. Sitogenetik ve moleküler sitogenetik	9

2.6. Ayırıcı Tanı	13
2.7. Sınıflama	14
2.7.1. Fransız-Amerikan-İngiliz (FAB) sınıflandırma sistemi.....	14
2.7.2. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırma sistemi.....	14
2.8. Prognostik Faktörler.....	21
2.9. Klinik Bulgular.....	24
2.10. Laboratuvar Bulguları.....	25
2.11. Görüntüleme Bulguları.....	26
2.12. Tedavi.....	26
2.12.1. Tedaviye hazırlık.....	29
2.12.2. Tedavi sırasında ve sonrasında monitörizasyon.....	30
2.12.3. İndüksiyon tedavisi	31
2.12.4. Konsolidasyon tedavisi	37
2.12.5. İdame tedavisi	38
2.12.6. Relaps ve refrakter AML tedavisi.....	39
2.12.7. Hematopoietik hücre transplantasyonu (HCT)	40
2.12.8. Akut promiyelositik lösemi tedavisi	42
2.12.9. Diğer tedaviler.....	44
2.12.10.Hedefe yönelik tedaviler	44
2.13. Komplikasyonlar	46
3. BİREYLER VE YÖNTEM	49
3.1. Bireyler.....	49
3.2. Klinik, Radyolojik, Laboratuvar ve Sitogenetik Değerlendirmeleri... 49	
3.3. İstatistiksel Değerlendirme.....	54
4. BULGULAR	56

4.1. Epidemiyolojik ve Demografik Veriler	56
4.1.1. Cinsiyet ve yaş	56
4.1.2. Hastalara ait özellikler.....	56
4.2. Kemik İliği Bulguları	57
4.2.1. Tanı anında kemik iliği blast oranı.....	57
4.2.2. Kemik iliği morfolojik değerlendirmesi.....	57
4.2.3. Kemik iliği sitogenetik ve moleküler genetik incelemesi	63
4.3. Laboratuvar İncelemeleri.....	65
4.3.1. Tam kan sayımı değerlendirmesi	65
4.3.2. Biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi	67
4.3.3. Viral hepatit serolojisinin değerlendirilmesi	68
4.4. Risk Sınıflaması.....	69
4.5. Tedavinin Değerlendirilmesi	70
4.5.1. Uygulanan kemoterapi protokolleri	70
4.5.2. Kemik iliği transplantasyonu	72
4.6. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi	72
4.6.1. Birinci indüksiyon tedavisine tanıt değerlendirilmesi.....	72
4.6.2. Tam remisyona ulaşma zamanı	73
4.6.3. İndüksiyon tedavi yanıtına etki eden faktörlerin değerlendirilmesi.....	74
4.6.4. Genel tedavi tanıtının değerlendirilmesi	77
4.6.5. Hastaların son klinik durumları.....	79
4.7. AML ve Tedavi İlişkili Komplikasyonlar	80
4.7.1. Kanama	80
4.7.2. Sepsis.....	81
4.7.3. İnvaziv mantar enfeksiyonu	81

4.7.4. Sitarabin toksisitesi	81
4.7.5. ATRA sendromu	82
4.7.6. SSS tutulumu.....	82
4.8. Nüks Olgular.....	82
4.8.1. Nüks zamanı.....	83
4.8.2. Nüks tedavisi ve kurtarma tedavisi yanıtı	83
4.8.3. Nükse etki eden faktörler	84
4.9. Hedefe Yönelik Tedaviler	87
4.10. Mortalite.....	88
4.10.1. Mortalite nedenleri	90
4.11. Sağkalım Analizleri.....	90
4.11.1. Hastalıksız sağkalım.....	90
4.11.2. Genel sağkalım.....	94
5. TARTIŞMA	102
5.1. Epidemiyolojik ve Demografik Özellikler	102
5.1.1. Yaş.....	102
5.1.2. Cinsiyet	102
5.1.3. Sekonder AML.....	102
5.2. Kemik İliği Bulguları	103
5.2.1. Kemik iliği blast oranı.....	103
5.2.2. FAB sınıflaması	104
5.2.3. İmmünofenotipik özellikler.....	104
5.2.4. Kemik iliği retikülin fibrozis değerlendirmesi.....	105
5.2.5. Sitogenetik ve moleküler genetik özellikler.....	107
5.3. Laboratuvar değerlendirmeleri	110

5.3.1. Tam kan sayımı	110
5.3.2. Biyokimyasal parametreler	111
5.3.3. Viral Hepatit Serolojisi	114
5.4. Risk Sınıflaması.....	115
5.5. Verilen Tedavilerin ve Tedavi Yanıtlarının Değerlendirilmesi	116
5.5.1. İndüksiyon tedavisi	116
5.5.2. Tam remisyona girme zamanı	118
5.5.3. Lökoforez uygulaması.....	118
5.5.4. Genel tedavi yanıtı değerlendirmesi.....	119
5.6. Komplikasyonlar	119
5.6.1. Kanama	119
5.6.2. Sepsis.....	120
5.6.3. İnvaziv mantar enfeksiyonu	121
5.6.4. Sitarabin toksisitesi	122
5.6.5. ATRA sendromu	122
5.6.6. SSS tutulumu.....	122
5.7. Nüks Olgular.....	123
5.7.1. Nüks zamanı.....	123
5.7.2. Nükse etki eden faktörler	124
5.7.3. Kurtarma tedavisi	124
5.8. Hedefe Yönelik Tedaviler	124
5.9. Mortalite.....	125
5.10. Sağkalım.....	126
5.10.1. Hastalıksız sağkalım.....	126
5.10.2. Genel sağkalım.....	127

6. SONUÇLAR	130
7. KAYNAKLAR.....	136
8. EKLER.....	156



SİMGE VE KISALTMALAR

2+5	İdarubisin, sitarabin
3+7	İdarubisin, sitarabin
AML	Akut myeloid lösemi
APL	Akut promiyelositik lösemi
ATO	Arsenik trioksit
ATRA	All trans retionik asit
CD	Farklılaşma kümesi (cluster of differentiation)
CR	Tam yanıt
CR _i	Eksik hematolojik iyileşme ile tam yanıt
CRP	C reaktif protein
DFS	Hastalıksız sağkalım
DM	Diyabetes Mellitus
ELN	Avrupa lösemi topluluğu
EMA	Mitoksantron, sitarabin, etopozid
FAB	Fransız-Amerikan-İngiliz
FISH	Floresan in-situ hibridizasyon
FLAG	Fludarabin, sitarabin, G-CSF
FLT-3	FMS benzeri tirozin kinaz 3
G-CSF	Granülosit koloni uyarıcı faktör
GO	Gemtuzumab ozagomisin
HBV	Hepatit B virüsü
HCT	Hematopoietik kök hücre nakli
HiDAC	Yüksek doz sitarabin
HLA	İnsan lökosit antijeni
IDH	İzositrat dehidrojenaz
İV	İntravenöz
KT	Kemoterapi
LDAC	Düşük doz sitarabin
LDH	Laktat dehidrojenaz
MCV	Ortalama eritrosit hacmi

MDS	Miyelodisplastik sendrom
MRD	Minimal rezidüel hastalık
NCI	Ulusal kanser enstitüsü
NPM-1	Nükleofosmin 1
OS	Genel sağkalım
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PH	Philadelphia
PT	Protrombin zamanı
PTT	Parsiyel tromboplastin zamanı
SC	Subkutan
SSS	Santral sinir sistemi
TKİ	Tirozin kinaz inhibitörü
VTE	Venöz tromboemboli
WBC	Beyaz kan hücresi
WHO	Dünya sağlık örgütü

TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablolar Dizini

Sayfa

Tablo 1. Morfolojik özelliklere göre sık saptanan yüzey belirteçleri	9
Tablo 2. AML’de sık görülen tekrarlayan mutasyonlar	13
Tablo 3. AML’de FAB sınıflaması	14
Tablo 4. WHO AML ve ilişkili neoplazmlar sınıflaması – 2016 revizyonu.....	16
Tablo 5. ELN AML risk sınıflaması – 2017 revizyonu	23
Tablo 6. ELN AML risk sınıflaması prognostik değeri	23
Tablo 7. Akut promiyelositik lösemi risk sınıflaması.....	24
Tablo 8. AML’de tedaviye yanıt kriterleri	28
Tablo 9. AML’de indüksiyon rejimleri.....	32
Tablo 10. 60 yaş üzeri AML hastalarında kullanılan indüksiyon rejimleri	35
Tablo 11. AML’de sık kullanılan kurtarma rejimleri.....	40
Tablo 12. APL indüksiyon ve konsolidasyon tedavisi.....	43
Tablo 13. APL idame tedavisi.....	44
Tablo 14. AML’de hedefe yönelik tedaviler.....	45
Tablo 15. Anemi, lökopeni, nötropeni, trombositopeni sınıflaması	49
Tablo 16. Hepatit B serolojisinin yorumlanması	50
Tablo 17. Kliniğimizde uygulanan kemoterapi protokolleri.....	52
Tablo 18. İndüksiyon tedavisine yanıtın değerlendirilmesi	53
Tablo 19. Sekonder AML tanılı hastaların özellikleri	57
Tablo 20. Tanı anında kemik iliği blast oranları	57
Tablo 21. Hastaların FAB sınıflaması.....	58

Tablo 22. Yüzey antijenlerinin ifade edilme sıklığı.....	59
Tablo 23. Yüzey antijenlerinin FAB sınıflamasına göre ifade edilme sıklığı.....	60
Tablo 24. Yüzey antijenlerinin ifade edilmesinin istatistiksel anlamlılığının FAB sınıflamasına göre değerlendirilmesi	61
Tablo 25. Kemik iliği retikülin fibrozis derecesi değerlendirilmesi	62
Tablo 26. Kemik iliği retikülin fibrozis varlığı ile hasta özelliklerinin değerlendirilmesi.....	62
Tablo 27. Kemik iliği retikülin fibrozis derecesi ile FAB grubu karşılaştırması.....	63
Tablo 28. Hastaların moleküler genetik sonuçlarının değerlendirilmesi	63
Tablo 29. Hastaların FISH sonuçlarının değerlendirilmesi.....	64
Tablo 30. Hastaların karyotip sonuçlarının değerlendirilmesi	65
Tablo 31. Tanı anındaki tam kan sayımı değerlendirmesi	65
Tablo 32. Tanı anındaki tam kan sayımı bozukluklarının değerlendirilmesi.....	66
Tablo 33. Tanı sitopenilerin değerlendirilmesi	66
Tablo 34. Tanı anındaki biyokimyasal incelemelerin değerlendirilmesi	67
Tablo 35. Tanı anındaki biyokimyasal bozuklukların değerlendirilmesi.....	68
Tablo 36. Hastaların HBV seroloji testlerinin yorumlanması.....	68
Tablo 37. Hastalarda HBV profilaksisi/tedavisi için kullanılan antiviral ilaçlar	69
Tablo 38. APL dışı hastalar için ELN 2017 risk sınıflaması	69
Tablo 39. APL hastaları için GIMEMA ve PATHERMA risk sınıflaması	70
Tablo 40. WBC>100bin/ μ l olan hastalarda lökorezin mortaliteye etkisi	72
Tablo 41. WBC>100bin/ μ l olan hastalarda lökorezin nüks üzerine etkisi.....	72
Tablo 42. APL dışı hastalara 1.indüksiyon tedavisinde verilen tedaviler ve yanıtları	73
Tablo 43. APL hastalarına 1. indüksiyon tedavisinde verilen tedaviler ve yanıtları .	73
Tablo 44. Hastaların remisyona girme zamanlarının değerlendirilmesi	74

Tablo 45. İndüksiyon tedavi yanıtına etki eden faktörlerin değerlendirilmesi	76
Tablo 46. CD33 ifade eden hastaların indüksiyon tedavi yanıtı değerlendirmesi	77
Tablo 47. Genel tedavi yanıtına etki eden faktörlerin değerlendirilmesi.....	78
Tablo 48. CD14 ifade eden hastaların genel tedavi yanıtı değerlendirmesi	79
Tablo 49. Hastaların son klinik durumları	80
Tablo 50. Birinci kurtarma tedavisinde verilen tedaviler ve tedavi yanıtları.....	84
Tablo 51. Nükse etki eden faktörler	85
Tablo 52. İndüksiyon tedavisi – nüks arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	86
Tablo 53. Konsolidasyon tedavisi – nüks arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	86
Tablo 54. Konsolidasyon sayısı ile nüks arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	87
Tablo 55. Hedefe yönelik ilaç alan hastaların değerlendirilmesi	87
Tablo 56. Mortalite zamanının değerlendirilmesi	88
Tablo 57. Verilen tedaviler ile mortalite arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	89
Tablo 58. Nüks ve mortalite arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	89
Tablo 59. Hastaların mortalite nedenleri.....	90
Tablo 60. Yaş grubuna göre genel sağkalım oranları	96
Tablo 61. İndüksiyon tedavisinin genel sağkalım üzerine etkisi	99
Tablo 62. Genel sağkalıma etki eden faktörler	101

Şekiller Dizini

Sayfa

Şekil 1. Hastalıksız sağkalım eğrisi	91
Şekil 2. Yaşa göre hastalıksız sağkalım eğrisi	92
Şekil 3. Cinsiyete göre hastalıksız sağkalım eğrisi	93
Şekil 4. Risk grubuna göre hastalıksız sağkalım eğrisi.....	94
Şekil 5. Genel sağkalım eğrisi.....	95
Şekil 6. Cinsiyete göre genel sağkalım eğrisi	96
Şekil 7. Yaşa göre genel sağkalım eğrisi	97
Şekil 8. Risk grubuna göre genel sağkalım eğrisi	98
Şekil 9. İndüksiyon tedavi yanıtına göre genel sağkalım eğrisi.....	100

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kan hücreleri kemik iliğinde hematopoez adı verilen süreçle olur. Normalde hücre sayıları oldukça kısıtlı sayılarda tutulurken talep üzerine büyük ölçüde yükseltilebilirler. Normal hematopoez olgun periferik kan hücreleri haline gelen öncü hematopoietik kök hücrelerin sıkıca düzenlenmiş çoğalmasını ve farklılaşmasını gerektirir. Akut myeloid lösemi (AML), malign hematopoietik öncül hücrelerin klonal çoğalmasından kaynaklanır. Etkilenen hücre, normal olarak çoğalmak ve farklılaşmak yerine farklılaşamayan ancak kontrolsüz bir şekilde çoğalmaya devam eden bir davranışta bulunur. Sonuç olarak AML'deki olgunlaşmamış miyeloid hücreler (blast) kemik iliğinde hızla birikir ve normal kan hücrelerinin üretimi azalır. Normal kemik iliği fonksiyonunun kaybı lösemnin yaygın ve ölümcül seyreden klinik komplikasyonlarına yol açar: anemi, enfeksiyon ve kanama. AML yoğun kemoterapi veya hedefe yönelik tedavilerle birlikte destekleyici bakım ile tedavi edilmezse hızla ölümcül seyreder. Çoğu hasta tanıdan birkaç hafta ila ay sonra ölür. Bununla birlikte, uygun tedavi ile akut lösemnin doğal seyri önemli ölçüde değiştirilebilir ve birçok hasta tedavi edilebilir (1).

2019 Yılı Amerika kanser istatistiklerine göre AML tüm kanserler içinde %1,2 oranında görülmektedir (2). 2012-2016 yılları Amerikan Kanser Enstitüsü verilerine göre AML'ye bağlı ölüm sayısı yılda 2,8/100.000 kişi olarak görülmektedir. 2009-2015 yılları arasındaki veriler incelendiğinde ise 5 yıllık sağ kalım %25 olarak görülmüştür(3). AML'nin istatistiksel olarak nadir bir kanser türü olmasına karşın hayatı tehdit edici komplikasyonları ve tedavisinin karmaşık oluşu nedeniyle tam olarak anlaşılması elzemdir. Son yıllarda önemli derecede artış gösteren bilimsel yayınlar akut myeloid lösemiye daha iyi tanımamıza ve bu sayede yeni yaklaşımlar geliştirilmesine katkıda bulunmuştur. Son zamanlarda kullanılmaya başlanılan gemtuzumab ve midostaurin gibi FLT-3 inhibitörleri AML'nin hedefe yönelik tedavisinde yeni umutlar olarak karşımıza çıkmaktadır (4, 5). Bu konuda yeni yayın ve araştırmaların artarak yapılmaya devam edilmesi fazlaca soru işaretinin bulunduğu AML tanı-tedavisi için çok önemlidir.

AML'nin klasik ve hedefe yönelik tedavisi konusunda ülkemizde yapılan retrospektif yayın sayısı ve yayınların hasta sayısı kısıtlıdır (6-11). Bilinmeyenleri

çok olan AML tedavisinde ülkemiz verilerinin oluşması için daha çok yayına ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde 2016-2019 yılları arasında AML tanısı konulan hastaların retrospektif olarak hasta yönetim bilgi sistemi üzerinden taranması planlandı. Hastaların ilk başvuru laboratuvar değerleri, verilen tedaviler, tedavi yanıtları, genetik özellikler, hedefe yönelik yeni tedavilerin sonuçları ile etkinliğinin değerlendirilmesi, prognoz üzerine etkili faktörlerin incelenmesi ve elde edilen sonuçların literatür verileri ile karşılaştırılması planlandı. Literatür verilerine Karadeniz bölgesinin en büyük ve kapsamlı üçüncü düzey hastanesi verileri ile katkıda bulunulması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Myeloid Lösemi Tanımı

Lösemi, hücre tipi ve büyüme hızına bağlı olarak dört ana gruba ayrılan kemik iliği ve kan kanseridir: akut lenfositik lösemi (ALL), akut miyeloid lösemi (AML), kronik miyeloid lösemi (KML) ve kronik lenfositik lösemi (KLL). Akut Myeloid Lösemi erişkinlerde en sık karşılaşılan lösemi türü olarak görülmektedir.

Akut myeloid lösemi (AML) terimi granülositler, monositler, eritrositler ve megakaryositlerin öncü hücreleri dahil olmak üzere myeloid kök hücreleri içeren lösemileri tanımlar. AML myeloid serinin hematopoietik kök veya progenitör hücrelerin farklılaşma bozukluğu ve aşırı çoğalması ile seyreden klonal hematopoietik kök hücre bozukluğudur. Kemik iliği ve nadiren de çevre dokularda olgunlaşmamış ve farklılaşmamış myeloid progenitör hücrelerin (blast) birikimi ile nötropeni, trombositopeni ve anemi gibi hayatı tehdit edici komplikasyonlar oluşur (12).

2.2. Epidemiyoloji

American Cancer Society verilerine göre 2020 yılında tahminen 60.530 yeni lösemi vakası görülmesi ve bunların 19.940'ının AML olması beklenmektedir. 2020 yılında tahmin edilen yeni kanser tanılarının %1,1 oranında AML olması ve kanser ölümlerinin %1,84'ünün AML'ye bağlı olarak görülmesi beklenmektedir (3).

2007-2016 arasında AML insidans oranı yıllık %2 oranında artmıştır. Bu artışın aksine ölüm oranı stabil kalmıştır. Tedavideki ilerlemeler çoğu lösemi türü için sağ kalımda büyük iyileşmelere neden olmuştur (3). Yaşa göre uyarlanmış 2012-2016 yılları National Cancer Institute verilerine göre yeni tanı konulan AML hastası sayısı yılda 4,3/100.000 kişi olarak görülmektedir. AML'ye bağlı ölüm sayısı ise yılda 2,8/100.000 kişi olarak görülmektedir (13).

AML genellikle yaşlı popülasyonun bir hastalığıdır ve 45 yaşından önce sık görülmez. AML tanısı alan hastaların %60'ı 65 yaş ve üzerindedir. AML tanısı konduğunda hastaların ortalama yaşı 68'dir. Mortalite yaş ile beraber artar. Ölümlerin %72'si 65 yaş ve üzerinde görülür. AML hastalığında ortalama ölüm yaşı 72'dir. Tüm yaş gruplarında 5 yıllık sağ kalım %25'tir (13).

AML erkekler arasında kadınlardan biraz daha yaygın görülür, ancak her iki cinsiyette ortalama yaşam boyu AML tanısı alma riski yaklaşık %0,5'dir (14).

AML insidansı ve mortalitesi ırklara göre ufak değişiklikler göstermektedir. Yılda 5,4/100.000 kişi ile latin olmayan beyaz ırkta diğer etnik gruplara göre daha sık görülmektedir. Mortalite yılda 3.7/100.000 kişi ile latin olmayan beyaz ırkta diğer etnik gruplara göre daha fazladır (13).

2.3. Etiyoloji

AML birçok çevresel ya da genetik faktöre bağlı gelişebilmektedir. Ancak çoğu hastada bir etiyoloji saptanamamıştır.

2.3.1. Genetik eğilim

Fanconi anemisi, Bloom sendromu, ataksi-telanjektazi ve nörofibromatozis gibi birçok otozomal dominant geçişli hastalıkta kromozomal instabilite AML'ye yol açabilir. Ek olarak, infantil X'e bağlı agammaglobulinemi ve Down sendromu da dahil olmak üzere konjenital immün yetmezlik bozuklukları artmış AML insidansı ile ilişkilendirilmiştir(15).

Bazı germline mutasyonları AML gelişimine yatkınlık ile ilişkilidir. AML geliştirme riski ile ilişkili germline mutasyonları arasında CEBPA, DDX41, RUNX1, ANKRD26, ETV6 ve GATA2 bulunur(16). TP53'teki (Li-Fraumeni sendromu) germ hattı mutasyonları da artmış AML insidansı ile ilişkilidir(1).

2.3.2. Çevresel maruziyet

İyonize radyasyon maruziyeti AML gelişim ihtimalini artırmaktadır. Japonya'da atom bombası patlamasından kurtulan kişilerde maruziyetten 5-7 yıl sonra AML insidansı arttığı görülmüştür. Radyasyona maruz kalınan yaş, maruz kalınan süre ve radyasyon dozu AML gelişimi için risk faktörleridir. Ek olarak terapötik ya da mesleki radyasyon maruziyeti de AML gelişimi ile ilişkili bulunmuştur(17).

Bazı maddelere terapötik ya da mesleki maruziyet sonrasında artmış AML insidansı bilinmektedir. Benzen en çok kullanılan ve en iyi dökümente edilmiş potansiyel malign ajandır. Organik çözücülere, etilen oksitlere ve herbisitlere maruz

kalan kişiler de artmış risk altındadır. Ayrıca 20 paket/yıl üzerindeki tütün ürünü maruziyetinin de AML geliştirme riskinin artmasıyla ilişkili olduğu bilinmektedir (12).

2.3.3. Enfeksiyöz etkenler

Bazı çalışmalar lösemi tanısı ile mevsim arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Bu birlikteliği inceleyen bir çalışmada, 65 yaşından büyük hastalar ve erkekler için Aralık ve Ocak aylarını en fazla yeni tanı alan iki ay olarak bulmuştur. Bunlar gibi çalışmalar, enfeksiyöz ajanların AML etiyolojisindeki rolü hakkında dikkati çekmektedir(18).

2.3.4. Önceki tedaviler

Melphalan, busulfan, sisplatin, siklofosfamid gibi akilleyici ajanlar ile tedavi edilen hastalarda tedaviden 5 ile 7 yıl sonra AML gelişebilmektedir. Bu durum 5. ve 7. kromozomda gözlenen sitogenetik değişiklikler ile ilişkilidir.

Etopozid, doksorubisin gibi topoizomera II inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda ise tedaviden 1 ile 3 yıl sonra AML gelişebilmektedir. Bu durum 11q23 bölgesinin (MLL geni) yer aldığı yeniden düzenlemelerle ilişkilidir(12).

Önceki tedavilere bağlı gelişen sekonder AML tedaviye daha az yanıt verir ve mortalitesi daha yüksektir(1).

2.3.5. Önceki kemik iliği bozuklukları

Sekonder AML, aplastik anemi ve ciddi konjenital nötrojeni gibi çeşitli hematolojik bozuklukları olan hastalarda gelişebilir. En az 3 ay boyunca mevcut olan miyelodisplastik ve miyeloproliferatif sendromlar da AML'ye ilerleyebilir(15).

Bir çalışmada AML hastalarının %20'sinin daha önceden bir hematolojik malignitesi olduğu gösterilmiştir. Bu hastaların %12'sinde miyelodisplastik sendrom (MDS) ve %8'inde miyeloproliferatif hastalık (polistemia vera, idiopatik miyelofibroz ya da esansiyel trombositoz) olduğu görülmüştür. MDS tanısından AML dönüşümüne kadar geçen ortalama süre yaklaşık 18 aydır. Miyeloproliferatif hastalıktan evrim süresi ise 43 aydır. MDS ya da miyeloproliferatif hastalıktan

gelişen AML, kemoterapiye de novo AML'den daha az yanıt verir ve genellikle olumsuz prognostik faktör olarak kabul edilir(19).

2.4. Patobiyoloji

AML klonal bir bozukluktur ve tüm lösemik hücreler tek bir hücreden köken alır. Akut lösemnin klonal doğası hem kendini yenileme hem de proliferasyon yapabilen lösemik kök hücrelerin olduğunu düşündürmektedir. Bu malign hücreler bölünür ve çoğalırlar, ancak fonksiyonel hücrelere (nötrofiller, lenfositler ve diğerleri) ayrılmazlar. Lösemik klonun sürekli büyümesi ile kemik iliğinin normal kan hücreleri üretememesine neden olur ancak bunun mekanizması tam anlaşılamamıştır (19).

Hastalar doğrudan anormal olgunlaşmamış blastların birikmesinden veya dolaylı olarak kemik iliği ve kandaki fonksiyonel hematopoietik hücrelerin azalmasından kaynaklanan komplikasyonlar yaşarlar. Kemik iliğinin lösemik tutulumu sıklıkla pansitopeni gelişmesine neden olur. Hastalara tipik olarak eritrosit ve trombosit transfüzyonu gerekir. Hastalar nötropeni nedeniyle hayatı tehdit eden enfeksiyon riski altındadır. AML hastalarının çoğu enfeksiyondan veya daha az sıklıkla kanamadan ölür(16).

Morfolojik olarak benzer akut lösemili hastalar çok farklı klinik sonuçlar yaşayabilir. AML hastaları arasında sitogenetik ve mutasyon profillerinde belirgin heterojenlik gösteren karyotipleme veya genetik sekanslama çalışmaları ile bu giderek daha fazla anlaşılmaktadır. AML'deki mutasyon/hücre sayısı, diğer kanserlere (melanom ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri hücre başına birkaç yüz mutasyona sahip olabilir.) kıyasla ortalama 13 mutasyon ile nispeten az olmasına rağmen, AML tanılı hastalar arasında tanımlanan mutasyonlarda büyük bir heterojenite vardır (16).

FLT-3-ITD gibi bazı mutasyonlar nüksetme sırasında kaybolabilir veya edinilebilir. NPM1, PML-RARA ve CBF yeniden düzenlemeleri gibi bazı mutasyonlar ise tanı sırasında bulunur ve stabil kalır. Bu durum AML'de farklı klonal popülasyonların birlikte var olabileceğini gösterir. Seri olarak elde edilen örneklerin sekanslanması, kemik iliğinde baskın hale gelen ilk popülasyonu temsil eden bir kurucu klondan başlayarak AML'de klonal bir hiyerarşi olduğunu ortaya

çıkarmıştır. Kurucu klon, kurucu klon mutasyonlarını koruyan fakat büyüme avantajı sağlayan ek mutasyonlar elde eden alt klonları doğurur. Sitotoksik kemoterapi ve daha sonra nüksetme sonrası morfolojik remisyona giren AML olgularının analizi, nüksetmedeki baskın klonun kurucu klon mutasyonlarını koruduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu gözlemler, kurucu klonu ortadan kaldırmaya yönelik tedavilerin, alt klonları hedefleyen terapilerden daha etkili olabileceği hipotezini arttırmaktadır (20).

Yetişkinlerde çoğu AML vakası ilerleyen yaşla biriken sınırlı sayıda mutasyonun zemininde ortaya çıkar. Daha önce belirtildiği gibi germline mutasyon yatkınlığı veya ilaca maruz kalma gibi açık bir nedeni olan vakalar nadirdir. Kanser Genom Atlası ve diğer veri tabanları 70 yaşın üzerindeki sağlıklı bireylerin %5 ile %6'sının klonal genişleme ile ilişkili potansiyel olarak premalign mutasyonlara sahip kan hücrelerine sahip olduğunu göstermiştir. Bu genişletilmiş klonları AML'ye dönüştüren çeşitli son hasarlar var gibi görünmektedir. Bununla birlikte, tüm bu genetik sapmaların lösemik dönüşüme nasıl katkıda bulunduğu tam olarak anlaşılamamıştır (16).

2.5. Tanı

Akut lösemiden klinik olarak şüphelenildiğinde, morfolojik değerlendirme (kemik iliği yayması) ve akış sitometri analizleri gereklidir. Bunlara ek olarak tanıya yardımcı olmak, prognozu değerlendirmek ve en iyi tedavi yaklaşımını belirlemek için sitogenetik ve genetik testler zorunludur. Bununla birlikte klinik özellikler de önemini korumaktadır.

2.5.1. Morfoloji

Kemik iliği aspirasyon yayması AML düşünülen olgularda değerlendirmenin rutin bir parçasıdır. Kemik iliği aspirasyon yayması Wright-Giemsa boyasıyla incelenir. AML'deki lösemik hücreler tipik olarak 12 ila 20 nm çapındadır. Ayrık nükleer kromatin, çoklu nükleoller ve genellikle azurofilik granüller içeren sitoplazma vardır. Wright-Giemsa boyası ile kırmızı boyanan ince, fusiform sitoplazmik inklüzyonlar olan Auer çubukları AML için neredeyse patognomoniktir ve hastaların %30 ile %50'sinde bulunur (1).

AML’de kemik iliği tipik olarak hiperselülerdir ve megakaryositler azalmıştır ya da yoktur. Ancak yaşlı hastalarda ya da tedavi ilişkili AML hastalarında kemik iliği hiposelüler ve bir ya da daha fazla hematopoietik seride displazi olabilir. Yaygın fibrozisli vakalar, önceki bir miyeloproliferatif neoplazmı veya akut megakaryositik lösemiye temsil edebilir (18).

AML tanısı histoloji, sitokimya veya akış sitometrisi ile en az %20 miyeloid blast saptanmasına dayanır. Ancak t(15;17), t(8;21), inv(16) veya t(16;16) varsa %20 blast sayısı eşiği gerekli değildir. Blast yüzdesi belirlenirken kemik iliği yaymalarında 500 çekirdekli hücre sayılmalıdır. Blast sayımına miyeloblastlar, monoblastlar ve megakaryoblastlar dahil edilir. Monositik veya miyelomonositik farklılaşma gösteren AML’de monoblastlar ve promonositler blast eşdeğerleri olarak sayılır (21).

Kemik iliği biyopsisi, hücresellik ve histotopografi ile hematopoietik hücrelerin oranı ve olgunlaşması hakkında tamamlayıcı bilgi sağlar. Kemik iliği biyopsisi yetişkinlerde genellikle iliak kanattan ya da sternumdan yapılır. Yağlı kemik iliği veya kemik iliğinde ileri derecede fibrozis olan vakalarda, blast sayısı sadece biyopsi örneğinde güvenilir bir şekilde değerlendirilebilir. Ayrıca immünohistokimya tarafından desteklenen histolojik değerlendirme, özellikle başka bir şekilde tanımlanmamış AML alt grubu (NOS) vakaları için sınıflandırmayı doğrulayabilir ve MDS ile AML arasındaki ayrımı kolaylaştırabilir.(22, 23).

2.5.2. İmmün fenotiplendirme

Multiparametre akış sitometrisi ile immünofenotipleme, yeni teşhis edilen akut lösemilerin myeloid-lenfoid seri ayrımını yapmak ve anormal immünofenotipleri tespit etmek için kullanılır. Ek olarak tedavi sonrasında minimal rezidü hastalık saptanmasında da kullanılabilir (1). İmmün fenotipleme çalışmaları genellikle çeşitli AML tiplerinin alt sınıflandırmalarında yardımcı olur. Morfolojik özelliklere göre sık saptanan yüzey belirteçleri **Tablo 1**’de gösterilmiştir (12).

Tablo 1. Morfolojik özelliklere göre sık saptanan yüzey belirteçleri

Fenotip	Yüzey belirteçleri
Prekürsör	CD34, CD38, CD117, CD133, HLA-DR
Granülositik	CD13, CD15, CD16, CD33, cMPO, CD65
Monositik	CD11c, CD14, CD64, CD4, CD11b, CD36
Megakaryositik	CD41(gp IIb/IIIa), CD61 (gp IIIa), CD42 (gp 1b)
Eritroit	CD235a (glikoforin A), CD36

2.5.3. Sitogenetik ve moleküler sitogenetik

Akut lösemi vakalarının %60'ında kromozom sayısı veya yapısında bir anormallik bulunur. Bu anormallikler basitçe tüm kromozomlarda kazanım veya kayıp olabilir. Ancak daha sıklıkla kromozomal translokasyonları, delesyonları veya inversiyonları olur. AML ve kromozomal anormallikleri olan hastalar tedavi gördüklerinde ve tam remisyona (CR) girdiklerinde kromozomal anormallikler kaybolur. Nüks meydana geldiğinde kromozomal anormallik sıklıkla tekrar ortaya çıkar. Birçok durumda bu anomaliler akut lösemi patobiyojisine dair ipuçları sağlamıştır. AML hastasının sitogenetik analizi, hastalık patogenezinde yer alan genetik olayların tanımlanmasında önemli bir öneme sahiptir ve AML hastalarının değerlendirilmesinin önemli bir parçasıdır (1).

AML sınıflandırmasında moleküler çalışmaların önemi Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) AML sınıflandırmasında açıkça tanımlanmaktadır (24). MDS ve akut lösemi alt tipleri spesifik sitogenetik bozukluklar ile tanımlanır. WHO sınıflandırması ile ilgisinin yanı sıra, AML'de sitogenetik için en önemli rol prognostik sınıflamadır (23). Ancak günümüzde AML'nin klinik tanısı, ülkemizde ve dünyada çoğu hastanede (özellikle immünofenotipleme, karyotipleme veya moleküler biyoloji analizi yapamayanlarda) hala FAB sınıflandırmasına göre yapılmaktadır (25).

Sitogenetik; kromozom analizi ve floresans in-situ hibridizasyon (FISH) tekniklerini kapsar. Geleneksel sitogenetik metafaz hücrelerinin boyanmasını içerir ve bu nedenle bölünen hücreler gerektirir. Kemik iliğindeki malign hücreler daha sık olduğu ve daha yüksek mitotik orana sahip olduğu için analiz için hücre kaynağı olarak periferik kan yerine kemik iliği aspirasyonu tercih edilir. Tipik olarak 20 metafaz incelenir. Kromozom analizi metafazların kromozom bantlanması ile yapılır. Malign olmayan hücreler genellikle normal bir karyotipe (46, XX veya 46, XY)

sahipken, lösemik karyotip edinilmiş sayısal veya yapısal kromozomal anormallikler gösterebilir. FISH, spesifik kromozomal lokuslara karşı yönlendirilmiş floresan problemlerin kullanımına dayanır. Sadece uygulanan spesifik prob tarafından hedeflenen anormallikler tespit edilir. Bu nedenle FISH bilinen bir spesifik anormalliğin kaybolması veya yeniden ortaya çıkmasının izlenmesi için çok yararlıdır. Kromozom analizi genom çapında, kapsamlı bir değerlendirmeyi mümkün kılarken, FISH hedeflenmiş ancak hızlı bir yaklaşım sağlar. Yakın zamanlarda, yüksek verimli sekanslama tekniklerinin ortaya çıkması, çok sayıda akut lösemi vakasının tüm genomu veya tüm ekzon sekanslamalarına izin vererek, hastalığın tüm mutasyonel manzarasının tek başına sitogenetik tarafından sağlanandan daha iyi anlaşılmasını sağlamaktadır. Sitogenetik ayrıca hastalık kinetiğinin izlenmesi, yanıt değerlendirmesi ve klonal evrimin karakterizasyonu için de önemlidir (19, 23).

Moleküler genetik hızla vazgeçilmez bir tanı aracına dönüşmüştür ve AML dahil çoğu kanserin moleküler tabiatını anlamamızda büyük ilerlemeler sağlamıştır. Sadece sınıflandırmanın değil, aynı zamanda prognoz belirleme ve rezidüel hastalık izlemenin de optimize edilmesine önemli katkıda bulunmuştur. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) seçilen DNA bölgelerini tekrarlanan DNA sentezi, denatürasyonu ve hibridizasyon döngüleri yoluyla çoğaltabilen bir yöntemdir. Daha yaygın translokasyonların birçoğunun standart PCR analizleri geliştirilmiştir (19, 23).

AML hastalarında belirli gen mutasyonlarının veya yeniden düzenlemelerin varlığı, AML'nin sınıflandırılmasına katkıda bulunur (**Tablo 4**) ve önemli prognostik bilgi sağlar. Bazı durumlarda ölçülebilir rezidüel hastalığın (MRD) saptanması için faydalı olabilir ve hedefe yönelik tedaviler için fırsatlar sağlayabilir. AML düşünülen hastada gen mutasyonları için tarama NPM1, CEBPA, RUNX1, FLT-3, TP53, IDH1, IDH2 ve ASXL1 mutasyonlarını içermelidir. Gen yeniden düzenlemeleri için tarama PML-RARA, CBFB-MYH11, RUNX1-RUNX1T1 ve BCR-ABL'yi içermelidir. Sitogenetik ve FISH taraması kromozom 5 ve 7'nin monozomileri ve delesyonlarını, trizomi 8, 11q23 yeniden düzenlemeleri, inv(16) veya t(16;16) ve t(8;21)'i içermelidir. Akut promiyelositik lösemiden (APL) şüphelenilen tüm durumlarda, tanıyı hızla belirlemek için t(15;17) için FISH, PML-RARA için ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yapılmalıdır (26).

2.5.3.1. Akut miyeloid lösemisinin moleküler genetiği

Gen sekanslama çalışmaları de novo AML vakalarının ondan fazla önemli gen mutasyonu içerdiğini göstermiştir. Bunların çoğu lösemogeneze katıldığı düşünülen DNA metilasyonu, tümör süpresörleri, transkripsiyon faktörü füzyonları, nükleofosmin, sinyal molekülleri, kromatin modifikasyonu, miyeloid transkripsiyon faktörleri, kohezini kompleksi ve spliceozom kompleksi olmak üzere dokuz gen kategorisine ayrılabilir (27). AML’de mutasyona uğrayan en yaygın genler FLT-3 (%28), NPM1 (%27), DNMT3A (%26), IDH1 veya IDH2 (%20), NRAS veya KRAS (%12), RUNX1 (%10), TET2 (%8), TP53 (%8), CEBPA (%6) ve WT1 (%6)’dir (28).

DNA metilasyonunu etkileyen gen mutasyonları AML hastalarında tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar, normalde susturulan genlerin ekspresyonuna veya normal olarak eksprese edilen genlerin susturulmasına neden olabilir (28). DNA metilasyonu, DNA içindeki sitozin veya adenin kalıntılarına bir metil grubunun eklenmesini içerir. Hipermetillenmiş genler genellikle eksprese edilmez. Bu süreç normal gelişim ve hücre farklılaşmasının önemli bir bileşenidir ve DNA metilasyonundaki değişiklikler AML’de görüldüğü gibi hücre farklılaşmasını bozabilir (29). AML ile ilişkili mutasyonlar, hem DNA metilasyonunda (örneğin DNMT’ler) hem de DNA demetilasyonunda (örneğin IDH, WT1, TET2) yer alan enzimleri kodlayan genlerde bulunur. DNA metiltransferazlar (DNMT), memeli hücrelerinde DNA metilasyonunun başlatılmasından ve sürdürülmesinden sorumlu enzimlerdir. DNMT’ler olmadan, hücreler DNA’larından metil gruplarını kaybeder ve genellikle susturulan genler eksprese edilir. TET genleri, DNA demetilasyonunun çok aşamalı sürecini başlatan enzimatik aktiviteye sahip proteinleri kodlar. TET2 mutasyonları, normal olarak ifade edilen genlerin artan metilasyonuna ve susturulmasına neden olur. IDH (izositrat dehidrojenaz) enzimleri, izositratın alfa-ketoglutarata dönüşümünü katalize eder. Mutasyon geçirmiş IDH enzimleri, TET2 fonksiyonunu inhibe eden 2-hidroksiglutarat üretir (28).

TP53, WT1 ve NF1 gibi tümör baskılayıcı genlerin anormallikleri AML’de görülebilmektedir. MDS’den gelişen AML hastalarında, 11q23 ile ilişkili translokasyon ile ilişkili AML’de ve kompleks karyotipli AML’de TP53 anormalliği daha sık görülmektedir. Kromozom 11p13’te bulunan WT1 geni esas olarak

böbrekler ve gonadlarda eksprese edilen bir transkripsiyon faktörünü kodlar fakat aynı zamanda normal CD34+/CD38– hematopoietik progenitör hücrelerde de ifade edilir. Nörofibromatozis ve NF1 tümör baskılayıcı genin mutasyonları olan hastalar, MDS'nin AML'ye ilerlemesi de dahil olmak üzere yüksek oranda gelişen malignitelere sahiptir (28).

FLT-3, KIT, diğer tirozin kinazlar, serin-treonin kinazlar, KRAS/NRAS veya protein-tirozin fosfatazlardaki nokta mutasyonlarını içeren sinyal aktivasyonunu etkileyen mutasyonlar AML vakalarının yaklaşık %60'ında görülür (27). FLT-3 (FMS benzeri tirozin kinaz 3), aktivasyon üzerine hücre çoğalmasını uyaran bir transmembran tirozin kinaz reseptörüdür. İki ana tip FLT-3 mutasyonu vardır. En yaygın olanı, FLT-3 reseptörünün liganddan bağımsız aktivasyonu ve proliferatif sinyal ile sonuçlanan farklı uzunlukta dahili tandem kopyalarıdır (ITD). Alternatif olarak hastaların az bir kısmında, FLT-3'ün kinaz alanının aktive edici halkasındaki nokta mutasyonları FLT-3'ün tirozin kinaz aktivasyonuna neden olur (28). Her iki mutasyonda reseptörde ligandan bağımsız olarak sürekli bir aktivasyona yol açar, bu da proliferasyon ve diferansiyasyon içeren yollarda lösemogenezi başlatır (30).

Nükleofosmin (NPM1), normal olarak çekirdek ve sitoplazma arasında mekik oluşturan, her yerde eksprese edilen bir fosfoproteindir. Tümör baskılayıcı ARF'nin (sikline bağlı kinaz inhibitörü 2A) ribozomal protein birleştirilmesi, taşınması ve düzenlenmesinde rol oynar. AML'deki NPM1 mutasyonu, nükleofosminin çekirdeğe taşınmasını sitoplazmada kalacak şekilde bozar (31). NPM1 mutasyonları iyi sonuçlarla ilişkilidir, ancak artan kemosensitivite mekanizması bilinmemektedir (28). AML'de sık görülen tekrarlayan mutasyonlar **Tablo 2**'de gösterilmiştir (19).

Tablo 2. AML’de sık görülen tekrarlayan mutasyonlar

Gen Sınıfı	Gen	%	Klinik önemi
NPM1	NPM1	25-30	MRD değerlendirmesi için genetik belirteçtir.
Tümör baskılayıcı	TP53	8	Çok kötü prognoz. İnsidans ileri yaşla birlikte artar. Sıklıkla karmaşık sitogenetiklerle ilişkilidir.
DNA metilasyonu	DNMT3A	18-22	İnsidans yaşla birlikte artar.
	TET2	7-25	İnsidans yaşla birlikte artar.
	IDH1	7-14	IDH1 ve 2 inhibitörleri klinik çalışma aşamasındadır.
	IDH2	8-19	İnsidans yaşla birlikte artar.
Sinyal aktivasyonu	FLT-3-ITD	20	Yüksek WBC sayısı ve olumsuz sonuçlarla ilişkilidir. İlk remisyondan sonra FLT-3 inhibitörü faydalı olabilir.
	KIT	<5	t(8; 21) AML'de kötü prognoz ile ilişkilidir.
	NRAS	15	Hedefe yönelik tedavi çabaları şu ana kadar başarısızdır.
Myeloid transkripsiyon faktörü	RUNX1	5-15	Kötü prognoza sahiptir. İnsidans yaşla birlikte artar.
	CEBPA	6-10	Ailesel AML ile ilişkilidir. Biallelik CEBPA mutasyonları iyi prognoz göstergesidir.
Kromatin modifikasyonu	ASXL1	5-17	İnsidans yaşla birlikte artar. Kötü prognoza sahiptir.

2.6. Ayırıcı Tanı

AML için ayırıcı tanı, pansitopeni tablosu ile kendini gösteren birçok kemik iliği bozukluğunu içerir. Kemik iliği yayması ya da periferik yaymada blast oranı normal olan hastalar için pansitopeni ayırıcı tanısında en sık görülen hastalıklar aplastik anemi, vitamin B₁₂-folat eksikliği gibi beslenme bozuklukları, alkol kullanımı ya da enfeksiyona bağlı kemik iliği baskılanması, otoimmün hastalıklar ve hema-fagositik lenfhistiyozisdir. Diğer hematolojik maligniteler, klinik tablo veya hücresel morfoloji temelinde AML'ye benzeyebilir, ancak immüno-fenotip, sitogenetik ve moleküler anormalliklere göre ayırt edilebilir. Kemik iliği fibrozisine neden olmuş miyeloproliferatif bozukluklar da nadiren artmış blast oranı ile kendini gösterebilir. Nadiren hemopoietik kemik iliği dokusunun fibrozis, tümör veya

granülom ile yer değiştirmesinin neden olduğu pansitopeni AML’yi taklit eder. Örnekler arasında kemik iliği tutulumu olan solid organ kanserleri ve tüberküloz gibi granüloamatöz hastalık sayılabilir (16).

2.7. Sınıflama

2.7.1. Fransız-Amerikan-İngiliz (FAB) sınıflandırma sistemi

Fransız-Amerikan-İngiliz (FAB) sınıflandırma sistemi bir grup hematolog tarafından farklı AML tiplerini ayırt etmek için 1976 yılında oluşturulan ilk sınıflandırma sistemidir. FAB sınıflama sistemi lösemik hücreleri blast yüzdesi, farklılaşma derecesi, seri tutulumu gibi morfolojik ve ek olarak sitokimyasal boyanma özelliklerine dayanarak AML’yi sekiz alt tipe (M0-M7) ayırmıştır. FAB sınıflama sistemi ve görülme yüzdeleri **Tablo 3**’de gösterilmiştir (32, 33). Ancak immün fenotiplendirme, sitogenetik, moleküler biyolojik tetkikleri ve nadir lösemi türlerini içermeyen bir sınıflama olması gibi nedenlerle FAB sınıflama sistemi artık yetersiz kabul edilmektedir (34).

Tablo 3. AML’de FAB sınıflaması

Alt Tip	Tanımlama	%
M0	Minimal farklılaşma gösteren akut miyeloblastik lösemi	%5
M1	Olgunlaşma göstermeyen akut miyeloblastik lösemi	%15
M2	Granülositik olgunlaşma gösteren miyeloblastik lösemi	%25
M3	Akut promiyelositer lösemi	%10
M4	Akut miyelomonositer lösemi	%20
M4Eo	Akut eozinofilik miyelomonositer lösemi	%5
M5	Akut monositik lösemi	%10
M6	Akut eritrolösemi	%5
M7	Akut megakaryoblastik lösemi	%5

2.7.2. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırma sistemi

Son yıllarda artış gösteren literatür bilgisi, immün fenotiplendirme ve sitogenetik alanındaki gelişmelerle AML’nin immünolojik ve genetik

sınıflamalarının gerekliliğini gündeme getirmiştir. 1999 yılında WHO yeni bir sınıflama yapmıştır. Bu sınıflama güncel bilgiler ışığında 2001, 2008 ve 2016 yıllarında revize edilmiştir.

Akut löseminin WHO sınıflandırması klinik, morfolojik, immünofenotipik, sitogenetik ve moleküler özelliklere dayanmaktadır. Kapsamlı olmasına rağmen bu sınıflandırma sistemi prognoza göre organize edilmemiştir ve tedavi kılavuzlarının geliştirilmesinde yaygın olarak kullanılmamaktadır (19, 24). WHO AML ve ilişkili neoplazmlar sınıflaması 2016 revizyonu **Tablo 4**'te gösterilmiştir (24).



Tablo 4. WHO AML ve ilişkili neoplazmlar sınıflaması – 2016 revizyonu

Grup	Alt grup
Tekrarlayan genetik anormalliklerle birlikte olan AML	t(8;21)(q22;q21.1);RUNX1-RUNX1T1 ile birlikte olan AML inv(16)(p13.1q22) veya t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11 ile birlikte olan AML PML-RARA ile birlikte olan AML t(9;11)(p21.3;q23,3); MLLT3-KMT2A ile birlikte olan AML t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 ile birlikte olan AML inv(3)(q21.3q26.2) veya t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM ile birlikte olan AML t(1;22)(p13.3;q13.3); RBM15-MKL1 ile birlikte olan AML BCR-ABL1 ile birlikte olan AML NPM1 mutasyonu ile birlikte olan AML Biallelik CEBPA mutasyonları ile birlikte olan AML RUNX1 mutasyonu ile birlikte olan AML
Miyelodisplazi ilişkili değişiklikler birlikte ile olan AML	-
Tedavi ilişkili myeloid neoplazmlar	-
Başka bir şekilde sınıflandırılmayan AML: AML-NOS	Minimal farklılaşma ile birlikte olan AML Maturasyonsuz AML Maturasyonlu AML Akut miyelomonositik lösemi Akut monoblastik/monositik lösemi Saf eritroid lösemi Akut megakaryoblastik lösemi Akut bazofilik lösemi Miyelofibroz ile birlikte olan akut panmiyelozis
Myeloid sarkom	-
Down sendromu ilişkili myeloid proliferasyonlar	Geçici anormal miyelopoez (TAM) Down sendromu ilişkili myeloid lösemi

2.7.2.1. Tekrarlayan genetik anormalliklerle birlikte olan AML

AML tanılarının yaklaşık olarak %20 ile %30'u tekrarlayan genetik anormalliklerle birlikte olan AML grubunda yer alır (24). Prognostik önemi olan

farklı genetik anormallikler içeren en yaygın AML varyantları bu gruptadır. Bu grup içerisinde $t(8;21)(q22;q22.1)$, $inv(16)(p13.1q22)$ veya $t(16;16)(p13.1;q22)$ ve $t(15;17)(q22;q12)$ (PML- RARA ile birlikte olan AML) blast oranından bağımsız AML olarak sınıflandırılmaktadır. Bu genetik anomalilerin saptandığı durumlarda kemik iliği blast oranından bağımsız olarak AML tanısı konulur (24).

$t(8;21)(q22;q21.1)$; RUNX1-RUNX1T1(eski adı ile AML1-ETO) ile birlikte olan AML grubunda yeni tanı alan hastaların %7'si bulunur (35). %70'ten fazla vaka, cinsiyet kromozomu veya $del(9q)$ gibi ek sitogenetik anormallikler göstermektedir (36). Bu grup immünofenotipik olarak genellikle miyeloid belirteçleri eksprese eder, ancak CD19, PAX5 ve sitoplazmik CD79 gibi lenfoid belirteçleri birlikte eksprese edebilir. CD56 vakaların bir kısmında eksprese edilir.

$inv(16)(p13.1q22)$ veya $t(16;16)(p13.1;q22)$; CBFβ-MYH11 ile birlikte olan AML grubunda yeni tanı alan hastaların yaklaşık %5'i bulunur (35). Bu gruptaki hastalar FAB sınıflandırmasında AML-M4Eo grubunda sınıflandırılır. Genç hastalarda görülür ve ekstramedüller myeloid sarkom olarak ortaya çıkabilir (37). Bazı yayınlarda artmış santral sinir sistemi (SSS) tutulumu bildirilmiştir (38).

PML-RARA ile birlikte olan AML yeni tanı AML hastalarının %13'ünü oluşturur (35). FAB sınıflandırmasında M3 olarak gruplandırılmıştır. Yaygın damar içi koagülasyon (DİK) ve fibrinoliz gibi nedenlerden dolayı erken ölüm oranı yüksek olan bir tıbbi acil durumdur, ancak uygun şekilde yönetilirse genellikle çok iyi prognoza sahiptir (37). Tanıdan sitolojik olarak şüphelenildiğinde, hatta tanının kesin sitogenetik ve moleküler kesinleştirilmesi yapılmadan önce, farklılaşma ajanı olan all trans retinik asit (ATRA) tedavisine başlanması çok önemlidir. Bu gruptaki hastaların yaş dağılımı diğer AML formlarından farklıdır. Yaşamın ilk on yılında nadirdir; insidansı ikinci on yılda artarak erken erişkinlikte bir plato oluşturur ve daha sonra 60 yaşından sonra azalana kadar sabit kalır. İnsidansı cinsiyete göre değişmez (39). PML-RARA ile birlikte olan AML hastalarında akış sitometrisinde CD13 ile CD33'ü ekspresyonu görülür, CD34 genellikle negatif veya zayıf pozitifdir ve CD15, CD117, HLA-DR, CD11b'yi eksprese edilmez veya belirsiz biçimde eksprese edilirler (40).

$t(9;11)(p21.3;q23.3)$; MLLT3-KMT2A ile birlikte olan AML grubunda yeni tanı alan hastaların yaklaşık %6'sı bulunur (35). MLLT3-KMT2A geni eski adı ile

MLLT3-MLL olarak bilinmektedir. Bu gruptaki hastalar DİK, cilt, dişeti tutulumu ve yüksek beyaz küre ile ortaya çıkabilir (37).

t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 ile birlikte olan AML grubunda yeni tanı alan hastaların yaklaşık %1'i bulunur (35). Tümör hücreleri tipik olarak CD13, CD33, CD38, CD45 ve HLA-DR eksprese eder. FLT-3 mutasyonunun görülme sıklığı artmıştır. Kötü prognoza sahiptir (37).

Inv(3)(q21.3q26.2) veya t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2,MECOM ile birlikte olan AML grubunda yeni tanı alan hastaların yaklaşık %1'i bulunur (35). Hastalar genellikle anemiktir ancak trombosit sayıları normal ya da artmış olabilir. Sıklıkla megakaryositik seride oldukça belirgin olan displazi ile ilişkilidir. Bu sitogenetik anormallikler agresif hastalık ve kısa sağkalım süresi ile ilişkilidir (37).

T(1;22)(p13.3;q13.3); RBM15-MKL1 ile birlikte olan AML grubunda yeni tanı alan hastaların %0,5'inden daha azı bulunur (35). Morfolojik olarak hücreler akut megakaryoblastik lösemiye benzer.

BCR-ABL1 ile birlikte olan AML grubunda yeni tanı alan hastaların %2'si bulunur. Bu genetik anomali miks-fenotipik akut lösemide %38 oranında bulunur ve kötü prognoz ile ilişkilidir (41).

NPM1 mutasyonu ile birlikte olan AML tek başına NPM1 mutasyonunu içerdiğinde artmış genel sağkalım ve azalmış nüks ile ilişkilendirilmiştir. Ancak eş zamanlı FLT-3-ITD mutasyonu saptanıldığında ise daha kötü prognoza sahiptir (35).

Biallelik CEBPA mutasyonu ile birlikte olan AML hastaları daha iyi bir prognoza sahiptir. Ancak FLT-3 mutasyonları ile birlikte görüldüğünde prognoz sadece mutasyona uğramış CEBPA hastalarına göre daha kötüdür (37).

RUNX1 mutasyonu ile birlikte olan AML grubunda yeni tanı alan hastaların %10'u bulunur(42). Bu grup diğer gruplara göre daha kötü prognoza sahiptir (43).

2.7.2.2. Miyelodisplazi ilişkili değişiklikler birlikte ile olan AML

Miyelodisplazi ile ilişkili değişiklikler ile birlikte olan AML grubu AML tanı kriterlerini sağlayan, daha önce başka bir nedenle sitotoksik tedavi almamış ve şu üç durumdan bir ya da daha fazlasını sağlayan durumlar olarak tanımlanmıştır: 1. Daha önce tespit edilmiş MDS'den gelişen AML; 2.Monozomi 5, monozomi 7, del(5q), del(7q), izokromozom 17q gibi MDS ilişkili sitogenetik anomalilikler gösteren

AML; 3. İki veya daha fazla hematopoietik seride hücrelerin %50'sinden fazlasında displazi bulunan AML (24).

Daha önce MDS öyküsü olan veya MDS ile ilişkili sitogenetik anormallikleri olan AML hastalarının standart tedavi ile kötü bir prognozu vardır (37).

2.7.2.3. Tedavi ilişkili myeloid neoplazmlar

Bu grup daha önce malign ya da malign olmayan bir hastalık için radyoterapi veya sitotoksik kemoterapi sonucunda geç komplikasyon olarak karşımıza çıkan tedavi ilişkili MDS (t-MDS), tedavi ilişkili AML (t-AML) ve tedavi ilişkili MDS/miyeloproliferatif sendromları (t-MDS/MPN) içermektedir (44).

2.7.2.4. Başka bir şekilde sınıflandırılmayan AML

Yukarda açıklanan gruplardaki kriterleri sağlamayan AML hastaları başka bir şekilde sınıflandırılmayan AML (AML-NOS) grubunda sınıflanır. Bu hastalar FAB sınıflamasına benzer alt gruplara ayrılmıştır. AML-NOS hastalarının alt gruplaması prognostik bir bilgi sağlamamaktadır (37).

Minimal farklılaşma ile birlikte olan AML (FAB AML sınıflamasında M0) grubunda yeni tanı alan AML hastalarının %5'inden azı bulunur (45). Çoğu hasta CD34, CD38, HLA-DR gibi erken hematopoez antijenlerini ve miyeloid antijenleri CD13, CD117 ve CD33'ü eksprese eder. CD14, CD15, CD11b ve CD64 gibi daha olgun miyeloid farklılaşma antijenlerinden yoksundurlar ve T hücre markeri CD7'yi eksprese edebilirler (37).

Maturasyonsuz AML (FAB AML sınıflamasında M1) grubunda yeni tanı alan AML hastalarının %5 ila %10'u bulunur (45). Bu grup AML hastalarında %90'dan fazla olan blast oranı karakteristiktir. Birçok hasta CD34, CD38, HLA-DR gibi erken hematopoez antijenlerini eksprese eder, fakat aynı zamanda bir veya daha fazla CD13, CD33, CD117 gibi miyeloid seri ilişkili antijeni eksprese eder. CD15, CD65 gibi granülositik olgunlaşma markerleri çoğu hastada eksprese edilmez (37).

Maturasyonlu AML (FAB AML sınıflamasında M2) grubunda yeni tanı alan AML hastalarının %10'u bulunur (45). Kemik iliği hücrelerinin en az yüzde 10'u promiyelositlere, miyelositlere ve / veya olgun nötrofillere farklılaşma gösterir. Blastların bir kısmı CD34, CD38, HLA-DR gibi erken hematopoez antijenlerini

eksprese edebilir. Hücrelerin çoğu CD13, CD33, CD65, CD11b ve CD15 gibi miyeloid seri ilişkili antijenleri eksprese eder. CD14, CD64 gibi monositik belirteçler genellikle negatiftir (37).

Akut miyelomonositik lösemi (FAB AML sınıflamasında M4) grubunda yeni tanı alan AML hastalarının %5 ila %10'u bulunur (45). Kemik iliği hücrelerinin en az %20'sini oluşturan monositler ve monositik öncü hücreler vardır. Monositler spesifik olmayan esteraz reaksiyonları yardımıyla, immünofenotipleme ile (CD14, CD11c, CD64 ve lizozim ekspresyonu ile) veya morfolojik olarak tanınabilir (37).

Akut monositik/monoblastik lösemi (FAB AML sınıflamasında M5) grubunda yeni tanı alan AML hastalarının %5 ila %10'u bulunur (45). Kemik iliği, monoblast, promonosit ve monosit ve az bir oranda nötrofillerin karışımından oluşur. Promonositler, blast oranını belirlemek için blast eşdeğerleri olarak kabul edilir. Hemafagositoz mevcut olabilir. Hemen hemen tüm hastalar erken hematopoezin HLA-DR antijenini eksprese eder. Mieloid antijenler değişken bir şekilde eksprese edilir ve genellikle en az iki monositik farklılaşma belirtecinin ekspresyonu vardır (örn. CD14, CD4, CD11b, CD11c, CD64, CD68, CD36 ve lizozim). Monoblastik ve monositik lösemi terimleri baskın bileşene bağlı olarak kullanılır. Akut monoblastik lösemide, kemik iliğindeki hücrelerin %80'inden fazlası monoblastlardır. Akut monositik lösemide promonositler ile olgun monositler baskındır ve monoblastlar %80'den azdır (37).

Saf eritroit lösemi (FAB AML sınıflamasında M6) grubunda yeni tanı alan AML hastalarının %5'i bulunur (45). Eritroblastlar miyeloid serinin belirteçlerini ifade etmez ve MPO ile boyanmazlar. Hemogloblin A ve glikoforin antikorları ile reaksiyona girerler ve CD117'yi eksprese edebilirler (37).

Akut megakaryoblastik lösemi (FAB AML sınıflamasında M7) grubunda yeni tanı alan AML hastalarının %1'inden azı bulunur (45). Kemik iliği, en az yarısı megakaryositik seriden olan en az yüzde 20 oranında blasttan oluşur (46). Kemik iliği fibrozisi ve splenomegali içermeyen bir lökoeritroblastik kan tablosu mevcut olabilir. Çoğu megakaryoblastik lösemi hastasında birden fazla seride displazi mevcuttur. (37).

Akut bazofilik lösemi grubunda yeni tanı alan AML hastalarının %1'inden azı bulunur (45). Displastik özellikler mevcut olabilir. Blastlar CD13, CD33 gibi

myeloid belirteçleri ve ek olarak CD123, CD203c, CD11b eksprese eder. Ancak diğer monositik belirteçleri ve CD117 eksprese etmez. Eğer t(6; 9) tanımlanırsa hasta tekrarlayan sitogenetik anormallikleri olan grupta sınıflandırılır (37).

Miyelofibroz ile birlikte olan akut panmiyelozis, AML'nin nadir bir alt tipidir. Bu grup, artmış blastlarla ilişkisi ve oldukça agresif doğası nedeniyle AML kategorisine dahil edilmiştir. Kemik iliği hiperselülerdir ve artmış eritroit, granülositik ve megakaryositik öncüler (panmiyelozis) ile diffüz fibrotiktir. Blastlar artmıştır, ancak ölçülmesi zordur çünkü çoğu zaman kemik iliği aspire edilemez. Blastlar miyeloblastlar, eritroblastlar ve megakaryoblastlar dahil olmak üzere farklı miyeloid serilerden olabilir (37).

Miyeloid sarkom terimi, olgunlaşan veya olgunlaşmamış miyeloid blastlarından oluşan ve normal doku yapısını etkileyen bir ekstramedüller kitle olarak tanımlanmıştır (24). Granülositik sarkom ya da kloroma eş anlamlıları olarak kullanılabilir. Myeloid sarkom WHO sınıflandırmasında olmasına rağmen, AML'nin bir alt tipi değil, AML'nin herhangi bir alt tipinin bir klinik sunumudur. Miyeloid sarkom, kemik iliği hastalığı ile aynı anda veya ondan önce ortaya çıkabilir (37).

Down sendromu ile ilişkili miyeloid proliferasyonlar trizomi 21 ile ilişkili olarak daha çok çocuklarda ve ergenlerde görülmektedir. Down sendromu ilişkili AML (DS-AML) ve TAM'lı çocukların yaklaşık %20'sinde yaşamın ilk dört yılında AML tanısı konulur (37).

2.8. Prognostik Faktörler

AML tedavisinde bazı hastalarda standart tedavi rejimleriyle kür elde edilebildiği gibi bazı hastalarda yoğun tedavi rejimlerine yanıt alınamamaktadır. Tedaviye cevaptaki bu farklılıkları tanı anında öngörebilmek tedavi planı açısından önemlidir. Hastalık seyri ve tedavi cevabını önceden öngörebilmeyi sağlayan değişkenler prognostik faktörler olarak adlandırılmaktadır (30).

Yaş her hastalıkta olduğu gibi AML'de de en önemli prognostik göstergelerdendir. AML'de 60 yaş üzeri hastalarda prognoz kötüdür (47). AML hastalarında performans skoru hesaplamasında en sık kullanılan iki hesaplama yöntemi Karnofsky performans durumu ve Eastern Cooperative Oncology Group performans durumudur. Kötü performansla skoruna sahip hastalarda da genel

sağkalım süresi azalmıştır (48). Yaş ve performans durumu erken ölüm göstergesi için en önemli prognostik faktörlerdir (49).

Tanı anında pulmoner komplikasyonları (lösemik tutulum, enfeksiyon, pulmoner emboli) olan AML hastalarının prognozu daha kötüdür (50).

Tedavi ilişkili AML grubunda ve miyelodisplazi ilişkili değişiklikler birlikte ile olan AML grubunda prognoz de novo AML grubundan kötüdür. Myeloid sarkom ve tanı anında hiperlökositoz da kötü prognostik faktörlerdendir (30).

Eozinofil varlığı (FAB M2 ve M4Eo) iyi prognostik faktördür. Displazi varlığı kötü prognostik faktördür. Bu nedenle FAB M0, M5, M6 ve M7 diğer FAB alt tiplerine göre daha kötü prognoz gösterir. İndüksiyon tedavisi ile tam remisyon elde edilen hastaların prognozu daha iyidir (30).

AML hücrelerinin immünofenotipik özelliklerinin prognostik etkisi değişkendir. CD34 ekspresyonu genellikle kötü prognostik özellik gösterir. CD56 ekspresyonu myeloid sarkom ile birlikte ve kötü prognostik özellik taşır (30). CD25 ekspresyonu de novo AML hastalarında kötü prognostik özellik taşır (51).

APL biyolojik ve klinik olarak farklı bir AML varyantıdır. Tedavi olmadan, APL'nin kontrolsüz kanama nedeniyle bir aydan daha kısa bir ortalama sağkalımı vardır. Bununla birlikte modern tedaviler ile en yüksek tedavi başarısı APL'de görülür. 30 yaş altındaki hastalar ve 10.000/μL altında beyaz küre sayısı ile tanı hastalar en iyi prognoza sahiptir. Diğer AML tiplerinin aksine 60 üzeri yaş APL'de kötü prognoz göstergesi değildir (52, 53).

AML hastalarının %60'ında kromozom sayısı veya yapısında bir anormallik bulunur ve bu en önemli prognostik faktördür (1). Spesifik sitogenetik ve moleküler özellikler AML'nin çeşitli prognostik gruplara sınıflandırılmasını sağlar. European LeukemiaNet (ELN), AML'deki sitogenetik ve FLT-3-ITD, CEBPA ve NPM1 gibi moleküler mutasyonları kullanarak hastaları tam remisyon, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım oranlarına göre ayıran üç prognostik risk grubuna bölmüştür. ELN AML risk sınıflaması **Tablo 5**'te gösterilmiştir (21). ELN AML risk sınıflamasına göre hastaların tam yanıt (CR), hastalıksız sağkalım (DFS) ve genel sağkalım (OS) oranları **Tablo 6**'da gösterilmiştir (54, 55). Akut promiyelositik lösemi (APL) için GIMEMA ve PATHERMA çalışmalarına göre oluşturulan risk sınıflaması ve 3 yıllık nüksüz sağkalım oranları **Tablo 7**'de gösterilmiştir (56).

Tablo 5. ELN AML risk sınıflaması – 2017 revizyonu

Risk grubu	Genetik anormallik
Olumlu	t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1;q22) veya t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11 NPM1 mutasyonu (FLT-3-ITD mutasyonu olmaksızın) Biallelik CEBPA mutasyonu
Orta	NPM1 mutasyonu (FLT-3-ITD mutasyonu ile beraber) Wild-tip NPM1 (FLT-3-ITD mutasyonu olmaksızın) t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A Kötü ya da iyi prognoz olarak sınıflandırılmamış sitogenetik anormallikler
Olumsuz	t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 t(v;11q23.3); KMT2A yeniden düzenlemesi t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 inv(3)(q21.3;q26.2) veya t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM (EVI1) Monozomi 5 veya del(5q); monozomi 7; monozomi 17/abn(17p) Kompleks karyotip, monozomal karyotip Wild-tip NPM1 (FLT-3-ITD mutasyonu ile beraber) Mutant RUNX1, ASXL1 veya TP53

Tablo 6. ELN AML risk sınıflaması prognostik değeri

Risk grubu	Sıklık (%)	CR (%)	DFS* (%)	OS* (%)
Olumlu	Genç: 49 Yaşlı: 31	Genç: 92 Yaşlı: 81	Genç: 49 Yaşlı: 25	Genç: 58 Yaşlı: 29
Orta	Genç: 22 Yaşlı: 25	Genç: 77 Yaşlı: 55	Genç: 20 Yaşlı: 6	Genç: 26 Yaşlı: 11
Olumsuz	Genç: 29 Yaşlı: 44	Genç: 48 Yaşlı: 39	Genç: 7 Yaşlı: 3	Genç: 15 Yaşlı: 6

CR: Tam yanıt, DFS: Hastalıksız sağkalım, OS: Genel Sağkalım.

18-59 yaş aralığı genç erişkin, 60 ve üzeri yaş aralığı yaşlı olarak gruplandırılmıştır.

*DFS ve OS takip süreleri genç erişkin için 5 yıl, yaşlı erişkin için 3 yıldır.

Tablo 7. Akut promiyelositik lösemi risk sınıflaması

Risk grubu	Özellik	3 yıllık hastalıksız sağkalım
Olumlu	Beyaz küre <10.000/ µL Platelet>40.000/ µL	%98
Orta	Beyaz küre <10.000/ µL Platelet <40.000/ µL	%89
Olumsuz	Beyaz küre>10.000/ µL	%70

Ölçülebilir rezidüel hastalık (MRD; minimal rezidüel hastalık olarak da adlandırılır), hematolojik tam remisyon halinde bile malign hücrelerin saptanmasını ifade eder. AML'de MRD saptamak için kullanılan yöntemler arasında akış sitometrisi, PCR ve yeni nesil sekanslama yer alır. AML için MRD'nin prognostik değeri halen belirsizdir (49).

P-glikoprotein gibi ilaç efflux (ilaç dışarı atılması) pompalarının aşırı ekspresyonu özellikle yaşlı hastalar olmak üzere AML hastalarında kötü prognoz ile ilişkilidir (57). Multi drug rezistans 1 (MDR1) geninin ürünü olan p170 olarak isimlendirilen protein de ilaç efflux pompası olarak görev yaparak antrasiklinleri, taksanları ve gemtuzumab ozagomisini substrat olarak kullanır. MDR1/p170 ekspresyonu genellikle yaşlı hastalarda, kötü sitogenetik bulgularla beraber görülür ve kötü prognostik göstergedir (58).

Kromozom 3q26'daki ekotropik viral entegrasyon bölgesi 1 (EVI1) onkojeni, AML hastalarının yaklaşık %8 ile %10'unda anormal şekilde aşırı eksprese edilir ve kötü prognoza neden olduğu görülmektedir (59).

2.9. Klinik Bulgular

AML sıklıkla pansitopeni nedeniyle ortaya çıkan klinik bulgularla kendini gösterir. Hastaların tanıdan 4-6 hafta önce grip benzeri semptomlardan şikâyet etmesi tipiktir. Anemi nedeniyle efor sarf edildiğinde hastanın halsizlik, yorgunluk veya nefes darlığı şikâyetleri görülebilir. Lökopeni ve beyaz kürelerin işlev bozukluğu nedeniyle enfektif patolojiler sık görülür. Enfektif durum olsun ya da olmasın hastalarda ateş şikâyeti olabilir. Bazı durumlarda hiperlökositoz ve lökostaz kan akışında bozulmaya neden olabilir. Bu durum oküler, pulmoner ve serebral disfonksiyona yol açabilir. Trombositopeni dişeti kanaması, burun kanaması veya

menorajiye yol açabilir. Santra sinir sistemi tutulumu, AML'de daha az yaygın olmasına rağmen, hastada baş ağrısı, uyuşukluk veya kranial sinir bulguları ile kendini gösterebilir (15).

Fizik muayenede solgunluk yaygın bir bulgudur. Trombositopeniye bağlı olarak peteşi, purpura ve ekimozlar sık görülür. Lösemik hücrelerin cilt tutulumu (lösemi kutis) ile kaşıntılı döküntü görülebilir. Blastların lokal koleksiyonları olan kloromalar hızla büyüyen yumuşak doku kitleleri olarak kendini gösterebilir. Ele gelen lenfadenopati ve hepatosplenomegali AML'de nadir görülen bulgulardandır (15). Lösemik hücrelerin dişeti tutulumuna bağlı olarak dişeti hiperplazisi özellikle monositik tiplerde görülür (19).

2.10. Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar değerlendirmesi tam kan sayımını, standart biyokimya panelini (elektrolitler, üre, kreatinin, bilirubin, transaminazlar, ürik asit, laktat dehidrojenaz) ve koagülasyon parametrelerini (protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı ve fibrinojen) içermelidir (18).

AML'li hastalarda tipik olarak ciddiyeti değişebilen normositik, normokromik anemi görülür. Anemi indüksiyon kemoterapisi ile kötüleşir ve kan transfüzyonu ile tedavi edilir (60). AML'li hastaların tanı sırasında trombosit sayıları yaklaşık %75'inin 100.000/ μ L altında ve yaklaşık %25'inin 25.000/ μ L altındadır. Hem morfolojik hem de fonksiyonel trombosit anormallikleri görülebilir (61). Beyaz kan hücresi (WBC) sayısı düşük ya da yüksek olabilir. WBC çoğu hastada 5000/ μ L ile 100,000/ μ L arasında değişir. En yüksek WBC değerleri akut miyelomonositik lösemide görülür. 100.000/ μ L veya daha yüksek WBC değerleri hastaların %10 ile %20'sinde görülür ve tıbbi acil durum olarak kabul edilir. Hastalık yükünü azaltmak için lökorez ya da kemoterapi gibi acil girişim gerekir. Çünkü akciğer ve santral sinir sistemi vasküler yataklarındaki lökostaz ciddi klinik tablolarla sonuçlanabilir.

DİK sıklıkla miyelomonositik AML, akut promiyelositer lösemi ve yüksek WBC değerine sahip AML hastalarında görülür. PT, PTT ve fibrinojen düzeyleri dikkatle takip edilmelidir (18).

AML'li hastalar, genellikle antibiyotik veya kemoterapiden kaynaklanan yan etkiler nedeniyle kusma, ishal, beslenme bozukluğu, aşırı sıvı uygulanması,

diüretikler veya böbrek fonksiyon bozukluğunun bir sonucu olarak çok çeşitli metabolik problemler yaşayabilirler. Hiperürisemi AML hastalarında en sık görülen metabolik anomalidir. Hiperürisemi gut atağına ve ürik asit nefropatisine neden olarak böbrek yetmezliğine neden olabilir. Ciddi ve semptomatik olan hipokalemi tablosu özellikle monositik lösemili hastalarda görülür. Mekanizması yüksek lizozim seviyesinin neden olduğu tübüler hasara sekonder renal potasyum kaybı olarak düşünülmektedir. Tümör lizis sendromuna bağlı olarak hiperürisemi, hiperkalemi, hipokalsemi, hiperfosfatemi ve akut böbrek yetmezliği görülebilir. Böbrek ve karaciğer değerlerindeki anormallikler, klinik semptomların yokluğunda bile bu organların infiltrasyonunu temsil edebilir (60). Hem tanı anında hem de nüks anında laktik asidozun AML'nin metabolik tablosuna eşlik ettiği nadir vakalar tanımlanmıştır. Laktik asit yüksekliğinin mekanizması net değildir ancak lösemik hücrelerin anaerobik metabolizmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu komplikasyonun prognozu oldukça kötüdür (62).

2.11. Görüntüleme Bulguları

Görüntüleme çalışmaları tanıda çok yardımcı değildir. Ancak pnömoni, serebral kanama gibi komplikasyonların değerlendirilmesine olanak sağlar. Herhangi bir nörolojik bulgu varsa bilgisayarlı tomografi (BT) veya diğer görüntüleme yöntemleri kullanılmalıdır. Daha ileri değerlendirmeler hastaların klinik değerlendirmesine dayanmalıdır. AML'de klinik gereklilik dışında rutin görüntüleme tetkikleri kullanılması önerilmemektedir (18).

2.12. Tedavi

Kombine kemoterapi programı ve hematopoietik hücre transplantasyonundaki (HCT) ilerlemeler ile AML tanılı birçok hasta tedavi edilebilir. AML tedavisi karmaşıktır; uygun destek hizmetleri ve deneyime sahip merkezlerde gerçekleştirilir. AML genellikle hızla ilerlediğinden spesifik genellikle 72 saat içinde başlatılır (1).

Yeni tanı konmuş yetişkin hastanın AML ile tedavisi genellikle indüksiyon ve konsolidasyon (remisyon yönetimi) olarak ikiye ayrılır. Seçilecek tedavi rejimi hastanın yaşı ve sitogenetik riskine göre belirlenir.

İndüksiyon kemoterapisinin amacı kemik iliğinde %5'ten az blast olması ve kan hücrelerinin geri kazanılması (mutlak nötrofil sayısı>1000/ μ L ve trombosit sayısı>100.000/ μ L) olarak tanımlanan tam remisyon (CR)'dir. CR başarısı ya da başarısızlığı uzun dönem klinik sonuç için en iyi belirleyicidir. Kan hücrelerinin geri kazanılması olmaksızın kemik iliği yanıtı, eksik hematolojik iyileşme ile tam yanıt (CR_i) olarak tanımlanır. CR_i olan hastalar, CR olanlara göre daha kötü sonuçlara sahiptir. Kan hücrelerinin geri kazanılması indüksiyon kemoterapisine başladıktan yaklaşık 4 hafta sonra gerçekleşir. CR, moleküler riske bağlı olarak genç hastaların %60 ile %90'ında ve 60 yaş üstü hastaların yaklaşık %40 ile %60'ında görülür (16). ELN 2017 AML tedaviye yanıt kriterleri **Tablo 8**'de gösterilmiştir (21).

Tablo 8. AML’de tedaviye yanıt kriterleri

Kategori	Tanımlama
MRD olmadan tam yanıt (CR _{MRD} -)	Genetik belirteç ile MRD negatifliği gösterilen CR durumu olması
Tam yanıt (CR)	Kemik iliği blast oranı <%5 olması, dolaşımda blast olmaması, ekstramedüller tutulum olmaması, mutlak nötrofil sayısı>1000/mL olması, trombosit sayısı>100.000/ μ L olması (MRD ₊ ya da MRD durumu bilinmeyen hastalarda)
Eksik hematolojik iyileşme ile tam yanıt (CR _i)	Rezidüel nötropeni ve trombositopeni hariç CR’nin tüm kriterlerini karşılaması
Morfolojik lösemisiz durum (MLFS)	Kemik iliği blast oranı <%5 olması, blastlarda Auer rod olmaması, ekstramedüller tutulum olmaması, hematolojik iyileşme gerekmemesi
Kısmi Yanıt	Kemik iliği blast oranı hariç tüm CR kriterlerini sağlaması, Kemik iliği blast oranının %5 ile %25 oranında olması ve kemik iliği blast oranının tedavi öncesine göre en az %50 oranında azalması
Primer refrakter hastalık	2 yoğun indüksiyon protokolünden sonra CR ya da CR _i sağlanmaması
Aplazide ölüm	Tedavinin tamamlanmasından 7 gün sonra sitopeni mevcutken ölüm olması, persistan lösemi kanıtı olmaması, ölümden 7 gün önce aplastik ya da hipoplastik kemik iliği olması
Belirsiz neden ile ölüm	Tedavi tamamlanmadan ya da tamamlandıktan sonra 7 gün içinde ölüm olması veya tedavi tamamlanmasından 7 gün sonra ölüm olması ve kemik iliği incelemesi mevcut değilken periferik kanda blast olmaması
Hematolojik relaps (CR _{MRD} -, CR ve CR _i ’den sonra)	Kemik iliğinde %5’ten fazla blast olması, kanda blastların tekrar görülmesi ya da ekstramedüller tutulum gelişmesi
Moleküler relaps (CR _{MRD} - ‘den sonra)	MRD ₊ durumun tekrar ortaya çıkması
Sadece klinik çalışmalar için yanıt kriterleri	
Stabil Hastalık	CR _{MRD} -, CR, CR _i , PR, MLFS ve PD kriterlerini karşılamaması, stabil hastalık periyodunun en az 3 ay olması
Progresif Hastalık	Kemik iliği blast oranında artış olması ve/veya kanda blast sayısının artması, yeni ekstramedüller tutulum gelişmesi

2.12.1. Tedaviye hazırlık

AML için tedavi öncesi değerlendirme, prognozu değiştirebilecek veya hasta yönetimini zorlaştırabilecek klinik bulguları ve komorbid durumları tanımlamak için kapsamlı bir öykü ve fizik muayene içermelidir. Kalp hastalığı, böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı, diş hastalıkları ve ilaç alerjilerinin varlığına özellikle dikkat edilmelidir.

AML indüksiyon tedavisi genellikle yoğundur ve önemli komplikasyonlara neden olabilir. Bu nedenle indüksiyon tedavisine aday olan hastalar, tedavi başlamadan önce mümkün olduğunca stabilize edilmelidir (19).

Tedaviden önce, tüm hastalarda tümör lizis sendromunu önleme amaçlanmalıdır. Hastalara intravenöz (İ.V) sıvı verilmeli ve kemoterapi programına başlamadan önce allopurinol (300-600 mg/gün) verilmelidir. Tümör lizis sendromu açısından yüksek riskli hastalara allopurinol yerine rasburikaz verilebilir (1).

Santral venöz kateter takılması standart öneriler arasında yer almasa da kan numunesi alınması ve tedavi uygulaması için oldukça önemlidir. Ancak hastaların kanamaya ve enfeksiyona yatkınlığı göz önüne alınarak gerekli önlemler alınmalıdır (63).

Kardiyak şikâyeti ve kardiyak özgeçmişi olan hastalar ekokardiyografi ve elektrokardiyografi ile değerlendirilmeli, gereği halinde kardiyoloji konsültasyonu istenilmelidir (15). İleri yaşlı, hipertansiyon öyküsü olan veya kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda antrasiklinleri kullanmadan önce kardiyolojik açıdan değerlendirme yapılmalıdır (64).

HCT için majör bir kontraendikasyonu olmayan tüm hastalarda insan lökosit antijen tipleme (HLA) yapılmalıdır (19).

Tüm hastalarda kemoterapi öncesinde hepatit A, hepatit B, hepatit C, kazanılmış immün yetmezlik virüsü, sitomegalovirüs ve herpes simpleks virüslerine yönelik serolojik testler yapılmalı ve hastalar proflaktik antiviral tedavi açısından değerlendirilmelidir (15, 65).

Üreme çağındaki tüm erkekler ve kadınlar, tedavinin üreme üzerindeki potansiyel etkisi ve doğurganlığı koruyan seçenekler hakkında bilgilendirilmelidir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara serum gebelik testi yapılmalıdır (26).

AML tanısı genellikle hastada ve ailede derin bir psikolojik şok oluşturur. Bu nedenle hasta ve aile ile lösemi teşhisinin anlamı ve tedavinin sonuçları hakkında görüşme yapılması faydalı olacaktır (1).

2.12.2. Tedavi sırasında ve sonrasında monitörizasyon

AML indüksiyon tedavisi genellikle yoğundur ve önemli komplikasyonlara neden olabilir. Bu sebeple tedavi sırasında hastaların yakın takibi ve çeşitli parametrelerin monitörizasyonu gerekir. Günlük olarak tam kan sayımı ve gerekli kan ürünü transfüzyonları yapılmalıdır. Elektrolitler, karaciğer fonksiyon testleri, kreatinin, ürik asit ve fosfor tümör lizis tehlikesi geçene kadar günlük olarak değerlendirilmelidir. Eğer hasta nefrotoksik ilaçlar alıyorsa yakın böbrek fonksiyon testleri takibi gereklidir. Karaciğer fonksiyon testleri haftada bir ya da iki kez görülmelidir. Hastada DİK tanısı ya da şüphesi var ise koalgasyon testleri günlük olarak görülmelidir, bunun dışında haftada bir ya da iki kez görülmesi yeterlidir. Kemik iliği morfolojik değerlendirmesi tedaviden 14 ile 21 gün sonra hipoplazik kemik iliğini belgelemek için yapılmalıdır. Hipoplazi gösterilememişse ya da kesin değilse 7 ile 14 gün sonra kemik iliği değerlendirmesi tekrarlanmalıdır. Hipoplazi gösterildikten sonra hematolojik iyileşme sırasında tekrar kemik iliği değerlendirmesi yapılarak remisyon gösterilmelidir. Tanı anında sitogenetik anomali varsa remisyon kontrolü yapılırken sitogenetik testler de remisyonu göstermek için tekrarlanmalıdır (66).

Konsolidasyon tedavisi sırasında tam kan sayımı haftada iki kez yapılmalıdır. Böbrek fonksiyon testleri ve elektrolitlerin takibi kemoterapi sırasında günlük olarak yapılmalıdır. Kemoterapi uygulanması sonrasında ayaktan takip edilen hastalarda tam kan sayımı ve biyokimya değerleri hematolojik iyileşme görülene kadar haftada iki kere yapılmalıdır. Periferik kan değerlerinde anomali varsa ya da kemoterapi uygulanmasından beş hafta sonra hematolojik iyileşme sağlanamamışsa kemik iliği değerlendirmesi yapılmalıdır (66).

AML tedavisinin tamamlanmasından sonra 2 yıl boyunca her 1 ile 3 ayda bir, ardından 5 yıla kadar her 3 ile 6 ayda bir tam kan sayımı yapılmalıdır (67).

2.12.3. İndüksiyon tedavisi

2.12.3.1. 60 yaş altı hastalar için indüksiyon tedavisi

İndüksiyon tedavisi halen 40 yıl önceki aynı iki ilaç üzerine inşa edilmiştir: sitarabin ve antrasiklin. Fizyolojik bir pirimidin nükleozid analogu olan sitarabin 5 ile 7 gün boyunca günde 100-200 mg/m² standart IV dozlarda verildiğinde %40 civarında CR görülür. Antrasiklinler (daunorubisin, idarubisin, mitoksantron), DNA ile topoizomera II enzimi arasında oluşan kompleksi stabilize ederek apoptotik hücre ölümüne yol açar. Antrasiklinlerin seçimi ve dozu tartışma konusudur. Daunorubisinin yerine doksorubisin kullanılmasında ek fayda olmaksızın daha fazla toksisite görülmüştür. İdarubisin, daunorubisinin 4-dimetoksi antrasiklin analogudur, bu da daunorubisine kıyasla artmış lipofilik ve daha iyi hücre alım ile sonuçlanır. İlk bulunan antrasiklin olan daunorubisin uygulanmasıyla tek başına sitarabin uygulanması ile benzer CR oranlarına ulaşılır. Sitarabinin serum yarılanma ömrü sadece 15 dakika olduğu için sürekli IV infüzyon olarak verilir. Sitarabin ve antrasiklin kombinasyonu 3+7 rejimi olarak bilinir ve 40 yılı aşkın süredir AML'li çoğu hasta için standart indüksiyon tedavisi kombinasyonu olmuştur. Bu rejimde en yaygın kullanılan antrasiklin daunorubisindir, ancak idarubisin gibi diğer antrasiklinler veya mitoksantron gibi sentetik antrasiklin analogları da kullanılmıştır. 3+7 rejiminde sitarabin 100-200 mg/m² dozunda 7 gün boyunca günlük olarak sürekli İV infüzyon şeklinde; daunorubisin 1-3. günlerde 3 gün boyunca günlük 45-60 mg/m² dozunda IV olarak uygulanır. Bu kombinasyon tedavisi ile remisyon oranları %60 ile %80 arasında değişir ve uzun süreli hastalıksız sağkalım yaklaşık %35'tir. Remisyon sağlanamayan hastalarda; yeniden indüksiyon 3+7'nin zayıflatılmış bir tekrarı olan 2+5 rejimi ya da intensifikasyon tedavisi olarak orta doz sitarabin (IDAC) veya yüksek doz sitarabin (HiDAC) verilebilir (18). Sık kullanılan indüksiyon rejimleri ve dozları **Tablo 9**'da gösterilmiştir (26).

Sitarabin ve daunorubisin kombinasyonu tüm hastalarda ciddi pansitopeni ile sonuçlanır. Bu nedenle gerektiğinde transfüzyon desteği ve antibiyotik tedavisi gerektirir. Mutlak nötrofil sayısı 500/μL 'den az ve trombosit sayısı 50.000/μL 'den az olan ortalama gün sayısı sırasıyla yaklaşık 16 ve 15'tir. Hastaların çoğunda görülen hematolojik olmayan yaygın yan etkiler stomatit (çoğunlukla hafif), alopesi,

bulantı ve kusma (%25'i şiddetli) ve ishaldir (çoğunlukla hafif ve orta).

Daunorubisine bağlı olarak infüzyon reaksiyonu ve kardiyak aritmiler görülebilir (26).

Tablo 9. AML'de indüksiyon rejimleri

KT	Doz	Klinik bilgi
Sitarabin + daunorubisin	Sitarabin: 100-200 mg/m ² , 7 gün sürekli infüzyon Daunorubisin: 60-90 mg/m ² , 3 gün, İV puşe	Standart 3+7 indüksiyon rejimi 60 yaşın altındaki hastalarda kabul edilebilir toksisite ile yaklaşık %60 ile 80 remisyon oranına ulaşılır.
Sitarabin + idarubisin	Sitarabin: 100-200 mg/m ² , 7 gün sürekli infüzyon İdarubisin: 12-13 mg/m ² , 3 gün, İV puşe	Genç hastalarda daunorubisine göre daha fazla remisyon oranı (%88'e karşı %70) gösterilmiştir, hiperlökositozu olan hastalarda daha üstündür, genel sağkalım standart rejimden üstün değildir.
HiDAC + daunorubisin	Sitarabin: 1-3 gr/m ² , günde 2 doz (toplam 12 doz) Daunorubisin: 45 mg/m ² , 3 gün, İV puşe	%90 remisyon oranı sağlar; ancak, önemli oranda toksisite görülür ve hastaların büyük bir kısmında remisyon sonrası tedaviyi engeller.

2.12.3.2. 60 yaş üzeri hastalar için indüksiyon tedavisi

AML en çok 60 yaşın üzerindeki hastalarda görülmesine rağmen, mevcut AML tedavisinin bu yaş grubunda en az etkisi olmuştur ve prognoz yıllar içinde kayda değer şekilde daha iyi hale gelmemiştir. Yaşlı hastalarda prognoz çeşitli nedenlerle daha kötüdür. Eşlik eden hastalıklar sıktır ve performans durumlarının zayıf olması daha olasıdır. Bu nedenle yoğun kemoterapi rejimlerinin miyelosüpresif ve immünsüpresif sonuçlarına tolerans azalır. Yaşlı ve genç hastalar arasındaki blast patobiyojisine özgü farklılıklar da vardır. 60 yaşın üzerindeki hastalarda sekonder AML ve kötü sitogenetik özellikler daha çok görülür. Buna ek olarak antrasiklinlere karşı duyarlılıklarının azalması ve MDR1'i daha çok eksprese etmeleri daha olasıdır (18).

Destekleyici bakım ve yoğun tedavi arasında bir orta yol izlemek için, düşük yoğunluklu tedaviler giderek daha fazla kullanılmaktadır. Düşük yoğunluklu tedaviler AML'li birçok yaşlı hasta için umut vaat etseler de belirli bir hasta grubu yoğun tedavi rejimlerinden daha çok fayda görebilir. Yaşlı hastalar homojen bir grup

değildir ve hangi hastaların yoğun tedaviyi tolere edemeyeceğini tahmin eden çeşitli modeller tasarlanmıştır. Bu modeller hasta özellikleri, kolay erişilebilir klinik değişkenlerden ve tümör özelliklerinden oluşur. Performans durumu yoğun tedaviyi tolere edebilmenin güçlü bir göstergesi olsa da yaş keyfi bir değişken olmaya devam etmektedir (18).

Performans durumu iyi, olumu ve orta sitogenetik özelliklere sahip 60 yaş üzeri hastalara, 60 yaş altı hastalara verildiği gibi yoğun kemoterapi rejimleri verilir. Toksisite nedeniyle daunorubisin dozu 65 yaş altında 90 mg/m^2 3 gün İV puşe, 65 yaş üzerinde ise 60 mg/m^2 3 gün İV puşe olarak hesaplanır. İdarubisin ve mitoksantron gibi diğer antrasiklinler daunorubisine karşı kabul edilebilir alternatiflerdir ve benzer klinik sonuçları vardır. Sitarabin için doz ayarı yapılmasına gerek yoktur ancak yüksek doz sitarabin (3 g/m^2 , 1-3 ve 5. günlerde, günde 2 kere) nörolojik toksisite nedeniyle yaşlı hastalarda kullanılmamalıdır (68). Sekonder AML hastalarına 5:1 molar oranda sitarabin ve daunorubisin lipozomal formülasyonu olan lipozomal daunorubisin-sitarabin (CPX-351 adıyla da bilinir.) verilebilir. 60 yaş üzeri sekonder AML hastalarında CPX-351 ile 3+7 rejimi karşılaştırıldığında CPX-351; daha iyi genel sağkalım, daha iyi remisyon oranları, daha az erken mortalite ve benzer yan etki profiline sahiptir (69).

Performans durumu iyi, olumsuz sitogenetik özelliklere sahip 60 yaş üzeri hastalara CPX-351 ya da hipometilasyon ajanları (desitabin, azasitidin) verilir. Azasitidin 75 mg/m^2 dozunda, 7 gün boyunca, subkutan olarak, her 28 günde bir uygulanır. Tedaviye yanıt değerlendirmesi 4 ile 6 kürden sonra yapılır. Desitabin 20 mg/m^2 dozunda, 1 saatlik İV infüzyon şeklinde, her dört haftada bir ardışık 5 ile 10 gün arasında verilir. 10 günlük tedavinin yanıt oranları daha iyidir. Tedaviye yanıt değerlendirmesi en az 2 kürden sonra yapılır. Düşük doz sitarabin günde 2 kere 20mg, subkutan olarak, her 28 günde bir ardışık 10 ile 14 gün arasında yapılır. Düşük doz sitarabin olumsuz sitogenetik özelliklere sahip hastalarda etkisizdir (68).

Yaşlı hastalarda yoğun tedavi ile hipometilleyici ajanlar karşılaştırıldığında; yoğun tedavi ile daha iyi yanıt oranları vardır (%42'ye karşı %28) ancak erken ölüm, iki yıllık hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım benzerdir (70).

Performans durumu kötü hastalarda AML tedavisi öncelikle semptomların hafifletilmesine, yaşamın uzamasına ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesine odaklanır.

Bu hastalarda uzun süreli hayatta kalma şansı çok azdır. Tedavi seçenekleri desitabin, azasitidin, düşük doz sitarabin, hedefe yönelik tedaviler veya destekleyici bakımdır (68).

Performans durumu orta olup standart tedaviyi tolere edemeyecek, IDH1 mutasyonuna sahip AML hastaları için, ivosidenib indüksiyon tedavisi için kullanılabilecek bir seçenektir. İvosidenib IDH1 inhibitörüdür ve IDH-1 mutasyonuna sahip 75 yaş üzeri AML hastaları için kullanım onayı mevcuttur (71).

Performans durumu orta olup standart tedaviyi tolere edemeyecek, IDH-2 mutasyonuna sahip AML hastaları için, indüksiyon tedavisi için kullanılabilecek diğer bir seçenektir. Enasidenib IDH2 inhibitörüdür, ancak tüm tıbbi ortamlarda mevcut değildir. IDH2 mutasyonu olan relaps ve refrakter AML hastaların için kullanım onayı mevcuttur (72).

Performans durumu orta, olumlu ve orta sitogenetik riske sahip, standart tedaviyi tolere edemeyecek hastalar için klofarabin kullanılabilecek bir tedavi seçeneğidir. Klofarabin IDH1 mutasyonu olmayan, CD33 eksprese etmeyen veya gemtuzumab ozogamisine mevcut olmayan durumlarda etiket dışı kullanılan ajandır (68).

60 yaş üzeri AML hastalarında kullanılan indüksiyon rejimleri **Tablo 10**'da gösterilmiştir. Genellikle 60 yaş üzerindeki hastalara iyi tasarlanmış, bilimsel olarak geçerli, hakemli bir klinik araştırmaya kaydolmalarını önermekten daha iyi bir tedavi yoktur (68).

Tablo 10. 60 yaş üzeri AML hastalarında kullanılan indüksiyon rejimleri

Hasta Özellikleri		İlaç	Doz
Performans durumu	Sitogenetik özellik		
İyi	Olumlu Veya Orta	Sitarabin + daunorubisin	Sitarabin: 100-200 mg/m ² , 7 gün sürekli İV infüzyon Daunorubisin: 3 gün, İV 65 yaş altı: 90 mg/m ² 65 yaş üzeri: 60 mg/m ²
		CPX-351	Sitarabin: 100 mg/m ² Daunorubisin: 44 mg/m ² 1,3 ve 5. günlerde, İV
	Olumsuz	CPX-351	Sitarabin: 100 mg/m ² Daunorubisin: 44 mg/m ² 1,3 ve 5. günlerde, İV
		Azasitidin	75 mg/m ² , S.C., 7 gün, 28 günde bir
		Desitabin	20 mg/m ² , İV, 5-10 gün, 28 günde bir
Orta	IDH1	İvosidenib	500mg, oral, 6 ay
	IDH2	Enasidenib	100mg, oral, 6 ay
	Olumu Veya Orta	Klofarabin	25 mg/m ² , İV, 5 gün
Kötü	Olumlu Veya Orta	Azasitidin	75 mg/m ² , S.C., 7 gün, 28 günde bir
		Desitabin	20 mg/m ² , İV, 5-10 gün, 28 günde bir
		Düşük doz sitarabin	20mg, günde 2 kere, S.C., 10-14 gün, 28 günde bir
	Olumsuz	Azasitidin	75 mg/m ² , S.C., 7 gün, 28 günde bir
		Desitabin	20 mg/m ² , İV, 5-10 gün, 28 günde bir

2.12.3.2. İndüksiyon tedavisine üçüncü ajan eklenmesi

3+7 rejimine potansiyel olarak çapraz dirençli olmayan ilaçlar (örn., fludarabin, etoposid, topotekan, tiyoguanin, mitoksantron, vorinostat, klofarabin) eklenilen çoğu çalışmada klinik yarar gösterilmemiştir. Bununla birlikte, üçüncü bir

ajanının (örn. midostaurin, gemtuzumab ozogamisin, kladribin, sorafenib) eklenmesi bazı durumlarda klinik yarar sağlayabilmektedir (26).

Midostaurin çok hedefli ve küçük moleküllü bir ajan olup FLT-3 inhibitörüdür. İndüksiyon tedavisinde günde 2 kere 50mg, oral olarak, 8 ve 21. günler arasında kullanılır. FLT-3 mutasyonu olan AML hastalarında standart indüksiyon tedavisine eklenildiğinde olaysız sağkalımı (8 aya karşı 3 ay) ve genel sağkalımı (4 yıllık genel sağkalım %51'e karşı %44) artırır (73).

Gemtuzumab ozogamisin (GO), güçlü bir anti tümör antibiyotik olan kalikeamisine bağlı insanlaştırılmış bir anti-CD33 monoklonal antikordan oluşur. GO, AML blast hücrelerinin%90'ından fazlasının yüzeyinde eksprese edile CD33'e bağlanır. GO'nun bağlanması ardından GO-CD33 kompleksinin hücre içine alınması ve hücre içi DNA hasarı ile hücre ölümüne yol açan toksin salımı olur (74). İndüksiyon tedavisine GO eklenmesinin CR ve CR_i oranlarını artırmadığı ancak; relaps riskini azalttığı olumlu ve orta sitogenetik riske sahip hastalarda genel sağkalımı artırdığı gösterilmiştir (4). GO, yeni tanı almış CD33 eksprese eden AML hastalarına 3 mg/m² dozunda (maksimum doz: 4.5mg), 1. 4. ve 7. günlerde İV olarak uygulanır (26). GO yoğun indüksiyon kemoterapisini tolere edemeyecek 65 yaş üzeri hastalarda tek ajan olarak da 1. günde 6 mg/m² ve 8. günde 3 mg/m² dozunda 8 aylık tedavi şeklinde kullanılabilir (75).

Yapılan çok merkezli iki çalışma ile 3+7 rejimine kladribin eklenmesi ile daha iyi CR (%68'e karşı 56), daha iyi genel sağkalım (%45'e karşı %33) gösterilmiştir (76).

Venetoklax, BCL2 ve ilgili antiapoptotik proteinlerin bir inhibitörüdür. Yeni tanı konmuş, 75 yaşın üzerindeki veya yoğun indüksiyon kemoterapisi kullanılmasını engelleyen komorbiditeleri olan AML hastalarında düşük doz sitarabin veya hipometilasyon ajanı ile kombinasyon halinde kullanım için FDA tarafından onaylanmıştır (68).

Multikinaz inhibitörü olan sorafenib de novo AML'de etkinliği olabilecek bir ilaçtır. Çok merkezli bir faz II çalışmasında 3+7 rejimine eklenmesi ile artmış olaysız sağkalım (21 aya karşı 9 ay) olduğu gösterilmiştir. Ancak ateş, ishal, kanama, kardiyak olaylar, el-ayak sendromu ve döküntü gibi yan etkilerin arttığı gözlenmiştir (77).

2.12.4. Konsolidasyon tedavisi

Remisyon sonrası tedavi herhangi bir rezidüel hastalığı ortadan kaldırarak tam iyileşme sağlamayı amaçlamaktadır. Hastalar remisyonla girdikten sonra başka bir tedavi verilmezse, hepsi kaçınılmaz olarak ortalama 4 ay içerisinde nüks eder ve bu nedenle daha fazla tedaviye ihtiyaç vardır. Üç tip konsolidasyon tedavisi mevcuttur: kemoterapi, allojenik HCT ve otolog HCT. Konsolidasyon tedavisi esas olarak prognostik faktörlere göre belirlenir (19).

2.12.4.1. 60 yaş altı hastalar için konsolidasyon tedavisi

60 yaş altı olumlu sitogenetik özelliklere sahip AML hastalarında tercih edilen rejim 2 ila 4 kür yüksek doz sitarabindir. Yüksek doz sitarabin 3 gr/m² dozunda, sürekli İV infüzyon olarak, günde 2 kere 1.3. ve 5.günlerde uygulanır. Yüksek doz sitarabin ile konsolidasyon kemoterapisi miyeloablatif değildir ve yaklaşık %5 olarak düşük bir tedaviye bağlı mortalite oranına sahiptir. Yüksek doz sitarabin ile konsolidasyon ile 4 yıllık sağkalım oranları %60 ile %75 arasındadır (78). En uygun doz, kür sayısı ve uygulama şekli tartışmaya açık konular olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, metrekafe başına 2 ile 3 gramlık dozların, maksimum terapötik etki platosunun üzerinde olduğunu göstermektedir (79).

Orta riskli hastalığı olan hastalar için remisyon sonrası tedavi seçenekleri arasında yüksek doz sitarabin ile konsolidasyon kemoterapisi, yüksek doz sitarabin ve ardından sadece HCT veya sadece allojenik HCT bulunur (78). Orta sitogenetik riske sahip bir AML hastası için remisyon sonrası tedavi seçimi hastanın yaşına, komorbiditelerine ve nüks etme riskine bağlıdır. Komorbiditesi az olan 40 yaşından genç hastalarda otolog HCT veya yüksek doz sitarabin yerine allojenik HCT seçebilir. Yüksek doz sitarabin ile konsolidasyon tedavisi verilen orta riskli hastalardaki dört yıllık hastalıksız sağkalım oranları yaklaşık yüzde 30'dur (80).

Olumsuz sitogenetik özelliklere sahip özellikle 40 yaş altı olan çoğu hasta için allojenik HCT önerilmektedir (78). Olumsuz sitogenetik özelliklere sahip olan hastalar sadece konsolidasyon kemoterapisi ile tedavi edildiğinde kötü performans gösterir ve 5 yıllık genel sağkalım oranları %15 ile %30 arasındadır (81). Allojenik

HCT ile tedavi dört yılda yaklaşık %40 gibi üstün sağkalım oranları ile sonuçlanır (82).

2.12.4.2. 60 yaş üzeri hastalar için konsolidasyon tedavisi

AML'li yaşlı hastalar için remisyon sonrası optimal yönetim konusunda fikir birliği yoktur. Performans durumu iyi olan ve 3+7 veya düşük yoğunluklu tedavi (desitabin, azasitidin veya düşük doz sitarabin) ile remisyon sağlanan herhangi bir yaşlı hasta konsolidasyon tedavisi için bir adaydır.

Performans durumu iyi, olumlu ve orta sitogenetik riske sahip hastalara orta doz sitarabin ile 2-4 kür arasında konsolidasyon kemoterapisi önerilmektedir. Ara doz sitarabin; 1 gr/m² dozunda, sürekli İV infüzyon olarak, 5 gün boyunca uygulanır (68).

İndüksiyon tedavisi sırasında GO alan hastaların konsolidasyon tedavisine; GO (1. günde 2 mg/m² dozunda, sitarabin ile eşzamanlı) dahil edilir. Tek ajan GO ile idame tedavisi kabul edilebilir bir alternatiftir. İndüksiyon tedavisi sırasında midostaurin alan FLT-3 mutasyonu olan hastalarda konsolidasyon tedavisinde midostaurin tedavisine devam edilmesi önerilmektedir (68).

Olumsuz sitogenetik riske sahip, performans durumu iyi, 75 yaş altındaki AML hastalarına; miyeloablatif olmayan veya düşük yoğunluklu allojenik HCT önerilmektedir (68).

Performans durumu orta veya zayıf olan hastalar remisyon sonrası tedaviye aday değildir. Bu tür kasvetli sonuçlar göz önüne alındığında, bu hastalara yeni konsolidasyon tedavilerini içerebilecek klinik araştırma tedavileri önerilmelidir (83).

2.12.5. İdame tedavisi

Konsolidasyon tedavisinin tamamlanmasının ardından hastalar, tedavi komplikasyonlarını izlemek ve olası nüksü değerlendirmek için periyodik aralıklarla takip edilir. İndüksiyonu takiben nispeten miyelosüpresif olmayan sitotoksik ilaç dozları ile yapılan idame tedavisinin AML tedavisinde kanıtlanmış bir yararı yoktur. 60 yaşın altındaki hastalar için konsolidasyon tedavisi, sadece idame tedavisinden önemli ölçüde daha uzun sağkalım ile sonuçlanır (78).

AML’de idame tedavisi remisyonu sürdürmek için belirli yaşlı hastalar için kabul edilebilir bir seçenektir. CD33 eksprese eden hastalarda GO ile idame tedavisi; GO ile konsolidasyon tedavisine kabul edilebilir bir alternatiftir. Midostaurin; FLT-3 mutasyonu olan, indüksiyon tedavisi ve/veya konsolidasyon tedavisi sırasında midostaurin alan hastalar için idame tedavisi olarak 1 yıl boyunca uygulanır (68).

2.12.6. Relaps ve refrakter AML tedavisi

AML’li çoğu hastada hastalık nüksü tanıdan sonraki 3 yıl içinde ortaya çıkar. Kısa remisyon süresi (<6 ay), olumsuz genetik faktörler, HCT yapılmış olması, ileri yaş ve kötü performans durumu nüksetme sonrası prognozun temel belirleyicileridir. Yaygın olarak kullanılan yoğun kurtarma rejimleri, daha sonra HCT yapılabilmesi için tam bir remisyon elde etmeyi amaçlamaktadır (83). HCT sonrası beş yıllık sağkalım beklentileri %30 ile %40 (ilk nüks / ikinci CR) ile <%10 (refrakter nüks) arasında değişmekle birlikte, tüm senaryolarda transplantasyon dışı tedavilere göre daha üstün kalmaktadır. Yoğun kurtarma tedavisine uygun olmayan hastalar için tedavi seçenekleri düşük yoğunluklu terapi veya en iyi destekleyici bakımdır (18).

Standart bir kurtarma rejimi yoktur. Yoğun bir kemoterapi rejimi, uygun prognostik özelliklere sahip az sayıda hastaya fayda sağlayabilir. Yaygın olarak kullanılan yoğun rejimler **Tablo 11**’de gösterilmiştir. Bu tedavilerin sonuçları birbirine benzerdir (18, 84).

Bu stratejilerden herhangi biri, AML nüksü olan hastaların sadece az bir kısmını kurtarmaktadır. Bu nedenle klinik araştırmalar yoluyla araştırma ajanlarıyla daha etkili tedavilerin sürdürülmesi zorunludur (18).

Tablo 11. AML’de sık kullanılan kurtarma rejimleri

KT	Klinik bilgi
Sitarabin + daunorubisin	İlk remisyon bir yıldan uzun süren hastaların yüzde 50'sinde tam remisyon sağlar.
HiDAC: Yüksek doz sitarabin	Geleneksel doz sitarabin rejimlerine dirençli hastaların %35’inde etkili olabilir.
HAM: Yüksek doz sitarabin + mitoksantron	İlk indüksiyonda antrasiklin kullanılmadıysa, HiDAC + sentetik antrasiklin analogu olan mitoksantronun kombinasyonu tek başına HiDAC'dan daha yüksek yanıt oranları üretebilir.
Mitoksantron + etopozid	Yaklaşık %40'lık tam yanıt oranları göstermektedir.
MEC: mitoksantron, etopozid, sitarabin	60 yaşın altındaki olumsuz sitogenetik riski olan hastalarda tek başına mitoksantron + etopozide kıyasla daha yüksek tam yanıt oranları görülmektedir.
GO ± mitoksantron + daunorubisin	Tek bir ajan olarak GO veya mitoksantron + sitarabin ile kombinasyon halinde %35'e kadar tam remisyon elde edebilir.
FLAG: Fludarabin, sitarabin, G-CSF	%45-55 oranında tam remisyon oranları bildirmiştir.
FLAG-IDA: Fludarabin, sitarabin, idarubisin, G-CSF	
CLAG: Sitarabin, G-CSF	Yaklaşık %50 hastada tam bir remisyon ile sonuçlanır ve medyan cevap süresi 16 haftadır.
Siklofosfamid + yüksek doz etopozid	Dirençli AML hastalarının yaklaşık %40’ında tam bir remisyon elde edilir.

2.12.7. Hematopoietik hücre transplantasyonu (HCT)

HCT, orta veya olumsuz prognozu olan çoğu AML hastası için, özellikle 60 yaşın altındaki hastalar için tercih edilir. Başlangıç remisyonu sağlanamayan AML hastaları veya kemoterapiden sonra nükseden hastalar için, aynı HLA akrabadan HCT tedavi için en iyi şansı sunar. Refrakter hastalığı olan hastaların %15’i bu

tedavi ile kurtarılabılır. HCT daha önce uygulanırsa, sonuç daha iyidir. İlk relapsda veya ikinci remisyonda HCT yapılan hastaların yaklaşık%30'unda, ilk remisyonda HCT yapılan hastaların %50'sinde yanıt alınır. Allojenik nakil hem morfolojik olarak hem de MRD testi ile CR olan AML hastalarında uygulandığında en etkilidir. Nakil sırasında MRD olan hastalar nakil sonrası nüks için artmış risk altındadır (1).

Çok sayıda çalışma, ilk remisyonda AML hastalarında HCT sonuçlarını kemoterapinin sonuçları ile prospektif olarak karşılaştırmıştır. Tüm bu çalışmalardaki eğilimler, tedaviyle ilişkili mortalitenin daha yüksek olmasına rağmen, daha uzun hastalıksız ve genel sağkalım süresi nedeniyle allojenik transplantasyona doğru olmuştur. Meta-analizler, devam eden kemoterapiye kıyasla ilk remisyonda HLA eşleşen bir akrabadan allojenik transplantasyonla sağkalımın iyileştiği sonucuna varmıştır. Bu gelişme, olumsuz veya orta sitogenetik risk faktörü olan hastalarda en açıktır ve olumlu sitogenetik risk kategorisinde olanlarda daha az belirgindir. Kısmen HLA ile eşleşmeyen donörler veya göbek kordon kanı kök hücreleri kullanan allojenik nakiller, potansiyel donör havuzunu genişletmiştir. Allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonunun temel kısıtlamalar graft versus host hastalığı, immünsüpresyona bağlı enfeksiyonlar ve hastalık nüksüdür (1).

Nakil ile ilgili toksisitelerin yaş ile artması nedeniyle bazı merkezler HCT'yi 65 yaş ve altı ile sınırlar. Bununla birlikte, düşük yoğunluklu allojenik transplantasyon ile ilgili son çalışmalar, 75 yaşına kadar remisyonda AML hastalarında cesaret verici sonuçlar göstermiştir. Eşleşmeyen ilişkisiz vericiler kullanılarak yapılan allojenik transplantasyon, daha yüksek komplikasyon insidansı olmasına rağmen, eşleşmiş kardeşler tarafından görülenle eşdeğer hayatta kalma ile sonuçlanır (1).

Otolog HCT, uygun vericisi olmayan hastalar için bir alternatif sunar. Randomize çalışmalarda, konsolidasyon kemoterapisinden sonra otolog transplantasyon kullanımının, ilk remisyondaki AML'li hastalar için hastalıksız sağkalım süresini önemli ölçüde uzattığı ancak tek başına kemoterapiye kıyasla genel sağkalımı değiştirmediği görülmüştür (1).

2.12.8. Akut promiyelositik lösemi tedavisi

Akut promiyelositik lösemi (APL) benzersiz patofizyolojik, klinik ve terapötik özelliklere sahip nadir bir alt tiptir. Derhal teşhis edilir ve uygun şekilde yönetilirse tüm AML'ler arasında en iyi prognoza sahiptir. Tedavi olmadan APL, bir aydan az bir ortalama sağkalım ile AML'nin en malign formudur. APL'nin tedavisi diğer AML tiplerinden farklıdır ve toplamda bir ile iki yıllık tedaviyi kapsayabilecek birkaç aşamadan oluşur (85).

İndüksiyon tedavisinin önemli bir bileşeni, malign promiyelositlerin olgun nötrofillere farklılaşmasını destekleyen ATRA kullanımıdır. Bununla birlikte, ATRA'nın diğer ajanlarla birleştirilmesi gerekir, çünkü sadece ATRA tedavisinin neden olduğu remisyonlar yaklaşık 3,5 aylık bir ortalama süre ile kısa ömürlüdür. Yeni APL tanısı konan düşük veya orta riskli hastaların çoğunda ATRA ve arsenik trioksit (ATO) tedavisi önerilir. ATO'nun ilk kullanım için mevcut olmadığı durumlarda, ATRA ve standart bir antrasiklin rejimi indüksiyon için önerilen alternatiftir (85).

ATRA'ya ek olarak kemoterapi yüksek riskli APL için önerilen başlangıç tedavisidir. En iyi sonuçlar ATRA'nın sitarabin ve daunorubisin veya idarubisin ile kombine edildiğinde elde edilmiştir (85). ATRA, antrasiklin bazlı kemoterapi ile birleştirildiğinde APL'lerin yaklaşık %90'ında CR görülür ancak daha sonra %25 oranında relaps görülür. 6-merkaptopurin, metotreksat ve ATRA'yı içeren idame tedavisi relaps riskini %10 ile %15'e düşürmektedir (86).

APL'nin indüksiyon ve konsolidasyon tedavisi **Tablo 12'**de , idame tedavisi **Tablo 13'**de gösterilmiştir (1, 66).

Tablo 12. APL indüksiyon ve konsolidasyon tedavisi

Risk	Tedavi	İlaçlar	Doz
Olumlu	İndüksiyon	ATRA	45 mg/m ² /gün, remisyona kadar
		ATO	0,15mg/kg/gün, remisyona kadar
	Konsolidasyon	ATRA	45 mg/m ² /gün, 1-14 günler, 28 günde bir, 7 kür
		ATO	0,15mg/kg/gün, haftada 5 gün, 4 hafta alacak – 4 hafta almayacak, 4 kür
	İndüksiyon	İdarubisin	12 mg/m ² /gün, 1-2-4-6 ve 8.günlerde
		ATRA	45 mg/m ² /gün, remisyona kadar
	Konsolidasyon	İdarubisin	5 mg/m ² /gün, 4 gün, 1. kür, 2.kür mitoksantron olarak verilir, 3. Kür 12 mg/m ² /gün, 1 gün olarak verilir.
		Mitoksantron	1.kür idarubisinden sonra, 15 gün ATRA ile beraber, 10 mg/m ² /gün, 3 gün, 1 kür
		ATRA	45 mg/m ² /gün, her kürde 15 gün
Olumsuz	İndüksiyon	ATRA	45 mg/m ² /gün, 1-36 günler
		İdarubisin	6-12 mg/m ² /gün, 1-2-4-6 ve 8.günlerde
		ATO	0,15mg/kg/gün, 9-36.günler
	Konsolidasyon	ATRA	45 mg/m ² /gün, 28 gün, ardından 1-7 günler – 14 günde bir, 3 kür.
		ATO	0,15mg/kg/gün, 28 gün, ardından 1-5 günler, 7 günde bir, 5 kür.
	İndüksiyon	ATRA	45 mg/m ² /gün, remisyona kadar
		ATO	0,15mg/kg/gün, remisyona kadar
		GO	9 mg/m ² /gün, 1. gün
	Konsolidasyon	ATRA	45 mg/m ² /gün, 1-14 günler, 28 günde bir, 7 kür.
		ATO	0,15mg/kg/gün, haftada 5 gün, 4 hafta alacak – 4 hafta almayacak, 4 kür
		GO	ATRA veya ATO toksisite nedeniyle verilemezse, 9 mg/m ² /gün, 1.gün, 4 haftada bir, CR'ye kadar-28 hafta
	İndüksiyon	İdarubisin	12 mg/m ² /gün, 1-2-4-6 ve 8.günlerde
		ATRA	45 mg/m ² /gün, remisyona kadar
	Konsolidasyon	İdarubisin	12 mg/m ² /gün, 1.gün, 2 kür
		Sitarabin	150 mg/m ² , 4 gün, 2 kür
		ATRA	45 mg/m ² /gün, her kürde 15 gün
	İndüksiyon ve Konsolidasyon	GO	Uzun QT ya da kardiyak toksisite nedeniyle antrasiklin alamayacak hastalarda GO, ATO ve ATRA ile beraber verilebilir.

Tablo 13. APL idame tedavisi

Tedavi	İlaçlar	Doz
İdame	ATRA	45 mg/m ² /gün, 3 ayda bir 15 gün
	6-MP	100 mg/m ² /gün, 2 yıl
	MTX	10 mg/m ² /hafta, 2 yıl

6-MP: 6-merkaptopürin, MTX: metotreksat

2.12.9. Diğer tedaviler

2.12.9.1. Tirozin kinaz inhibitörleri

Tirozin kinaz inhibitörleri (örneğin imatinib, dasatinib) Philadelphia kromozomu pozitif (Ph +) ALL tedavisinde yaygın olarak incelenmiş olsa da bu ajanların Ph + AML'de kullanımı ile ilgili bilgi eksikliği vardır. Standart indüksiyon tedavisine bir tirozin kinaz inhibitörü eklenmesi (TKİ), Ph + ALL hastalarında sağkalım oranlarını iyileştirmiştir. Bu dolaylı kanıt, TKİ'nin Ph + karışık fenotip akut lösemili hastalara faydalı olacağını göstermektedir. Philadelphia kromozomu mevcut olduğunda, Ph + ALL hastaları için kullanıldığı gibi bir TKİ içeren indüksiyon tedavisi kullanılması önerilmektedir. Bu hastalar remisyona girer girmez erken allojenik kök hücre nakli için adaydırlar (26).

2.12.9.2. İntratekal tedavi

Santral sinir sisteminde (SSS) izole lösemik nüks, AML'li yetişkinlerin %10'undan daha azında ortaya çıkar. Randomize çalışmalar, SSS profilaksisinin AML'li yetişkinlerin DFS veya OS sürelerini geliştirdiğine dair bir kanıt bulamamıştır. SSS tutulum riski daha yüksek olan bir hasta alt grubunun (tanı sırasında yüksek blast sayıları olan ve CD56 + hastalığı olanların) SSS profilaksisi ile fayda görüp görmeyeceği bilinmemektedir (19).

2.12.10. Hedefe yönelik tedaviler

AML tedavisinde kullanılan hedefe yönelik yeni tedaviler yukarıda anlatılmıştır. Yeni teşhis edilen ve nüks/refrakter AML'de güncel yaklaşım ve standart tedaviler **Tablo 14**'te özetlenmiştir (87).

Tablo 14. AML’de hedefe yönelik tedaviler

Yeni tanı AML			Relaps / refrakter AML	
PD	Sitogenetik	İlaç	Sitogenetik	İlaç
İyi	CBF-AML	Yoğun KT + GO	Hepsi	Kurtarma tedavisi
	FLT-3 mut.	Yoğun KT + midostaurin	CD33 ⁺	GO
	t-AML MİD-AML	CPX-351	IDH2 mut.	Enasidenib
	Diğer	Yoğun KT	IDH1 mut.	İvosidenib
Kötü	Hepsi	Venetoklaks + azasitidin, desitabin veya LDAC	FLT-3 mut.	Gilteritinib
	Hepsi	Glasdegib + LDAC		

PD: Performans durumu, t-AML: Tedavi ilişkili AML, KT: Kemoterapi
MİD-AML: Miyelodisplazi ilişkili değişiklikler birlikte ile olan AML

2.12.11. Destek tedavisi

Büyüme faktörleri (G-CSF veya GM-CSF) kullanımı rutin olarak önerilmemektedir. Ancak seçili hastalarda kullanılabilir. İleri yaşlı hastalarda kemoterapi rejimi bittikten sonra başlanabilir (88).

AML tedavisi gören hastalarda tümör lizis sendromu riski mevcuttur. En yüksek risk hiperlökositoz ve serum LDH düzeyinde belirgin yükseklikler olan hastalardadır, ancak herhangi hastada da görülebilir. Tümör lizis sendromu en iyi şekilde yeterli idrar çıkışını (>100 mL/saat) sağlayacak şekilde İV hidrasyon, rasburikaz veya allopurinol tedavisi ve herhangi bir elektrolit bozukluğunun düzeltilmesi ile önlenir (88).

Hastaların kemoterapiyi tolere etme yeteneği, oldukça etkili anti-emetik ilaçların sonucu olarak önemli ölçüde iyileşmiştir. Anti-emetik tedavi hasta konforunu iyileştirmenin ötesinde, hastaların oral hidrasyonlarını ve beslenme durumlarını korumasına ve kusmaya bağlı olarak Malloy-Weiss yırtıklarının görülmemesi ile gastrointestinal kanama risklerinden kaçınmasına olanak tanır. AML tedavisinde anti-emetik olarak en çok kullanılan etken madde ondansetrondur (89).

Yüksek doz sitarabin alan hastalara steroid içeren göz damlaları günde 4 kez verilmeli ve sitarabin son dozundan 24 saat sonrasına kadar devam edilmelidir.

Yüksek doz sitarabin alan hastalarda serebellar toksisite riski vardır. Bu nedenle yüksek doz sitarabin alan hastalarda ayrıntılı nörolojik değerlendirme her sitarabin dozundan önce yapılmalıdır. Serebellar toksisite gelişen olgularda sitarabin kesilmeli ve sonraki tedavilerde de tekrar yüksek doz sitarabin denenmemelidir (88).

Eritrosit süspansiyon transfüzyonu eşiği hasta yaşı, semptomları ve tıbbi komorbiditelerin varlığına göre değişir. Genellikle çoğu merkez hemoglobin ≤ 8 /dL olan asemptomatik hastalara transfüzyon önermektedir. Sitomegalovirüs (CMV) bulaşma riskini azaltmak ve alloimmunizasyonu engellemek için lökosit filtreleri kullanılmalıdır. Graft versus host hastalığı sık görülmemesine rağmen çoğu merkezde kan ürünleri rutin olarak ışınlanmaktadır (60). Trombosit replasmanı kanamayı engellemek amacıyla profilaktik olarak 10.000/ μ L'den daha az sayılarda ve kanama, ateş, koagülopati, ciddi enfeksiyon gibi durumlarda daha yüksek trombosit sayılarına yapılır (61). AML hastalarında DİK görülebilir bu nedenle PT, PTT ve fibrinojen düzeyleri dikkatle takip edilmeli ve kriyopresipitat gibi pıhtılaşma faktörleri klinik endikasyona göre replase edilmelidir (18).

2.13. Komplikasyonlar

AML hastalarında hastalığın kendisi ve kemoterapiyle ilişkili uzun süreli nötropeni sıklıkla nötropenik ateşlerle, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarla, viral reaktivasyon ile ilişkilidir (60). 490 AML hastasını içeren bir çalışmada indüksiyon kemoterapisi sırasında hasta başına 1.4 enfektif olay görülmüştür. Hastaların sadece %5'inde ateş ya da enfektif olayı görülmemiştir. Ölümcül enfektif komplikasyonlar genellikle invaziv mantar enfeksiyonu veya başta pseudomanas aeruginosa olmak üzere gram negatif organizmalarla ilişkili ciddi enfeksiyondan kaynaklanır (90). Antibiyotik ve antifungal profilaksisi nötropenik hastalarda enfeksiyonla ilişkili ölümleri önemli ölçüde azaltmaktadır (1). Antibakteriyel ve antifungal profilaksi, 7 gün boyunca nötrofil sayısı <100 / μ L olarak tanımlanan derin ve uzun süreli nötropenisi hastalar için önerilir. İndüksiyon tedavisi verilecek hastalara herpes simpleks virüsü (HSV) seropozitif hastalara asiklovir gibi nükleozid analogu tabanlı antiviral profilaksi verilmelidir. Hepatit B virüsü reaktivasyonu riski yüksek olan hastalar için entekavir veya tenofovir gibi nükleozid ters transkripsiyon inhibitörü ile tedavi önerilmektedir (91).

Nötropenik enterokolit (tiflit), kemoterapi uygulamasından sonra mutlak nötrofil sayısı $<500/\mu\text{L}$ iken ortaya çıkma eğilimindedir ve yüksek mortalite oranları ile ilişkilendirilmiştir (92). Nötropenik enterokolit, genellikle sağ alt kadranda karın ağrısı olan derin nötropenik hastaların ayırıcı tanısında düşünülmelidir. Ek semptomlar karın şişliği, bulantı, kusma ve sulu veya kanlı ishal olabilir. Periton irritasyonu bulguları ve şok belirtileri bağırsak duvarı perforasyonu olasılığını düşündürmelidir. Bağırsak duvarı perforasyonu, nekroz veya kontrol edilemeyen kanama varsa cerrahi müdahale gerekebilir, ancak tedavi çoğunlukla destekleyicidir. İshali olan hastalarda clostridioides difficile enfeksiyonu açısından gaita tetkikleri yapılmalıdır (60).

AML hastasında kanama trombositopeni, trombosit bozuklukları veya pıhtılaşma bozukluklarına bağlı olabilir. Klinik olarak anlamlı kanamanın AML'li trombositopenik hastaların yaklaşık% 20 ile % 32'sinde (APL hariç) ve allojenik kök hücre transplantasyonu uygulanan hastaların% 34 ile % 58'inde meydana geldiğini göstermektedir (93). Hastalık sırasında herhangi bir noktada ortaya çıkan intrakraniyal kanama, AML hastalarında diğer hematolojik malignitelerden daha sık görülür (94).

AML indüksiyon tedavisi sırasında akut akciğer yetmezliği (APF) nadir fakat ciddi bir komplikasyondur. Alveolar hemoraji, tümör lizisinden veya sıvı aşırı yüklenmesinden dolayı kapiller kaçak, enfeksiyonlar, sepsis ve ATRA sendromu potansiyel nedenlerdendir. 1541 hastayı içeren bir yayında %8 hastada indüksiyon tedavisi verilmesinden sonra iki hafta içinde APF gelişmiş ve ventilasyon desteği gerektirmiştir. Bu hastalar için indüksiyon tedavisi sırasında mortalite %73 olarak görülmüştür (95).

AML hastaları, özellikle tedavinin ilk üç ayında venöz tromboemboli (VTE) geçirme riskinde artışa sahiptir. Retrospektif analizler AML hastalarında yüzde 2 ila 13 arasında değişen VTE insidans oranları bildirmiştir. Trombozların çoğu tedavinin ilk ayında ortaya çıkmaktadır (96, 97). VTE için profilaksi, trombositopeni ve artmış kanama riski nedeniyle AML hastalarına yaygın olarak verilmez. Bununla birlikte, şiddetli trombositopeni bu popülasyonda VTE riskini tamamen ortadan kaldırmaz (60).

APL tedaisinde kullanılan ATRA farklılaşma sendromuna neden olabilir. Ateş, nefes darlığı, hipoksemi, pulmoner infiltratlar, periferik ödem, asit, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğuyla karakterize kapiller kaçak sendromu ATRA başlandıktan birkaç gün sonra ortaya çıkar. Mortalitesi %4 ile %13 arasında değişmektedir. ATRA kesilmesi ve İ.V. deksametazon uygulanması ile tedavi edilir (6, 67).

AML hastaları malign tanısı olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), kronik kalp yetmezliği, akut koroner sendrom AML hastalarında daha sık görülmektedir. AML hastalarında takip süresince serebrovasküler hastalık, inme ve tip 2 diyabetes mellitus görülme oranı malign tanısı olmayan hasta grubuna göre artmaktadır (98).

En az 10 yıl boyunca remisyonda olan AML'li 30 hastanın uzun süreli izleminde %13 oranında ikincil malignite görülmüştür (99).

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Bireyler

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'nda 2008-2019 yılları arasında AML tanısı ile takip ve tedavi edilen 487 hasta mevcuttu. 16.01.2020 tarih ve B.30.2.ODM.0.20.08/17 sayılı Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayını takiben; bu hastalardan genetik sonuçlarına ulaşılabilen 121 hasta çalışmaya alındı.

3.2. Klinik, Radyolojik, Laboratuvar ve Sitogenetik Değerlendirmeleri

Hastaların tanı ve takipteki verileri geriye dönük olarak hasta yönetim bilgi sistemi üzerinden incelendi. Veriler açıklaması verilen kriterler ve tanımlamalara göre değerlendirildi:

1. Tanı yaşı ve tanı tarihi, tedavi bitiş tarihi, son vizit tarihi
2. Hasta cinsiyeti
3. İlk başvurudaki laboratuvar değerleri

a. Tam kan sayımı (beyaz küre, monosit, lenfosit, eozinofil, bazofil, nötrofil hemoglobin, MCV ve platelet).

Beyaz küre, nötrofil, hemoglobin ve trombosit değerlerindeki düşüklükler Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute-NCI) olumuz olaylar için ortak terminoloji kriterleri baz alınarak **Tablo 15**'de gösterildiği gibi derecelendirildi.

Tablo 15. Anemi, lökopeni, nötropeni, trombositopeni sınıflaması

	Sınıf 1	Sınıf 2	Sınıf 3	Sınıf 4
Anemi(gr/dL)	10-13,5	8-10	6,5-8	<6,5
Lökopeni (µL)	3.000-4.000	2.000-3.000	1.000-2.000	<1.000
Nötropeni (µL)	1.500-1.800	1.000-1.500	500-1.000	<500
Trombositopeni(µL)	75.000-150.000	50.000-75.000	25.000-50.000	<25.000

b. Biyokimyasal parametreler (total protein, albümin, B₂mikroglobulin, vitamin B₁₂, folik asit, demir, ferritin, LDH, ürik asit, CRP ve sedimentasyon)

c. Hepatit B, Hepatit C ve HIV serolojisi (HBsAg, antiHBs, anti HBc IgG, anti HIV, anti HCV).

Hastalar hepatit B serolojisi açısından **Tablo 16**'de görüldüğü gibi gruplandı (100). Hastalar hepatit B serolojisi durumu ve verilen hepatit B profilaksisi ya da tedavisine göre gruplandı.

Tablo 16. Hepatit B serolojisinin yorumlanması

HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc IgG	Klinik durum
Negatif	Negatif	Negatif	Naif
Negatif	Pozitif	Pozitif	Doğal enfeksiyon nedeniyle bağışık
Negatif	Pozitif	Negatif	Aşı nedeniyle bağışık
Pozitif	Negatif	Pozitif	Kronik hepatit B enfeksiyonu
Negatif	Negatif	Pozitif	4 sebeple olabilir: 1.Geçirilmiş enfeksiyon (en sık) 2.Yanlış pozitif sonuç 3.Düşük seviye kronik enfeksiyon 4.İyileşmekte olan akut enfeksiyon

4. Başvuru anındaki kemik iliği incelemesi

- Blast yüzdesi
- Morfolojik değerlendirme
- FAB sınıflaması
- Retikülin fibrozis derecesi: WHO 2008 sınıflama kriterlerine göre evre

0,1,2 ve 3 olarak gruplandı.

- Akım sitometrisi ile immün fenotiplendirme

f. Sitogenetik inceleme: Hastaların PCR BCL-ABL, PCR PML-RARA, PCR ETO AML, FLT-3, NPM1, FISH ve karyotip sonuçları incelendi. Hastalar elde edilen sonuçlara göre ELN 2017 risk sınıflamasında tanımlandığı üzere olumlu, orta riskli ve olumsuz prognostik sitogenetik şeklinde üç gruba ayrıldı (21).

5.Eşlik eden hastalıklar

- MDS
- Sekonder AML'ye neden olabilecek hastalıklar (diğer maligniteler, romatolojik hastalıklar gibi)
- Kronik hastalıklar (hipertansiyon, diyabet ve kardiyovasküler sistem hastalığı)

6. Uygulanan kemoterapi protokolleri: Hastalara uygulanan kemoterapi protokolleri indüksiyon, konsolidasyon ve kurtarma tedavisi başlıkları altında incelendi. Kliniğimizde uygulanan kemoterapi protokolleri **Tablo 17**'de gösterilmiştir.



Tablo 17. Kliniğimizde uygulanan kemoterapi protokolleri

Protokol	İlaçlar	Doz ve günler
3+7	İdarubisin	12 mg/m ² , 1-3.günler
	Sitarabin	100 mg/m ² , 1-7.günler
2+5	İdarubisin	12 mg/m ² , 1. ve 2.günler
	Sitarabin	100 mg/m ² , 1-5.günler
Yüksek doz sitarabin (HDAC)	Sitarabin	3.000 mg/m ² , günde 2 kere, 1. 3. ve 5. günlerde
Düşük doz sitarabin (LDAC)	Sitarabin	20 mg/m ² , 1-21. günler
EMA	Mitoksantron	12 mg/m ² , 1-3.günler
	Sitarabin	500 mg/m ² , 1-3.günler ve 8-10.günler
	Etopozid	200 mg/m ² , 8-10. günler
FLAG	Fludarabin	30 mg/m ² , 1-5. günler
	Sitarabin	2.000 mg/m ² , 1-5. günler
FLAG- İDA	İdarubisin	8 mg/m ² , 1-3.günler
	Fludarabin	30 mg/m ² , 1-5. günler
	Sitarabin	2.000 mg/m ² , 1-5. günler
Tedaviye venetoklax eklenmesi	Venetoklax	1.gün 100 mg/gün, oral 2.gün 200 mg/gün, oral 3.gün ve sonrası 400 mg/gün, oral
	Diğer ajan	Aynı dozda
Tek ajan	Gemtuzumab ozogamisin	İndüksiyon: 6 mg/m ² 1.gün, 3mg/m ² 8.gün Konsolidasyon: 2 mg/m ² , ayda bir Kurtarma: 3 mg/m ² , 1. 4. ve 7. günler
Tedaviye gemtuzumab ozogamisin eklenmesi	Gemtuzumab ozogamisin	İndüksiyon: 3 mg/m ² , 1. 4. ve 7. günler Konsolidasyon: 3 mg/m ² , ayda bir
	Diğer ajan	Aynı dozda
Tek ajan	Azasitidin	75 mg/m ² , 1-7. günler
Tek ajan	Desitabin	20 mg/m ² , 1-5. günler
Tek ajan	Klofarabin	25 mg/m ² , 1-5. günler
Tek ajan	Midostaurin	50mg, günde 2 kere, 8-21.günler, oral
Tek ajan	Sorafenib	400mg, günde 2 kere, oral
PATHEMA indüksiyon	İdarubisin	12 mg/m ² , 2. 4. 6. ve 8. günler
	ATRA	45 mg/m ² , oral
PATHEMA 1. konsolidasyon	İdarubisin	5 mg/m ² , 1. 3. 5. ve 7. günler
	ATRA	45 mg/m ² , oral
PATHEMA 2. konsolidasyon	Mitoksantron	10 mg/m ² , 1-5.günler
	ATRA	45 mg/m ² , 15 gün, oral
PATHEMA 3. konsolidasyon	İdarubisin	20 mg, 1. ve 2. günler
	ATRA	45 mg/m ² , 15 gün, oral

7. İndüksiyon tedavisine yanıt değerlendirmesi ELN 2017 tedavi yanıt kriterleri revize edilerek **Tablo 18**'de gösterildiği gibi değerlendirildi. Hastalar bu yanıt kriterlerine göre hem birinci indüksiyon yanıtına göre hem de tüm indüksiyon tedavisi yanıtına göre incelendi. Hastaların tüm tedaviye yanıt değerlendirme gruplaması; ELN 2017 tedaviye yanıt değerlendirmesi önerisine göre **Tablo 18**'de gösterildiği gibi yapıldı.

Tablo 18. İndüksiyon tedavisine yanıtın değerlendirilmesi

Kategori	Tanımlama
Tam yanıt (CR)	Kemik iliği blast oranı <%5 olması Dolaşımda blast olmaması Ekstramedüller tutulum olmaması Mutlak nötrofil sayısı>1000/mL olması Trombosit sayısı>100.000/mL olması
Eksik hematolojik iyileşme ile tam yanıt (CR _i)	Rezidüel nötropeni ve trombositopeni hariç CR'nin tüm kriterlerini karşılaması
Kısmi Yanıt	Kemik iliği blast oranı hariç tüm CR kriterlerini sağlaması Kemik iliği blast oranının %5 ile %25 oranında olması ve kemik iliği blast oranının tedavi öncesine göre en az %50 oranında azalması
Refrakter hastalık	İndüksiyon protokolünden sonra CR, CR _i ya da kısmi yanıt sağlanmaması
Aplazide ölüm	Tedavinin tamamlanmasından 7 gün sonra sitopeni mevcutken ölüm olması Persistan lösemi kanıtı olmaması Ölümden 7 gün önce aplastik ya da hipoplastik kemik iliği olması
Belirsiz neden ile ölüm	Tedavi tamamlanmadan ya da tamamlandıktan sonra 7 gün içinde ölüm olması veya tedavi tamamlanmasından 7 gün sonra ölüm olması ve kemik iliği incelemesi mevcut değilken periferik kanda blast olmaması

8. Tedavi ve hastalık ilişkili komplikasyonların varlığı

- Sepsis
- İnvaziv mantar enfeksiyonu ve tipi
- Kanama varlığı ve kanama yeri

- d. Sitarabin toksisitesi
- e. ATRA sendromu
- f. Tedavi sırasında akut koroner sendrom gelişmesi
- g. SSS tutulumu

9. Nüks olgular: İndüksiyon tedavisi ile tam remisyona girme tarihi ve nüks tarihi

10. Ölen olgular: Ölüm tarihi, ölüm sebebi, tedavinin hangi aşamasında öldüğü

11. HCT'ye yönlendirilen olgular: HCT'ye yönlendirilme zamanı ve endikasyonu

12. Genel sağkalım: Tanıdan itibaren herhangi bir sebeple ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı. Yaşayan olgular için son vizit tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Son vizit tarihinde hayatta olan veya hayatta olup olmadığı bilinmeyen olgular sansürlü veri olarak kabul edildi.

Takip süresi: Ölen olgular için tanı-ölüm tarihi olarak süre, yaşayan olgular için son tanı-son vizit tarihi arasındaki süre olarak tanımlandı.

Hastalıksız sağkalım: Tedavi yanıtında CR ve CR_i elde edilen hastalar için; remisyon tarihi ile herhangi bir sebeple ölüm ya da nüks tarihi arasındaki süre olarak tanımlandı. Nüks gerçekleşmeyen hastalar için son vizit tarihine kadar olan süre olarak tanımlandı.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizi için SPSS 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences) paket programı kullanılmıştır. Karşılaştırma testlerinden hangi testin kullanılacağını belirlemek için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk normallik testleri uygulanmıştır. Normal dağılım gösteren iki kategorili değişkenler için bağımsız iki örneklem t testi, normal dağılım göstermeyen iki kategorili değişkenler için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İki'den fazla kategoriye sahip değişkenler için normal dağılım gösterenlerde ANOVA testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Kruskal Wallis H testi kullanılmıştır. İkili karşılaştırmalarda veriler normal dağılım gösterip, gruplar homojen varyanslı ise Tukey, veriler normal dağılım gösteriyor ancak gruplar homojen varyanslı değilse Tamhane testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen veriler için ise Dunn testi kullanılmıştır. Bununla birlikte, kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek için Ki-kare ve Fisher testleri kullanılmıştır. Hastaların yaşam sürelerine ilişkin analiz için Kaplan Meier sağkalım

yöntemi uygulanmıştır. Ayrıca, genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerine etki eden faktörler Cox regresyon analizi ile belirlenmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Epidemiyolojik ve Demografik Veriler

4.1.1. Cinsiyet ve yaş

AML tanısı alan 18 yaş üzeri 121 olgunun 70'i erkek (%57,9), 51'i kadın (%42,1) olup erkek/kadın oranı 1,37 olarak saptandı.

Çalışmada yer alan en küçük hasta 21 yaşında, en büyük hasta 83 yaşındaydı. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $57,72 \pm 16,3$ olarak saptandı. Hastaların 55'i (%46,8) 60 yaş ve üzerindeydi.

4.1.2. Hastalara ait özellikler

Altmış iki hastanın (%51,2) herhangi bir kronik hastalığı yoktu. On dokuz hastada tip 2 DM (%15,7), 27 hastada hipertansiyon (%22,3) ve 15 hastada koroner arter hastalığı (%12,4) tanısı mevcuttu. İki hastada psikiyatrik bozukluk, 2 hastada romatolojik hastalık, 3 hastada kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve 1 hastada kronik immün trombositopeni tanısı mevcuttu.

Yirmi iki hasta (%18,2) sekonder AML olarak değerlendirildi. Bu hastalara ait özellikler **Tablo 19'**da gösterilmiştir. 99 hasta (%81,8) de novo AML olarak değerlendirilmiştir. Hastaların sekonder AML ya da de novo AML olmaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p:0,609$). De novo AML hastalarının ortalama yaşı $54,7 \pm 16,6$; sekonder AML hastalarının ortalama yaşı $59,8 \pm 14,7$ olarak görülmüştür ve bunlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p:0,188$). De novo AML grubundaki hastaların 58'i (%58,6) erkek, 41'i (%41,4) kadın; sekonder AML grubundaki hastaların 12'si (%54,5) erkek, 10'u (%45,5) kadındı. De novo AML ve sekonder AML grupları arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p:0,914$).

Sekonder AML grubundaki 11 hastada (tüm hastaların %9,1'i) MDS tanısı mevcuttu. Bu hastaların 7'si erkek 4'ü kadındı. Hastaların MDS tanısı olup olmaması ile cinsiyet arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p:0,930$). MDS tanısı olmayanların ortalama yaşı $54,4 \pm 16,3$ ve MDS tanısı olanların ortalama yaşı $67,7 \pm 11$ olarak tespit edilmiş olup bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p:0,009$).

Tablo 19. Sekonder AML tanılı hastaların özellikleri

Hastalık	Toplam hasta		Erkek hasta		Yaş
	n	%	n	%	Ortalama
MDS	9	40,9	6	66	67,7±11
Meme kanseri	4	18,2	0	-	64,5±19,05
Prostat kanseri	1	4,5	1	100	70
Prostat kanseri ve MDS	1	4,5	1	100	40
Endometrium kanseri ve MDS	1	4,5	0	-	66
Non-hodgkin lenfoma	2	9,1	1	50	42,5±14,93
Esansiyel trombositoz	1	4,5	1	50	63
Kronik myeloid lösemi	2	9,1	1	50	66,2±2,96
Behçet hastalığı	1	4,5	1	100	57
Toplam	22	18,2	12	55	58,4±14,33

4.2. Kemik İliği Bulguları

4.2.1. Tanı anında kemik iliği blast oranı

Hastaların ortalama kemik iliği blast oranı %53±25,8 olarak saptandı. En küçük blast oranı %20, en yüksek blast oranı %95 olarak görüldü. Blast oranı; yaş ve cinsiyet alt grupları arasında benzer görülürken sekonder AML ve de novo AML alt gruplarında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı görüldü (p:0,000*) (**Tablo 20**).

Tablo 20. Tanı anında kemik iliği blast oranları

Alt grup	Hasta sayısı	Blast ortalama	P
Sekonder AML	22 (%18)	34,1±16	0,000*
De novo AML	99 (%81,8)	57,2±25,8	
Kadın	51 (%42,1)	53,9±25,77	0,685
Erkek	70 (%57,9)	52,4±26,03	
<60 yaş	66 (%54,5)	55,3±26,99	0,807
>60 yaş	55 (%45,5)	50,7±24,63	

4.2.2. Kemik iliği morfolojik değerlendirmesi

4.2.2.1. FAB sınıflaması

On sekiz hastanın kemik iliği değerlendirmesi sonrasında tipik olarak FAB sınıflaması yapılamadı. Sınıflandırma yapılabilen hastalarda en sık görülen alt grup 37 hasta (%30,6) ile M0 ve 22 hasta (%18,2) ile M1 olarak görüldü. En az görülen alt grup ise M5, M6 ve M7 olarak dikkat çekmekteydi. FAB sınıflamasına göre hasta sayıları ve yüzdeleri **Tablo 21**'de gösterilmiştir.

Hastalar 60 yaş altı ve üzeri olmasına göre FAB gruplarına göre sınıflandığında; FAB grupları ile yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p:0,576).

Hastalar sekonder AML olup olmamasına ve MDS tanısının olup olmamasına göre FAB grupları açısından değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır (p:0,619 ve p:0,545).

Tablo 21. Hastaların FAB sınıflaması

Alt grup	Hasta sayısı	%
M0	37	%30,6
M1	22	%18,2
M2	12	%9,9
M3	12	%9,9
M4	14	%11,6
M5	4	%3,3
M6	0	%0
M7	1	%0,8
Sınıflandırılmayan	19	%15,7

4.2.2.2. İmmünofenotipik (Akım Sitometrik) İnceleme

En sık saptanan yüzey antijenleri sırasıyla; 102 hastada (%84,3) CD117 ve 87 hastada (%71,9) CD33 olarak saptandı (**Tablo 22**).

Tablo 22. Yüzey antijenlerinin ifade edilme sıklığı

Yüzey antijeni	Hasta sayısı	%
CD3	1	%0,8
CD4	1	%0,8
CD10	2	%1,7
CD13	59	%48,8
CD14	7	%5,8
CD15	13	%10,7
CD19	4	%3,3
CD33	87	%71,9
CD34	73	%60,3
CD36	2	%1,7
CD41	1	%0,8
CD45	78	%64,5
CD56	11	%9,1
CD61	1	%0,8
CD64	13	%10,7
CD117	102	%84,3
HLA-DR	76	%62,8
MPO	49	%40,5
GPA	1	%0,8
TDT	1	%0,8

Yüzey antijenlerinin FAB gruplarına göre ifade edilme sıklığı **Tablo 23**'de gösterilmiştir.

Tablo 23. Yüzey antijenlerinin FAB sınıflamasına göre ifade edilme sıklığı

CD		M0	M1	M2	M3	M4	M5	M7	Sınıflandırılmayan
CD3	n	0	0	0	0	0	0	0	1
	%	-	-	-	-	-	-	-	5,3
CD4	n	0	0	1	0	0	0	0	0
	%	-	-	8,3	-	-	-	-	-
CD10	n	1	1	0	0	0	0	0	0
	%	2,7	4,5	-	-	-	-	-	-
CD13	n	17	11	4	5	9	3	1	9
	%	45,9	50	33,3	41,7	64,3	75	100	47,4
CD14	n	2	3	0	0	2	0	0	0
	%	5,4	13,6	-	-	14,3	-	-	-
CD15	n	4	3	1	0	0	0	0	3
	%	10,8	13,6	8,3	-	-	-	-	15,8
CD19	n	2	2	0	0	0	0	0	0
	%	5,4	9,1	-	-	-	-	-	-
CD33	n	28	18	11	7	11	2	0	10
	%	75,4	81,8	91,7	58,3	78,6	50	-	52,6
CD34	n	21	14	7	10	6	0	1	14
	%	56,8	63,6	58,3	83,3	42,9	-	100	73,7
CD36	n	0	1	1	0	0	0	0	0
	%	-	4,5	8,3	-	-	-	-	-
CD41	n	1	0	0	0	0	0	0	0
	%	2,7	-	-	-	-	-	-	-
CD45	n	32	20	11	11	14	4	1	16
	%	86,5	90,9	91,7	91,7	100	100	100	84,2
CD56	n	3	4	3	0	0	1	0	0
	%	8,1	18,2	25	-	-	-	-	-
CD61	n	1	0	0	0	0	0	0	0
	%	2,7	-	-	-	-	-	-	-
CD64	n	4	4	1	1	1	0	0	2
	%	10,8	18,2	8,3	8,3	7,1	-	-	10,5
CD117	n	31	18	9	12	11	1	1	19
	%	83,8	81,8	75	100	78,6	25	100	100
HLA-DR	n	20	18	7	8	8	2	1	12
	%	54,1	81,8	58,3	66,7	57,1	50	100	63,2
MPO	n	19	8	6	3	6	1	0	6
	%	51,4	36,4	50	25	42,9	25	-	31,6
GPA	n	0	1	0	0	0	0	0	0
	%	-	4,5	-	-	-	-	-	-
TDT	n	0	1	0	0	0	0	0	0
	%	-	4,5	-	-	-	-	-	-

Yüzey antijen pozitifliğinin FAB grupları açısından istatistiksel anlamlılığı değerlendirildiğinde; CD34 ve CD117 pozitifliğinin M5 grubunda az görüldüğü, HLA-DR pozitifliğinin M1 grubunda fazla görüldüğü saptandı. Yüzey antijenlerinin ifade edilmesinin FAB sınıflamasına göre istatistiksel değerlendirilmesi (p değerleri) **Tablo 24**'te gösterilmiştir.

Tablo 24. Yüzey antijenlerinin ifade edilmesinin istatistiksel anlamlılığının FAB sınıflamasına göre değerlendirilmesi

CD	MO	M1	M2	M3	M4	M5	M7
CD4	0,637	0,784	0,118	0,882	0,863	0,961	0,990
CD10	0,596	0,387	0,778	0,778	0,743	0,923	0,980
CD13	0,596	0,387	0,778	0,778	0,743	0,923	0,980
CD14	0,715	0,341	0,595	0,595	0,245	0,749	0,931
CD15	0,524	0,686	0,855	0,362	0,718	0,342	0,902
CD19	0,620	0,202	0,601	0,601	0,638	0,850	0,961
CD33	0,974	0,579	0,285	0,161	0,773	0,251	0,245
CD34	0,867	0,706	0,971	0,111	0,352	0,029*	0,578
CD36	0,533	0,387	0,222	0,778	0,743	0,923	0,980
CD41	0,363	0,784	0,882	0,882	0,863	0,961	0,990
CD45	0,279	0,960	0,949	0,949	0,355	0,687	0,912
CD56	0,742	0,245	0,119	0,353	0,222	0,371	0,892
CD61	0,363	0,784	0,882	0,882	0,863	0,961	0,990
CD64	0,618	0,245	0,771	0,619	0,708	0,629	0,892
CD117	0,836	0,952	0,692	0,116	0,772	0,020*	0,814
HLA-DR	0,247	0,047*	0,758	0,765	0,866	0,627	0,627
MPO	0,226	0,706	0,784	0,332	0,954	0,636	0,578
GPA	0,637	0,216	0,882	0,882	0,863	0,961	0,990
TDT	0,637	0,216	0,882	0,882	0,863	0,961	0,990

4.2.2.3. Kemik iliği retikülin fibrozis değerlendirmesi

Hastaların tanı anında alınan kemik iliği biyopsisi örneklerinde patoloji bölümünce, gümüş boyası ile WHO 2008 kriterlerine göre retikülin fibrozis değerlendirmesinin 117 hastaya yapıldığı görüldü. Bu hastaların 56'sında (%47,9) fibrozis yoktu. Kırk yedi hastada (%40,2) birinci derece fibrozis, 13 hastada (%11,1) ikinci derece fibrozis ve 1 hastada (%0,9) üçüncü derece fibrozis görüldü (**Tablo 25**).

Tablo 25. Kemik iliği retikülin fibrozis derecesi değerlendirilmesi

Fibrozis derecesi	Toplam hasta		Erkek hasta		<60 yaş hasta		Blast
	n	%	n	%	n	%	Ortanca
Derece 0	56	47,9	30	53,6	30	53,6	50
Derece 1	47	40,2	29	61,7	23	48,9	50
Derece 2	13	11,1	9	69	7	53,8	40
Derece 3	1	0,9	1	100	0	-	30

Hastalar kemik iliğinde fibrozis olup olmamasına göre yaş, cinsiyet, blast oranı açısından değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilemedi; risk grupları açısından değerlendirildiğinde ise istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edildi (Tablo 26).

Tablo 26. Kemik iliği retikülin fibrozis varlığı ile hasta özelliklerinin değerlendirilmesi

		Kemik iliği fibrozisi yok (Derece 0)		Kemik iliği fibrozisi var (Derece 1-2-3)		P
Faktörler		n	%	n	%	
Yaş	<60 yaş	30	53,6	34	55,7	0,814
	>60 yaş	26	46,4	27	44,3	
Cinsiyet	Erkek	30	53,6	39	63,9	0,342
	Kadın	26	46,4	22	36,1	
Risk Grubu	Olumlu	14	25,9	10	18,9	0,010*
	Orta	40	74,1	35	66	
	Olumsuz	0	0	8	15,1	
Blast ortalama yüzdesi		50 (20-90)		50 (20-95)		0,837

Kemik iliği fibrozis derecesi de novo AML ve sekonder AML grupları arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p:0,222).

Kemik iliği fibrozis derecesi FAB sınıflama sistemine göre değerlendirildiğinde; FAB grubu ile fibrozis derecesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p:0,441) (Tablo 27).

Tablo 27. Kemik iliği retikülin fibrozis derecesi ile FAB grubu karşılaştırması

FAB Grubu	Fibrozis derecesine göre hasta sayısı			
	Derece 0	Derece 1	Derece 2	Derece 3
M0	18 (%32)	11 (%23)	6 (%46)	1 (%100)
M1	11 (%20)	10 (%21)	1 (%8)	0
M2	5 (%9)	5 (%11)	2 (%15)	0
M3	2 (%4)	9 (%19)	0	0
M4	5 (%9)	7 (%15)	2 (%15)	0
M5	3 (%5)	1 (%2)	0	0
M6	0	0	0	0
M7	0	0	1 (%8)	0
Sınıflandırılmayan	12 (%21)	4 (%9)	1 (%8)	0

4.2.3. Kemik iliği sitogenetik ve moleküler genetik incelemesi

Tüm hastaların sitogenetik ve moleküler genetik sonuçlarına ulaşılamadı. Hastaların sonuçlarına ulaşılabilirdiği kadarıyla; ilgili test sonucu ulaşılabilen hastalar içinde %1,7 oranında PCR BCL-ABL pozitifliği, %10,4 oranında PCR PML-RARA pozitifliği, %5,5 oranında PCR ETO AML pozitifliği görüldü. %12,3 oranında FLT-3 pozitifliği görülürken bunun %0,9'u D835 mutasyonu, %11,3'ü ITD mutasyonuydu. %21,7 oranında NPM1 mutasyonu görülürken bunun %17,4'ü NPM1-A, %2,6'sı NPM1-B, %1,7'si NPM1-D mutasyonu şeklindeydi (**Tablo 28**). İki hastada hem PCR PML-RARA hem de FLT-3 pozitifliği, 9 hastada hem NPM1 hem de FLT-3 pozitifliği mevcuttu.

PCR BCL-ABL pozitifliği olan 2 hastanın tedavisine dasatinib eklenildi.

Tablo 28. Hastaların moleküler genetik sonuçlarının değerlendirilmesi

Sitogenetik	Hasta sayısı	Pozitif	Negatif
PCR BCL-ABL	115	2 (%1,7)	113
PCR PML-RARA	115	12 (%10,4)	103
PCR ETO AML	110	6 (%5,5)	104
FLT-3	106	13 (%12,3)	93
NPM1	115	25 (%21,7)	90

Hastaların FISH sonuçları ISCN-2016 sınıflamasına göre sınıflandırıldıktan sonra incelendiğinde; 82 hastanın (%67,8) normal FISH bulguları mevcuttu. Ardından en sık görülen FISH bulguları sırasıyla; PML RARA klasik füzyon 12

hasta (%9,9), RUNX1/RUNXT1 klasik füzyon 5 hasta (%4,1) ve nuc ish(RUNX1T1*3) 3 hasta (%2,5) şeklindeydi (**Tablo 29**).

Tablo 29. Hastaların FISH sonuçlarının değerlendirilmesi

FISH Sonucu	n	%
Normal FISH	82	%67,8
CBFB yeniden düzenleme	1	%0,8
nuc ish(7q31*1, CBFB*4)	1	%0,8
nuc ish(7q31*1, CEP7*1)	1	%0,8
nuc ish(BCR ABL Atipik Füzyon)	1	%0,8
nuc ish(BCR*3, PML*3, RARA*3-4)	1	%0,8
nuc ish(CBFB*1, RUNX1T1*4)	1	%0,8
nuc ish(ETV6*1, CBFB*1)	1	%0,8
nuc ish(ETV6*1)	2	%1,7
nuc ish(MLL*1)	1	%0,8
nuc ish(MLL*3)	1	%0,8
nuc ish(PML*1, ABL*1)	1	%0,8
nuc ish(RUNX1*1, MLL*3)	1	%0,8
nuc ish(RUNX1*1)	1	%0,8
nuc ish(RUNX1*3, RARA*1, TP53*1)	1	%0,8
nuc ish(RUNX1*4)	1	%0,8
nuc ish(RUNX1T1*3)	3	%2,5
RUNX1/RUNXT1 Klasik Füzyon	5	%4,1
RUNX1/RUNXT1 Atipik Füzyon	1	%0,8
PML RARA Klasik Füzyon	12	%9,9
Poliploidi	2	%1,7

Alınan numunelerdeki yetersiz metafaz sayısı ve uygun olmayan materyal nedeniyle 23 hastanın karyotip sonucuna ulaşılabildi. Ulaşılabilen sonuçlar **Tablo 30'** da gösterilmiştir.

Tablo 30. Hastaların karyotip sonuçlarının değerlendirilmesi

Karyotip sonucu	n	%
Normal Karyotip	11	%47,8
42, XY, +der(12), -8, -9, -13, -15	1	%4,3
45, XY, -7 (Monozomi 7)	1	%4,3
46, XX, +10	1	%4,3
47, XX, t(8;21), +der(21),	1	%4,3
46, XY, t(11;16)	1	%4,3
46, XY, t(8;21)	1	%4,3
47, XX, +8	2	%8,7
48, XX, +3, +der(5)t(5;11)	1	%4,3
45, XY, -20	1	%4,3
48, XY, t(2;12), +der(7q), +21	1	%4,3

4.3. Laboratuvar İncelemeleri

4.3.1. Tam kan sayımı değerlendirmesi

Hastanın başvuru anındaki tam kan sayımı parametreleri incelendiğinde; lökositoz, nötropeni, anemi ve trombositopeni dikkat çekmektedir. Hastaların ortanca WBC değeri 10,9 bin/ μ L, nötrofil değeri 1,73 bin/ μ L, hemoglobin değeri 8,7 gr/dL, trombosit değeri 54 bin/ μ L olarak saptanmıştır (**Tablo 31**).

Tablo 31. Tanı anındaki tam kan sayımı değerlendirmesi

Parametre	Ortanca	Min.-Mak.
WBC (bin/ μ L)	10,9	0,47-237
Monosit (bin/ μ L)	1,95	0,01-170
Lenfosit (bin/ μ L)	2,43	0,09-96,62
Nötrofil (bin/ μ L)	1,73	0-74,7
Eozinofil (bin/ μ L)	0,03	0-6,2
Bazofil (bin/ μ L)	0,03	0-22,89
Hemoglobin (gr/dL)	8,7	3,5-14,7
MCV (fL)	91,6	60-111
Trombosit (bin/ μ L)	54	3-1106

Kırk üç hastada (%35,5) lökopeni, 60 hastada (%49,6) lökositoz, 61 hastada nötropeni (%50,4), 106 hastada (%87,6) trombositopeni ve 120 hastada (%99,2) anemi mevcuttu. Tam kan sayımı parametrelerinde en sık görülen bulgular değişen

derecelerde; anemi (%99,2), trombositopeni (%87,6), monositoz (%62,8) ve nötropeni (%50,4) olarak görülmektedir. Anemi incelendiğinde ise en sık normositer anemi görülmektedir (**Tablo 32**). Mikrositer anemisi olan 11 hasta incelendiğinde 2 hastada demir eksikliği anemisi bulguları, makrositer anemisi olan 30 hasta incelendiğinde 15 hastada folik asit eksikliği ve 1 hastada vitamin B₁₂ eksikliği mevcuttu.

Tablo 32. Tanı anındaki tam kan sayımı bozukluklarının değerlendirilmesi

Parametre	Referans değer altı	Referans değer üstü
WBC (3,9-10,9 bin/ μ L)	43 (%35,5)	60 (%49,6)
Monosit (0,29-0,95 bin/ μ L)	28 (%23,1)	76 (%62,8)
Lenfosit (1,26-3,35 bin/ μ L)	39 (%32,2)	53 (%43,8)
Nötrofil (1,8-6,98 bin/ μ L)	61 (%50,4)	29 (%24)
Eozinofil (0,03-0,6 bin/ μ L)	55 (%45,5)	17 (%14)
Bazofil (0,01-0,07 bin/ μ L)	30 (%24,8)	37 (%30,6)
Hemoglobin (13,5-16,9 gr/dL)	120 (%99,2)	0
MCV (82-98fL)	11 (%9,1)	30 (%24,8)
Trombosit (166-308 bin/ μ L)	106 (%87,6)	4 (%3,3)

Anemi, lökopeni, nötropeni ve trombositopenisi olan hastalar NCI olumuz olaylar için ortak terminoloji kriterleri baz alınarak **Tablo 15**'de gösterildiği gibi derecelendirildiğinde; hastaların %36,3'ünde lökopeni, %50,4'ünde nötropeni, %99,2'sinde anemi ve %85,1'inde trombositopeni mevcuttu (**Tablo 33**). Kırk beş hastada (%37,2) pansitopeni mevcuttu. Altmış üç hastada (%52,1) anemi ve trombositopeni, 5 hastada (%4,1) lökopeni ve anemi, 1 hastada (%0,8) lökopeni ve trombositopeni birlikteliği görüldü. 13 hastada ise izole anemi mevcuttu.

Tablo 33. Tanı sitopenilerin değerlendirilmesi

Parametre	Sınıf 1	Sınıf 2	Sınıf 3	Sınıf 4	Toplam
Lökopeni	8	15	16	5	44 (%36,3)
Nötropeni	4	12	14	31	61 (%50,4)
Anemi	33	45	26	16	120 (%99,2)
Trombositopeni	29	19	26	29	103 (%85,1)

Hastalar beyaz küre sayısına göre 30 bin/ μ L altı ve 30 bin/ μ L üzeri olacak şekilde gruplandırıldığında; 78 hastanın (%64,5) WBC sayısı 30 bin/ μ L değerinin altında ve 43 hastanın (%35,5) WBC sayısı 30 bin/ μ L değerinin üzerindeydi.

4.3.2. Biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi

Biyokimyasal parametreler değerlendirildiğinde LDH ortalama değeri 407 U/L (132-4.700), ürik asit ortalama değeri 4,8 mg/dL (0,7-14), B₂mikroglobulin ortalama değeri 2.419 ng/mL (1.894-8.518) olarak görüldü (**Tablo 34**)

Tablo 34. Tanı anındaki biyokimyasal incelemelerin değerlendirmesi

Parametre	Ortanca	Min.-Mak.
Total protein (gr/dL)	6,82	5,1-9,4
Albümin (gr/dL)	3,8	1,61-4,88
B ₂ mikroglobulin (ng/mL)	2.419	1.894-8.518
Vitamin B ₁₂ (pg/mL)	520	7,45-2355
Folik Asit (ng/mL)	5,2	0,6-20
Demir (μ g/dL)	103	105-362
Ferritin (ng/mL)	780	21,3-21.000
LDH (U/L)	407	132-4.700
Ürik asit (mg/dL)	4,8	0,7-14
CRP (mg/L)	29	0,15-436
Sedimantasyon (mm/sa)	70	1-156

Biyokimyasal parametreler referans değerlere göre değerlendirildiğinde akut faz reaktanlarının (ferritin, CRP ve sedimantasyon) yüksekliği dikkat çekmekteydi. En sık görülen biyokimyasal parametre bozuklukları; akut faz yüksekliği (sedimantasyon yüksekliği %94, CRP yüksekliği %83, ferritin yüksekliği %85), B₂mikroglobulin yüksekliği (%59,3), folik asit eksikliği (%41,4) ve hipoalbuminemi (%24,8) olarak görüldü (**Tablo 35**).

CRP düzeyi 10-40 mg/L olan 49 hasta (%40,5), >40 mg/L olan 54 hasta (%44,6); sedimantasyon düzeyi >100 mm/saat olan 35 hasta (%28,9) olduğu görüldü.

Tablo 35. Tanı anındaki biyokimyasal bozuklukların değerlendirilmesi

Parametre	Referans değeri altı	Referans değeri üstü
Total protein (6-8,5 gr/dL)	15 (%12,7)	2 (%1,7)
Albümin (3,5-5 gr/dL)	30 (%24,8)	0
B ₂ mikroglobulin (600-2.300 ng/mL)	1 (%1,2)	51 (%59,3)
Vitamin B ₁₂ (200-850 pg/mL)	12 (%10,8)	35 (%31,5)
Folik Asit (5-20 ng/mL)	46 (%41,4)	0
Demir (60-160 µg/dL)	23 (%20)	21 (%18,3)
Ferritin (20-275 ng/mL)	0	85 (%80,2)
LDH (0-600 U/L)	0	33 (%28,7)
Ürik asit (2,7-8 mg/dL)	17 (%14,5)	11 (%9,4)
CRP (0-5 mg/L)	0	99 (%82,5)
Sedimantasyon (0-10 mm/sa)	0	109 (%94)

4.3.3. Viral hepatit serolojisinin değerlendirilmesi

Hastaların Hepatit B ve Hepatit C 'ye yönelik viral serolojik test sonuçları değerlendirildiğinde ulaşılabilen sonuçlardan; 116 hastanın birinde (%0,9) Anti HCV pozitifliği, 117 hastanın üçünde (%2,6) HBsAg pozitifliği görülmüştür.

Anti HCV pozitifliği olan hastanın PCR HCV RNA sonucunda viral replikasyon saptanmamıştır. Anti viral tedavi verilmeden, karaciğer fonksiyon testleri ve PCR HCV RNA ile takip edilmiştir. Hastanın takibinde HCV aktivasyonu gözlenmemiş, herhangi bir spesifik tedavi ihtiyacı olmamıştır.

Hastalar HBV serolojik durumu için; HBsAg, antiHBs ve anti HBc IgG sonuçlarına göre **Tablo 16**'da tanımlandığı gibi HBV aşı, kronik HBV enfeksiyonu, HBV ile karşılaşmamış, izole anti HBc IgG pozitifliği ve geçirilmiş HBV enfeksiyonu başlıkları altında gruplandı (**Tablo 36**).

Tablo 36. Hastaların HBV seroloji testlerinin yorumlanması

HBV serolojik durumu	n	%
HBV Aşı	29	%24,7
Kronik HBV enfeksiyonu	3	%2,6
HBV ile karşılaşmamış	46	%39,3
İzole anti HBc IgG pozitifliği	10	%8,6
Geçirilmiş HBV enfeksiyonu	18	%15,4

Hastalar HBV seroloji test sonuçlarına göre gastroenteroloji bölümünce, hastaların alacağı tedavi protokollerine ve komorbid özelliklerine göre değerlendirildi. Hastalara profilaksi veya tedavi amacıyla en sık entekavir verildiği görüldü. Hastaların HBV serolojik test sonuçlarına göre verilen antiviral profilaksi ya da antiviral tedaviler **Tablo 37**'de gösterilmiştir. Takipte 117 hastada da HBV aktivasyonu ya da ilaç direnci gelişimi gözlenmedi.

Tablo 37. Hastalarda HBV profilaksisi/tedavisi için kullanılan antiviral ilaçlar

HBV serolojik durumu	Telbuvudin	Entekavir	Tenofovir	Tedavi yok
HBV Aşılı	0	0	1 (%14,3)	28 (%31,8)
Kronik HBV enfeksiyonu	1 (%100)	0	2 (%28,6)	0
HBV ile karşılaşmamış	0	0	0	46 (%52,2)
İzole anti HBc IgG pozitifliği	0	1 (%10)	3 (%42,9)	6 (%6,8)
Geçirilmiş HBV enfeksiyonu	0	9 (%90)	1 (%14,3)	8 (%9)

4.4. Risk Sınıflaması

Hastalar APL ve diğerler hastalar olacak şekilde iki gruba ayrılarak risk sınıflamaları yapıldı. APL için GIMEMA ve PATHEMA çalışmalarına göre oluşturulan risk sınıflaması (**Tablo 7**), APL dışı hastalar için ELN 2017 revizyonu risk sınıflaması (**Tablo 5**) kullanıldı.

APL dışı hastalar risk gruplarına göre incelendiğinde; orta risk grubunda 77 hasta (%70,6), olumlu risk grubunda 24 hasta (%22) ve olumsuz risk grubunda 8 hasta (%7,3) mevcuttu. APL dışındaki hastaların risk grupları ile yaş ve cinsiyetleri arasındaki ilişki incelendiğinde; risk grubu ile yaş-cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (**Tablo 38**).

Tablo 38. APL dışı hastalar için ELN 2017 risk sınıflaması

Faktörler	Risk sınıflaması			P
	Olumlu	Orta	Olumsuz	
<60 yaş hasta sayısı	12 (%50)	38 (%49,4)	2 (%25)	0,424
Erkek hasta sayısı	12 (%50)	31 (%40,3)	1 (%12,5)	0,166
Toplam hasta sayısı	24 (%22)	77 (%70,6)	8 (%7,3)	-

APL hastaları risk gruplarına göre incelendiğinde; olumlu risk grubunda 6 hasta (%50), orta ve olumsuz risk grubunda 3'er hasta (%25) mevcuttu. APL tanılı

hastaların risk grupları ile yaş ve cinsiyetleri arasındaki ilişki incelendiğinde; risk grubu ile yaş-cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 39).

Tablo 39. APL hastaları için GIMEMA ve PATHERMA risk sınıflaması

Faktörler	Risk sınıflaması			P
	Olumlu	Orta	Olumsuz	
<60 yaş hasta sayısı	3 (%50)	0	3 (%100)	0,842
Erkek hasta sayısı	2 (%33,3)	1 (%33,3)	2 (%66,6)	0,773
Toplam hasta sayısı	6 (%50)	3 (%25)	3 (%25)	-

4.5. Tedavinin Değerlendirilmesi

4.5.1. Uygulanan kemoterapi protokolleri

4.5.1.1. İndüksiyon tedavisi

APL dışı AML tanısı alan 109 hastadan 3 hasta (%2,8) indüksiyon tedavisi verilemeden vefat etti. Diğer hastalara ise birinci indüksiyon tedavisi olarak; 86 hastaya (%78,9) 3+7 protokolü, 10 hastaya (%9,2) azasitidin, 8 hastaya (%7,3) desitabin, 7 hastaya (%6,4) 2+5 protokolü ve 1 hastaya (%0,9) azasitidin ile birlikte venetoklax verildi.

Birinci indüksiyon protokolü ile remisyon sağlanmayan 17 hastadan 9 hastaya (%65,9) FLAG protokolü, 2 hastaya azasitidin (%11,8), 2 hastaya sorafenib, 1 hastaya (%5,9) LDAC protokolü, 1 hastaya desitabin, 1 hastaya azasitidin ile birlikte venetoklax, 1 hastaya gemtuzumab ozagomisin tedavisi verildi.

İkinci indüksiyon protokolü ile de remisyon sağlanamayan 4 hastadan 1 hastaya (%25) 3+7 protokolü, 1 hastaya EMA protokolü, 1 hastaya azasitidin ile birlikte venetoklax ve 1 hastaya gemtuzumab ozagomisin verildi.

4.5.1.2. Konsolidasyon tedavisi

APL dışı AML tanısı alan 109 hastadan 45 hastaya (%41,3) konsolidasyon tedavisi verildi. 44 hastaya (97,8) HDAC protokolü (ortalama 2 kür), 1 hastaya (%2,2) gemtuzumab ozagomisin tedavisi verildi.

İkinci konsolidasyon tedavisi olarak 1 hastaya gemtuzumab ozagomisin ve 1 hastaya midostaurin tedavisi verildi.

Konsolidasyon tedavisi verilmeyen 65 hasta değerlendirildiğinde; 3 hastanın (%4,7) indüksiyon tedavisi verilemeden vefat ettiği, 39 hastanın (%61) indüksiyon tedavisi sırasında vefat ettiği; 3 hastanın (%4,7) remisyona girmediği, 6 hastanın (%9,4) indüksiyon tedavisi sonrasında takibi bıraktığı, 13 hastanın (%20,3) konsolidasyon tedavisi verilmeden HCT için nakil merkezine yönlendirildiği ve 1 hastanın (%1,6) indüksiyon tedavisinin devam ettiği görüldü.

4.5.1.3. APL tedavisi

APL şüphesi olan tüm hastalara ATRA 80 mg/gün başlandı. APL tanısı alan 12 hastadan 2'si indüksiyon rejimi verilemeden vefat etti. İndüksiyon protokolü olarak; 5 hastaya (%41,7) 3+7 protokolü verilirken diğer 5 hastaya PATHEMA indüksiyon protokolü verildi. PATHEMA indüksiyon protokolü verilen 2 hasta vefat etti. İndüksiyon tedavisinde 3+7 protokolü ya da PATHEMA verilen hastaların mortalitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p:0,444).

İndüksiyon tedavisi sonrası yaşayan 8 hastaya da konsolidasyon tedavisi olarak 3 kür PATHEMA konsolidasyon protokolü verildi. Olumsuz risk grubundaki 1 hastaya ise ikinci konsolidasyon tedavisi olarak 5 kür ATO tedavisi verildi.

4.5.1.4. Lökoforez uygulaması

Tanı anında WBC değeri 100 bin/ μ L üzerinde olan 2 hastaya lökoforez uygulaması yapıldı. WBC değeri 100 bin/ μ L üzerinde olan hastalar lökoforez uygulaması yapılıp yapılmamasına göre incelendiğinde; lökoforez uygulamasının mortalite (**Tablo 40**) ve nüks (**Tablo 41**) üzerine etkisi olmadığı görüldü. WBC değeri 100 bin/ μ L üzerinde olan hastalarda lökoforez uygulamasının genel sağkalım üzerine etkisi incelendiğinde; lökoforez uygulanan hastaların genel sağkalım süresi $7,67 \pm 4,14$ ay, lökoforez uygulanmayan hastaların genel sağkalım süresi $15,33 \pm 3,12$ ay olarak saptandı ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı (p:0,691) tespit edildi.

Tablo 40. WBC>100bin/µl olan hastalarda lökoforesin mortaliteye etkisi

	Yaşıyor	Vefat etti	P
Lökofores yok	7 (%87,5)	2 (%66,7)	0,491
Lökofores var	1 (%12,5)	1 (%33,3)	

Tablo 41. WBC>100bin/µl olan hastalarda lökoforesin nüks üzerine etkisi

	Nüks yok	Nüks var	P
Lökofores yok	6 (%75)	3 (%100)	0,509
Lökofores var	2 (%25)	0 (%0)	

4.5.2. Kemik iliği transplantasyonu

Kırk iki hasta (%34,7) Allo-HCT amacıyla nakil merkezine sevk edildi. Otuz iki hasta (%76,6) indüksiyon protokolü ile remisyon sağlandıktan sonra, 3 hasta (%7,1) indüksiyon protokolleri ile remisyona girmediği için refrakter hastalık tanısı ile nakil merkezine sevk edildi. 7 hasta (%16,7) ise relaps olması nedeni ile nakil merkezine sevk edildi; bu hastaların 3 tanesine kurtarma rejimi verilerek remisyon sağlanmıştı ancak 4 hastada kurtarma rejimi ile remisyon sağlanamamıştı. Hastaların nakile yönlendirilme zamanları incelendiğinde; nakile yönlendirilme zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0,206).

4.6. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

4.6.1. Birinci indüksiyon tedavisine tanıt değerlendirilmesi

Beş hastaya indüksiyon tedavisi verilemedi. İndüksiyon tedavisi verilen 116 hastadan 60 tanesinde (%51,7) CR ve CR_i görüldü. On dokuz hastada (%16,3) kısmi yanıt görülürken 9 hasta (%7,8) refrakter hastalık olarak değerlendirildi. Yirmi dokuz hasta (%25) indüksiyon sırasında vefat ederken bu hastaların %6,9'u aplazide ölüm olarak değerlendirildi.

APL dışı hastalar değerlendirildiğinde 3+7 protokolü verilen 80 hastanın 43'ünde (%53,8) CR ve CR_i görüldü. CR ve CR_i olan hastaların oranı azasitidin tedavisi ile %40, desitabin tedavisi ile %75, 2+5 protokolü ile %71,4 olarak görüldü. 3+7 protokolü verilen hastalardan 23'ünde (%28,6) indüksiyon protokolü sırasında ölüm görüldü (**Tablo 42**). Birinci indüksiyon tedavisi verilen hastalar birinci indüksiyon tedavi yanıtlarına göre CR ve CR_i yanıtı elde edilenler ile diğer tedaviyi

yanıtı elde edilenler olarak gruplandırıldığında; verilen protokolün birinci indüksiyon yanıtında istatistiksel olarak anlamlı bir farka neden olmadığı tespit edilmiştir (p:0,150).

Tablo 42. APL dışı hastalara 1.indüksiyon tedavisinde verilen tedaviler ve yanıtları

KT		CR	CR _i	Kısmi yanıt	Refrakter hastalık	Aplazide ölüm	Belirsiz nedenle ölüm
3+7	n	22	21	7	6	7	16
	%	95,7	72,4	41,2	66,7	87,5	84,2
Azasitidin	n	1	3	4	1	0	1
	%	4,3	10,3	23,5	11,1	-	5,3
Desitabin	n	0	1	5	1	0	1
	%	-	3,4	29,4	11,1	-	5,3
2+5	n	0	3	1	1	1	0
	%	-	10,3	5,9	11,1	-	-
Venetoklax ve azasitidin	n	0	1	0	0	0	0
	%	-	3,4	-	-	-	-
Toplam	n	23	29	17	9	8	19

APL hastaları ayrı olarak değerlendirildiğinde 12 hastanın ikisine indüksiyon tedavisi verilemedi. İndüksiyon tedavisi verilen 10 hastanın 8'inde (%80) CR ve CR_i görüldü. İki hastada belirsiz neden ile ölüm görüldü (Tablo 43.)

Tablo 43. APL hastalarına 1. indüksiyon tedavisinde verilen tedaviler ve yanıtları

KT		CR	CR _i	Kısmi yanıt	Refrakter hastalık	Aplazide ölüm	Belirsiz nedenle ölüm
3+7	n	1	4	0	0	0	0
	%	50	66,6	-	-	-	-
PATHEMA	n	1	2	0	0	0	2
	%	50	33,3	-	-	-	100
Toplam	n	2	6	0	0	0	2

4.6.2. Tam remisyona ulaşma zamanı

Tüm hastaların 69'unda (%57) tam remisyon sağlanırken; 52'sinde (%43) remisyon sağlanamadı.

Remisyon sağlanamayan hastalar değerlendirildiğinde; 45 hastanın (%86,5) indüksiyon protokolleri sonrasında vefat ettiği, 5 hastanın (%9,6) takibi bıraktığı için

değerlendirilemediği ve 3 hastanın da (%5,8) indüksiyon protokolleri ile remisyona girmedeği görüldü.

Remisyon sağlanan hastalar değerlendirildiğinde; 60 hastada (%87) birinci indüksiyon tedavisi sonrasında, 9 hastada ikinci indüksiyon tedavisi sonrasında remisyon sağlandı. Aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edildi (p:0,036*).

Birinci indüksiyon tedavisi sonrasında remisyon giren hastaların yaş ortalaması 52,18±15,45, ikinci indüksiyon tedavisi sonrası remisyon giren hastaların yaş ortalaması 38,82±14,2 ve remisyon girmeyen hastaların yaş ortalaması 62,54±14,34 olarak tespit edildi. Yaş ortalamaları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edildi (p:0,000*).

Hastaların remisyon girme zamanları ile cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p:0,096).

Birinci indüksiyon tedavisi sonrası remisyon giren 60 hastanın 12'sinde (%20) nüks görülürken; ikinci indüksiyon tedavisi sonrasında remisyon sağlanan 9 hastanın 1'inde (%11,1) nüks görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edildi (p:0,000*). (Tablo 44)

Tablo 44. Hastaların remisyon girme zamanlarının değerlendirilmesi

		Birinci indüksiyonda	İkinci indüksiyonda	Remisyon yok	P
Cinsiyet	Erkek	29 (%48,3)	7 (%77,8)	34 (%65,4)	0,096
	Kadın	31 (%51,7)	2 (%22,2)	18 (%34,6)	
Nüks	Var	12 (%20)	1 (%11,1)	-	0,000*
	Yok	48 (%80)	8 (%88,9)	-	
Tanı yaşı	Ort.	52,18±15,45	38,82±14,2	62,54±14,34	0,000*

4.6.3. İndüksiyon tedavi yanıtına etki eden faktörlerin değerlendirilmesi

Hastalar verilen tüm indüksiyon tedavileri sonrasında tedavi yanıtlarına göre değerlendirildiğinde; cinsiyet, sitogenetik risk grubu ve sekonder AML gruplamalarının indüksiyon tedavi yanıtı üzerine etkisinin olmadığı tespit edildi. CR ve CR_i tedavi yanıtını veren hastaların yaş ortalaması 50,76±15,96 olarak tespit edilirken diğer tedavi yanıtlarının veren hastaların yaş ortalaması 61,84±14,95 olarak tespit edildi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edildi

(p:0,000*). Hastalar mortalite oranlarına göre değerlendirildiğinde CR ve CR_i tedavi yanıtını veren hastaların %20'si vefat etmişken diğer tedavi yanıtını veren hastaların %86,7'si vefat etmişti ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi (p:0,000*).

Tanı anındaki laboratuvar incelemelerine bakıldığında; beyaz küre, hemoglobin, trombosit, CRP, LDH, ürik asit, B₂mikroglobulin, ferritin değerlerinin indüksiyon tedavi yanıtı üzerine etkisinin olmadığı tespit edildi. Tanı anındaki sedimantasyon değeri 100mm/sa altında veya üzerinde olmasına göre hastalar gruplandırıldığında; indüksiyon tedavi yanıtları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0,043*). Sedimantasyon değeri >100mm/sa olan hastalarda CR ve CR_i yanıtı daha çok görülmüştür.

Hastalar genetik incelemelerine göre değerlendirildiğinde FLT-3, NPM1, PCR ETO-AML, PCR BCL-ABL ve PCR PML-RARA sonuçlarının indüksiyon tedavi yanıtına istatistiksel olarak anlamlı derecede etki etmediği tespit edildi (**Tablo 45**).

Tablo 45. İndüksiyon tedavi yanıtına etki eden faktörlerin değerlendirilmesi

Faktörler		CR-CR _i	Diğer tedavi yanıtları	P
Cinsiyet	Erkek	36 (%51,4)	31 (%68,9)	0,097
	Kadın	34 (%48,6)	14 (%31,1)	
Tanı Yaşı (ortalama)		50,76±15,96	61,84±14,95	0,000*
Sekonder AML	Evet	10 (%14,3)	12 (%26,7)	0,160
	Hayır	60 (%85,7)	33 (%73,3)	
Mortalite	Yaşıyor	56 (%80)	6 (%13,3)	0,000*
	Vefat Etti	14 (%20)	39 (%86,7)	
Tanı Blast Oranı (ortanca)		60 (20-95)	35 (20-95)	0,007*
Beyaz Küre	<30 bin/μL	44 (%62,9)	31 (%68,9)	0,644
	>30 bin/μL	26 (%37,1)	14 (%31,1)	
Trombosit	<25 bin/μL	16 (%22,9)	10 (%22,2)	0,563
	>25 bin/μL	54 (%77,1)	35 (%77,8)	
Hemoglobin	<7 gr/dL	11 (%15,7)	11 (%24,4)	0,358
	>7 gr/dL	59 (%84,3)	34 (%75,6)	
Ferritin	>1000 ng/mL	26 (%42,6)	11 (%28,2)	0,213
	<1000 ng/mL	35 (%57,4)	28 (%71,8)	
Sedimentasyon	<100 mm/sa	41 (%61,2)	35 (%81,4)	0,043*
	>100 mm/sa	26 (%38,8)	8 (%18,6)	
CRP	<20 mg/L	27 (%39,1)	20 (%44,4)	0,712
	>20 mg/L	42 (%60,9)	25 (%55,6)	
B ₂ Mikroglobulin (ng/mL)	Ortanca	2453 (1.894-8.518)	2422 (973-7.627)	0,953
LDH (U/L)	Ortanca	421,5 (132-4.700)	367 (144-3.384)	0,669
Ürik Asit (mg/dL)	Ortanca	4,65 (0,7-13)	4,9 (1,7-9,14)	0,264
Risk Grubu	Olumlu	21 (%30)	8 (%17,8)	0,294
	Orta	44 (%62,9)	32 (%71,1)	
	Olumsuz	5 (%7,1)	5 (%11,1)	
FLT-3	Negatif	52 (%86,7)	35 (%87,5)	0,578
	Pozitif	8 (%13,3)	5 (%12,5)	
NPM1	Negatif	49 (%76,6)	36 (%80)	0,848
	Pozitif	15 (%23,4)	9 (%20)	
PCR BCL-ABL	Negatif	68 (%98,6)	40 (%97,6)	0,609
	Pozitif	1 (%1,4)	1 (%2,4)	
PCR ETO-AML	Negatif	59 (%92,2)	40 (%97,6)	0,400
	Pozitif	5 (%7,8)	1 (%2,4)	
PCR PML-RARA	Negatif	59 (%88,1)	41 (%95,3)	0,310
	Pozitif	8 (%11,9)	2 (%4,7)	

Yüzey antijenleri ifade edilmesinin indüksiyon yanıtına olan etkisi incelendiğinde; CD33 eksprese eden hastaların indüksiyon tedavi yanıtında CR ve CR_i istatistiksel olarak daha fazla görüldüğü tespit edildi (p:0,037*) (**Tablo 46**). Diğer yüzey antijenlerinin ifade edilmesinin indüksiyon yanıtı üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmamıştır.

Tablo 46. CD33 ifade eden hastaların indüksiyon tedavi yanıtı değerlendirilmesi

	CR-CR _i	Diğer indüksiyon yanıtları
CD33 pozitif	55 (%78,5)	32 (%62,7)
CD33 negatif	15 (%21,5)	19 (%37,3)

4.6.4. Genel tedavi tanıtının değerlendirilmesi

Tedavi verilen 116 hastanın tüm tedavi yanıtları değerlendirildiğinde; 37 hasta (%31,9) CR, 9 hasta (%7,8) CR_i, 9 hasta (%7,8) kısmi yanıt, 20 hasta (%17,24) aplazide ölüm, 36 hasta (%31) belirsiz neden ile ölüm, 5 hasta (%4,3) relaps olarak değerlendirildi.

Hastalar verilen tüm tedaviler sonrasında tedavi yanıtlarına göre değerlendirildiğinde; cinsiyet, sitogenetik risk grubu ve sekonder AML gruplamalarının tedavi yanıtı üzerine etkisinin olmadığı tespit edildi. CR ve CR_i tedavi yanıtını veren hastaların yaş ortalaması 45,71±15,65 olarak tespit edilirken diğer tedavi yanıtlarının veren hastaların yaş ortalaması 61,13±13,98 olarak tespit edildi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edildi (p:0,000*).

Tanı anındaki laboratuvar incelemelerine bakıldığında; beyaz küre, hemoglobin, trombosit, CRP, sedimantasyon, LDH, ürik asit, B₂mikroglobulin, ferritin değerlerinin tedavi yanıtı üzerine etkisinin olmadığı tespit edildi.

Hastalar genetik incelemelerine göre değerlendirildiğinde FLT-3, NPM1, PCR ETO-AML, PCR BCL-ABL sonuçlarının tedavi yanıtına istatistiksel olarak anlamlı derecede etki etmediği ancak PCR PML-RARA pozitif olan hastalarda CR ve CR_i tedavi yanıtının istatistiksel olarak daha fazla görüldüğü (p:0,006*) tespit edildi (**Tablo 47**).

Tablo 47. Genel tedavi yanıtına etki eden faktörlerin değerlendirilmesi

Faktörler		CR-CR _i	Diğer tedavi yanıtları	P
Cinsiyet	Erkek	24 (%53,3)	43 (61,4)	0,506
	Kadın	21 (%46,7)	27 (%38,6)	
Tanı Yaşı (ortalama)		45,71±15,65	61,13±13,98	0,000*
Sekonder AML	Evet	6 (%13,3)	16 (%22,9)	0,306
	Hayır	39 (%86,7)	54 (%77,1)	
Mortalite	Yaşıyor	45 (%100)	17 (%24,3)	0,000*
	Vefat Etti	0	53 (%75,7)	
Tanı Blast Oranı (ortanca)		60 (20-90)	40 (20-95)	0,086
Beyaz Küre	<30 bin/μL	15 (%33,3)	25 (%35,7)	0,951
	>30 bin/μL	30 (%66,6)	45 (%64,3)	
Trombosit	<25 bin/μL	10 (%22,2)	16 (%22,9)	0,937
	>25 bin/μL	35 (%78,8)	54 (%77,1)	
Hemoglobin	<7 gr/dL	6 (%13,3)	16 (%22,9)	0,306
	>7 gr/dL	39 (%86,7)	54 (%77,1)	
Ferritin	>1000 ng/mL	17 (%43,6)	20 (%32,8)	0,379
	<1000 ng/mL	22 (%56,4)	41 (%67,2)	
Sedimentasyon	<100 mm/sa	27 (%61,4)	49 (%74,2)	0,222
	>100 mm/sa	17 (%38,6)	17 (%25,8)	
CRP	<20 mg/L	18 (%40)	29 (%42)	0,984
	>20 mg/L	27 (%60)	40 (%58)	
B ₂ Mikroglobulin (ortanca) (ng/mL)		2453,00 (1.134-8.518)	2465,00 (1.894-8.500)	0,578
LDH (ortanca) (U/L)		428 (132-4.700)	399 (144-3.384)	0,800
Ürik Asit (ortanca) (mg/dL)		4,60 (0,7-13)	4,85 (1,2-9,14)	0,172
Risk Grubu	Olumlu	13 (%28,9)	16 (%22,9)	0,679
	Orta	29 (%64,4)	47 (%67,1)	
	Olumsuz	3 (%6,7)	7 (%10)	
FLT-3	Negatif	33 (%86,6)	54 (%87,1)	0,971
	Pozitif	5 (%13,2)	8 (%12,9)	
NPM1	Negatif	33 (%84,6)	52 (%74,3)	0,314
	Pozitif	6 (%15,4)	18 (%25,7)	
PCR BCL-ABL	Negatif	43 (%97,7)	65 (%98,5)	0,771S
	Pozitif	1 (%2,3)	1 (%1,5)	
PCR ETO-AML	Negatif	36 (%92,3)	63 (%95,5)	0,668
	Pozitif	3 (%7,7)	3 (%4,5)	
PCR PML-RARA	Negatif	34 (%81)	66 (%97,1)	0,006*
	Pozitif	8 (%19)	2 (%2,9)	

Yüzey antijenleri ifade edilmesinin genel tedavi yanıtına olan etkisi incelendiğinde; CD14 eksprese etmeyen hastaların genel tedavi yanıtında CR ve CR_i istatistiksel olarak daha fazla görüldüğü tespit edildi (p:0,045*) (**Tablo 48**). CD33 ve diğer yüzey antijenlerinin ifade edilmesinin genel tedavi yanıtı üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmamıştır.

Tablo 48. CD14 ifade eden hastaların genel tedavi yanıtı değerlendirilmesi

	CR-CR _i	Diğer tedavi yanıtları
CD14 pozitif	0	7 (%9,2)
CD14 negatif	45 (%100)	69 (%90,8)

4.6.5. Hastaların son klinik durumları

Hastalar son durumlarına göre değerlendirildiğinde 58 hastanın (%47,9) vefat ettiği, 13 hastanın (%10,7) uygulanan kemoterapi protokolleri ile kür olduğu ve takibinin devam ettiği, 7 hastanın (%5,8) kemoterapi protokolleri sırasında takibi bıraktığı, 42 hastanın (%34,7) nakil merkezine sevk edildiği görüldü (**Tablo 49**). Hastaların son klinik durumları ile cinsiyet arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (p:0,206). Hastalar yaşlarına göre incelendiğinde; vefat eden hastaların ortalama yaşı 62,14±13,93, Allo-HCT için yönlendirilen hastaların ortalama yaşı 47,5±14,55, tam remisyon sonrası takibe alınan hastaların yaş ortalaması 45,5±14,46, takibi bırakan hastaların yaş ortalaması 66,66±17,89 olarak tespit edildi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (p:0,000*). İkili karşılaştırma yapıldığında; vefat eden hastalar ile tam remisyon sağlanan hastalar arasında p değeri:0,002*, vefat eden ile HCT için yönlendirilen hastalar arasında p değeri:0,000*, tam remisyon sağlanan hastalar ile takibi bırakan hastalar arasında p değeri:0,012*, takibi bırakan hastalar ile HCT için yönlendirilen hastalar arasındaki p değeri:0,008* olarak tespit edildi.

Takibi bırakan 7 hasta incelendiğinde; 6 hastanın indüksiyon rejimleri sonrasında; 1 hastanın konsolidasyon tedavisi sırasında takibi bıraktığı ve bunlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı (p:0,134) görüldü.

Tablo 49. Hastaların son klinik durumları

Faktörler	Ölüm	Tam remisyon	Takibi bıraktı	Allo-HCT	P
Hasta sayısı	58 (%47,9)	13 (%10,7)	7 (%5,8)	42 (%34,7)	0,000*
Erkek hasta sayısı	37 (%63,8)	7 (%53,8)	5 (%71,4)	21 (%50)	0,206
Yaş ortalaması	62,14	45,55	66,6	47,50	0,000*

4.7. AML ve Tedavi İlişkili Komplikasyonlar

Hastalardan 76'sında (%62,8) AML ya da tedavi ilişkili komplikasyonlardan en az biri görüldü. Komplikasyon görülen 76 hastanın 48'i (%63,2) erkek, 28'i (%36,8) kadındı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p: 0,178). Komplikasyon görülen hastaların ortalama tanı yaşı $57,68 \pm 14,82$ iken komplikasyon görülmeyen hastaların ortalama tanı yaşı $52,18 \pm 18,22$ olarak tespit edildi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p:0,073).

Kırk altı hastada (%38) sepsis, 18 hastada (%14,9) kanama, 18 hastada (%14,9) invaziv mantar enfeksiyonu ve 1 hastada (%0,8) sitarabin toksisitesi görüldü.

APL tanısı ile ATRA verilen 12 hastanın 4'ünde (%33,3) ATRA sendromu görüldü.

Üç hastada tedavi sırasında akut koroner sendrom gelişti. Akut koroner sendrom olgularının üçü de 3+7 protokolü sonrasında görüldü.

4.7.1. Kanama

Hastalar kanama odağına göre değerlendirildiğinde; 9 hastada (%50) gastrointestinal sistem kanaması, 7 hastada (%38,8) intrakraniyal kanama, 1 hastada (%5,6) masif pulmoner hemoraji ve 1 hastada (%5,6) hem intrakraniyal kanama hem de masif pulmoner hemoraji görüldü.

Gastrointestinal sistem kanaması olan hastaların hepsi üst gastrointestinal sistem kanaması olarak sınıflandırıldı. Hastalara mevcut klinik tabloları nedeniyle özofagogastroduodenoskopi uygulanamadı. 1 hasta gastrointestinal kanama nedeniyle vefat etti.

Intrakranial kanaması olan 7 hastadan 2'sine intraserebral hematoma boşaltılması operasyonu uygulandı. Diğer 5 hasta ise konservatif takip edildi. Biri

intraserebral hematoma boşaltma operasyonu uygulanan hasta olmak üzere toplamda 5 hasta intrakraniyal kanama nedeniyle vefat etti.

Kanama geçiren hastaların tanı anındaki trombosit değerleri incelendiğinde; 6 hastada sınıf 1 trombositopeni, 2 hastada sınıf 2 trombositopeni, 4 hastada sınıf 3 trombositopeni ve 3 hastada sınıf 4 trombositopeni mevcuttu. Trombositopeni derecesi ile kanama arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,813).

4.7.2. Sepsis

Kırk altı hastada (%38) sepsis kliniği görüldü. Bu hastalardan 23'ünde (%50) ölüm nedeni sepsis olarak görüldü. Sepsis hem görülme sıklığının çok olması hem de mortalitesinin yüksek olması nedeniyle AML hastaları için önemli bir klinik sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

Sepsis geçiren hastaların tanı anındaki beyaz küre değerleri incelendiğinde; 1 hastada sınıf 1, 6 hastada sınıf 2, 6 hastada sınıf 3 ve 4 hasta sınıf 4 lökopeni mevcuttu. Lökopeni derecesi ile sepsis arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0,510). Hastaların tanı anındaki nötrofil değerleri incelendiğinde ise; 6 hastada sınıf 2, 9 hastada sınıf 3 ve 7 hastada sınıf 4 nötropeni mevcuttu. Hastaların nötropeni derecesi ile sepsis arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (p:0,033).

4.7.3. İnvaziv mantar enfeksiyonu

On sekiz hastada (%14,9) invaziv mantar enfeksiyonu görüldü. Bu hastaların 16'sında invaziv fungal pnömoni, 1'inde hepatosplenik kandidiyazis ve 1'inde mukor görüldü.

Hastaların tanı anındaki beyaz küre ve nötrofil değerlerindeki düşüklükler sınıflanıp incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p:0,346 ve p:0,828).

4.7.4. Sitarabin toksisitesi

Bir hastada konsolidasyon tedavisinde uygulanan 2 kür HDAC protokolü dahilinde verilen toplam 36 gram sitarabin sonrasında nistagmus, dengesizlik,

dizartri ve dengesizlik görüldü. Hastada sitarabin toksisitesi düşünülerek ilgili ilaç kesildi. Ardından hasta sepsise bağlı olarak vefat etti.

4.7.5. ATRA sendromu

APL tanısı ile ATRA verilen 12 hastanın 4'ünde ATRA sendromu görüldü. ATRA'ya ara verilmesi ve deksametazon uygulaması ile semptomlar geriledi. Ardından tüm hastalarda ATRA tekrar verildi.

4.7.6. SSS tutulumu

Nörolojik semptomları olan 4 hasta tetkik edildiğinde SSS'de AML tutulumu saptandı. Bu hastaların ortanca yaşı 49,7 (30,5-71,8) olarak görüldü. Hastalar FAB gruplarına göre değerlendirildiğinde 1 hasta M1, 1 hasta M3 ve 2 hasta M0 grubundaydı. Hastalar risk gruplarına göre değerlendirildiğinde 2 hasta orta sitogenetik özellikler gösteren risk grubundayken, 2 hasta olumsuz sitogenetik özellikler gösteren risk grubundaydı.

Dört hastada da indüksiyon rejimleri sonrasında remisyona giren hastalar görüldü. 1 hastanın tedavi bitimi sonrası ve 1 hastanın konsolidasyon sırasında nüks ettiği görüldü. 2 hastanın kurtarma tedavisi sonrası aplazi döneminde vefat ettiği görüldü. İkisinin de vefat nedeninin sepsis olduğu görüldü. Vefat eden hastalardan birine toplamda 4 kür olacak şekilde intratekal metotreksat-deksametazon ve sitarabin tedavisi verildiği görüldü.

4.8. Nüks Olgular

On üç hastada (tüm hastalar içinde %10,7, remisyona giren hastalar içinde %18,8) nüks görüldü. Nüks görülen hastaların yaş ortalaması 56 iken en genç hasta 35 yaşında, en yaşlı hasta 72 yaşındaydı. Nüks görülen hastalar içinde 6 hastanın (%46,2) vefat ettiği görüldü.

On iki hasta de novo AML olarak değerlendirilirken 1 hastada MDS tanısı mevcuttu ve sekonder AML olarak değerlendirildi.

Nüks eden hastalar sitogenetik risk gruplarına göre değerlendirildiğinde; 3 hasta olumlu (%23), 7 hasta orta (%53,9), 3 hasta (%23) olumsuz özellik gösteren sitogenetik risk grubundaydı.

Hastalar FAB gruplarına göre değerlendirildiğinde; 7 hasta M0(%53,9), 2 hasta (%15,4) M1, 2 hasta (%15,4) M4, 1 hasta (%7,7) sınıflandırılmayan, 1 hasta (%7,7) M2 grubundaydı. APL tanılı hiçbir hastada nüks görülmedi.

Birinci indüksiyon tedavisinde 12 hastaya (%92) 3+7 protokolü, 1 hastaya (%7,7) 2+5 protokolü verilmişti. Birinci indüksiyon tedavisine yanıtları değerlendirildiğinde 10 hasta (%76,9) CR_i, 2 hasta (%15,4) CR, 1 hasta (%7,7) refrakter hastalık olarak değerlendirildiği görüldü. Refrakter hastalık olarak değerlendirilen hastanın ise ikinci indüksiyon tedavisinde verilen FLAG rejimi ile remisyona girdiği görüldü.

Konsolidasyon tedavisi olarak indüksiyon yanıtı CR ve CR_i olarak değerlendirilen tüm hastalara HDAC protokolü, refrakter hastalık olarak değerlendirilen ve ikinci indüksiyon rejimi ile remisyona giren hastaya ise gemtuzumab ozagomisin verildiği görüldü.

4.8.1. Nüks zamanı

En erken nüks remisyon tarihinden 41 gün sonra görülürken en geç nüks 369 gün sonra görüldü. Remisyon tarihinden nükse kadar geçen süre ortalama 181 gün olarak görüldü. Nüks; 0-3 ay arasında 4 hastada (%30,8), 3-6 ay arasında 3 hastada (%23), 6-12 ay arası 6 hastada (%46) görüldü.

Nüks; 4 hastada (%30,8) tedavi bitiminden sonra görülürken, 9 hastada (%69,2) konsolidasyon tedavisi sırasında görüldü.

4.8.2. Nüks tedavisi ve kurtarma tedavisi yanıtı

Bir hastanın tedavi verilemeden vefat ettiği görüldü. 12 hastaya kurtarma tedavisi verildi. Remisyon sağlanamayan 4 hastaya ise ikinci kurtarma tedavisi verildiği görüldü.

Birinci kurtarma tedavisinde; 3 hastaya FLAG, 3 hastaya azasitidin, 1 hastaya EMA, 1 hastaya LDAC, 1 hastaya klofarabin ve venetoklax, 1 hastaya FLAG-İDA, 1 hastaya gemtuzumab ozagomisin ve azasitidin, 1 hastaya venetoklax ve azasitidin verildiği görüldü (**Tablo 50**). Azasitidin ile remisyon sağlanan bir hastaya gemtuzumab ozagomisin ile ve FLAG protokolü ile remisyon sağlanan bir hastaya ise sorafenib ile konsolidasyon tedavisi verildiği görüldü.

Birinci kurtarma tedavisi ile remisyon sağlanamayan iki hastaya ikinci kurtarma tedavisi verildiği görüldü. İkinci kurtarma tedavisi olarak 1 hastaya FLAG protokolü, 1 hastaya LDAC verildiği görüldü (**Tablo 50**). FLAG protokolü verilen hastanın vefat ettiği, LDAC protokolü verilen hastada ise remisyon sağlanamaması nedeniyle HCT için yönlendirildiği görüldü.

Tablo 50. Birinci kurtarma tedavisinde verilen tedaviler ve tedavi yanıtları

Tedavi zamanı	Verilen Tedavi	Hasta sayısı	Remisyon sağlanan hasta sayısı
1. kurtarma	FLAG	3 (%25)	1 (%33,3)
	FLAG-İDA	1 (%8,3)	0
	Azasitidin	3 (%25)	1 (%33,3)
	Azasitidin ve gemtuzumab	1 (%8,3)	0
	Azasitidin ve venetoklax	1 (%8,3)	1 (%100)
	EMA	1 (%8,3)	0
2. kurtarma	FLAG	1 (%50)	0
	EMA	1 (%50)	0

Birinci kurtarma tedavisi sonrasında; 5 hasta vefat etti, 4 hasta kurtarma tedavileri ile remisyon sağlanamaması nedeniyle HCT için yönlendirildi (bu hastalardan biri iki kür, diğer üçü ise bir kür kurtarma tedavisi almıştı), 3 hasta ise kurtarma tedavileri ile remisyon sağlanarak HCT için yönlendirildi. Bu hastalardan biri bir kür kurtarma tedavisi almıştı, ikisi ise bir kür kurtarma tedavisi ile remisyona girmiş ve ardından konsolidasyon tedavisi verilmişti.

4.8.3. Nükse etki eden faktörler

Nükse etki eden faktörler Cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde; tedavi yanıtının CR ve CR_i olmaması, sepsis olması, NPM1 pozitifliği, 50-100 bin/ μ L arasında beyaz küre değeri olması, sınıf 4 trombositopeni olması, B₂mikroglobulin ve LDH değerleri nüks olması üzerine etkili olarak tespit edildi (**Tablo 51**).

Tablo 51. Nükse etki eden faktörler

Faktörler	P	HR	%95 CI	
			Alt	Üst
Cinsiyet (Kadın)	0,169	0,356	0,082	1,551
Yaş (>60)	0,002*	15,077	2,820	80,607
M2	0,126	5,106	0,633	41,170
M3	0,979	0,000	0,000	1,001
M4	0,419	2,363	0,294	19,000
M5	0,104	11,115	0,611	202,21
M0	0,117	4,544	0,684	30,181
Tedavi yanıtı (CR ve CR _i olmayanlar)	0,028*	1,766	2,280	7,498
1. indüksiyon yanıtı (CR ve CR _i olmayanlar)	0,177	0,035	0,000	4,567
De novo AML	0,279	0,365	0,059	2,261
İnvaziv fungal enfeksiyon	0,538	0,515	0,062	4,264
İntrakranial kanama	0,706	1,518	0,173	13,347
Kanama yok	0,136	0,234	0,035	1,581
Sepsis	0,001*	15,087	3,094	73,559
İ.K. tutulum	0,804	0,778	0,108	5,629
PML-RARA pozitifliği	0,980	0,000	0,000	1,002
ETO-AML pozitifliği	0,989	0,985	0,121	8,021
FLT-3 pozitifliği	0,982	0,000	0,000	0,001
NPM1 pozitifliği	0,030*	6,137	1,197	31,461
Lökositöz (>100 bin/ μ L)	0,427	2,548	0,253	25,639
Lökositöz (50-100 bin/ μ L)	0,028*	5,303	1,196	23,513
Lökopeni (Sınıf 1)	0,832	1,252	0,158	9,906
Lökopeni (Sınıf 2)	0,527	0,514	0,065	4,043
Lökopeni (Sınıf 3)	0,988	0,000	0,000	1,001
Lökopeni (Sınıf 4)	0,991	0,000	0,000	1,001
Nötropeni (Sınıf 1)	0,075	9,430	0,798	11,449
Nötropeni (Sınıf 2)	0,668	0,644	0,087	4,794
Nötropeni (Sınıf 3)	0,980	0,000	0,000	1,003
Nötropeni (Sınıf 4)	0,183	0,274	0,041	1,842
Trombositopeni (Sınıf 1)	0,105	0,038	0,001	1,972
Trombositopeni (Sınıf 2)	0,056	0,008	0,000	1,138
Trombositopeni (Sınıf 3)	0,455	0,114	0,000	34,069
Trombositopeni (Sınıf 4)	0,032*	0,004	0,000	0,622
CRP (<10 mg/L)	0,056	0,111	0,012	1,056
CRP (10-40 mg/L)	0,135	3,440	0,681	17,368
Sedimentasyon (>100 mm/sa)	0,263	0,076	0,001	6,954
Monosit	0,789	1,018	0,891	1,164
Lenfosit	0,677	0,921	0,625	1,357
Total protein	0,764	1,331	0,205	8,644
Albümin	0,081	66,280	0,597	7,361
B ₂ mikroglobulin	0,040*	1,001	1,000	1,003
Vitamin B12	0,381	0,999	0,996	1,002
Folik asit	0,059	0,555	0,301	1,023
Ferritin	0,280	1,001	0,999	1,003
LDH	0,045*	0,993	0,987	0,998
Ürik asit	0,064	2,518	0,949	6,680

Verilen indüksiyon tedavilerinin nüks açısından değerlendirildiğinde; birinci ya da ikinci indüksiyon tedavisinde verilen protokolün nüks açısından istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya çıkarmadığı tespit edildi (**Tablo 52**).

Tablo 52. İndüksiyon tedavisi – nüks arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Tedavi zamanı	KT	Nüks		P
		Yok	Var	
1. indüksiyon	3+7	73 (%85,9)	12 (%14)	0,504
	Azasitidin	10 (%100)	0	
	Desitabin	8 (%100)	0	
	PATHEMA	5 (%100)	0	
	2+5	6 (%85,7)	1 (%14)	
	Venetoklax-azasitidin	1 (%100)	0	
2. indüksiyon	FLAG	8 (%88,9)	1 (%11)	0,988
	Azasitidin	2 (%100)	0	
	LDAC	1 (%100)	0	
	Desitabin	1 (%100)	0	
	Venetoklax-azasitidin	1 (%100)	0	
	GO	1 (%100)	0	
	Sorafenib	2 (%100)	0	

Konsolidasyon tedavisi ve konsolidasyon tedavisinde uygulanan protokolün kaç kür verildiğinin nüks ile olan ilişkisi değerlendirildiğinde; her iki değişkenin de nüks açısından istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya çıkarmadığı tespit edildi (**Tablo 53 ve Tablo 54**)

Tablo 53. Konsolidasyon tedavisi – nüks arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Tedavi zamanı	KT	Nüks		P
		Yok	Var	
1. konsolidasyon	HDAC	32 (%72,7)	12 (%27,3)	0,048
	GO	0	1 (%100)	
	PATHEMA	8 (%100)	0	
2. konsolidasyon	ATO	1 (%100)	0	0,980
	Midostaurin	1 (%100)	0	
	GO	0	1 (%100)	

Tablo 54. Konsolidasyon sayısı ile nüks arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Tedavi zamanı	KT	n	Ortanca	Min-Mak.	P
1. konsolidasyon	HDAC	32	2	1-4	0,362
	GO	1	1	-	
	PATHEMA	8	3	1-3	

4.9. Hedefe Yönelik Tedaviler

Hedefe yönelik tedaviler tek başlık altında incelendiğinde; venetoklax-azasitidin indüksiyon tedavisi olarak 3 hastaya ve kurtarma tedavisi olarak 1 hastaya; midostaurin konsolidasyon tedavisi olarak 1 hastaya; GO indüksiyon tedavisi olarak 2 hastaya, konsolidasyon tedavisi olarak 2 hastaya ve kurtarma tedavisi olarak 1 hastaya; sorafenib indüksiyon tedavisi olarak 2 hastaya ve kurtarma tedavisi olarak 1 hastaya; venetoklax-klofarabin kurtarma tedavisi olarak 1 hastaya; GO-azasitidin kurtarma tedavisi olarak 1 hastaya verilmişti.

Hasta sayısının azlığı nedeniyle tüm bu tedavilerin istatistiksel anlamlılığı değerlendirilemedi. Genel sağkalım üzerine anlamlılığı çalışılabilen ilaçlar venetoklax-azasitidin, GO ve sorafenib olarak tespit edildi. Venetoklax-azasitidin alan hastaların ortalama sağkalımı $18,36 \pm 4,33$ ay olarak saptanırken almayan hastaların ortalama sağkalımı 10,2 ay olarak saptandı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ($p:0,826$). GO alan hastaların ortalama sağkalımı $15 \pm 8,45$ ay olarak saptanırken almayan hastaların ortalama sağkalımı $10,2 \pm 4,4$ ay olarak saptandı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ($p:0,997$). Sorafenib alan hastaların ortalama sağkalımı $8,69 \pm 3,9$ ay saptanırken almayan hastaların ortalama sağkalımı $21,34 \pm 11,26$ ay olarak saptandı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi (**Tablo 55**).

Tablo 55. Hedefe yönelik ilaç alan hastaların değerlendirilmesi

KT	Durum	Ortanca OS	S. Hata	P
Venetoklax-azasitidin	Aldı	18,36	4,33	0,826
	Almadı	10,2	-	
GO	Aldı	15	8,45	0,997
	Almadı	10,2	4,4	
Sorafenib	Aldı	8,69	3,9	0,720
	Almadı	21,34	11,26	

4.10. Mortalite

Elli sekiz hasta (%47,9) çeşitli nedenlerle vefat etti. Bu hastaların 37'si erkekti (%63,8), 21'i kadındı (%36,2). En erken ölüm 4.günde ve en geç ölüm 18. ayda gerçekleşmiştir.

Hastaların vefat zamanları değerlendirildiğinde; 41 hastanın (%70,7) indüksiyon rejimleri sonrasında, 4 hastanın (%6,9) konsolidasyon rejimleri sırasında, 7 hastanın (%12,1) relaps – refrakter AML tanısı ile kurtarma rejimleri sırasında, 1 hastanın (%1,7) nüks sonrasında kurtarma tedavisi verilemeden, 5 hastanın (%8,6) ise tanı sonrasında tedavi verilemeden vefat ettiği görüldü. Hastaların vefat zamanları incelendiğinde; vefat zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p:0,807). Hastaların vefat zamanlarına göre yaş ortalamaları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p:0,807) (**Tablo 56**).

Tablo 56. Mortalite zamanının değerlendirilmesi

Ölüm zamanı	Toplam hasta		Erkek hasta		Yaş
	n	%	n	%	Ortalama
İndüksiyonda ölüm	41	70,7	27	73	61,81±15,34
Konsolidasyonda ölüm	4	6,9	3	8,1	60,47±6,81
Kurtarmada ölüm	8	13,8	5	13,5	61,03±11,71
KT almadan ölüm	5	8,6	2	75	67,98±9,31

Verilen tedaviler ile mortalite arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; indüksiyon tedavileri çeşitlerinin mortalite üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturduğu saptanırken konsolidasyon ve kurtarma tedavilerinin mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı tespit edildi (**Tablo 57**).

Tablo 57. Verilen tedaviler ile mortalite arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Tedavi zamanı	KT	Mortalite		P
		Yok	Var	
1. indüksiyon	3+7	51 (%81)	34 (%58,6)	0,009*
	Azasitidin	5 (%7,9)	5 (%8,6)	
	Desitabin	1 (%1,6)	7 (%12,1)	
	PATHEMA	3 (%4,8)	2 (%3,4)	
	2+5	2 (%3,2)	5 (%8,6)	
	Ventoklax-azasitidin	1 (%1,6)	0	
2. indüksiyon	FLAG	8 (%88,8)	1 (%11,2)	0,012*
	Azasitidin	1 (%50)	1 (%50)	
	LDAC	0	1 (%100)	
	Desitabin	1 (%100)	0	
	Ventoklax-azasitidin	0	1 (%100)	
	GO	0	1 (%100)	
	Sorafenib	0	2 (%100)	
1. konsolidasyon	HDAC	34 (%79,1)	10 (%100)	0,345
	GO	1 (%2,3)	0	
	PATHEMA	8 (%18,6)	0	
1. kurtarma	FLAG	3 (%42,9)	0	0,364
	Azasitidin	1 (%14,3)	2 (%40)	
	LDAC	1 (%14,3)	0	
	Klofarabin-venetoklax	0	1 (%20)	
	EMA	1 (%14,1)	0	
	FLAG-İDA	0	1 (%20)	
	GO-azasitidin	0	1 (%20)	
	Venetoklax-azasitidin	1 (%14,3)	0	

Nüks ve mortalite arası ilişki değerlendirildiğinde; nüks olmayan hastaların %51,9'u yaşıyorken %48,1'inin vefat ettiği tespit edildi. Nüks olan hastaların ise %53,8'inin yaşarken %46,2'sinin vefat ettiği tespit edildi. Nüks ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (**Tablo 58**).

Tablo 58. Nüks ve mortalite arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Durum	Nüks yok		Nüks var		P
	n	%	n	%	
Yaşıyor	56	%51,9	7	%53,8	0,892
Vefat etti	52	%48,1	6	%46,2	

4.10.1. Mortalite nedenleri

Mortalite nedenleri incelendiğinde; en sık görülen neden sepsis olarak dikkat çekmekteydi. Sepsisten sonra en sık görülen neden ise çoklu organ yetmezliği tablosuydu (**Tablo 59**). Ancak ölüm nedenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p:0,604). Hastaların ölüm sebepleri yaş ortalamalarıyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0,018).

Kanamaya bağlı ölümler incelendiğinde; 1 hasta GİS kanama nedeniyle, 6 hasta intrakraniyal kanama nedeniyle ve 1 hasta da postnazal ve pulmoner kanama nedeniyle kaybedilmişti.

Tablo 59. Hastaların mortalite nedenleri

Faktörler	Sepsis	Kanama	ÇOY	Diğer	P
Yaş ortalaması	58,35±15,56	63,77±13,82	63,27±9,24	72,32±7,02	0,018
Erkek hasta sayısı	14 (%60,9)	6 (%75)	7 (%50)	6 (%75)	0,510
Toplam hasta sayısı	23 (%39,7)	8 (%13,8)	14 (%24,1)	8 (%13,8)	0,604

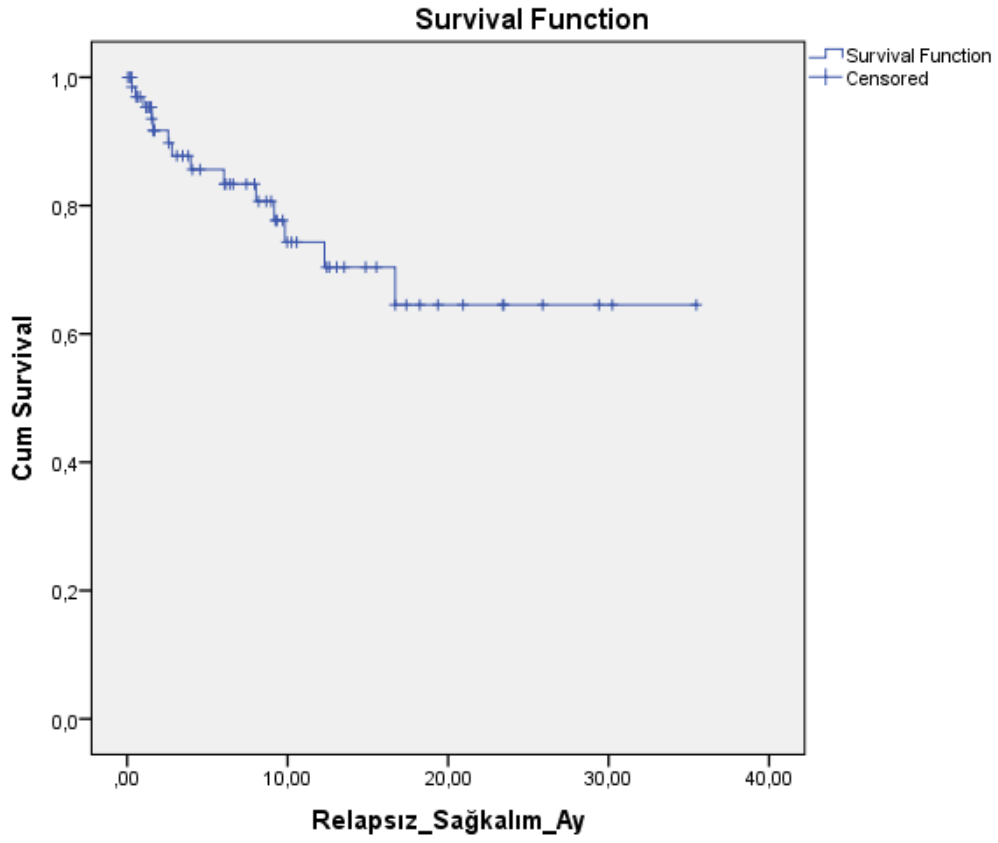
ÇOY: Çoklu organ yetmezliği

4.11. Sağkalım Analizleri

4.11.1. Hastalıksız sağkalım

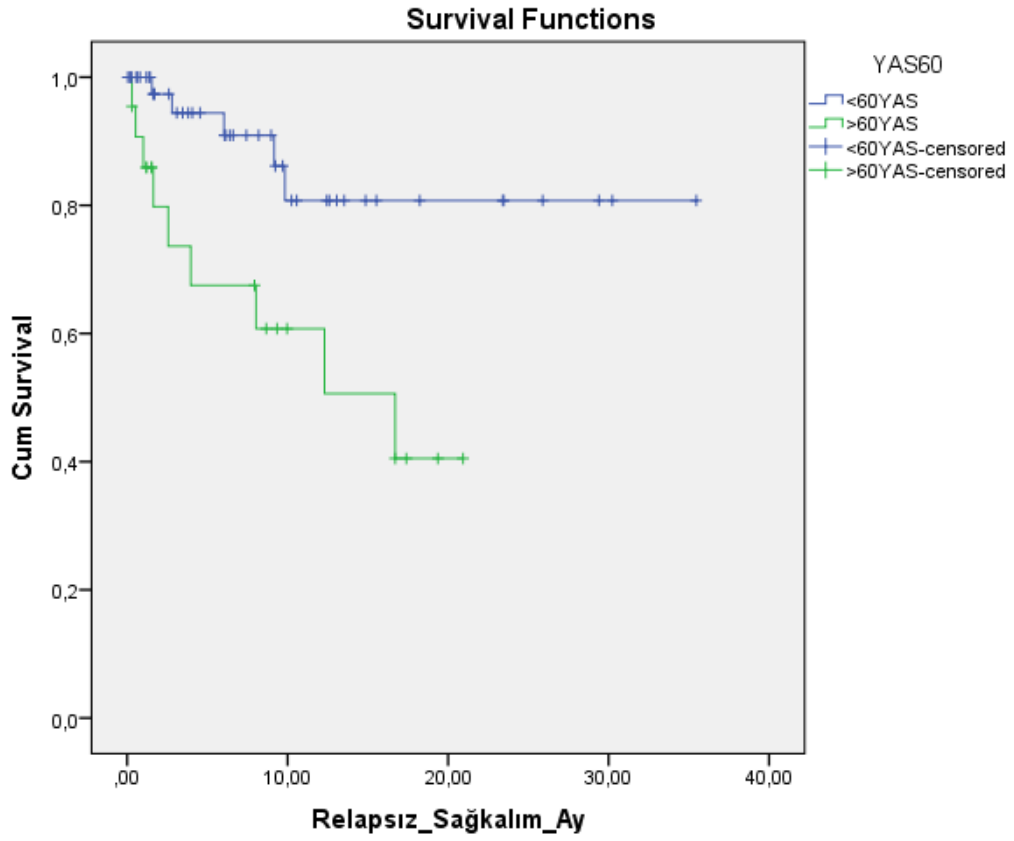
Hastaların ortalama hastalıksız sağkalım süresi 25,58±2,75 ay, ortalama hastalıksız sağkalım süresi 11,2 ay olarak saptanmıştır.

Hastaların 1. yılda kümülatif hastalıksız sağkalım oranı %70,4±0,075 olarak saptanmıştır. En geç vefat etme zamanı 16,7 ay olup bu sürece ait sağkalım oranı %64,5±0,088 olarak saptanmıştır. Hastaların hastalıksız sağkalım eğrisi **Şekil 1**’de gösterilmiştir.



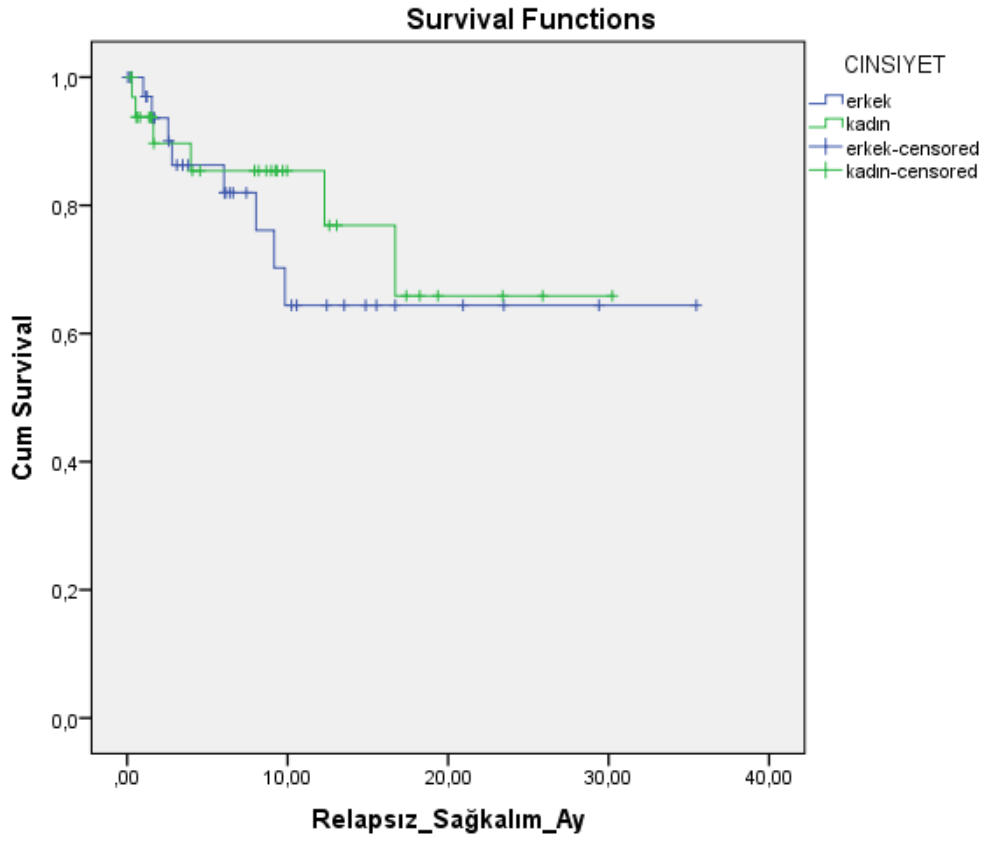
Şekil 1. Hastalıksız sağkalım eğrisi

Hastalıksız sağkalım üzerine yaş faktörünün etkisi araştırıldığında; 60 yaş altı hastaların hastalıksız sağkalım süresi $29,94 \pm 2,28$ ay ve 60 yaş üstü hastaların hastalıksız sağkalım süresi $12,54 \pm 2,06$ ay olarak tespit edilmiş olup bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p:0,006^*$) belirlenmiştir. Yaş faktörüne göre hastalıksız sağkalım eğrisi **Şekil 2**'de gösterilmektedir.



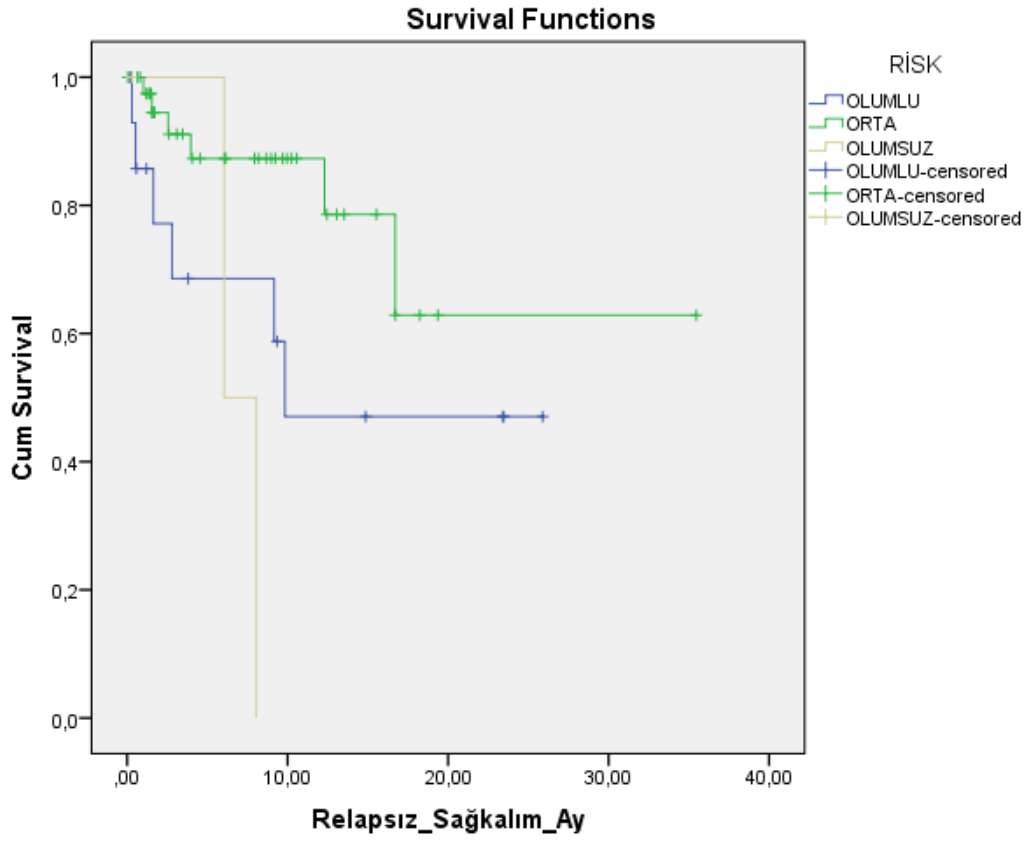
Şekil 2. Yaşa göre hastalıksız sağkalım eğrisi

Hastalıksız sağkalım üzerine cinsiyetin etkisi araştırıldığında; erkeklerin hastalıksız sağkalım süresi $24,96 \pm 3,09$ ay ve kadınların hastalıksız sağkalım süresi $23,06 \pm 2,54$ ay olarak tespit edilmiş olup bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p:0,638$) belirlenmiştir. Cinsiyete göre genel sağkalım eğrisi **Şekil 3** 'de gösterilmektedir.



Şekil 3. Cinsiyete göre hastalıksız sağkalım eğrisi

Hastalıksız sağkalım üzerine hastaların sitogenetik risk gruplarının etkisi araştırıldığında; olumlu risk grubunda olan hastaların hastalıksız sağkalım süresi $14,67 \pm 3,29$ ay, orta risk grubunda olan hastaların hastalıksız sağkalım süresi $26,3 \pm 3,49$ ay ve olumsuz risk grubunda olan hastaların genel sağkalım süresi $7,03 \pm 1$ ay olarak tespit edilmiş olup bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p:0,017^*$) belirlenmiştir. Risk grubuna göre genel sağkalım eğrisi **Şekil 4**'de gösterilmiştir.



Şekil 4. Risk grubuna göre hastalıksız sağkalım eğrisi

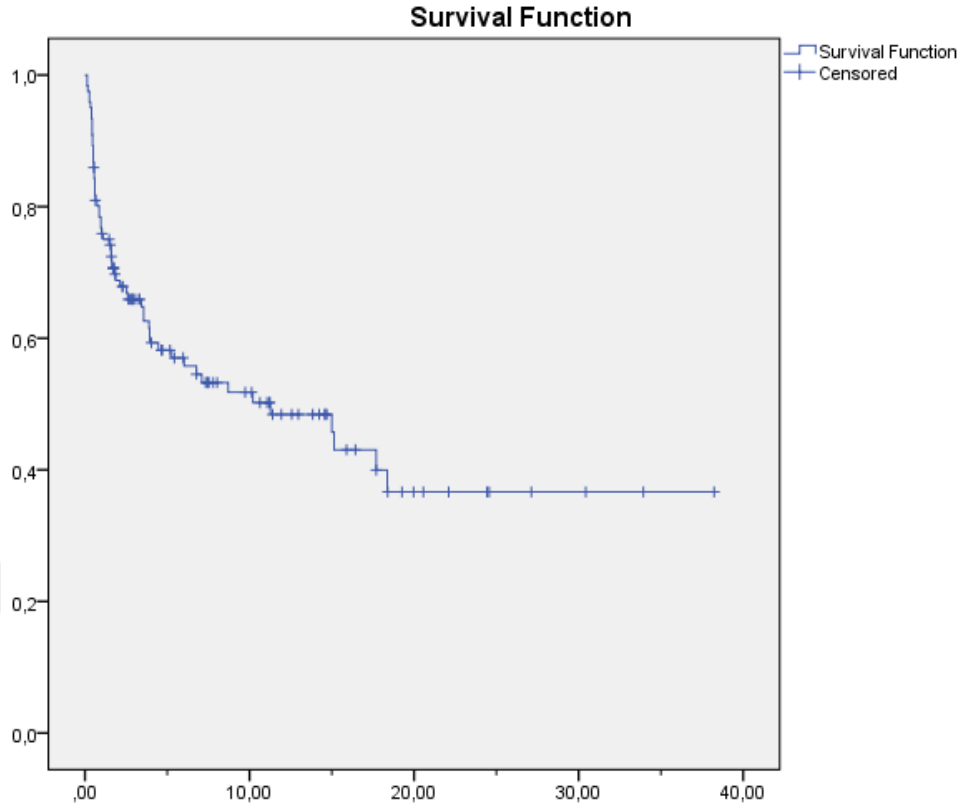
4.11.2. Genel sağkalım

Hastaların ortalama takip süresi $6,8 \pm 7,9$ aydır. Ortanca takip süresi 3,3 ay olup bu süre 4 gün ile 38,2 ay arasında değişmektedir. Takip süresinin sonunda hastaların 58'i (%47,9) vefat etmiş iken 63'ü (%52,1) hastanın izlenmesine devam edilmektedir.

Hastaların ortalama genel sağkalım süresi $17,4 \pm 1,9$ ay iken ortanca genel sağkalım süresi $11,3 \pm 3,7$ ay olarak belirlenmiştir.

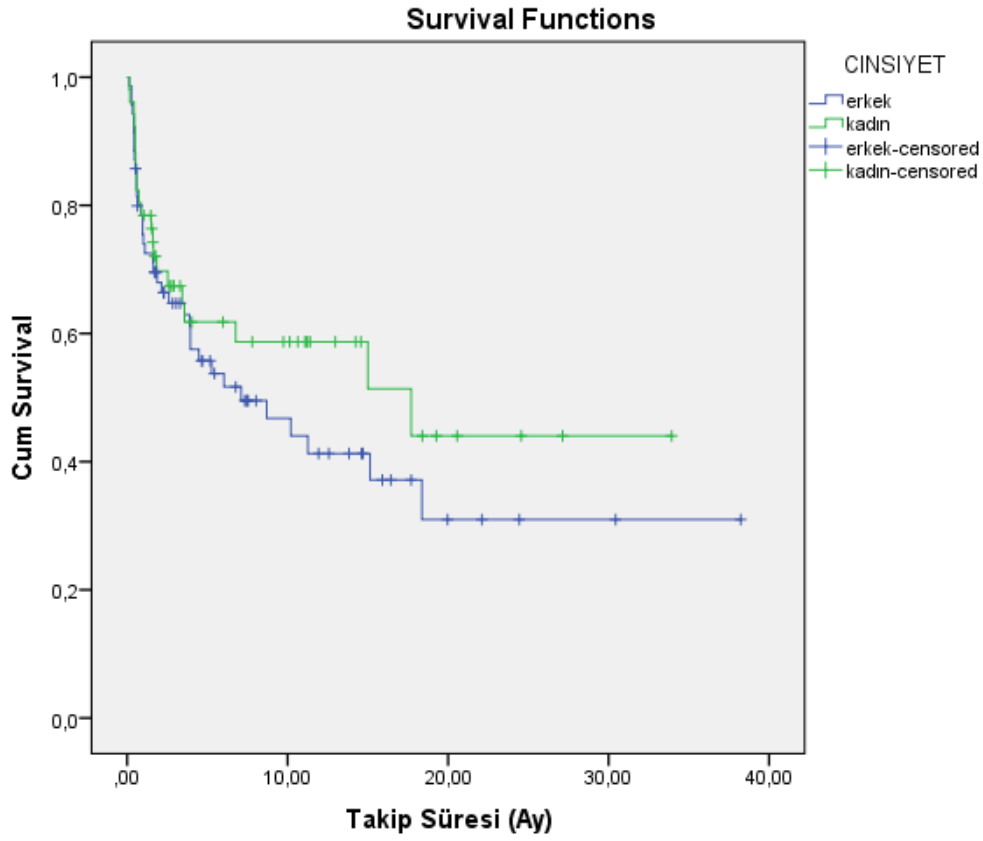
Hastaların 1. yılda kümülatif genel sağkalım oranı $\%48,4 \pm 0,05$ olarak elde edilmiştir. En geç vefat etme zamanı 18. ay olup bu sürece ait sağkalım oranı $\%36,6 \pm 0,06$ olarak hesaplanmıştır.

Genel sağkalım eğrisi **Şekil 5** 'de gösterilmektedir.



Şekil 5. Genel sağkalım eğrisi

Genel sağkalım üzerine cinsiyetin etkisi araştırıldığında; erkeklerin genel sağkalım süresi $15,5 \pm 2,4$ ve kadınların genel sağkalım süresi $18 \pm 2,6$ olarak tespit edilmiş olup bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p:0,311$) belirlenmiştir. Cinsiyete göre genel sağkalım eğrisi **Şekil 6** 'da gösterilmektedir.

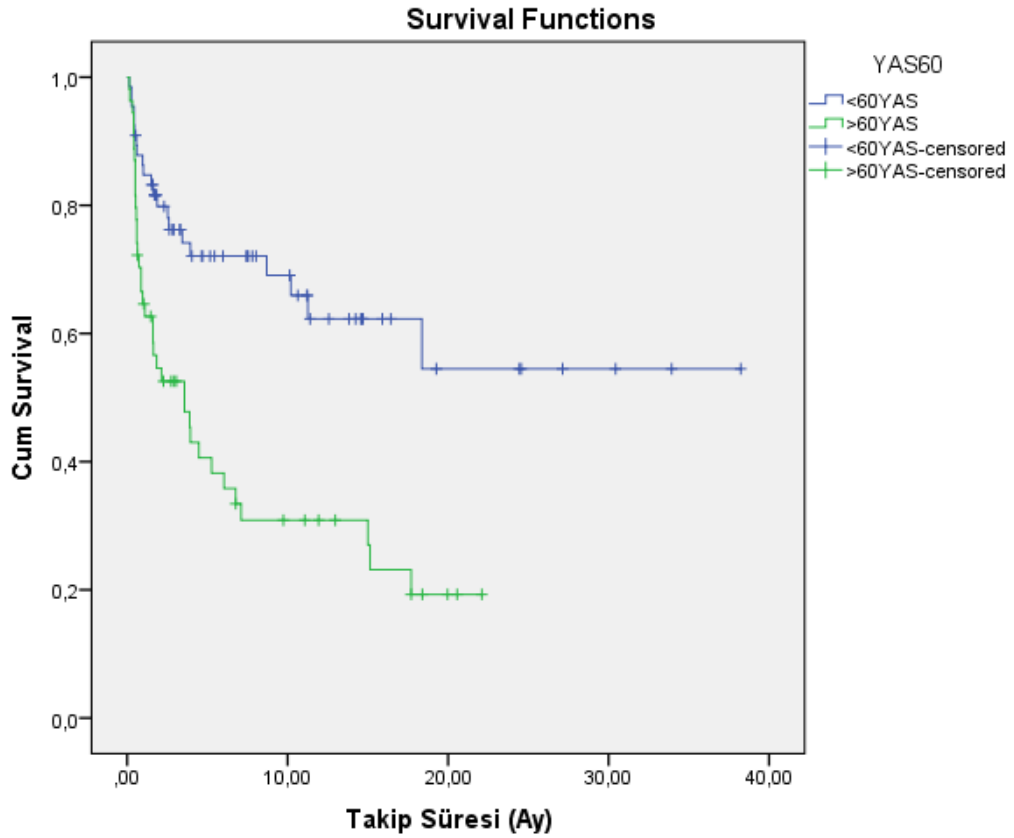


Şekil 6. Cinsiyete göre genel sağkalım eğrisi

Genel sağkalım üzerine yaş faktörünün etkisi araştırıldığında; 60 yaş altı hastaların genel sağkalım süresi $23,7 \pm 2,7$ ve 60 yaş üstü hastaların genel sağkalım süresi $7,6 \pm 1,3$ olarak tespit edilmiş olup bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p:0,000$) belirlenmiştir. Yaş grubuna göre genel sağkalım oranları **Tablo 60**'da gösterilmiştir. Yaş faktörüne göre genel sağkalım eğrisi **Şekil 7**'de gösterilmektedir.

Tablo 60. Yaş grubuna göre genel sağkalım oranları

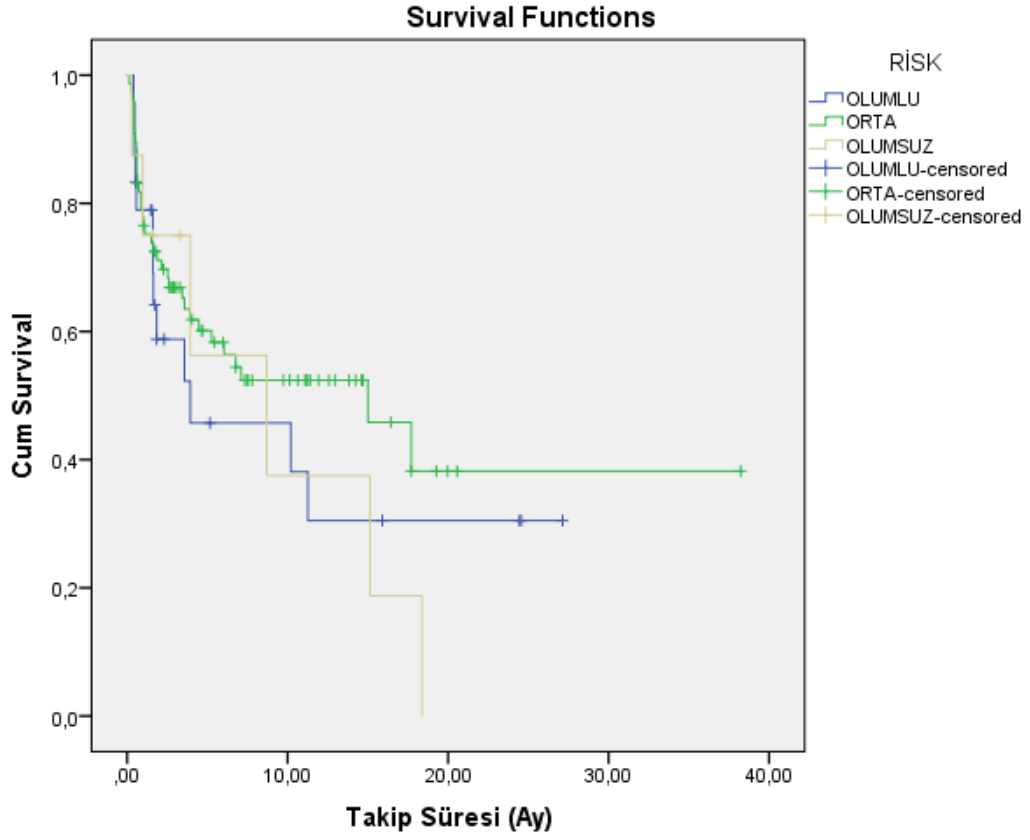
	Kümülatif sağkalım	
	60 yaş altı	60 yaş üzeri
1 Yıllık	%62,3	%30,9
2 Yıllık	%54,5	%19,3



Şekil 7. Yaşa göre genel sağkalım eğrisi

Genel sağkalım üzerine hastaların sitogenetik risk gruplarının etkisi araştırıldığında; olumlu risk grubunda olan hastaların genel sağkalım süresi $10,83 \pm 2,71$, orta risk grubunda olan hastaların genel sağkalım süresi $18,01 \pm 2,64$ ve olumsuz risk grubunda olan hastaların genel sağkalım süresi $8,8 \pm 2,94$ olarak tespit edilmiş olup bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p:0,490$) belirlenmiştir. Risk grubuna göre genel sağkalım eğrisi **Şekil 8**'de gösterilmiştir. Aynı şekilde APL tanılı hastalar incelendiğinde ise; olumlu risk grubunda olan hastaların genel sağkalım süresi $28,36 \pm 5,08$, orta risk grubunda olan hastaların genel sağkalım süresi $2,68 \pm 1,93$ ve olumsuz risk grubunda olan hastaların genel sağkalım süresi $20,34 \pm 8,23$ olarak tespit edilmiş olup bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p:0,231$) belirlenmiştir.

Genel sağkalım üzerine hastaların tanısının APL olup olmamasının etkisi araştırıldığında; APL olmayan grupta genel sağkalım süresi $15,9 \pm 2$ ve APL grubunda genel sağkalım süresi $22,7 \pm 4,7$ olarak tespit edilmiş olup bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p:0,277$) belirlenmiştir.



Şekil 8. Risk grubuna göre genel sağkalım eğrisi

Kemik iliğinde retikülin fibrozis olması ya da olmamasının genel sağkalım üzerine etkisi incelendiğinde; kemik iliği fibrozisi olmayan grupta genel sağkalım ortalama $18,87 \pm 2,77$ ay, kemik iliği fibrozisi olan grupta ise $11,09 \pm 1,51$ olarak saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir ($p: 0,041^*$).

Hastalara verilen indüksiyon tedavilerinin genel sağkalım üzerine etkisi **Tablo 61**'de gösterilmiştir. Birinci indüksiyon tedavisinde verilen protokollerin genel sağkalım üzerine anlamlı bir etkisi saptanırken ($p:0,000^*$); ikinci indüksiyon tedavisinde verilen protokollerin genel sağkalım üzerine anlamlı bir etkisi saptanmamıştır ($p:0,308$).

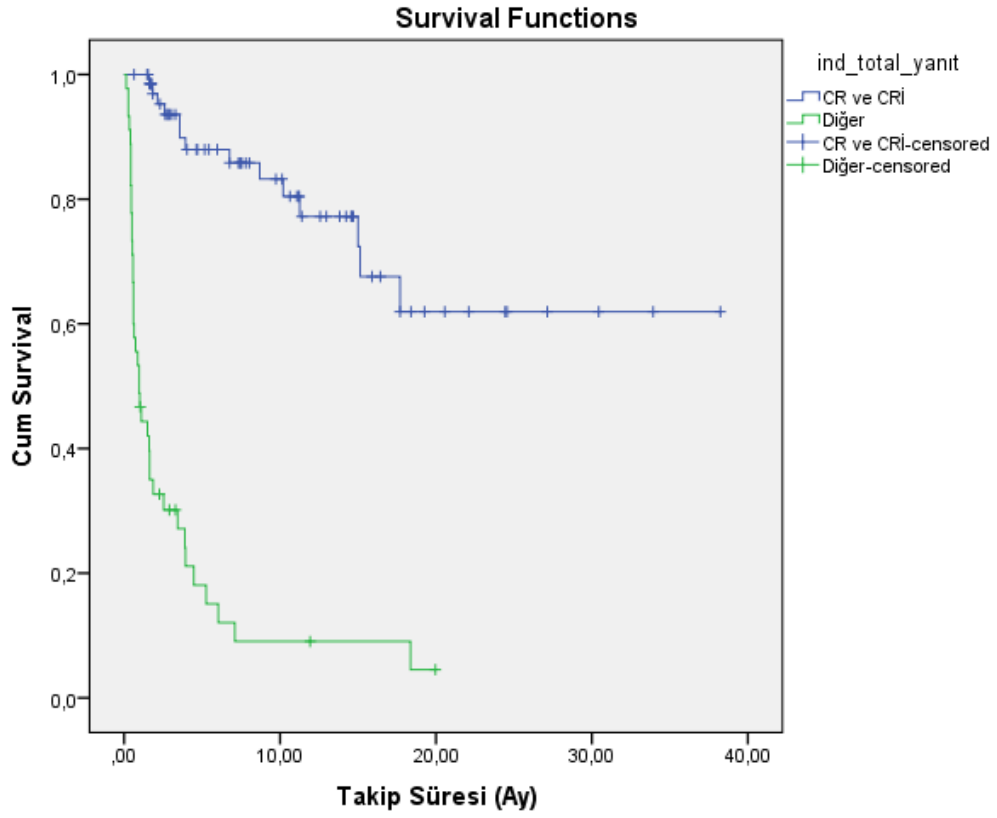
Birinci indüksiyon tedavisinde 3+7 protokolü verilen hastaların ortalanca sağkalımı 51,22 ay (20,8-79,7) olarak tespit edilirken azasitidin verilen hastaların ortalanca sağkalımı 74,21 ay (53,1-81,4) olarak tespit edilmiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmıştır ($p:0,010^*$). 2+5 protokolü verilen hastaların

ortanca sağkalımı 70,84 ay (67,2-79,4) olarak tespit edilmiştir ve bu 3+7 protokolünü alan hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir (p:0,000*). Desitabin verilen hastaların ortanca sağkalımı 76,26 ay (69,9-83,2) olarak tespit edilmişti ve bu 3+7 protokolünü alan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 61. İndüksiyon tedavisinin genel sağkalım üzerine etkisi

Tedavi zamanı	KT	n	Ortanca	Min.-Mak.	P
1. indüksiyon	3+7	85	51,22	20,8-79,7	0,000*
	Azasitidin	10	74,21	53,1-81,4	
	Desitabin	8	76,26	69,9-83,2	
	PATHEMA	5	61,41	41,2-69,3	
	2+5	7	70,84	67,2-79,4	
	Venetoklax- azasitidin	1	74	-	
2. indüksiyon	FLAG	9	46,56	21,3-69,6	0,308
	Azasitidin	2	47,03	20,9-73,1	
	LDAC	1	72,7	-	
	Desitabin	1	53,1	-	
	Venetoklax-azasitidin	1	70,2	-	
	GO	1	46,3	-	
	Sorafenib	2	68,11	58,5-77,7	

Genel sağkalım üzerine tüm indüksiyon tedavilerine yanıtın etkisi araştırıldığında; indüksiyon tedavileri sonrasında CR ve CR_i yanıtı elde edilen hastaların genel sağkalım süresi 27,49±2,46 ay olup diğer tedavi yanıtları görülen hastaların genel sağkalım süresi 3,33±0,86 ay olarak görülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmıştır (p:0,000*). İndüksiyon yanıtının genel sağkalım üzerine etkisi **Şekil 9**'da gösterilmiştir.



Şekil 9. İndüksiyon tedavi yanıtına göre genel sağkalım eğrisi

Genel sağkalıma etki eden faktörler Cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde; FAB grubu (M0, M4 ve M5 olması), yaş, birinci indüksiyon yanıtı (CR ve CR_i olmaması), sepsis durumu, yüksek beyaz küre değeri (>100 bin/ μ L), sınıf 2 trombositopeni, düşük CRP değeri (<10 mg/L), albümin ve monosit değerlerinin genel sağkalım üzerine etkili faktörler olduğu tespit edildi (**Tablo 62**).

Tablo 62. Genel sağkalıma etki eden faktörler

Faktörler	P	HR	%95 CI	
			Alt	Üst
Cinsiyet (Kadın)	0,261	0,711	0,392	1,289
Yaş (>60)	0,000*	2,928	1,621	5,290
M2	0,066	0,324	0,097	1,077
M3	0,518	1,813	0,299	11,004
M4	0,005*	0,150	0,040	0,557
M5	0,039*	0,171	0,032	0,917
M7	0,703	0,638	0,063	6,411
M0	0,012*	0,258	0,090	0,742
Tedavi yanıtı (CR ve CR _i olmayanlar)	0,898	4,482	0,896	8,956
1.İndüksiyon yanıtı (CR ve CR _i olmayanlar)	0,004*	3,201	1,463	7,003
De novo AML	0,100	2,260	0,856	5,967
İnvaziv Fungal Enfeksiyon	0,183	2,036	0,715	5,795
İntrakranial Kanama	0,482	1,743	0,370	8,210
Kanama Olmaması	0,555	1,392	0,464	4,172
Sepsis	0,000*	7,849	3,337	18,463
İ.K. tutulum	0,653	0,709	0,158	3,173
PML-RARA pozitifliği	0,094	5,808	0,741	45,542
ETO-AML pozitifliği	0,289	0,335	0,044	2,528
FLT-3 pozitifliği	0,722	0,768	0,180	3,286
NPM1 pozitifliği	0,101	0,342	0,095	1,232
Lökositoz (>100 bin/ μ L)	0,015*	3,319	1,259	8,750
Lökositoz (50-100 bin/ μ L)	0,281	0,262	0,023	2,991
Lökopeni (Sınıf 1)	0,636	1,288	0,452	3,670
Lökopeni (Sınıf 2)	0,051	6,047	0,991	36,899
Lökopeni (Sınıf 3)	0,163	0,248	0,035	1,755
Lökopeni (Sınıf 4)	0,439	0,566	0,134	2,394
Nötropeni (Sınıf 1)	0,083	0,091	0,006	1,365
Nötropeni (Sınıf 2)	0,710	1,482	0,187	11,772
Nötropeni (Sınıf 3)	0,566	0,449	0,029	6,880
Nötropeni (Sınıf 4)	0,447	0,500	0,084	2,986
Trombositopeni (Sınıf 1)	0,398	1,973	0,408	9,532
Trombositopeni (Sınıf 2)	0,004*	0,067	0,010	0,425
Trombositopeni (Sınıf 3)	0,197	0,400	0,099	1,610
Trombositopeni (Sınıf 4)	0,180	0,347	0,074	1,628
CRP (<10 mg/L)	0,031*	0,190	0,042	0,859
CRP (10-40 mg/L)	0,453	0,588	0,147	2,352
Sedimentasyon (>100 mm/sa)	0,067	0,136	0,016	1,151
Monosit	0,020*	0,081	0,010	0,678
Lenfosit	0,864	1,175	0,184	7,487
Total protein	0,096	5,338	0,743	38,338
Albümin	0,020*	0,223	0,063	0,791
B ₂ mikroglobulin	0,501	1,004	0,993	1,015
Vitamin B12	0,097	0,947	0,889	1,010
Folik Asit	0,444	1,251	0,705	2,218
Ferritin	0,078	2,407	0,908	6,385
LDH	0,082	1,000	1,000	1,001
Ürik asit	0,896	1,000	0,999	1,001

5. TARTIŞMA

5.1. Epidemiyolojik ve Demografik Özellikler

5.1.1. Yaş

NCİ SEER 21 verilerinin analizine göre AML tanısı alan hastaların ortalanca yaşı 68 olarak saptanmıştır (13). Medeni ve arkadaşlarının ülkemizde 2015 yılında yaptığı 140 hastayı içeren çalışmada ortalanca yaş $53 \pm 15,3$ olarak saptanmıştır (7). Cömert ve arkadaşlarının ülkemizde 2014 yılında yaptığı 87 hastayı içeren bir diğer çalışmada ise ortalama yaş 52,44 olarak saptanmıştır (101). Çalışmamızda ortalama yaş ülkemizde yapılan diğer çalışmalar ile benzer şekilde $57,72 \pm 16,3$ olarak saptandı.

5.1.2. Cinsiyet

NCİ SEER 21 verilerinin analizine göre AML tanısı alan hastaların erkek/kadın oranı 1,44 olarak saptanmıştır (13). Çalışmamızda yer alan 121 olgunun 70'i (%57,9) erkek ve 51'i (%41,1) kadın olup; erkek/kadın oranı literatürle benzer şekilde 1,37 olarak saptandı.

5.1.3. Sekonder AML

Sekonder AML; Szotkowski ve arkadaşlarının 1516 hastayı içeren çalışmada %21,6 ve Østgård ve arkadaşlarının 3055 hastayı içeren çalışmada %26,4 oranında görülmüştür (102, 103). Çalışmamızda 22 hasta (%18,2) sekonder AML olarak değerlendirilmiştir.

Hulegårdh ve arkadaşlarının 3363 hastayı içeren çalışmada de novo AML grubunun ortalanca yaş değeri 71 ve sekonder AML grubunun ortalanca yaş değeri 73 saptanmış; bu değerler arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (104). Çalışmamızda da literatür ile benzer olarak de novo AML grubunun ortalanca yaşı 54,7 ve sekonder AML grubunun ortalanca yaşı 59,8 olarak saptanmış; bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p:0,188$).

Literatürdeki çalışmalar değerlendirildiğinde de novo AML ve sekonder AML grupları arasında cinsiyet farkının istatistiksel anlamlılığı

değerlendirilmemiştir (102-104). Ancak kadınlara özgü olan meme kanseri, over kanseri ve serviks kanseri; erkeklere özgü olan prostat ve testis kanserleri ile kıyaslandığında daha çok görülmektedir. Çalışmamızda de novo AML grubundaki hastaların %41,4'ü kadın, sekonder AML grubundaki hastaların %45,5'i kadın olarak saptanmış ve bunlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Szotkowski ve arkadaşlarının çalışmasında yoğun KT protokolleri sonrasında tam yanıt oranları değerlendirildiğinde de novo AML grubunda %74,6, sekonder AML grubunda %48,9 olarak tam yanıt görülmüştür ve p değeri <0,001* olarak saptanmıştır (103). Çalışmamızda yoğun KT protokolleri sonrasında sekonder AML grubundaki 22 hastanın 6'sında (%27) tam yanıt elde edilirken de novo AML grubundaki 93 hastanın 39'unda (%41,9)'unda tam yanıt elde edilmiştir; istatistiksel anlamlılık değerlendirildiğinde ise p:0,306 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada ortalama sağkalım de novo AML grubunda 18,2 ay iken sekonder AML grubunda 8,2 ay olarak saptanmıştır. Çalışmamızda ise ortalama sağkalım de novo AML grubunda $18,41 \pm 2,11$ ay, sekonder AML grubunda $13,53 \pm 3,39$ ay olarak saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (p:530).

5.2. Kemik İliği Bulguları

5.2.1. Kemik iliği blast oranı

Çalışmamızda tanı anındaki kemik iliği blast oranları değerlendirildiğinde; cinsiyet ve yaş grupları arasında istatistiksel bir anlamlılık saptanmamıştır. Ancak sekonder AML grubunda 34 ± 16 olarak saptanan ortalama blast değeri de novo AML grubunda $57,2 \pm 25,8$ olarak saptanmıştır ve bu ikisi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir (p:0,000*). Bu anlamlı farka ve bunun klinik sonuçlarına dair literatürde yayın mevcut değildir. Bazı yayınlarda yaş ve tanı anındaki kemik iliği blast oranına göre tedavi verildiği; sonucunda da istatistiksel olarak anlamlı bulgular elde edilmiştir (105). Bu nedenle genel sağkalım süresi daha kısa olan sekonder AML grubunda, tanı anındaki blast değeri ile verilen tedavi ve tedavi yanıtı arasındaki ilişkiyi inceleyen daha fazla yayına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda tanı anındaki kemik iliği blast oranının indüksiyon tedavisi yanıtına etkisi değerlendirildiğinde; indüksiyon tedavi yanıtı CR-CR_i olan hastaların

ortanca blast değeri 60 iken diğer tedavi yanıtı elde edilen hastaların ortanca blast değeri 35 olarak saptanmıştır ve bu istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirilmiştir (p:0,007*). Ancak tanı anındaki kemik iliği blast oranının genel tedavi yanıtına etkisi değerlendirildiğinde; indüksiyon tedavi yanıtı CR-CR_i olan hastaların ortanca blast değeri 60 iken diğer tedavi yanıtı elde edilen hastaların ortanca değeri 40 olarak saptanmıştır ve bu istatistiksel açıdan anlamsız olarak değerlendirilmiştir (p:0,086).

5.2.2. FAB sınıflaması

Çalışmamızda hastalar FAB sınıflamasına göre gruplandığında M0(%30,6), M1 (%18,2), M2 (%9,9), M3 (%9,9), M4 (%11,6), M5 (%3,3), M6 (%0) ve M7 (%0,8) olarak saptanmıştır. Hastaların %15,7'sinde ise FAB sınıflaması yapılamamıştır. Literatürde çeşitli yayınlar incelendiğinde; M0'ın %5-10, M1'in %15-25, M2'nin %25-35, M3'ün %10-15, M4'ün %10-25, M5'in %10-25, M6'nın %1-5 ve M7'nin %1 olacak şekilde farklı yayınlarda farklı oranlarda saptandığı görülmektedir (45). Çalışmamızdaki hastaların FAB gruplamalarının literatürdeki değişken verilerle karşılaştırıldığında; M0'ın daha çok, M2 ve M5'in ise daha az saptandığı görülmektedir.

Çalışmamızda hastaların yaşları ve cinsiyetleri ile FAB grupları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak 5845 hastayı içeren bir çalışmada FAB grubu ile yaş ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (45).

5.2.3. İmmünofenotipik özellikler

Hastalarımızda en sık saptanan yüzey antijenleri sırasıyla; 102 hastada (%84,3) CD117 ve 87 hastada (%71,9) CD33 olarak belirlendi. Ek olarak 7 hastada (%5,8) CD14, 11 hastada (%9,1) CD56, 73 hastada (%60,3) CD34 ifade edildiği görüldü. Yüzey antijen pozitifliğinin FAB grupları açısından istatistiksel anlamlılığı değerlendirildiğinde; CD34 ve CD117 pozitifliğinin M5 grubunda az görüldüğü, HLA-DR pozitifliğinin M1 grubunda fazla görüldüğü saptandı.

Yüzey antijenleri ifade edilmesinin indüksiyon yanıtına olan etkisi incelendiğinde; CD33 eksprese eden hastaların indüksiyon tedavi yanıtında CR ve

CR1 'nin istatistiksel olarak daha fazla görüldüğü tespit edildi (p:0,037*). Ancak CD33 ifade edilmesinin genel tedavi yanıtı üzerine anlamlı bir etkisi saptanmamıştır.

CD33, endositik özelliklere sahip bir miyeloid farklılaşma antijenidir. CD33, AML blastik hücrelerinin %80'inden fazlasında ifade edilmesi ve normal hematopoietik kök hücrede ifade edilmemesi nedeniyle uzun yıllardır terapötik antikolar için hedef olarak kullanılan önemli bir yüzey antijenidir. GO gibi anti-CD33 ilaçlar ile CD33 ifade eden hücrelerin yok edilmesi AML tedavisinde gelecekte önemli bir edinecektir. Castaigne ve arkadaşlarının 280 hastayı içeren çalışmasında indüksiyon tedavisinde GO verilen hastalarda anlamlı derecede artmış DFS ve OS saptanmıştır (106). Çalışmamızda GO'nun indüksiyon tedavisinde sadece 1 hastaya verilebilmesine rağmen; CD33 ifade eden hastalarda indüksiyon tedavisi sonrası tam yanıt daha fazla saptanmıştır. İlerleyen zamanla artan anti-CD33 ilaç çalışmaları ile birlikte CD33 ifade edilmesinin prognostik değeri de artacaktır.

Yüzey antijenleri ifade edilmesinin genel tedavi yanıtına olan etkisi incelendiğinde; CD14 eksprese etmeyen hastaların indüksiyon tedavi yanıtında CR ve CR1 'nin istatistiksel olarak daha fazla görüldüğü tespit edildi (p:0,045*).

CD14, monositler ve makrofajlar üzerinde eksprese edilen ve granülositler üzerinde daha zayıf ekspresyon gösteren bir lipopolisakkarit olan endotoksin için bir reseptördür. AML tanılı 102 hastayı içeren bir çalışmada CD14 pozitifliğinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır (107). Ayrıca başka bir çalışmada CD14 pozitifliği daha kısa OS ile ilişkilendirilmiştir (108). Çalışmamızda literatür ile benzer olarak CD14 pozitifliğinin tedavi yanıtında olumsuz bir risk faktörü olduğu saptanmıştır.

5.2.4. Kemik iliği retikülin fibrozis değerlendirmesi

AML tanılı hastaların tanı anında ortalama üçte biri ile yarısında değişen derecelerde kemik iliği retikülin fibrozisi bulunmaktadır. AML hastalarında kemik iliğinde artmış olan retikülin lifler; lösemik hücrelerde CD34 ve HLA-DR ifade edilmesiyle artan sitokin aşırı üretimine bağlıdır (109, 110).

İslam ve arkadaşlarının 34 hastayı içeren çalışmasında %65 hastada retikülin fibrozis saptanmazken %26 hastada 1. derece ve %9 hastada 3. derece retikülin fibrozis saptanmıştır (111). Tang ve arkadaşlarının 183 hastayı içeren çalışmasında

hastaların %54'ünde retikülin fibrozis saptanmazken hastaların %27,8'inde 1. ve 2. derece retikülin fibrozis, hastaların %18'inde 3. ve 4. derece retikülin fibrozis saptanmıştır (112). Çalışmamızda literatür ile benzer şekilde; 56 hastada (%47,9) retikülin fibrozis saptanmazken 47 hastada (%40,2) 1. derece retikülin fibrozis, 13 hastada (%11,1) 2. derece retikülin fibrozis ve 1 hastada (%0,9) 3. derece retikülin fibrozis saptandı.

Literatürde löseminin alt grubuna göre fibrozisin önemli derecede değiştiği; M7 alt grubunda artmış bir fibrozis görülürken M3 alt grubunda nadiren artmış fibrozis görüldüğünden bahsedilmektedir (109). Çalışmamızda kemik iliği retikülin fibrozis derecesi ile FAB grupları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Kemik iliği retikülin fibrozis değerlendirmesi yapılan APL tanılı 11 hastadan 2'sinde (%18) fibrozis görülmezken 9 hastada (%81,8) derece 1 retikülin fibrozis görülmüştür. M7 tanılı bir hastada ise 2. derece fibrozis görülmüştür. APL'de kemik iliği retikülin fibrozisi varlığı, klinisyenler için tanısal bir zorluk oluşturabilir ve bu lösemi için şüphe düzeyini yanlış bir şekilde düşürebilir ve muhtemelen yeterli tedavinin uygulanmasında gecikmeye neden olabilir. Bu nedenle APL'de kemik iliği retikülin fibrozisi olasılığının farkında olunması önemlidir, çünkü APL'nin doğru teşhisi ile ATRA'nın erken başlanması ile daha iyi tedavi şansı sağlanabilmektedir.

Çalışmamızda hastalar kemik iliği retikülin fibrozisi olmaması (derece 0) ve olması (derece 1-2-3) şeklinde gruplara ayrıldığında; fibrozis varlığı ile yaş, cinsiyet ve tanı anındaki blast oranı arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Aynı şekilde de novo AML ve sekonder AML grupları arasında kemik iliği retikülin fibrozisi varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı. Literatürde bu şekilde değerlendirme yapılmadığından karşılaştırma yapılamadı.

Çalışmamızda kemik iliği retikülin fibrozis varlığı ile sitogenetik risk grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p:0,010^*$). Olumsuz sitogenetik risk grubundaki 8 hastanın hepsinde kemik iliği retikülin fibrozisi mevcuttu. Kemik iliği retikülin fibrozisi olmayan olumlu sitogenetik risk grubundaki hastaların genel sağkalımı $14,13 \pm 3,8$ ay saptanırken, kemik iliği retikülin fibrozisi olan olumlu sitogenetik risk grubundaki hastaların genel sağkalımı $6,65 \pm 2,9$ ay saptanmıştır ($p:0,01^*$). Kemik iliği retikülin fibrozisi olmayan orta sitogenetik risk grubundaki

hastaların genel sağkalımı $19,15 \pm 3,1$ ay saptanırken, kemik iliği retikülin fibrozisi olan orta sitogenetik risk grubundaki hastaların genel sağkalımı $11,81 \pm 1,54$ ay saptanmıştır (p:0,05*).

Kemik iliği fibrozisi olmayan 54 hastanın genel sağkalımı $18,84 \pm 2,77$ ay saptanırken kemik iliği fibrozisi olan 53 hastanın genel sağkalımı $11,09 \pm 1,51$ ay saptanmıştır ve bu istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirilmiştir (p:0,041*). Kemik iliği retikülin fibrozis varlığı ile sitogenetik risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasına rağmen hastaların genel sağ kalımları kendi sitogenetik risk grupları içerisinde incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Sitogenetik risk gruplarından bağımsız olarak değerlendirme yapıldığında da benzer olarak kemik iliği retikülin varlığının genel sağkalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı derecede olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle kemik iliği retikülin fibrozis varlığı genel sağkalım üzerine önemli bir prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir.

5.2.5. Sitogenetik ve moleküler genetik özellikler

AML hastasının sitogenetik ve moleküler genetik analizi, hastalık patogenezinde yer alan genetik olayların tanımlanmasında önemli bir öneme sahiptir ve AML hastalarının değerlendirilmesinin önemli bir parçasıdır. AML olguları genetik özelliklerine göre alt gruplara ve risk gruplarına ayrılmakta; verilen tedavi buna göre şekillenmektedir. AML hastalarında sitogenetik değerlendirme en değerli prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Grimwade ve arkadaşlarının 5876 hastayı içeren çalışmasında hastaların %60'ında en az bir genetik anomali saptanmıştır (35).

Grimwade ve arkadaşlarının 5876 hastayı içeren çalışmasında 47 hastada (%1) PCR BCL-ABL pozitifliği saptanmıştır (35). Literatür verileri incelendiğinde AML hastalarında %0,5 ile %3 arasında PCR BCL-ABL pozitifliği saptandığı görülmektedir (113). Çalışmamızda da literatür ile benzer oranda 2 hastada (%1,7) PCR BCL-ABL pozitifliği saptandı.

Grimwade ve arkadaşlarının çalışmasında ETO-AML 421 hastada (%7) saptanmıştır. Çalışmamızda ise 6 hastada (%5,5) ETO-AML pozitifliği saptanmıştır. Çalışmamızda ETO-AML pozitifliği literatür ile benzer oranda saptanmıştır.

Kottaridis ve arkadaşlarının 854 hastayı içeren çalışmasında hastaların %27'sinde, Fröhling ve arkadaşlarının 224 hastayı içeren çalışmasında %32'sinde FLT-3 pozitifliği saptanmıştır (114, 115). Medeni ve arkadaşlarının 140 hastayı içeren çalışmasında ise FLT-3 pozitifliği hastaların %15'inde görülmüştür (7). Bizim çalışmamızda ise hastaların 13'ünde (%12,3) FLT-3 pozitifliği saptanmıştır. Teke ve arkadaşlarının 100 hastayı içeren çalışmasında ise FLT-3 pozitifliği %8 oranında saptanmıştır (116). Çalışmamızda FLT-3 pozitifliğinin yurtdışı yayınlara göre daha az görülmesine rağmen ülkemizde yapılan çalışma ile benzer oranda görülmesi dikkat çekmektedir. Bu durum FLT-3 pozitifliğinin çevresel ve ailesel faktörlerden etkilenebileceğini akla getirmektedir.

Çalışmamızda 25 hastada (%21,7) NPM1 mutasyonu saptanmış olup bu oran literatür ile benzer olarak değerlendirilmiştir (42, 116).

NPM1 pozitifliği olan 25 hastanın 8'inde (%32) FLT-3 pozitifliği saptanmıştır. Çalışmamız ile benzer olarak Patel ve arkadaşlarının NPM1 pozitifliği olan 109 hastayı içeren çalışmasında hastaların %39'unda eş zamanlı FLT-3 pozitifliği saptanmıştır (117). Eş zamanlı NPM1 ve FLT-3 pozitifliği; hem FLT-3 hem de NPM1 sonucuna ulaşılabilen 103 hastanın 8'inde (%7,8) saptanmıştır. Thiede ve arkadaşlarının hem FLT-3 hem de NPM1 sonucuna ulaşılabilen 1.485 hastayı içeren meta-analizinde eş zamanlı NPM1 ve FLT-3 pozitifliği %11 oranında görülmüştür (118). Çalışmamızda görülen FLT-3 pozitifliğinin literatüre göre az olduğu göz önüne alınarak; çalışmamızdaki eş zamanlı NPM1 ve FLT-3 pozitifliği literatür ile benzer olarak değerlendirilmiştir.

Bu genetik bozuklukların indüksiyon tedavisi yanıtına ve genel tedavi yanıtına olan etkileri değerlendirildiğinde; FLT-3, NPM1, ETO-AML ve BCL-ABL pozitifliğinin hem indüksiyon tedavisine yanıta hem de genel tedavi yanıtına istatistiksel olarak anlamlı derecede etki etmediği saptanmıştır. NPM1 pozitifliğinin iyi prognoz, FLT-3, ETO-AML ve BCL-ABL pozitifliğinin kötü prognozla ilişkili olduğu literatürde çeşitli yayınlarda belirtilmiştir. Bu bilgiler ışığında; bu genetik bozuklukların prognoz üzerine olan etkilerini tedavi yanıtları üzerinden yapmadığı açıkça görülmektedir.

FLT-3, ETO-AML ve NPM1 pozitifliğinin nüks üzerine olan etkisi Cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde; FLT-3 (HR:0,000 %95CI:0,000-0,001,

p:0,982) ve ETO-AML'nin (HR:0,989, %95CI:0,121-8,021, p:0,989) nüks etme ihtimali üzerine anlamlı bir etkisi saptanmamıştır. Ancak NPM1 pozitifliği olan hastaların, negatif olan hastalara göre nüks etme olasılığı 6 kat fazla olarak tespit edilmiştir (HR:6,137 %95CI:1,197-31,461, p:0,030*). Literatür verileri incelendiğinde NPM1 pozitifliği iyi prognostik gösterge olarak kabul edilmiş, NPM1 pozitifliği olan hastalarda daha uzun OS ve DFS saptandığı görülmüştür (7, 49). Suzuki ve arkadaşlarının 257 hastayı içeren çalışmasında; çalışmamız ile benzer olarak NPM 1 pozitifliği artmış nüks ile ilişkilendirilmiştir (119). İyi prognoz göstergesi olan NPM1 pozitifliğinin artmış nüks ile ilişkili olması ve literatür verilerinde çelişkili olması üzerine çalışmamızda yapılan ek incelemede; NPM1 pozitifliği olan 25 hastanın 5'inde (%20) nüks görüldüğü ve bu 5 hastadan 3'ünde (%60) aynı zamanda FLT-3 mutasyonu olduğu görülmüştür. Çalışmamızdaki hastalarda nüks görülme oranı %10,7 iken; eş zamanlı NPM1 ve FLT-3 pozitifliği olan 8 hastadan 3'ünde nüks görülmüştür (%37,5). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmıştır (p:0,020*). Thiede ve arkadaşlarının çalışmasında eş zamanlı NPM1 ve FLT-3 pozitifliğinin artmış nüks ile ilişkisi gösterilmiştir (118). FLT-3 pozitifliğinin nüks olma ihtimaline istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmamışken, eş zamanlı NPM1 ve FLT-3 mutasyonu bulunmasının nüks olma ihtimalini istatistiksel olarak anlamlı olarak artırması nedeniyle bu hastaların literatürde bahsedildiği gibi Allo-HCT'ye erken yönlendirilmesi uygun bir karar olabilir (120).

FLT-3, NPM1 ve ETO-AML pozitifliğinin genel sağkalım üzerine etkisi Cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde; FLT-3 (HR:0,768, %95 CI:0,180-3,286, p:0,722), NPM1 (HR:0,342, %95CI:0,095-1,232, p:0,101) ve ETO-AML (HR:0,335, %95CI:0,044-2,528, p:0,289) pozitifliğinin genel sağkalım üzerine etkisi saptanmamıştır. Ma ve arkadaşlarının ETO-AML pozitifliği olan 18 hastayı içeren çalışmasında; çalışmamız ile benzer olarak ETO-AML pozitifliği ile genel sağkalım arasında bir ilişki saptanmamıştır (121). Port ve arkadaşlarının 19 çalışmayı içeren meta-analizinde FLT-3 pozitifliğinin azalmış genel sağkalım, izole NPM1 pozitifliğinin artmış genel sağkalım ile ilişkisi gösterilmiştir (122). NPM1 ve FLT-3 ile ilgili genel sağkalım verilerimizin literatür ile uyumsuz saptanması iki sebebe bağlı olabilir. Birinci olarak çalışmamızda NPM1 mutasyonu olan hastalar FLT-3

mutasyonu durumuna göre alt gruplara ayrılmamıştır, ikinci olarak ise çalışmamızda FLT-3 pozitifliği olan olgu sayısı literatüre göre daha azdır. Ülkemizde Medeni ve arkadaşları tarafından yapılan 140 hastayı içeren çalışmada; FLT-3 ve NPM1 pozitifliğinin genel sağkalım üzerine etkisi saptanmamıştır (7). Medeni ve arkadaşlarının çalışması ile bizim çalışmamız benzer şekilde yapılmıştır. Bu durum literatür ile uyumsuz verilerimize dair hipotezimizi destekler niteliktedir.

5.3. Laboratuvar değerlendirmeleri

5.3.1. Tam kan sayımı

Literatürde AML hastalarının tanı anındaki ortalama WBC değerleri 10.000/ μ L ile 25.000/ μ L arasında tanımlanmıştır (123, 124). Çalışmamızda tanı anında ortalama WBC değeri literatür ile benzer olarak 10.900/ μ L olarak saptanmıştır. Literatürde AML hastalarının %10 ile %20'sinde tanı anındaki WBC değerlerinin 100.000/ μ L üzerinde olduğu belirtilmektedir (60). Çalışmamızda literatür verileri ile benzer şekilde 11 hastanın (%9,1) tanı anındaki WBC değerinin 100.000/ μ L üzerinde olduğu saptanmıştır. Hastalar tanı anındaki WBC değerine göre <30.000/ μ L ve >30.000/ μ L olarak gruplandırıldığında; WBC değerinin indüksiyon tedavisi yanıtına ve genel tedavi yanıtına etkisi saptanmamıştır.

AML'li hastaların tanı sırasında trombosit sayıları, hastaların yaklaşık %75'inde 100.000/ μ L altında ve yaklaşık %25'inde 25.000/ μ L altındadır (61). Çalışmamızda hastaların tanı anındaki trombosit değerleri literatür ile uyumlu olarak; hastaların %74'ünde 100.000/ μ L altında ve hastaların %24'ünde 25.000/ μ L'nin altında saptanmıştır. Hastalar tanı anındaki trombosit değerine göre <25.000/ μ L ve >25.000/ μ L olarak gruplandırıldığında; trombosit değerinin indüksiyon tedavisi yanıtına ve genel tedavi yanıtına etkisi saptanmamıştır.

Hematolojik malignitelerde anemi oldukça sık olarak görülmektedir. AML'li hastalarda tipik olarak ciddiyeti değişebilen normositik, normokromik anemi görülür. Literatürde AML hastalarının neredeyse hepsi tanı anında anemiktir ancak hemoglobin değerlerini değerlendiren geniş çaplı bir yayın mevcut değildir. Çalışmamızda hastaların %99,2'sinde değişen derecelerde anemi saptanmıştır. On altı hastada (%13) hayatı tehdit edecek derecede ciddi anemi bulunmaktadır. On üç

hastada (%10,7) başka hücre serisi düşüklüğü saptanmadan izole anemi tablosu saptanmıştır. Anemisi olan hastalar ortalama eritrosit hacmine göre değerlendirildiğinde en sık saptanan anemi türü 79 hastada (%65,2) saptanan normositer anemidir. On bir hastada (%9) mikrositer anemi saptanmıştır ve bu hastaların 2'sinde eşlik eden demir eksikliği anemisi laboratuvar bulguları mevcuttur. Otuz hastada (%24,8) ise makrositer anemi saptanmıştır ve bu hastaların 15'inde folik asit eksikliği, birinde vitamin B₁₂ eksikliği mevcuttur. AML hastalarında anemiyi değerlendiren yayınların oldukça az olması nedeniyle çalışmamız bu konuda önem kazanmaktadır. Hastalar tanı anındaki hemogloblin değerine göre <7 gr/dL ve >7 gr/dL olarak gruplandırıldığında; hemogloblin değerinin indüksiyon tedavisi yanıtına ve genel tedavi yanıtına etkisi saptanmamıştır.

5.3.2. Biyokimyasal parametreler

Çalışmamızda hastaların ortanca ürik asit değeri 4,8 mg/dl (0,7-14) olarak saptanmıştır. 11 hastada (%9,4) hiperürisemi saptanmıştır (ürük asit >8 mg/dl). Yamauchi ve arkadaşlarının 56 hastayı içeren çalışmasında ortanca ürik asit değeri 5 mg/dl (2-13,8) saptanmış ve hastaların %14'ünde hiperürisemi saptanmıştır (125). Çalışmamızdaki hastaların ürik asit değerleri literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda hastaların ortanca B₂mikroglobulin düzeyi 2.419 ng/mL (1.894-8.518) olarak saptandı. Çalışmamızda nükse etki eden faktörler Cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde; B₂mikroglobulin düzeyinin nüks üzerine etkili olduğu saptanmıştır (HR:1,001 %95CI:0,999-0,1,003, p:0,040*). Bu değerler literatür ile karşılaştırıldığında benzer bulunuştur (126). Ancak literatürün aksine genel sağkalım ile B₂mikroglobulin düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (HR:1,004, %95CI:0.993-1.015, p:0,501).

Wang ve arkadaşlarının 243 hastayı içeren çalışmasında ortanca albümin değeri 3,56 gr/dL (2,32-5,19) olarak saptanmış ve hastaların %42'sinde hipoalbuminemi saptanmıştır(127). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak ortanca albümin değeri 3,8 gr/dL (1,61-4,88) olarak saptanmıştır. 30 hastada (%24,4) hipoalbuminemi mevcuttur. Çalışmamızda genel sağkalıma etki eden faktörler Cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde; albümin düzeyinin genel sağkalım üzerine

etkili olduğu saptanmıştır (HR:0,223, %95CI:0,063-0,791, p:0,020*). Bu bulgu literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir (127, 128).

Ejaz ve arkadaşlarının 183 hastayı içeren çalışmasında ortalama LDH değeri $785 \pm 96,3$ U/L saptanmıştır (129). Germing ve arkadaşlarının yaptığı 882 hastayı içeren çalışmadan hastaların %35'inde artmış LDH düzeyleri saptanmıştır (130). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak ortanca LDH değeri 407 U/L (132-4.700) ve hastaların %28,7'sinde artmış LDH düzeyleri saptanmıştır. Kern ve arkadaşlarının 787 hastayı içeren çalışmasında; 60 yaş altındaki hastaların LDH düzeyleri ile OS (p: 0,0040) ve DFS (p:0,000*) arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (131). Çalışmamızda OS ve DFS üzerine etkili olan faktörler Cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde; OS-LDH arasında ilişki saptanmamış (HR:1, %95CI:1.000-1.001, p:0,082) ancak DFS-LDH arasında ilişki saptanmıştır (HR:0,993, %95CI:0,987-0,988, p:0,045*).

Çalışmamızda hastaların ortanca vitamin B₁₂ düzeyi 520 pg/mL (7,45-2.355) olarak saptanmıştır. Hastaların %10,8'inde düşük düzeyde vitamin B₁₂ düzeyi saptanırken %31,5'inde yüksek vitamin B₁₂ düzeyi saptanmıştır. Vitamin B₁₂ değerlerinin 1275 pg/mL üzerinde olmasının malign hematopoez ile yüksek derecede ilişkili bulunmuştur (132). AML hastalarında yüksek vitamin B₁₂ düzeyleri malign hücre yükü ile ilişkilendirilmiştir (133). Ancak literatür taraması yapıldığında AML tanılı hastaların vitamin B₁₂ düzeyleri üzerine yapılmış geniş kapsamlı ve güncel bir çalışma yapılmadığı görülmektedir. Çalışmamızda genel sağkalıma etki eden faktörler Cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde; vitamin B₁₂ düzeyinin genel sağkalım üzerine etkili olmadığı saptanmıştır (HR:0,947, %95CI:0,947-0,889, p:0,097). Ancak bu analiz yapılırken hastaların vitamin B₁₂ düzeylerine göre gruplanmamış olması çalışmamızın kısıtlılığı olarak düşünülmüştür. AML hastalarında vitamin B₁₂ düzeylerinin incelenmesi adına çalışmamız önem kazanmaktadır. Ancak bu konuda daha geniş ve kapsamlı araştırmalara ihtiyaç olduğu aşikardır.

Liu ve arkadaşlarının 163 hastayı içeren çalışmasında 15 hastanın tanı anındaki folik asit değerleri incelenmiş ve ortanca folik asit değeri 3,9 ng/mL olarak saptanmıştır (134). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak folik asit ortanca değeri 5,2 ng/mL (0,6-20) olarak saptanmıştır. 46 hastada (%41,4) folik asit eksikliği

saptanmıştır. Literatür taraması yapıldığında; AML tanılı hastaların folik asit düzeyleri üzerine yapılmış geniş kapsamlı ve güncel bir çalışma yapılmadığı görülmektedir.

Bertoli ve arkadaşlarının 525 hastayı içeren çalışmasında ortalanca ferritin düzeyi 715 ng/mL (372-1304) saptanmıştır (135). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak ortalanca ferritin düzeyi 780 ng/mL (21,3-21.000) olarak saptanmıştır. Bertoli ve arkadaşlarının çalışmasında ferritin düzeyinin üst sınırının 4 kat üzerinde olması erken ölümle, 7 kat üzerinde artış olması azalmış OS ile ilişkilendirilmiştir. Bizim çalışmamızda genel sağkalım üzerine etkili olan faktörler Cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde; ferritin düzeyinin genel sağkalım üzerine etkisi bulunmamıştır (HR:2,4, %95CI:0,908-6,38, p:0,078). Ancak bu analiz yapılırken hastaların ferritin düzeylerine göre gruplanmamış olması çalışmamızın kısıtlılığı olarak düşünülmüştür.

Tachibana ve arkadaşlarının 305 hastayı içeren çalışmasında ortalanca CRP düzeyi 13,6 mg/L (0-274) olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada CRP düzeyinin DFS ve OS üzerine etkisi saptanmamıştır (136). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak ortalanca CRP düzeyi 29 mg/L (0-436) olarak saptanmıştır. Çalışmamızda genel sağkalım üzerine etkili olan faktörler Cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde; CRP düzeyinin <10 mg/L olması artmış genel sağkalım ile ilişkili bulundu (HR:0,190, %95CI:0,042-0,845, p:0,031*). Sedimentasyon düzeyinin <100 mm/sa olmasının genel sağkalım üzerine etkisi saptanmazken CRP düzeyinin <10 mg/L olmasının genel sağkalım üzerine etkisi saptanması tanı anında bakılan CRP düzeyinin prognostik önemini ortaya çıkarmaktadır. AML hastalarında tanı anında bakılan CRP düzeyinin klinik önemi şu ana kadar detaylıca incelenmemiştir. Çalışmamız bu konuda önem kazanmaktadır.

Hong ve arkadaşlarının 110 hastayı içeren çalışmasında ortalanca sedimentasyon düzeyi 26,5 mm/sa (2-120) olarak saptanmıştır (137). Çalışmamızda ortalanca sedimentasyon değeri 70 mm/sa (1-156) olarak saptanmıştır. 35 hastada (%28,9) ise sedimentasyon düzeyi >100 mm/sa olarak saptanmıştır. Kanser türlerinde (meme kanseri, kolorektal kanser, prostat kanseri, mide kanseri, KML, hodgkin lenfoma) yüksek sedimentasyon düzeyinin azalmış OS ile ilişkili olduğu görülmektedir (138). Bizim çalışmamızda sedimentasyon düzeyinin >100 mm/sa olmasının OS ve DFS üzerine etkisi saptanmamıştır ancak indüksiyon tedavisi

yanıtında artmış remisyon oranları görülmüştür. Literatür taraması yapıldığında; AML hastalarında sedimantasyon düzeyi ile ilgili yayınların oldukça kısıtlı olduğu görülmektedir. Hastalarımızın %28,9'unda sedimantasyon düzeyinin >100 mm/sa saptanması; AML hastalarında sedimantasyon düzeyinin daha detaylı araştırılması gerektiğini göstermektedir. Çalışmamızdaki veriler göz önüne alındığında AML hastalarının sedimantasyon düzeyi prognostik değil ancak tanısallık değeri taşımaktadır.

5.3.3. Viral Hepatit Serolojisi

AML tedavisinin yapı taşı olan antrasiklin kemoterapisi HBsAg pozitif hastalar için %15 ile %30 arasında ve anti HBc IgG pozitif hastalar için >%10 oranının hepatit B reaktivasyonu riski taşımaktadır. Bu nedenle hepatit B Serolojisinin değerlendirilmesi ve gereği halinde uygun tedavi verilmesi AML hastaları için elzemdir (139).

Chen ve arkadaşlarının 490 hastayı içeren çalışmasında hastaların 57'sinde (%0,15) HBsAg pozitifliği saptanmıştır. Bu 57 hastadan 28'ine lamivudin, 13'üne entekavir, 2'sine adefovir, 2'sine telbivudin ve birine hasta tenofovir ile profilaksi verilmiştir. HBsAg pozitifliği olan AML hastalarında antiviral profilaksisi verilmesi anlamlı derecede azalmış hepatit B reaktivasyonu riski ile ilişkilendirilmiştir (65). Çalışmamızda 3 hastada (%2,6) HBsAg pozitifliği saptanmıştır. Bu hastalardan 2'sine tenofovir ve birine telbivudin ile antiviral profilaksisi verildiği saptanmıştır. Hastaların hiçbirinde hepatit B reaktivasyonu saptanmamıştır. Çalışmamızdaki bu farkın HBsAg pozitifliği olan hasta sayısının az olmasına bağlanmıştır.

Çalışmamızda hepatit B'ye karşı aşıları 29 hastadan sadece birine tenofovir ile profilaksi verildiği saptanmıştır. Antiviral profilaksi verilen ya da verilmeyen hastaların hiçbirinde hepatit B reaktivasyonu saptanmamıştır. Literatürde hepatit B aşıları kişilerde AML tedavisi sonrası gelişen hepatit B reaktivasyonunu bildiren yayınlar mevcuttur (139, 140). Bu nedenle hepatit B'ye karşı immün hastalarda antiviral tedavi verilmesinde de hepatit B reaktivasyonu açısından dikkatli olunmalıdır.

HBsAg negatif/ anti HBc IgG pozitif hastalarda (çalışmamızda izole anti HBc IgG pozitifliği olan ve geçirilmiş HBV enfeksiyonu olan şekilde gruplanan hastalar) tercih edilen iki seçenek mevcuttur: Seri HBV DNA ölçümleri yapılarak HBV DNA saptandığı anda pre-emptive tedavi verilmesi ya da profilaktik antiviral tedavi

verilmesi. Ancak ritüksimab ya da antrasiklin gibi yüksek riskli ilaçlar verilecek hastalarda profilaktik antiviral tedavi verilmesi önerilmektedir (139). Çalışmamızda izole anti HBc IgG pozitifliği olan 10 hastadan 4'üne antiviral profilaksi verilirken 6'sına verilmemiştir; Geçirilmiş HBV enfeksiyonu olan 18 hastadan 10'una antiviral profilaksi verilirken 8'ine verilmemiştir. HBsAg negatif/ anti HBc IgG pozitif olan 28 hastanın 19'una antrasiklin içeren kemoterapi protokolleri verildiği ve bu 19 hastadan 11'ine antiviral profilaksisi verildiği saptandı. Antrasiklin içeren kemoterapi protokolü verilmeyen 9 hastanın 3'üne antiviral profilaksisi verildiği saptanmıştır. 28 hastanın hiçbirinde hepatit B reaktivasyonu saptanmamıştır. Bu bulgular antrasiklin içeren kemoterapi protokolleri verilen HBsAg negatif/ anti HBc IgG pozitif olan hastalarda profilaktik antiviral tedavi yerine pre-emptive tedavi verilmesinin uygun olabileceğini telkin etse de hepatit B reaktivasyonunun mortalitesi ve bu konuda AML hastalarını içeren prospektif yayınların azlığı nedeniyle profilaktik antiviral tedavi verilmesinin daha uygun olacağı görüşündeyiz.

5.4. Risk Sınıflaması

Çalışmamızdaki APL dışındaki hastalar sitogenetik ve moleküler genetik özelliklere göre ELN 2017 revizyonuna göre (**Tablo 5**) gruplandığında; hastaların %22'si olumlu, %70'i orta ve %8'i olumsuz risk grubunda saptandı. Herold ve arkadaşlarının 771 hastayı içeren çalışmasında hastaların %35'i olumlu, %24,6'sı orta ve %40'ı olumsuz risk grubunda saptanmıştır (141). Harada ve arkadaşlarının 197 hastayı içeren çalışmasında hastaların %54,8'i olumlu, %21,8'i orta ve %23,4'ü olumsuz risk grubunda saptanmıştır (142). Çalışmamızda Harada ve arkadaşlarının çalışması ile benzer olarak hastaların yaşları ile risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p: 0,424). Ancak Herold ve arkadaşlarının çalışmasında olumsuz risk grubundaki hastaların yaş ortalaması istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (53 ve 54'e karşı 62, $p<0,0001^*$). Çalışmamızda cinsiyet ile risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken (p:0,166), Herold ve arkadaşlarının çalışmasında erkeklerin daha çok olumsuz risk grubunda sınıflandığı saptanmıştır (%42 ve %49'a karşı %59, $p:0,0002^*$).

Çalışmamızda risk gruplarının genel tedavi yanıtı ve genel sağkalım üzerine etkisi değerlendirildiğinde; olumsuz grupta yer alan hastalarda daha az CR görüldüğü ve daha kısa OS görüldüğü saptanmasına rağmen diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Diğer iki çalışmada ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Literatür verileri ile çalışmamızdaki verilerin farklılığı; kliniğimizde rutin translokasyonlar ve kromozom analizleri dışında nadir görülen mutasyon ve translokasyonların her hasta için çalışılmamasına bağlı olarak herhangi bir genetik özellik saptanmayan hastaların orta prognostik grupta gruplanmasına bağlanmıştır. Bu bulgular dolaylı olarak AML hastaları ile ilgilenen tüm kliniklerde rutin olarak çalışılması gereken sitogenetik ve moleküler testler üzerinde görüş birliği oluşturulması gerekliliğini göstermektedir. Çalışmamızdaki veriler her klinikte uygulanabilecek, daha pratik, prognostik değeri ELN-2017 ile benzer bir sınıflama sistemi üzerinde çalışma yapılması gerekliliğini göstermektedir.

Mandelli ve arkadaşlarının 642 APL hastasını içeren çalışmasında hastaların %20,4'ü olumlu, %52'si orta, %27,6'sı ise yüksek risk grubunda sınıflandırılmıştır (143). Bizim çalışmamızda ise APL tanısı alan 12 hastanın 6'sının (%50) olumlu, 3'ünün (%25) orta ve 3'ünün (%25) olumsuz risk grubunda olduğu görüldü. Çalışmamız ile literatür arasındaki bu farkın hasta sayılarındaki ciddi farklılığa bağlı olduğu düşünüldü. Çalışmamızda APL hastaları ile risk grupları arasında; yaş ve cinsiyet arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Literatür incelendiğinde bu şekilde bir değerlendirme yapılmadığından karşılaştırma yapılamadı.

5.5. Verilen Tedavilerin ve Tedavi Yanıtlarının Değerlendirilmesi

5.5.1. İndüksiyon tedavisi

5.5.1.1. Birinci indüksiyon tedavisine yanıtın değerlendirilmesi

Çalışmamızda indüksiyon tedavisi verilen APL dışındaki 104 hasta değerlendirildiğinde; 52 hastada (%50) CR ve CR_i görüldü. Teke ve arkadaşlarının 100 hastayı içeren çalışmasında; birinci indüksiyon protokolü sonrasında remisyon sağlanan hasta oranı %53 olarak, Padilha ve arkadaşlarının 98 hastayı içeren çalışmasında; birinci indüksiyon protokolü sonrasında remisyon sağlanan hasta oranı

%46,9 olarak saptanmıştır (116, 144). Çalışmamızdaki veriler literatür verileri ile benzer olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda birinci indüksiyon tedavisinde ölüm 27 hastada (%26) görülürken, Teke ve arkadaşlarının çalışmasında %30 olarak görülmüştür. Çalışmamızda 3+7 protokolü verilen 80 hastadan 43 tanesinde (%53,8) CR ve CR_i görüldü. Solh ve arkadaşlarının 304 hastayı içeren çalışmasında; çalışmamızla benzer olarak ilk indüksiyon tedavisi olarak 3+7 protokolü verilen 86 hastanın %62'sinde remisyon sağlandığı gösterilmiştir (145).

CR ve CR_i olan hastaların oranı azasitidin tedavisi ile %40, desitabin tedavisi ile %75, 2+5 protokolü ile %71,4 olarak görüldü. Bu oranlar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Çalışmamızdaki hasta sayısının azlığı, çoğu hastaya 3+7 protokolü verilmesi ve hastaların birinci indüksiyon tedavi yanıtının yaş-sitogenetik risk grupları gibi alt gruplar için incelenmemiş olması çalışmamızın kısıtlılığı olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızdaki APL tanılı hastalar değerlendirildiğinde; 12 hastadan 10'una indüksiyon tedavisi verildi. 3+7 protokolü verilen 5 hastada da remisyon sağlanırken, PATHERMA protokolü verilen 5 hastanın 3'ünde remisyon sağlandığı ve 2 hastanın belirsiz neden ile ölüm grubunda yer aldığı görüldü. APL tanılı hastalarımızın sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel değerlendirme yapılmadı.

Kern ve arkadaşlarının 787 hastayı içeren çalışmasında AML hastalarında kemik iliğinde blast remisyonunun erken sağlanmasının artmış DFS, OS ve CR sağlandığı görülmüştür (131). Lacombe ve arkadaşlarının 130 hastayı içeren çalışmasında indüksiyon tedavisinden sonra 7. günde akım sitometrisi ile gösterilen blast remisyonunun erken sağlanmasının artmış DFS ve CR sağladığı görülmüştür (146). Literatürdeki diğer çalışmalar incelendiğinde hastaların indüksiyon tedavi yanıtına göre iki şekilde incelendiği görülmüştür: birincisi tüm indüksiyon tedavilerine olan yanıtları ve ikinci olarak kaç indüksiyon rejimi ile remisyon sağlandığı. Ancak Kern ve arkadaşları ile Lacombe ve arkadaşlarının çalışmaları göz önüne alındığında ilk indüksiyon tedavisine olan yanıtın da detaylıca değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

5.5.1.2. İndüksiyon tedavi yanıtına etki eden faktörlerin değerlendirilmesi

Literatürde çeşitli yayınlarda indüksiyon tedavi yanıtının OS ve DFS üzerine etkili bir faktör olduğu gösterilmiştir (58, 131). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak indüksiyon yanıtında CR ve CR_i görülen hastalarda artmış OS ve azalmış mortalite saptanmıştır. Ancak indüksiyon tedavi yanıtına etki eden faktörler üzerine yapılan çalışmaların sayısı kısıtlı kalmıştır. Çalışmamızda cinsiyet, sitogenetik risk grubu ve sekonder AML gruplamalarının indüksiyon tedavi yanıtı üzerine etkisinin olmadığı tespit edildi. Literatür ile uyumlu olarak yaş faktörü indüksiyon tedavi yanıtına etki eden faktör olarak değerlendirildi (147).

Çalışmamızdaki hastaların tanı anındaki laboratuvar incelemelerine bakıldığında; beyaz küre, hemoglobin, trombosit, CRP, LDH, ürik asit, B₂mikroglobulin, ferritin düzeylerinin indüksiyon tedavi yanıtı üzerine etkisinin olmadığı tespit edildi. İndüksiyon tedavisi yanıtının DFS ve OS üzerine olan etkisinin kesinliği nedeniyle bu konu üzerine daha çok araştırma yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

5.5.2. Tam remisyona girme zamanı

Chang ve arkadaşlarının 379 hastayı içeren çalışmasında 192 hastada (%59,8) tam remisyon görülmüştür (147). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak hastaların %57'sinde tam remisyon görülmüştür.

Çalışmamızda 60 hastanın (%87) birinci indüksiyon tedavisi sonrasında, 9 hastanın (%13) ise ikinci indüksiyon tedavisi sonrasında remisyona girdiği saptandı. Literatürde kaçınıcı indüksiyon tedavisi ile remisyon sağlandığı incelendiğinde çalışmamız ile benzer olarak; ECOG E3489 çalışmasında birinci indüksiyon sonrasında hastaların %86'sında ikinci indüksiyon sonrasında hastaların %14'ünde, ECOG E3993 çalışmasında birinci indüksiyon sonrasında hastaların %85'inde ikinci indüksiyon sonrasında hastaların %15 'inde tam remisyona ulaşıldığı görüldü (148).

5.5.3. Lökofores uygulaması

Bug ve arkadaşlarının tanı anında WBC değeri>100.000/μl olan 53 hastayı içeren çalışmasında lökofores uygulamasının OS üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır (149). Çalışmamızda WBC değeri>100.000/μl 11 hastanın 2'sine lökofores

uygulanmıştır. Lökofores uygulanan hastalarla uygulanmayan hastalar arasında benzer OS ve nüks oranları görülmüştür. Çalışmamız literatür ile uyumlu olarak; lökofores uygulamasının hasta bazında yapılacak değerlendirme sonrasında yapılmasının doğru yaklaşım olacağını göstermektedir.

5.5.4. Genel tedavi yanıtı değerlendirmesi

Çalışmamızda tedavi verilen 116 hasta değerlendirildiğinde; 46 hasta (%39,7) tam remisyon, 9 hasta kısmi yanıt (%7,8), 20 hasta (%17,2) aplazide ölüm, 36 hasta (%31) belirsiz neden ile ölüm ve 5 hastada (%4,3) relaps olarak değerlendirildi. Verilerimiz ülkemizde yapılan diğer çalışmalar ile benzer özellikteydi (7, 116).

Hastalar remisyon sağlananlar ve sağlanamayanlar olarak gruplandığında; cinsiyet, sitogenetik risk grupları, sekonder AML varlığının tedavi yanıtına etkisi saptanmadı. Tanı anındaki laboratuvar incelemelerine bakıldığında; beyaz küre, hemoglobin, trombosit, CRP, sedimantasyon, LDH, ürik asit, B₂mikroglobulin, ferritin düzeylerinin tedavi yanıtı üzerine etkisinin olmadığı tespit edildi. Remisyon sağlanan hastaların yaş ortalaması 45,71±15,65 olarak tespit edilirken remisyon sağlanamayan hastaların yaş ortalaması 61,13±13,98 olarak tespit edildi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edildi (p:0,000*). Gangatharan ve arkadaşlarının 987 hastayı içeren çalışmasında remisyon sağlanması ile ilişkili faktörler yaş, sekonder AML varlığı ve sitogenetik risk grupları olarak saptanmıştır (150). Sekonder AML verisinin çalışmamız ile farklı olmasının nedeninin çalışmamızdaki sekonder AML hasta sayısının az olmasına bağlanmıştır.

5.6. Komplikasyonlar

5.6.1. Kanama

Çalışmamızda hastaların 18 hastada (%14,9) klinik önemi olan kanama görüldü. Literatür verileri incelendiğinde hastaların %20 ile %32'sinde değişen derecelerde kanama görüldüğü saptandı (93). Çalışmamızdaki kanama görülen hastaların oranı literatür ile benzer olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda 8 hastada (%6,6) intrakraniyal kanama görüldü. 6 hastanın (%5) intrakraniyal kanama nedeniyle vefat ettiği saptandı. Herhangi bir kanama nedeniyle vefat eden 8 hastadan 6'sının (%75) intrakraniyal kanama nedeniyle vefat ettiği saptandı. Kim ve arkadaşlarının 792 hastayı içeren çalışmasında; hastaların %5,2'sinde intrakraniyal kanama saptandığı ve kanamadan vefat eden hastalar içinde intrakraniyal kanamanın %51,9 oranında saptandığı belirtilmiştir (151). Çalışmamızdaki bulgular literatür ile benzer olarak değerlendirildi.

Soylu ve arkadaşlarının 207 hastayı içeren çalışmasında hastaların %4,3'ünde gastrointestinal kanama görülmüştür. Literatür ile benzer şekilde bizim çalışmamızda bu oran %7,4 olarak saptanmıştır (152).

Alamari ve arkadaşlarının 1765 hastayı içeren çalışmasında pulmoner hemoraji hastaların %3'ünde görülmüştür (153). Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer olarak 2 hastada (%1,7) görülmüştür.

Hastaların kanama olup olmamasına göre tanı anındaki trombositopeni derecelerine göre gruplandığında; trombositopeni derecesi ile kanama arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Literatür verileri kanama ve trombosit değerindeki ilişki açısından incelendiğinde; mevcut yayınların kanama olan gün-hasta takip edilen gün üzerinden yapıldığı, kanamanın WHO kriterlerine göre gruplandığı ve trombosit replasmanı yapıp yapılmadığına göre değerlendirildiği görülmüştür. Bu verilerin olmaması çalışmamızın kısıtlılığı olarak değerlendirilmiştir.

5.6.2. Sepsis

Hämäläinen ve arkadaşlarının 84 hastayı içeren çalışmasında hastaların 35'inde sepsis kliniği görüldüğü ve 9 hastanın (%25) bu nedenle vefat ettiği bildirilmiştir (154). Malik ve arkadaşlarının 5501 hastayı içeren çalışmasında hastaların %16'sında sepsis kliniği görüldüğü ve bu hastaların %30'unun bu nedenle vefat ettiği bildirilmiştir (155). Bizim çalışmamızda ise 46 hastada (%38) sepsis kliniği görüldü, bu hastalardan 23'ü (%50) sepsis nedeni ile vefat etti. Çalışmamızda daha yüksek oranda sepsis ve sepsis ilişkili mortalite görülmesi iki nedene bağlı olabilir. Birincisi ülkemizde antibiyotik kullanımının Avrupa Birliği ortalamasının üzerinde olması ve antibiyotik direncinde Avrupa Birliği ülkelerinde ikinci sırada

olmamız olarak değerlendirildi (156). İkinci olarak ise kıyaslama yapılan ülkelere göre daha düşük sosyoekonomik düzeye sahip olmamız olabilir.

Çalışmamızda tanı anındaki nötropeni derecesi ile sepsis kliniği gelişmesi arasında değerlendirme yapıldığında; tanı anında sınıf 3 ve sınıf 4 nötropenisi olan hastalarda sepsis istatistiksel olarak daha fazla saptandı. Bu durum uzamış nötropeni süresine bağlı olarak sepsis kliniğinin daha fazla görülmesi olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda nüks üzerine etki eden faktörler Cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde sepsis varlığı artmış nüks riski ile ilişkili bulundu (HR:15,087, %95CI:3,094-73,551, p:0,001*). Literatür verileri incelendiğinde nüks olan AML olgularında sepsis kliniğinin daha çok görüldüğü belirtilmiştir (154). Çalışmamızdaki veriler literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

5.6.3. İnvaziv mantar enfeksiyonu

Literatürde AML tanılı hastalarda %2 ile %50 arasında değişen invaziv mantar enfeksiyonu bildirilmektedir (157). Çalışmamızda literatür ile uyumu olarak 18 hastada (%14,9) invaziv mantar enfeksiyonu saptanmıştır. Neofytos ve arkadaşlarının 254 hastayı içeren çalışmasında tanı anındaki beyaz küre ve nötrofil değerinin İnvaziv mantar enfeksiyonu açısından artmış ile ilişkisi gösterilmiştir (157). Ancak bizim çalışmamızda literatürün aksine tanı anındaki beyaz küre ve nötrofil değeri ile invaziv mantar enfeksiyonu arasında bir ilişki saptanmamıştır. Yu Lien ve arkadaşlarının 124 hastayı içeren çalışmasında; invaziv mantar enfeksiyonu odağı hastaların %76'sında akciğerler, %10'unda sinüsler ve %14'ünde yaygın fungemi olarak saptanmıştır (158). Çalışmamızda invaziv mantar enfeksiyonu odağı literatür ile uyumlu olarak; hastaların %88,8'inde akciğerler, %5,5'inde sinüsler ve %5,5'inde yaygın fungemi olarak saptanmıştır. Literatürde invaziv fungal enfeksiyon varlığı azalmış OS ile ilişkilendirilmiştir (158, 159). Çalışmamızda genel sağkalım üzerine etki eden faktörler Cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde; invaziv fungal enfeksiyon varlığının genel sağkalım ile ilişkisi saptanmamıştır (HR:2,036, %95CI:0,715-5,795, p:0,482). Bu durumun kliniğimizde yoğun sistemik antifungal profilaksisi kullanımına ve antijen bazlı teşhislerin stratejik kullanımına bağlı olduğu düşünülmüştür.

5.6.4. Sitarabin toksisitesi

Löwenberg ve arkadaşlarının HiDAC tedavisi verilen 429 hastayı içeren çalışmasında; 4 hastada sınıf 2, 16 hastada sınıf 3 ve 5 hastada sınıf 4 nörolojik toksisite görülmüştür. Sitarabine bağlı nörolojik toksisite %5,8 oranında görülürken, sınıf 4 toksisite ise %1,17 oranında görülmüştür (160). Çalışmamızda HiDAC tedavisi verilen 44 hastadan birinde (%2,2) sınıf 4 nörolojik toksisite görüldü. Çalışmamız verileri literatür ile benzer olarak değerlendirildi.

5.6.5. ATRA sendromu

Botton ve arkadaşlarının 413 APL hastasını içeren çalışmasında hastaların %15,5'inde ATRA sendromu geliştiği ve bu hastaların %7,8'inin ATRA sendromu nedeniyle vefat ettiği bildirilmiştir (161). Frankel ve arkadaşlarının 35 hastayı içeren çalışmasında hastaların %25,7'sinde ATRA sendromu geliştiği bildirilmiştir (162). Şerefhaoğlu ve arkadaşlarının 49 APL hastasını içeren çalışmasında 1 hastanın (%2,04) ATRA sendromu nedeniyle vefat ettiği belirtilmiştir (6). Çalışmamızda ATRA verilen 12 hastanın 4'ünde (%33,3) ATRA sendromu geliştiği ve hiçbir hastanın bu nedenle vefat etmediği saptanmıştır. Çalışmamızda saptanan ATRA sendromu sayısı literatür ile benzer olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda ATRA sendromuna bağlı ölüm görülmemesi iki sebebe bağlı olabilir. Birinci sebep olarak çalışmamızdaki APL hastalarının sayısının kısıtlılığı olabilir. İkinci olarak ise kliniğimizde ATRA verilen tüm hastaların ATRA sendromu açısından günlük olarak değerlendirilmesi ve en ufak klinik şüphe halinde ATRA kesilerek deksametazon tedavisine başlanması olabilir.

5.6.6. SSS tutulumu

Castagnola ve arkadaşlarının 410 hastayı içeren çalışmasında hastaların %2,2'sinde SSS tutulumu görüldüğü ve tüm hastaların vefat ettiği bildirilmiştir (163). Çalışmamızda hastaların %3,3'ünde SSS tutulumu görülmüş, tüm hastalar vefat etmiştir ve bu oranlar literatür ile benzer olarak değerlendirilmiştir. Literatürde SSS tutulumu riski yüksek beyaz küre, erkek cinsiyet, ve <50 yaş ile ilişkilendirilmiştir (164). Çalışmamızda ise SSS tutulumu ile beyaz küre, cinsiyet ve

yaş arasında ilişki saptanmamıştır. Bu durum çalışmamızdaki SSS tutulumu olan hasta sayısının azlığına bağlı olarak düşünülmüştür.

5.7. Nüks Olgular

Çalışmamızda indüksiyon tedavisi sonrasında 70 hastada (%57,9) tam remisyon sağlandığı ve bu hastaların 13'ünde (%18,6) nüks görüldüğü saptandı. Teke ve arkadaşlarının 100 hastayı içeren çalışmasında tam remisyon sağlanan 53 hastanın (%53) 15'inde (%28) nüks görüldüğü belirtilmiştir (116). Sievers ve arkadaşlarının 156 nüks AML hastasını içeren çalışmasında ortalama yaş 61 (22-84) saptanmıştır (165). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak ortalama yaş 56 (35-72) olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda nüks görülen 12 hasta de novo AML olarak değerlendirilirken 1 hasta sekonder AML olarak değerlendirildi ve aralarında istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Szotkowski ve arkadaşlarının 1.516 hastayı içeren çalışmasında sekonder AML grubunda nüks daha çok görülmüştür (%59,3'e karşı %41,3 ve $p:0,001^*$) (103). Literatür ile çalışmamız arasındaki bu fark çalışmamızdaki sekonder AML grubundaki hasta sayısının azlığına bağlanmıştır.

Çalışmamızda nüks görülen hastalar sitogenetik risk gruplarına göre değerlendirildiğinde; 3 hasta olumlu (%23), 7 hasta orta (%53,9), 3 hasta (%23) olumsuz özellik gösteren sitogenetik risk grubundaydı ve literatürün aksine aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak çalışmamızda olumsuz risk grubundaki 8 hastanın 3'ünde tam remisyon sağlandığı ve 3'ünde de nüks görüldüğü dikkat çekmektedir.

Çalışmamızda birinci indüksiyon tedavisi sonrası remisyona giren 60 hastanın 12'sinde (%20) nüks görülürken; ikinci indüksiyon tedavisi sonrasında remisyon sağlanan 9 hastadan 1'inde (%11,1) nüks görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edilse de ikinci indüksiyon tedavisi verilen hasta sayısının azlığı göz önüne alınarak benzer olarak değerlendirildi.

5.7.1. Nüks zamanı

Çalışmamızda ortalama remisyon süresi 6 ay (1,4-12,3) olarak saptandı. Gangatharan ve arkadaşlarının 987 AML hastasını içeren çalışmasında nüks görülen

hastalarda ortalanca remisyon süresi 9,3 ay olarak saptanmıştır (150). Lee ve arkadaşlarının 124 nüks AML hastasını içeren çalışmasında ortalanca remisyon süresi 8,1 ay olarak saptanmıştır (166). Çalışmamızdaki veriler literatür ile benzer olarak değerlendirildi.

5.7.2. Nükse etki eden faktörler

Çalışmamızda nükse etki eden faktörler Cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, sepsis olması, NPM1 pozitifliği, 50-100 bin/ μ L arasında beyaz küre değeri olması, sınıf 4 trombositopeni olması, yüksek B₂mikroglobulin ve LDH düzeyleri nüks olması üzerine etkili faktörler olarak tespit edildi. Bu faktörlerin değerlendirilmesi ve literatür ile karşılaştırılması kendi başlıkları altında yapılmıştır.

5.7.3. Kurtarma tedavisi

Ferrara ve arkadaşlarının 150 nüks AML hastasını içeren çalışmasında; kurtarma tedavisi verilen 99 hastadan 36'sının (%36,4) kurtarma tedavileri ile ikinci remisyona girdiği ve hastaların %41'inin kurtarma tedavileri sırasında vefat ettiği belirtilmiştir (167). Çalışmamızda 1 hastanın tedavi verilemeden vefat ettiği ve 12 hastaya kurtarma tedavisi verildiği görüldü. Remisyon sağlanamayan 4 hastaya ise 2. kurtarma tedavisi verildiği görüldü. Kurtarma tedavileri ile 12 hastadan sadece 3'ünde (%33,3) ikinci remisyon sağlanabildi. 5 hasta (%41,7) ise kurtarma tedavileri sırasında vefat etti. Çalışmamızdaki veriler literatür ile benzer olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak verilen kurtarma tedavisi türleri ile ikinci remisyon sağlanması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (18, 84). Bu durum nüks olan hastaların klinik araştırmalara yönlendirilmesinin önemini göstermektedir.

5.8. Hedefe Yönelik Tedaviler

Venetoklax-azasitidin kombinasyonu hedefe yönelik tedaviler içerisinde yüksek riskli grupta (sekonder AML, ileri yaş, kötü sitogenetik özellikler) artmış tedavi yanıtı ve OS süresi ile dikkat çekmektedir (168, 169). Çalışmamızda venetoklax-azasitidin kombinasyonunun indüksiyon tedavisi olarak 3 hastaya ve kurtarma tedavisi olarak 1 hastaya verildiği saptanmıştır. Venetoklax-azasitidin

tedavisi alan hastaların medyan sağkalımı 18,36 ay olarak saptanırken almayan hastaların medyan sağkalımı 10,2 ay olarak saptanmıştır. Venetoklax-azasitidin alan hasta sayımızın azlığı nedeniyle bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmasa da (p:0,826) artmış OS dikkat çekmektedir.

GO güncel AML tedavisinde önemli bir yere sahip olan anti-CD33 monoklonal antikordur. Literatürde GO tedavisi ile artmış sağkalım gösterilmiştir (4). Çalışmamızda tek ajan GO tedavisinin indüksiyon tedavisi olarak 2 hastaya, konsolidasyon tedavisi olarak 2 hastaya ve kurtarma tedavisi olarak 1 hastaya verildiği saptanmıştır. GO verilen hastaların ortanca sağkalımı 15 ay olarak saptanırken verilmeyen hastaların ortanca sağkalımı 10,2 ay olarak saptanmıştır. GO verilen hasta sayımızın azlığı nedeniyle bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmasa da (p:0,997) artmış OS dikkat çekmektedir.

5.9. Mortalite

Teke ve arkadaşlarının 100 hastayı içeren çalışmasında takip periyodunun sonunda hastaların %35'inin halen remisyonda yaşadığı ve %65'inin vefat ettiği, Medeni ve arkadaşlarının 140 hastayı içeren çalışmasında hastaların %70'inin vefat ettiği bildirilmiştir (7, 116). Bizim çalışmamızda ise takip periyodunun sonunda 58 hastanın (%47,9) vefat ettiği görülmüştür. Aradaki bu fark merkezimizde HCT yapılmamasına bağlı olarak hastaların başka merkeze yönlendirilmesine ve ortanca takip süremizin diğer çalışmalara göre daha kısa olmasına bağlanmıştır.

Smits ve arkadaşlarının 252 hastasını içeren çalışmasında; hastaların %5'inin tedavi verilemeden vefat ettiği bildirilmiştir (170). 2.413 hastayı içeren ECOG çalışmasında hastaların %19,6'sında erken ölüm (indüksiyondan sonra 28 gün içinde ölüm) görüldüğü saptanmıştır (58). Buechner ve Hiddemann'ın 5328 hastayı içeren meta-analizinde hastaların %21'inde erken ölüm, %5'inde remisyon sırasında ölüm görüldüğü saptanmıştır. Çalışmamızda literatür ile benzer olarak; erken ölüm 29 hastada (%25), tedavi verilemeden ölüm 5 hastada (%4,1), remisyonunda ölüm 4 hastada (%6,9) görülmüştür.

Çalışmamızda nüks olan hastalar ile olmayan hastaların mortalite oranları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu durum çalışmamızdaki kısa takip süresi ile ilişkilendirilmiş ve çalışmamızın kısıtlılığı olarak değerlendirilmiştir.

Teke ve arkadaşlarının çalışmasında mortalite nedenleri incelenmiş, mortalite nedeninin hastaların %15'inde fungal pnömoni, %33,8'inde sepsis, %20'sinde serebrovasküler olay olduğu belirtilmiştir. Medeni ve arkadaşlarının çalışmasında sepsise bağlı ölüm %30,6 oranında saptanmıştır. Çalışmamızda vefat eden 58 hastadan 23'ünün (%39,7) sepsis nedeniyle, 8'inin (%13,8) kanama nedeniyle, 14'ünün çoklu organ yetmezliği nedeniyle ve 8'inin (%13,8) diğer nedenlerle vefat ettiği saptanmıştır. Çalışmamızdaki veriler literatür verileri ile benzer saptanmıştır. Çalışmamızda ölüm nedenleri ile yaş ve cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ölüm nedenleri ile yaş ve cinsiyet arasındaki ilişkinin literatürde yer almadığı dikkat çekmektedir.

5.10. Sağkalım

5.10.1. Hastalıksız sağkalım

ECOG çalışmasında 2.413 hastanın ortanca DFS 10,2 ay, 1.642 hastayı içeren SWOG çalışmasında ortanca DFS 8,8 ay, 2.228 hastayı içeren MDA çalışmasında ortanca DFS 13,3 ay olarak saptanmıştır. Çalışmamızda ortanca DFS 11,2 ay saptanmış olup literatür ile benzer olarak değerlendirilmiştir.

Padilha ve arkadaşlarının 98 hastayı içeren çalışmasında 60 yaş altındaki hastalarda DFS 10,7 ay, 60 yaş üzerindeki hastalarda ise 7,3 ay saptanmış ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür (144). Walter ve arkadaşlarının ECOG, SWOG ve MDA çalışmalarını içeren (toplam 6.283 hasta) meta-analizinde yapılan Cox regresyon analizinde yaş DFS üzerine etkili bir faktör olarak saptanmıştır (HR:1,014, %95CI:1,011-1,018, $p<0,001^*$) (58). Stone ve arkadaşlarının 1822 hastayı içeren meta-analizinde 60 yaş üzerindeki hastalarda ortanca DFS 6,3 ay saptanmıştır (171). Çalışmamızda hastalar 60 yaş altında ve üstünde olmasına göre gruplandıklarında DFS süreleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p:0,006^*$). Çalışmamızdaki veriler literatür ile benzerdir.

Padilha ve arkadaşlarının çalışmasında iyi sitogenetik risk grubunda yer alanların DFS süresi 97,7 ay iken orta ve kötü risk grubunda yer alan hastalarda 6,3 ay olarak tespit edilmiştir ($p:0,0005^*$). Literatür verileri incelendiğinde sitogenetik risk gruplarının DFS üzerine etkisinin mevcut olduğu çeşitli yayınlarda gösterilmiştir

(54, 55). Çalışmamızda sitogenetik risk gruplamasındaki kısıtlılığa rağmen; olumlu ve orta risk grubundaki hastaların DFS süresi olumsuz risk grubuna göre anlamlı derecede fazla bulunmuştur. Çalışmamızdaki veriler literatür ile benzerdir.

Literatür verileri incelendiğinde cinsiyetin DFS üzerine olan etkisi üzerine olan bilgiler oldukça kısıtlıdır. Çalışmamızda DFS erkeklerde 24,96 ay ve kadınlarda 23,06 ay olarak bulunmuştur ve iki grubun istatistiksel olarak benzer DFS sürelerine sahip oldukları gösterilmiştir.

5.10.2. Genel sağkalım

ECOG çalışmasında 2.413 hastanın ortanca OS 11,9 ay, 1.642 hastayı içeren SWOG çalışmasında ortanca OS 9,3 ay, 2.228 hastayı içeren MDA çalışmasında ortanca OS 10,3 ay olarak saptanmıştır (58). Çalışmamızdaki hastaların ortalama genel sağkalım süresi $17,4 \pm 1,9$ ay iken ortanca genel sağkalım süresi 11,3 ay olarak belirlenmiştir. Çalışmamızdaki veriler literatür ile benzer olarak değerlendirilmiştir.

Walter ve arkadaşlarının ECOG, SWOG ve MDA çalışmalarını içeren (toplam 6.283 hasta) meta-analizinde; 3 yıllık OS oranı %21,2, 5 yıllık OS oranı %15,9 olarak saptanmıştır. Hastalar yaşa göre gruplandığında 60 yaş üzeri hastalarda 3 yıllık OS oranı %10, 5 yıllık OS oranı %4,9; 60 yaş altı hastalarda 3 yıllık OS oranı %28,3, 5 yıllık OS oranı %22,9 olarak saptanmıştır(58). Angelis ve arkadaşlarının 57.026 hastayı içeren EUROCORE-5 çalışmasında 65 yaş altı hastalarda 1 yıllık OS oranı %59, 65 yaş üzeri hastalarda ise %22 olarak saptanmıştır (172). Bizim çalışmamızda ise 1 yıllık OS oranı 60 yaş altı hastalarda %62,3 saptanırken 60 yaş üzeri hastalarda %30,9 olarak saptanmıştır ve aradaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirilmiştir ($p:0,000^*$). Çalışmamızdaki veriler literatür ile benzer olarak değerlendirilmiştir.

Sossa ve arkadaşlarının 117 hastayı içeren çalışmasında 1 yıllık OS oranı %56,6 olarak bildirilmiştir (173). Bizim çalışmamızda 1 yıllık OS oranı literatür ile benzer olarak %48 olarak saptanmıştır. EUROCORE-5 çalışmasında 1 yıllık OS oranı %37,9 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada ülkeler arasında OS arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur (İrlanda ve İngiltere’de 1 yıllık OS oranı %15 iken Belçika’da %48, İsviçre’de %43,3) (172). Bu tablo AML üzerine ülkemiz verilerini ortaya koymanın önemini ortaya çıkarmaktadır.

EUROCORE-5 çalışmasında AML hastalarının 1,3 ve 5 yıllık OS oranları erkek ve kadın cinsiyette benzer saptanmıştır. Padilha ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama OS süresi erkek ve kadın cinsiyette benzer olarak bulunmuştur. Çalışmamızda da literatür ile benzer olarak cinsiyet ile OS arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Walter ve arkadaşlarının çalışmasında indüksiyon tedavisi ile remisyona giren hastalarda 3 yıllık OS oranı %59,3, 5 yıllık OS oranı %24,6 olarak saptanmıştır (58). Sossa ve arkadaşlarının çalışmasında indüksiyon tedavisi ile remisyona giren hastalarda OS 35,7 ay saptanırken remisyona girmeyen hastalarda 8,9 ay saptanmıştır. Çalışmamızda ise indüksiyon tedavileri sonrasında remisyona giren hastaların genel sağkalım süresi $27,49 \pm 2,46$ ay olup remisyona girmeyen hastaların genel sağkalım süresi $3,33 \pm 0,86$ ay olarak saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmıştır ($p:0,000^*$). Çalışmamızdaki veriler literatür ile benzer olarak değerlendirilmiştir.

Literatürde sekonder AML’de OS süresinin daha kısa olduğuna dair çok fazla yayın mevcuttur (174). Szotkowski ve arkadaşlarının 1516 hastayı içeren çalışmasında de novo AML grubunda OS 18,2 ay, sekonder AML grubunda OS 8,2 ay saptanmıştır (103). Padilha ve arkadaşlarının 98 hastayı içeren çalışmasında de novo AML grubunda OS 21,9 ay, sekonder AML grubunda OS 11,8 ay saptanmış ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (144). Bizim çalışmamızda ise de novo AML grubunda OS 18,41 ay, sekonder AML grubunda OS 13,53 ay saptanmıştır. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olmasına rağmen ($p:0,530$) literatür ile uyumlu olarak sekonder AML grubunda azalmış OS dikkat çekmektedir.

Sitogenetik risk gruplarının OS üzerine etkisi literatürde açıkça ortaya konmuştur (55, 103, 144). Çalışmamızda olumlu risk grubunda OS 10,83 ay, orta risk grubunda OS 18 ay, olumsuz risk grubunda 8,8 ay saptanmıştır ve bu süreler arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Literatür ile uyumsuz veriler risk gruplaması yapılmasındaki teknik zorluğa ve hasta sayımızın diğer çalışmalara göre az olmasına bağlanmıştır.

Literatürde APL’nin yüksek erken ölüm ve yüksek OS oranları ile ilişkisi ortaya konmuştur (6, 86). Çalışmamızda APL olmayan grupta OS 15,9 ay, APL

grubunda OS 22,7 olarak tespit edilmiş olup bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir. APL tanılı hasta sayımızın kısıtlılığı nedeniyle istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmemiş olsa da APL hastalarında daha uzun OS dikkat çekmekteydi.

Padilha ve arkadaşlarının çalışmasında WBC<30 bin/ μ L olan hasta grubunda anlamlı derecede artmış OS saptanmıştır (144). Gesine ve arkadaşlarının çalışmasında WBC>100.000 bin/ μ L olması azalmış OS ve artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir (149). Çalışmamızda WBC değerinin 100.000 bin/ μ L üzerinde olması Cox regresyon analizi ile azalmış OS ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum artmış tümör lizis sendromu riski ve lökostat riski ile ilişkilendirilmiştir.

Rölig ve arkadaşlarının 60 yaş üzerindeki 909 hastayı içeren çalışmasında OS üzerine yapılan Cox regresyon analizinde; yaş, NPM1 mutasyonu, WBC değeri, LDH düzeyi ve CD34 ekspresyonu OS üzerine etkili faktörler olarak bulunmuştur (175). Teke ve arkadaşlarının 100 hastayı içeren çalışmasında OS üzerine yapılan Cox regresyon analizinde; cinsiyet, LDH düzeyi, fibrinojen düzeyi, risk sınıfı, kemik iliği fibrozisi olmaması ve invaziv fungal enfeksiyon olması OS üzerine etkili faktörler olarak bulunmuştur (116). Mosna ve arkadaşlarının 192 hastayı içeren çalışmasında OS üzerine yapılan Cox regresyon analizinde; yaş, trombosit sayısı, ilk indüksiyon ile remisyon sağlanmaması OS üzerine etkili faktörler olarak bulunmuştur (176). Bizim çalışmamızda ise genel sağkalıma etki eden faktörler Cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde; FAB grubu (M0, M4 ve M5 olması), yaş, birinci indüksiyon yanıtı (CR ve CR_i olmaması), sepsis durumu, yüksek beyaz küre değeri (>100 bin/ μ L), sınıf 2 trombositopeni, düşük CRP değeri (<10 mg/L), düşük albümin ve monosit düzeyleri genel sağkalım üzerine etkili faktörler olarak tespit edildi.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızdaki 121 olgunun 70'i erkek (%57,9), 51'i kadın (%42,1) olup erkek/kadın oranı 1,37'ydı.
2. En küçük hasta 21, en büyük hasta 83 yaşındaydı. Yaş yaş ortalaması 57,7 olarak saptandı. Hastaların 55'i (%46,8) 60 yaş ve üzerindeydi.
3. Altmış iki hastanın (%51,2) herhangi bir kronik hastalığı yoktu. On dokuz hastada tip 2 DM (%15,7), 27 hastada hipertansiyon (%22,3) ve 15 hastada koroner arter hastalığı (%12,4) tanısı mevcuttu.
4. Sekonder AML oranı %18,2, de novo AML oranı %81,8 olarak saptandı. Bu iki grup arasında yaş (59,8'e karşı 54,7) ve cinsiyet (erkek oranı %54,5'e karşı %58,6) arasında anlamlı fark saptanmadı. Tanı anındaki blast oranları arasında anlamlı fark saptandı (%34'e karşı %57,2).
5. Tanı anındaki blast oranı %53 olarak saptandı. Blast oranı ile cinsiyet (erkek %52, kadın %53,9) ve yaş (<60 yaş %55,3, >60yaş 50,7) arasında anlamlı fark saptanmadı. Blast oranı sekonder AML-de novo AML grupları arasında anlamlı derecede farklı saptandı (%34'e karşı %57).
6. FAB sınıflandırması yapılabilen hastalarda en sık görülen alt gruplar (%30,6 M0 ve %18,2 ile M1 olarak saptandı. En az görülen alt gruplar M5, M6 ve M7 olarak dikkat çekmekteydi. 12 hasta M3 grubundaydı.
7. Kemik iliği biyopsi incelemesi yapılan 117 hastanın 56'sında (%47,9) fibrozis yoktu. 47 hastada (%40,2) 1. derece fibrozis, 13 hastada (%11,1) 2. derece fibrozis ve 1 hastada (%0,9) 3. derece fibrozis saptandı. Kemik iliği fibrozisi olan (derece 1,2 ve 3) ve olmayan hastalar (derece 0) karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, FAB grupları, sekonder AML oranı ve blast oranı benzer saptandı. Kemik iliği fibrozisi olmayan grubun daha iyi sitogenetik özelliklere sahip olduğu saptandı (Kİ fibrozisi olmayan grup: %25 olumlu %0 olumsuz sitogenetik, Kİ fibrozisi olan grup: %18,9 olumlu %15,1 olumsuz sitogenetik). Kemik iliği retikülin fibrozisi olmayan hastaların daha uzun OS süresine sahip olduğu görülmüştür. (18,84 aya karşı 11,09 ay ve p:0,041*)
8. Seksen iki hastada (%67,8) normal FISH mevcuttu. En sık görülen FISH bulguları; %9,9 PML RARA klasik füzyon, %4, RUNX1/RUNXT1 klasik

- füzyon ve %2,5 nuc ish(RUNX1T1*3) şeklindeydi. Moleküler sitogenetik incelemesinde; %1,7 PCR BCL-ABL, %10,4 PCR PML-RARA, %5,5 ETO AML, %12,3 FLT-3, %21,7 NPM1 mutasyonu saptandı. İki hastada PML-RARA ve FLT-3, 9 hastada NPM1 ve FLT-3 eş zamanlı pozitifliği mevcuttu. 23 hastanın karyotip sonucuna ulaşılabildi; %47,8 normal karyotip saptandı.
9. Tanı anında ortalama WBC 10,9 bin/ μ L, nötrofil 1,73 bin/ μ L, hemoglobin 8,7 gr/dL, trombosit 54 bin/ μ L olarak saptandı. Tanı anında %35,5 oranında lökopeni, %49,6 lökositoz, %50,4 nötropeni, %87,6 trombositopeni, %37,2 pansitopeni, %10,7 izole anemi ve %99,2 oranında anemi saptandı. Anemisi olan 120 hasta incelendiğinde; mikrositer anemisi olan 11 hastanın 2'sinde demir eksikliği anemisi, makrositer anemisi olan 30 hasta incelendiğinde 15'inde folik asit eksikliği ve 1'inde vitamin B₁₂ eksikliği saptandı. 13 hastada sadece anemi mevcuttu. 78 hastada (%64,5) WBC<30 bin/ μ L, 43 hastada (%35,5) WBC>30 bin/ μ L saptandı.
10. Ortanca LDH 407 U/L (132-4.700), ortalama ürik asit 4,8 mg/dL (0,7-14), ortalama B₂mikroglobulin 2.419 ng/mL (1.894-8.518), ortalama albümin 3,8 gr/dL olarak saptandı. B₂mikroglobulin yüksekliği %59,3, ürik asit yüksekliği %9,4, hipoalbuminemi %24,8 oranında saptandı.
11. Sedimentasyon yüksekliği %94, CRP yüksekliği %83, ferritin yüksekliği %85 oranında saptandı. Ortanca sedimentasyon 70 mm/sa, ortalama CRP 29 mg/L ve ortalama ferritin 780 ng/mL olarak saptandı. CRP 10-40 mg/L arasında 49 hasta (%40,5), >40 mg/L 54 hasta (%44,6); sedimentasyon >100 mm/saat 35 hasta (%28,9) olduğu görüldü.
12. Anti HCV 1 hastada, HBsAg 3 hastada pozitif saptandı. Hastalar HBV serolojisine göre; %24,7 aşıllı, %2,6 kronik HBV, %39,3 naif, %8,6 anti HBc IgG pozitifliği, %15,4 geçirilmiş HBV olarak değerlendirildi. 18 hastaya HBV profilaksisi verildi. Hiçbir hastada HBV ve HCV reaktivasyonu görülmedi.
13. APL dışı hastalar risk gruplarına ayrıldığında; orta risk grubu %70,6, olumlu risk grubu %22 ve olumsuz risk grubu %7,3 oranında görüldü. APL hastalarında olumlu risk grubu %50, orta ve olumsuz risk grubu %25 oranında görüldü. Risk grupları ile yaş ve cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmadı.

14. Tanı anında WBC>100 bin/ μ L olan 11 hastanın 2'sine lökorez yapıldı. Lökorez uygulamasının mortalite ve nüks üzerine anlamlı fark yaratmadığı saptandı.
15. Kırk iki hasta (%34,7) Allo-HCT amacıyla nakil merkezine sevk edildi. Nakil endikasyonu %76,6 remisyon sonrası konsolidasyon, %16,7 relaps hastalık ve %7,1 refrakter hastalık olarak saptandı.
16. İndüksiyon tedavileri ile %57 oranında tam remisyon sağlanırken; %43 oranında remisyon sağlanamadı. Cinsiyet, sitogenetik risk grubu ve sekonder AML gruplamalarının indüksiyon tedavi yanıtı üzerine etkisinin olmadığı, yaşın anlamlı etkisi olduğu saptandı (remisyon sağlananlar:50,7, sağlanamayanlar:61,84). Remisyon sağlanamama nedenleri %86,6 indüksiyon tedavisinde ölüm, %5,8 refrakter AML olarak saptandı. Remisyona giren 60 hastanın %87'sinin birinci indüksiyon tedavisi ile %13'ünün ikinci indüksiyon tedavisi ile remisyona girdiği ve bu iki grup arasında anlamlı derecede yaş farkı olduğu saptanırken (52'ye karşı 38,8) cinsiyetleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Birinci indüksiyon tedavisi ile remisyon sağlanan grupta %20 nüks görülürken ikinci indüksiyon tedavisi ile remisyon sağlanan grupta %11 nüks görüldü ve bu fark anlamlı bulundu.
17. İndüksiyon yanıtına etki eden faktörler değerlendirildiğinde; cinsiyet, sitogenetik risk grubu, moleküler sitogenetik özellikler ve sekonder AML gruplamalarının indüksiyon tedavi yanıtı üzerine etkisinin olmadığı, yaşın anlamlı etkisi olduğu saptandı (remisyon sağlananlar:50,7, sağlanamayanlar:61,84). CRP, LDH, ürik asit, B₂mikroglobulin ve ferritin indüksiyon tedavi yanıtı üzerine etkisinin olmadığı, sedimantasyon>100 mm/sa olan hastaların daha çok remisyona girdiği görüldü. Tam kan sayımı parametreleri WBC 30 bin/ μ L, trombosit 25 bin/ μ L, hemoglobin 7 gr/dL altı ve üzeri olarak gruplanarak incelendiğinde hiçbirinin indüksiyon yanıtı üzerine etkisinin olmadığı saptandı. CD33 eksprese eden hastalarda remisyon istatistiksel olarak daha fazla görüldüğü tespit edilirken diğer yüzey antijenlerinin anlamlı bir etkisi saptanmadı.
18. Genel tedavi yanıtları değerlendirildiğinde; CR %31,9, CR_i %7,8, kısmi yanıt %7,8, aplazide ölüm %17,24, belirsiz neden ile ölüm %31, relaps %4,3 oranında görüldü. Buna etki eden faktörler değerlendirildiğinde; cinsiyet, sitogenetik risk

grubu, moleküler sitogenetik özellikler ve sekonder AML gruplamalarının tedavi yanıtı üzerine etkisinin olmadığı, yaşın (remisyon sağlananlar:45,7, sağlanamayanlar: 61,13) ve CD14 ekspresyonunun anlamlı etkisi olduğu (eksprese eden hasta remisyon oranı:0/7, eksprese etmeyen hasta remisyon oranı 45/114) saptandı. CRP, LDH, ürik asit, B₂mikroglobulin, ferritin ve sedimantasyon düzeylerinin tedavi yanıtı üzerine etkisi olmadığı saptandı. Tam kan sayımı parametreleri WBC 30 bin/ μ L, trombosit 25 bin/ μ L, hemoglobin 7 gr/dL altı ve üzeri olarak gruplanarak incelendiğinde hiçbirinin tedavi yanıtı üzerine etkisinin olmadığı saptandı.

19. Hastalar son klinik durumlarına göre değerlendirildiğinde 58 hastanın (%47,9) vefat ettiği, 13 hastanın (%10,7) remisyonda izlemine devam edildiği, 7 hastanın (%5,8) kemoterapi protokolleri sırasında takibi bıraktığı, 42 hastanın (%34,7) Allo-HCT için sevk edildiği görüldü.
20. AML ya da tedavi ilişkili komplikasyonlardan en az biri %62,8 oranında görüldü. Komplikasyon görülmesi ile yaş ve cinsiyet arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Tüm hastalar içinde sepsis %38, kanama %14,9, invaziv mantar enfeksiyonu %14,9 ve sitarabin toksisitesi %0,8 oranında görüldü. ATRA verilen 12 hastanın 4'ünde ATRA sendromu görüldü. Sepsis görülen hastalarda, tanı anında sınıf 3 ve 4 nötropenin anlamlı derecede daha fazla görüldüğü saptanırken nötrofil ile invaziv fungal enfeksiyon arasında ilişki saptanmadı. Tanı anındaki trombosit değeri ile kanama arasında ilişki saptanmadı.
21. Dört hastada SSS tutulumu saptandı. Bu hastaların ortanca yaşı 49,7'ydi. İki hasta orta diğer iki hasta ise olumsuz risk grubunda saptandı. SSS tutulumu olan tüm hastaların takip süresi içinde vefat ettiği saptandı.
22. On üç hastada nüks görüldü (tüm hastalar içinde %10,7, remisyon giren hastalar içinde %18,8). Nüks görülen hastaların ortalama yaşı 56 olarak tespit edildi. En erken nüks remisyonun 41. gününde, en geç nüks 369. gününde görüldü. Remisyon ile nüks arasındaki ortalama süre 6 ay olarak saptandı. Nüks %30,8 oranında tedavi bitiminden sonra, %69,2 konsolidasyon sırasında görüldü. Nüks üzerine etkili olan faktörler Cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde; tedavi yanıtının CR ve CR_i olmaması, sepsis olması, NPM1 pozitifliği, 50-100 bin/ μ L

arasında WBC olması, sınıf 4 trombositopeni olması, yüksek B₂mikroglobulin ve LDH düzeyleri nüks olması üzerine etkili olarak tespit edildi.

23. Hedefe yönelik tedaviler incelendiğinde; venetoklax-azasitidin indüksiyonda 3 hastaya ve kurtarmada 1 hastaya; midostaurin konsolidasyonda 1 hastaya; GO indüksiyonda 2 hastaya, konsolidasyonda 2 hastaya ve kurtarmada 1 hastaya; sorafenib indüksiyonda 2 hastaya ve kurtarmada 1 hastaya; venetoklax-klofarabin kurtarmada 1 hastaya; GO-azasitidin kurtarmada 1 hastaya verilmişti. Hasta sayısının azlığı nedeniyle tüm ilaçlar için istatistiksel değerlendirme yapılamadı. Venetoklax-azasitidin ve GO verilen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da uzamış ortanca sağkalım olduğu görüldü (venetoklax alanlar:18,36 ay, almayanlar:10,2 ay; GO alanlar:15 ay, almayanlar:10,2 ay).
24. Takip süresince hastaların %47,9'unun vefat ettiği görüldü. En erken ölüm 4. günde ve en geç ölüm 18. ayda gerçekleşmiştir. Hastaların ölüm zamanı indüksiyon sırasında, konsolidasyon sırasında ve kurtarma sırasında olarak gruplanarak incelendiğinde; ölüm zamanları ve ölüm zamanlarına göre yaş ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmadı. Nüks olan ve olmayan hastalar arasında ölüm oranı açısından anlamlı fark saptanmadı. Ölüm sebepleri incelendiğinde; sepsis %39,7, kanama %13,8, çoklu organ yetmezliği %24,1 oranında görüldü. Ölüm sebepleri ile yaş ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmadı.
25. Ortanca DFS 11,2 ay olarak saptanmıştır. Birinci yılda kümülatif DFS oranı %70,4±0,075 olarak saptanmıştır. 60 yaş altındaki hastaların anlamlı derecede daha uzun DFS süresine sahip olduğu saptanmıştır (29,9 aya karşı 12,5 ay). DFS ile cinsiyet arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Sitogenetik risk grupları ile DFS arasındaki ilişki incelendiğinde; istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamasına rağmen olumsuz risk grubunda daha kısa DFS saptanmıştır. (Olumlu 14,7 ay, orta 26,3 ay ve olumsuz 7,03 ay).
26. Hastaların ortalama takip süresi 6,8 ay olarak saptandı. Ortalama OS süresi 17,4 ay, ortanca OS 11,3 ay olarak saptandı, 1. yılda kümülatif OS oranı %48,4 olarak saptandı. Cinsiyet ile OS arasında ilişki saptanmamıştır (erkeklerde 15,5 ay, kadınlarda 18,2 ay). 60 yaş altındaki hastaların anlamlı derecede daha uzun OS süresine sahip olduğu saptanmıştır (23,7 aya karşı 7,6 ay). Sitogenetik risk

grupları ile OS arasındaki ilişki incelendiğinde; istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamasına rağmen olumsuz risk grubunda daha kısa OS saptanmıştır. APL olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında OS sürelerinde anlamlı fark saptanmamıştır ancak APL grubunda daha uzun OS dikkat çekmektedir (22,7 aya karşı 15,9 ay).

27. Genel sağkalıma etki eden faktörler Cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde; FAB grubu (M0, M4 ve M5 olması), yaş, birinci indüksiyon tedavi yanıtı, sepsis durumu, yüksek beyaz küre (>100 bin/ μ L), sınıf 2 trombositopeni, düşük CRP (<10 mg/L), düşük albümin ve monosit düzeyleri genel sağkalım üzerine etkili faktörler olduğu tespit edildi.
28. EURO CARE-5 çalışmasında AML genel sağkalım süresinin bölgesel ve ülkesel olarak ciddi farklılıklara sahip olduğu kanıtlanmıştır. Bu durum bilinmeyenleri çok olan AML hastalığında bölgesel çalışmaların önemini ortaya çıkarmaktadır. Bu nedenle çalışmamız retrospektif çalışmaların doğasında var olan sınırlamalara rağmen AML'yi anlamak ve gelecekteki analitik çalışmaları geliştirmek için temel bir hazine sunmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Appelbaum FR, Walter RB. The acute leukemias. In: Goldman L, Schafer AI, editors. Goldman-Cecil Medicine. Volume 1. 26. ed: Elsevier; 2019. p. 1211-7.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019;69(1):7-34.
3. Cancer facts & figures 2020: American Cancer Society.
<https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2020/cancer-facts-and-figures-2020.pdf>
adresinden 12.01.2020 tarihinde erişilmiştir.
4. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, Delaunay J, Petersdorf S, Othus M, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. The Lancet Oncology. 2014;15(9):986-96.
5. Ünal E, Sahdev I. Pediatrik relaps refraktör akut myeloid lösemi tedavisinde gemtuzumab ozogamisın kullanımı. Turk J Hematol. 2008;25:36-41.
6. Serefhanoglu S, Buyukasik Y, Goker H, Sayinalp N, Haznedaroglu IC, Aksu S, et al. Clinical features and outcomes of 49 Turkish patients with acute promyelocytic leukemia who received ATRA and anthracyclines (PETHEMA protocol) therapy. Leuk Res. 2010;34(12):e317-9.
7. Medeni ŞS, Sevindik ÖG, Acar C, Türkyılmaz D, Kaya SY, Tunalı S, et al. Akut myeloid lösemi hastalarımızın retrospektif değerlendirilmesi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2015;29(2):65-9.
8. Katgı A, Başoğlu T, Kahraman S, Pişkin Ö, Özcan MA, Özsan GH, et al. Tek merkez deneyimi: relaps / refrakter akut lösemi ve lenfoblastik lenfomalı olgularda Ida-FLAG kemoterapisi. DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2011;25(2):93-8.
9. Aksu S, Göker H, Haznedaroğlu İC, Büyükaşık Y, Sayinalp N, Koca E, et al. Erişkinlerde hematopoietik kök hücre transplantasyonu: Hacettepe Hematoloji deneyimi: 2001-2004. International Journal of Hematology and Oncology. 2005;15(4):175-83.

10. Erkut N, Akıdan O, Batur DS, Karabacak V, Sönmez M. Akut promiyelositik lösemili hastaların klinik özellikleri ve tedavi sonuçları: tek merkez deneyimi. LLM Dergi. 2017;1(2):43-8.
11. Yürür-Kutlay N, Tuncalı T, Karabulut HG, Sadeghi F, Akalın İ, Sağlam B, et al. Akut miyeloid lösemide kromozomal anomaliler: tek merkezden 417 olgunun sitogenetik sonuçları. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2017;70(1):37-51.
12. Roberts TF. Acute myelogenous leukemia. In: Ferri FF, editor. Ferri's Clinical Advisor 2020: Elsevier; 2019. p. 58-63.
13. SEER cancer stat facts: acute myeloid leukemia: National Cancer Institute. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html> adresinden 12.01.2020 tarihinde erişilmiştir.
14. Key statistics for acute myeloid leukemia: The American Cancer Society. <https://www.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia/about/key-statistics.html> adresinden 12.01.2020 tarihinde erişilmiştir.
15. Fanning SR, Sekeres MA, Theil K. Acute myelogenous leukemia. In: Carey WD, editor. Current Clinical Medicine. 2. ed: Saunders; 2010. p. 601-5.
16. Blum W, Bloomfield C. Acute leukemia in adults. In: Rakel D, editor. Conn's Current Therapy 2020. 1 ed: Elsevier; 2019. p. 389-94.
17. Deschler B, Lübbert M. Acute myeloid leukemia: Epidemiology and etiology. Cancer. 2006;107(9):2099-107.
18. Faderl S, Kantarjian HM. Clinical manifestations and treatment of acute myeloid leukemia. In: R. H, E.J. B, L.E. S, H.E. H, J.I. W, J. A, et al., editors. Hematology : basic principles and practice. 7. ed: Elsevier; 2018. p. 924-43.
19. Appelbaum FR. Acute leukemias in adults. Abeloff's Clinical Oncology. 6. ed: Elsevier; 2019. p. 1783-97.
20. Brunner AM, Graubert TA. Pathobiology of acute myeloid leukemia. In: R. H, E.J. B, L.E. S, H.E. H, J.I. W, J. A, et al., editors. Hematology : basic principles and practice. 7. ed: Elsevier; 2018. p. 913-23.

21. Dohner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-47.
22. Bates I, Burthem J. Bone marrow biopsy. In: Lewis ESM, editor. *Dacie and Lewis Practical Haematology*. 12. ed: Elsevier; 2017. p. 112-25.
23. Haferlach T, Schmidts I. The power and potential of integrated diagnostics in acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2020;188(1):36-48.
24. 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. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
25. Tong H, Lu C, Zhang J, Liu Z, Ma Y. Immunophenotypic, cytogenetic and clinical features of 192 AML patients in China. *Clin Exp Med*. 2009;9(2):149-55.
26. Larson RA. Induction therapy for acute myeloid leukemia in younger adults: UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/induction-therapy-for-acute-myeloid-leukemia-in-younger-adults> adresinden 11.02.2020 tarihinde erişilmiştir.
27. Ley TJ, Miller C, Ding L, Raphael BJ, Mungall AJ, Robertson A, et al. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2013;368(22):2059-74.
28. Stock W, Thirman MJ. Molecular genetics of acute myeloid leukemia: UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/molecular-genetics-of-acute-myeloid-leukemia> adresinden 10.02.2020 tarihinde erişilmiştir.
29. Cheung N, Fung TK, Zeisig BB, Holmes K, Rane JK, Mowen KA, et al. Targeting aberrant epigenetic networks mediated by PRMT1 and KDM4C in acute myeloid leukemia. *Cancer Cell*. 2016;29(1):32-48.
30. Kelkitli E, Atay H, Turgut M. Akut miyeloid lösemide prognostik faktörler. *Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics*. 2010;3(2):31-4.
31. Falini B, Mecucci C, Tiacci E, Alcalay M, Rosati R, Pasqualucci L, et al. Cytoplasmic nucleophosmin in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. *N Engl J Med*. 2005;352(3):254-66.

32. Wakui M, Kuriyama K, Miyazaki Y, Hata T, Taniwaki M, Ohtake S, et al. Diagnosis of acute myeloid leukemia according to the WHO classification in the Japan Adult Leukemia Study Group AML-97 protocol. *International journal of hematology*. 2008;87:144-51.
33. Seiter K, Harris J. Myeloid leukemia staging. *N Engl J Acute Med*. 1999;341(11):807-13.
34. Bacher U, Kern W, Schnittger S, Hiddemann W, Schoch C, Haferlach T. Further correlations of morphology according to FAB and WHO classification to cytogenetics in de novo acute myeloid leukemia: a study on 2,235 patients. *Ann Hematol*. 2005;84(12):785-91.
35. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, Walker H, Chatters S, Goldstone AH, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*. 2010;116(3):354-65.
36. Peniket A, Wainscoat J, Side L, Daly S, Kusec R, Buck G, et al. Del (9q) AML: clinical and cytological characteristics and prognostic implications. *Br J Haematol*. 2005;129(2):210-20.
37. Schiffer CA, Gurbuxani S. Classification of acute myeloid leukemia: UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/classification-of-acute-myeloid-leukemia> adresinden 01.02.2020 tarihinde erişilmiştir.
38. Holmes R, Keating MJ, Cork A, Broach Y, Trujillo J, Dalton WT, Jr., et al. A unique pattern of central nervous system leukemia in acute myelomonocytic leukemia associated with inv(16)(p13q22). *Blood*. 1985;65(5):1071-8.
39. Vickers M, Jackson G, Taylor P. The incidence of acute promyelocytic leukemia appears constant over most of a human lifespan, implying only one rate limiting mutation. *Leukemia*. 2000;14(4):722-6.
40. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, Lowenberg B, Fenaux P, Estey EH, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2009;113(9):1875-91.

41. Atfy M, Al Azizi NM, Elnaggar AM. Incidence of Philadelphia-chromosome in acute myelogenous leukemia and biphenotypic acute leukemia patients: And its role in their outcome. *Leuk Res.* 2011;35(10):1339-44.
42. Cancer Genome Atlas Research N, Ley TJ, Miller C, Ding L, Raphael BJ, Mungall AJ, et al. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2013;368(22):2059-74.
43. Schnittger S, Dicker F, Kern W, Wendland N, Sundermann J, Alpermann T, et al. RUNX1 mutations are frequent in de novo AML with noncomplex karyotype and confer an unfavorable prognosis. *Blood.* 2011;117(8):2348-57.
44. Sevindik ÖG. Akut Lösemilerde Tanı ve Sınıflandırma. *Türkiye Klinikleri Hematology-Special Topics.* 2017;10(1):1-9.
45. Walter RB, Othus M, Burnett AK, Löwenberg B, Kantarjian HM, Ossenkoppele GJ, et al. Significance of FAB subclassification of “acute myeloid leukemia, NOS” in the 2008 WHO classification: analysis of 5848 newly diagnosed patients. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2013;121(13):2424-31.
46. Tallman MS, Neuberg D, Bennett JM, Francois CJ, Paietta E, Wiernik PH, et al. Acute megakaryocytic leukemia: the Eastern Cooperative Oncology Group experience: Presented in part at the American Society of Hematology meeting, New Orleans, LA, December 1999. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2000;96(7):2405-11.
47. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, Slovak ML, Willman CL, Godwin JE, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood.* 2006;107(9):3481-5.
48. Walter RB, Othus M, Borthakur G, Ravandi F, Cortes JE, Pierce SA, et al. Prediction of early death after induction therapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia with pretreatment risk scores: a novel paradigm for treatment assignment. *Journal of clinical oncology.* 2011;29(33):4417.
49. Schiffer CA. Prognosis of acute myeloid leukemia: UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/prognosis-of-acute-myeloid-leukemia> adresinden 04.02.2020 tarihinde erişilmiştir.

50. Buğdacı MS, Yanardağ H, Ar MC, Soysal T, Coşkun S, Demirci S. Pulmonary radiological findings in patients with acute myeloid leukemia and their relationship to chemotherapy and prognosis a single-center retrospective study. *Turkish Journal of Hematology*. 2012;29(3):217-22.
51. Terwijn M, Feller N, van Rhenen A, Kelder A, Westra G, Zweegman S, et al. Interleukin-2 receptor alpha-chain (CD25) expression on leukaemic blasts is predictive for outcome and level of residual disease in AML. *European Journal of Cancer*. 2009;45(9):1692-9.
52. Asou N, Adachi K, Tamura J, Kanamaru A, Kageyama S, Hiraoka A, et al. Analysis of prognostic factors in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy. *Japan Adult Leukemia Study Group. J Clin Oncol*. 1998;16(1):78-85.
53. Latagliata R, Avvisati G, Lo Coco F, Petti MC, Diverio D, Spadea A, et al. The role of all-trans-retinoic acid (ATRA) treatment in newly-diagnosed acute promyelocytic leukemia patients aged > 60 years. *Ann Oncol*. 1997;8(12):1273-5.
54. Eisfeld A-K, Kohlschmidt J, Mrózek K, Nicolet D, Mims AS, Papaioannou D, et al. The 2017 European Leukemianet genetic risk classification performs poorly in older patients with acute myeloid leukemia (AML) and should be refined to identify patients requiring additional or alternative treatment. *Blood*. 2019;134(Supplement-1):2681-.
55. Bill M, Mrózek K, Eisfeld A-K, Kohlschmidt J, Nicolet D, Papaioannou D, et al. Prognostic impact of the 2017 European LeukemiaNet (ELN) classification of younger adult patients with acute myeloid leukemia (AML) treated on Cancer and Leukemia Group B (CALGB)/ALLIANCE protocols: PF232. *HemaSphere*. 2019;3:68-9.
56. Sanz MA, Lo Coco F, Martin G, Avvisati G, Rayon C, Barbui T, et al. Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood*. 2000;96(4):1247-53.

57. Laupeze B, Amiot L, Drenou B, Bernard M, Branger B, Grosset J, et al. High multidrug resistance protein activity in acute myeloid leukaemias is associated with poor response to chemotherapy and reduced patient survival. *British journal of haematology*. 2002;116(4):834-8.
58. Walter RB, Kantarjian HM, Huang X, Pierce SA, Sun Z, Gundacker HM, et al. Effect of complete remission and responses less than complete remission on survival in acute myeloid leukemia: a combined Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and M. D. Anderson Cancer Center Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(10):1766-71.
59. Gröschel S, Lugthart S, Schlenk RF, Valk PJ, Eiwen K, Goudswaard C, et al. High EVI1 expression predicts outcome in younger adult patients with acute myeloid leukemia and is associated with distinct cytogenetic abnormalities. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(12):2101-7.
60. Schiffer CA. Overview of the complications of acute myeloid leukemia: UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-complications-of-acute-myeloid-leukemia> adresinden 05.02.2020 tarihinde erişilmiştir.
61. Schiffer CA, Bohlke K, Delaney M, Hume H, Magdalinski AJ, McCullough JJ, et al. Platelet Transfusion for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018;36(3):283-99.
62. Sillos EM, Shenep JL, Burghen GA, Pui CH, Behm FG, Sandlund JT. Lactic acidosis: a metabolic complication of hematologic malignancies: case report and review of the literature. *Cancer*. 2001;92(9):2237-46.
63. Strahilevitz J, Lossos IS, Verstandig A, Sasson T, Kori Y, Gillis S. Vascular access via peripherally inserted central venous catheters (PICCs): experience in 40 patients with acute myeloid leukemia at a single institute. *Leuk Lymphoma*. 2001;40(3-4):365-71.
64. Volkova M, Russell R, 3rd. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Curr Cardiol Rev*. 2011;7(4):214-20.

65. Chen CY, Huang SY, Cheng A, Chou WC, Yao M, Tang JL, et al. High risk of hepatitis B reactivation among patients with acute myeloid leukemia. PLoS One. 2015;10(5):e0126037.
66. Acute myeloid leukemia: National Comprehensive Cancer Network. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf adresinden 05.01.2010 tarihinde erişilmiştir.
67. O'Donnell MR, Abboud CN, Altman J, Appelbaum FR, Coutre SE, Damon LE, et al. Acute myeloid leukemia. J Natl Compr Canc Netw. 2011;9(3):280-317.
68. Larson RA. Acute myeloid leukemia treatment and outcomes in older adults: UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/acute-myeloid-leukemia-treatment-and-outcomes-in-older-adults> adresinden 11.02.2020 tarihinde erişilmiştir.
69. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventional cytarabine plus daunorubicin in older patients with newly diagnosed secondary acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2018;36(26):2684-92.
70. Quintas-Cardama A, Ravandi F, Liu-Dumlao T, Brandt M, Faderl S, Pierce S, et al. Epigenetic therapy is associated with similar survival compared with intensive chemotherapy in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. Blood. 2012;120(24):4840-5.
71. Dhillon S. Ivosidenib: first global approval. Drugs. 2018;78(14):1509-16.
72. Kim ES. Enasidenib: first global approval. Drugs. 2017;77(15):1705-11.
73. 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.
74. Ali S, Dunmore HM, Karres D, Hay JL, Salmonsson T, Gisselbrecht C, et al. The EMA review of mylotarg (Gemtuzumab Ozogamicin) for the treatment of acute myeloid leukemia. Oncologist. 2019;24(5):e171-e9.
75. Amadori S, Suci S, Selleslag D, Aversa F, Gaidano G, Musso M, et al. Gemtuzumab ozogamicin versus best supportive care in older patients with newly

diagnosed acute myeloid leukemia unsuitable for intensive chemotherapy: Results of the randomized phase III EORTC-GIMEMA AML-19 Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(9):972-9.

76. Holowiecki J, Grosicki S, Giebel S, Robak T, Kyrzcz-Krzemien S, Kuliczowski K, et al. Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: a multicenter, randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2012;30(20):2441-8.

77. Rolig C, Serve H, Huttmann A, Noppeney R, Muller-Tidow C, Krug U, et al. Addition of sorafenib versus placebo to standard therapy in patients aged 60 years or younger with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (SORAML): a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(16):1691-9.

78. Larson RA. Post-remission therapy for acute myeloid leukemia in younger adults: UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/post-remission-therapy-for-acute-myeloid-leukemia-in-younger-adults> adresinden 11.02.2020 tarihinde erişilmiştir.

79. Löwenberg B. Sense and nonsense of high-dose cytarabine for acute myeloid leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2013;121(1):26-8.

80. Weick JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR, Head DR, Kingsbury LL, Balcerzak SP, et al. A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood.* 1996;88(8):2841-51.

81. Burnett AK, Goldstone A, Hills RK, Milligan D, Prentice A, Yin J, et al. Curability of patients with acute myeloid leukemia who did not undergo transplantation in first remission. *J Clin Oncol.* 2013;31(10):1293-301.

82. Cornelissen JJ, van Putten WL, Verdonck LF, Theobald M, Jacky E, Daenen SM, et al. Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute

myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? Blood. 2007;109(9):3658-66.

83. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute myeloid leukemia. New England Journal of Medicine. 2015;373(12):1136-52.

84. Larson RA. Treatment of relapsed or refractory acute myeloid leukemia: UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-relapsed-or-refractory-acute-myeloid-leukemia> adresinden 11.02.2020 tarihinde erişilmiştir.

85. Larson RA. Initial treatment of acute promyelocytic leukemia in adults: UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-acute-promyelocytic-leukemia-in-adults> adresinden 11.02.2020 tarihinde erişilmiştir.

86. Adès L, Sanz MA, Chevret S, Montesinos P, Chevallier P, Raffoux E, et al. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results. Blood. 2008;111(3):1078-84.

87. Tiong IS, Wei AH. New drugs creating new challenges in acute myeloid leukemia. Genes, Chromosomes and Cancer. 2019;58(12):903-14.

88. Akut Lösemiler Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Türk Hematoloji Derneği. 2011.

89. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2011;29(31):4189-98.

90. Cannas G, Pautas C, Raffoux E, Quesnel B, de Botton S, de Revel T, et al. Infectious complications in adult acute myeloid leukemia: analysis of the Acute Leukemia French Association-9802 prospective multicenter clinical trial. Leuk Lymphoma. 2012;53(6):1068-76.

91. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial prophylaxis for adult patients with cancer-related immunosuppression: ASCO and IDSA clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2018;36(30):3043-54.

92. Schnoll-Sussman F, Kurtz RC. Gastrointestinal emergencies in the critically ill cancer patient. Semin Oncol. 2000;27(3):270-83.

93. Webert K, Cook R, Sigouin C, Rebutta P, Heddle N. The risk of bleeding in thrombocytopenic patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2006;91(11):1530-7.
94. Rose-Inman H, Kuehl D. Acute leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017;31(6):1011-28.
95. Al Ameri A, Koller C, Kantarjian H, Ravandi F, Verstovsek S, Borthakur G, et al. Acute pulmonary failure during remission induction chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 2010;116(1):93-7.
96. Falanga A, Marchetti M. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. *J Clin Oncol*. 2009;27(29):4848-57.
97. Ku GH, White RH, Chew HK, Harvey DJ, Zhou H, Wun T. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival. *Blood*. 2009;113(17):3911-7.
98. Dhopeswarkar N, Iqbal S, Wang X, Salas M. A retrospective study of comorbidities and complications in elderly acute myeloid leukemia patients in the United States. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019;19(8):e436-e56.
99. Micallef IN, Rohatiner AZ, Carter M, Boyle M, Slater S, Amess JA, et al. Long-term outcome of patients surviving for more than ten years following treatment for acute leukaemia. *Br J Haematol*. 2001;113(2):443-5.
100. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep*. 2005;54(Rr-16):1-31.
101. Comert M, Aydoğdu İ, Yetkin F, Kaya E, Erkurt MA, Kuku İ. Akut myeloid lösemi hastalarında febril nötropenik atakların değerlendirilmesi. *Ege Tıp Dergisi*. 2014;53(1):33-9.
102. Granfeldt Østgård LS, Medeiros BC, Sengeløv H, Nørgaard M, Andersen MK, Dufva IH, et al. Epidemiology and clinical significance of secondary and

therapy-related acute myeloid leukemia: a national population-based cohort study. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(31):3641-9.

103. Szotkowski T, Muzik J, Voglova J, Koza V, Maaloufova J, Kozak T, et al. Prognostic factors and treatment outcome in 1,516 adult patients with de novo and secondary acute myeloid leukemia in 1999-2009 in 5 hematology intensive care centers in the Czech Republic. *Neoplasma*. 2010;57(6):578.

104. Hulegårdh E, Nilsson C, Lazarevic V, Garelius H, Antunovic P, Rangert Derolf Å, et al. Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting: A report from the Swedish Acute Leukemia Registry. *American journal of hematology*. 2015;90(3):208-14.

105. Kadia TM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Minden M, Arthur C, et al. Decitabine improves outcomes in older patients with acute myeloid leukemia (AML) and higher blast counts. *American journal of hematology*. 2015;90(7):E139.

106. Castaigne S, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie J-N, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 2012;379(9825):1508-16.

107. San Miguel J, Ojeda E, Gonzalez M, Orfao A, Canizo M, Sanchez J, et al. Prognostic value of immunological markers in acute myeloblastic leukemia. *Leukemia*. 1989;3(2):108.

108. Solary E, Casasnovas R, Campos L, Bene M, Faure G, Maingon P, et al. Surface markers in adult acute myeloblastic leukemia: correlation of CD19+, CD34+ and CD14+/DR--phenotypes with shorter survival. Groupe d'Etude Immunologique des Leucémies (GEIL). *Leukemia*. 1992;6(5):393.

109. Abou Dalle I, Nassif S, Bazarbachi A. Acute promyelocytic leukemia with increased bone marrow reticulin fibrosis: Description of three cases and review of the literature. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2018;11(2):99-104.

110. Reda G, Riva M, Fattizzo B, Cassin R, Giannarelli D, Pennisi M, et al. Bone Marrow Fibrosis and Early Hematological Response as Predictors of Poor Outcome

in Azacitidine Treated High Risk-Patients With Myelodysplastic Syndromes or Acute Myeloid Leukemia. *Semin Hematol.* 2018;55(4):202-8.

111. Islam A, Catovsky D, Goldman JM, Galton D. Bone marrow fibre content in acute myeloid leukaemia before and after treatment. *Journal of clinical pathology.* 1984;37(11):1259-63.

112. Tang T-C, Chang H, Sun C-F, Shih L-Y, Dunn P, Wang P-N, et al. Clinical Implications of Reticulin Fibrosis of Bone Marrow in De Novo Acute Myeloid Leukemia. *American Society of Hematology*; 2012.

113. Neuendorff NR, Burmeister T, Dörken B, Westermann J. BCR-ABL-positive acute myeloid leukemia: a new entity? Analysis of clinical and molecular features. *Annals of hematology.* 2016;95(8):1211-21.

114. Fröhling S, Schlenk RF, Breitnick J, Benner A, Kreitmeier S, Tobis K, et al. Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the AML Study Group Ulm. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2002;100(13):4372-80.

115. Kottaridis PD, Gale RE, Frew ME, Harrison G, Langabeer SE, Belton AA, et al. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2001;98(6):1752-9.

116. Teke HU. Prognostic factors, survival analysis and cytogenetic outcomes in adult patients with acute myeloid leukemia: a single center results. *International Journal of Hematology and Oncology.* 2017;27(3):150-60.

117. Patel SS, Kuo FC, Gibson CJ, Steensma DP, Soiffer RJ, Alyea EP, III, et al. High NPM1-mutant allele burden at diagnosis predicts unfavorable outcomes in de novo AML. *Blood.* 2018;131(25):2816-25.

118. Thiede C, Koch S, Creutzig E, Steudel C, Illmer T, Schaich M, et al. Prevalence and prognostic impact of NPM1 mutations in 1485 adult patients with acute myeloid leukemia (AML). *Blood*. 2006;107(10):4011-20.
119. Suzuki T, Kiyoi H, Ozeki K, Tomita A, Yamaji S, Suzuki R, et al. Clinical characteristics and prognostic implications of NPM1 mutations in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2005;106(8):2854-61.
120. Pratcorona M, Brunet S, Nomdedéu J, Ribera JM, Tormo M, Duarte R, et al. Favorable outcome of patients with acute myeloid leukemia harboring a low-allelic burden FLT3-ITD mutation and concomitant NPM1 mutation: relevance to post-remission therapy. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2013;121(14):2734-8.
121. Ma SK, Au WY, Kwong YL, Lam CK, Liang RHS, Chan LC. Hematological features and treatment outcome in acute myeloid leukemia with t(8;21). *Hematological Oncology*. 1997;15(2):93-103.
122. Port M, Böttcher M, Thol F, Ganser A, Schlenk R, Wasem J, et al. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication, nucleophosmin 1, and CEBPA gene mutations for acute myeloid leukemia patients with normal karyotype and younger than 60 years: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Hematology*. 2014;93(8):1279-86.
123. Shihadeh F, Reed V, Faderl S, Medeiros LJ, Mazloom A, Hadziahmetovic M, et al. Cytogenetic profile of patients with acute myeloid leukemia and central nervous system disease. *Cancer*. 2012;118(1):112-7.
124. Oliveira L, Romano L, Prado-Junior B, Covas D, Rego E, De Santis G. Outcome of acute myeloid leukemia patients with hyperleukocytosis in Brazil. *Medical oncology*. 2010;27(4):1254-9.
125. Yamauchi T, Negoro E, Lee S, Takai M, Matsuda Y, Takagi K, et al. A high serum uric acid level is associated with poor prognosis in patients with acute myeloid leukemia. *Anticancer research*. 2013;33(9):3947-51.
126. Tsimberidou A-M, Kantarjian HM, Wen S, O'Brien S, Cortes J, Wierda WG, et al. The prognostic significance of serum β 2 microglobulin levels in acute myeloid

leukemia and prognostic scores predicting survival: analysis of 1,180 patients. *Clinical Cancer Research*. 2008;14(3):721-30.

127. Wang N, Desai A, Ge B, Li W, Jin X, Bai H, et al. Prognostic value of hypoalbuminemia at diagnosis in de novo non-M3 acute myeloid leukemia. *Leukemia & Lymphoma*. 2020;61(3):641-9.

128. Khan AM, Lancet JE, Kharfan-Dabaja MA, Al Ali N, List AF, Komrokji RS. Albumin as a prognostic factor for overall survival in newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia (AML). *American Society of Clinical Oncology*; 2012.

129. Ejaz AA, Pourafshar N, Mohandas R, Smallwood BA, Johnson RJ, Hsu JW. Uric Acid and the Prediction Models of Tumor Lysis Syndrome in AML. *PLOS ONE*. 2015;10(3):e0119497.

130. Germing U, Hildebrandt B, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, Valent P, Fonatsch C, et al. Refinement of the international prognostic scoring system (IPSS) by including LDH as an additional prognostic variable to improve risk assessment in patients with primary myelodysplastic syndromes (MDS). *Leukemia*. 2005;19(12):2223-31.

131. Kern W, Haferlach T, Schoch C, Löffler H, Gassmann W, Heinecke A, et al. Early blast clearance by remission induction therapy is a major independent prognostic factor for both achievement of complete remission and long-term outcome in acute myeloid leukemia: data from the German AML Cooperative Group (AMLCG) 1992 Trial. *Blood*. 2003;101(1):64-70.

132. Chiche L, Jean R, Romain F, Roux F, Thomas G, Canavese S, et al. [Clinical implications of high cobalamin blood levels for internal medicine]. *Rev Med Interne*. 2008;29(3):187-94.

133. Ermens AAM, Vlasveld LT, Lindemans J. Significance of elevated cobalamin (vitamin B12) levels in blood. *Clinical Biochemistry*. 2003;36(8):585-90.

134. Liu Y, Wang B, Liu X, Xie X, Gu W, Li H, et al. Clinical variations of serum levels of ferritin, folic acid and vitamin B12 in acute leukemia patients. *Journal of Medical Colleges of PLA*. 2011;26(5):264-70.

135. Bertoli S, Paubelle E, Bérard E, Saland E, Thomas X, Tavitian S, et al. Ferritin heavy/light chain (FTH1/FTL) expression, serum ferritin levels, and their functional as well as prognostic roles in acute myeloid leukemia. *European Journal of Haematology*. 2019;102(2):131-42.
136. Tachibana T, Andou T, Tanaka M, Ito S, Miyazaki T, Ishii Y, et al. Clinical significance of serum ferritin at diagnosis in patients with acute myeloid leukemia: A YACHT multicenter retrospective study. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2018;18(6):415-21.
137. Hong J, Woo HS, Ahn HK, Sym SJ, Park J, Cho EK, et al. Pre-treatment blood inflammatory markers as predictors of systemic infection during induction chemotherapy: results of an exploratory study in patients with acute myeloid leukemia. *Supportive Care in Cancer*. 2016;24(1):187-94.
138. Brigden ML. Clinical utility of the erythrocyte sedimentation rate. *American family physician*. 1999;60(5):1443-50.
139. Law MF, Ho R, Cheung CKM, Tam LHP, Ma K, So KCY, et al. Prevention and management of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies treated with anticancer therapy. *World J Gastroenterol*. 2016;22(28):6484-500.
140. Bektas A, Cakar B, Ustaoglu M, Turgut M, Bakir T. Fatal hepatitis B reactivation in an immune patient after anti-leukemic chemotherapy. *Turk J Gastroenterol*. 2010;21(1):73-4.
141. Herold T, Rothenberg-Thurley M, Grunwald VV, Janke H, Goerlich D, Sauerland MC, et al. Validation and refinement of the revised 2017 European LeukemiaNet genetic risk stratification of acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020.
142. 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. *Leukemia Research*. 2018;66:20-7.
143. MANDELLI F. New strategies for the treatment of acute promyelocytic leukaemia. *Journal of Internal Medicine*. 1997;242(S740):23-7.

144. Padilha SL, Souza EJdS, Matos MCC, Domino NR. Acute myeloid leukemia: survival analysis of patients at a university hospital of Paraná. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*. 2015;37(1):21-7.
145. Solh MM, Solomon SR, Morris LE, Zhang X, Holland HK, Bashey A. Improved Post remission survival of non- favorable risk Acute Myelogenous Leukemia (AML) patients following initial remission induction therapy with FLAG+/-Idarubicin versus 3 + 7 (Anthracycline + Cytarabine). *Leukemia Research*. 2020;93:106318.
146. Lacombe F, Arnoulet C, Maynadié M, Lippert E, Luquet I, Pigneux A, et al. Early clearance of peripheral blasts measured by flow cytometry during the first week of AML induction therapy as a new independent prognostic factor: a GOELAMS study. *Leukemia*. 2009;23(2):350-7.
147. Chang H, Salma F, Yi Q-l, Patterson B, Brien B, Minden MD. Prognostic relevance of immunophenotyping in 379 patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia Research*. 2004;28(1):43-8.
148. Rowe JM, Kim HT, Cassileth PA, Lazarus HM, Litzow MR, Wiernik PH, et al. Adult patients with acute myeloid leukemia who achieve complete remission after 1 or 2 cycles of induction have a similar prognosis: a report on 1980 patients registered to 6 studies conducted by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer*. 2010;116(21):5012-21.
149. Bug G, Anargyrou K, Tonn T, Bialleck H, Seifried E, Hoelzer D, et al. Impact of leukapheresis on early death rate in adult acute myeloid leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Transfusion*. 2007;47(10):1843-50.
150. Gangatharan S, Grove C, P'ng S, O'Reilly J, Joske D, Leahy M, et al. Acute myeloid leukaemia in Western Australia 1991–2005: a retrospective population-based study of 898 patients regarding epidemiology, cytogenetics, treatment and outcome. *Internal medicine journal*. 2013;43(8):903-11.
151. Kim H, Lee JH, Choi SJ, Kim WK, Lee JS, Lee KH. Analysis of fatal intracranial hemorrhage in 792 acute leukemia patients. *Haematologica*. 2004;89(5):622-4.

152. Soylu AR, Buyukasik Y, Cetiner D, Buyukasik NS, Koca E, Haznedaroglu IC, et al. Overt gastrointestinal bleeding in haematologic neoplasms. *Digestive and Liver Disease*. 2005;37(12):917-22.
153. Alameri AM, Koller CA, Pierce S, Mattiuzzi G. Acute pulmonary hemorrhage in patients with acute myeloid leukemia (AML) during remission induction chemotherapy. *Blood*. 2008;112(11):4031-.
154. Hämäläinen S, Kuittinen T, Matinlauri I, Nousiainen T, Koivula I, Jantunen E. Neutropenic fever and severe sepsis in adult acute myeloid leukemia (AML) patients receiving intensive chemotherapy: Causes and consequences. *Leukemia & Lymphoma*. 2008;49(3):495-501.
155. Malik IA, Cardenas-Turanzas M, Gaeta S, Borthakur G, Price K, Cortes J, et al. Sepsis and acute myeloid leukemia: A population-level study of comparative outcomes of patients discharged from Texas hospitals. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2017;17(12):e27-e32.
156. Kılıç E, Yenilmez F. Türkiye ve AB ülkelerinde antibiyotik kullanımı ve dış ticaret dengesi üzerine bir değerlendirme. *ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi*.4(1):45-54.
157. Neofytos D, Lu K, Hatfield-Seung A, Blackford A, Marr KA, Treadway S, et al. Epidemiology, outcomes, and risk factors of invasive fungal infections in adult patients with acute myelogenous leukemia after induction chemotherapy. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2013;75(2):144-9.
158. Lien M-Y, Chou C-H, Lin C-C, Bai L-Y, Chiu C-F, Yeh S-P, et al. Epidemiology and risk factors for invasive fungal infections during induction chemotherapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia: A retrospective cohort study. *PloS one*. 2018;13(6):e0197851.
159. Wasylyshyn A, Linder KA, Castillo CG, Zhou S, Kauffman CA, Miceli MH. Breakthrough invasive fungal infections in patients with acute myeloid leukemia. *Mycopathologia*. 2020.

160. Löwenberg B, Pabst T, Vellenga E, van Putten W, Schouten HC, Graux C, et al. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(11):1027-36.
161. De Botton S, Dombret H, Sanz M, Miguel JS, Caillot D, Zittoun R, et al. Incidence, clinical features, and outcome of alltrans-retinoic acid syndrome in 413 cases of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 1998;92(8):2712-8.
162. The "Retinoic Acid Syndrome" in acute promyelocytic leukemia. *Annals of Internal Medicine*. 1992;117(4):292-6.
163. Castagnola C, Nozza A, Corso A, Bernasconi C. The value of combination therapy in adult acute myeloid leukemia with central nervous system involvement. *Haematologica*. 1997;82(5):577-80.
164. Rees JKH, Swirsky D, Gray RG, Hayhoe FGJ. Principal results of the medical research council's 8th acute myeloid leukaemia trial. *The Lancet*. 1986;328(8518):1236-41.
165. Sievers EL, Larson RA, Stadtmauer EA, Estey E, Löwenberg B, Dombret H, et al. Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first relapse. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(13):3244-54.
166. Lee S, Tallman MS, Oken MM, Cassileth PA, Bennett JM, Wiernik PH, et al. Duration of second complete remission compared with first complete remission in patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2000;14(8):1345-8.
167. Ferrara F, Morabito F, Latagliata R, Martino B, Annunziata M, Oliva E, et al. Aggressive salvage treatment is not appropriate for the majority of elderly patients with acute myeloid leukemia relapsed from first complete remission. *Haematologica*. 2001;86(8):814-20.
168. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, Jonas BA, Arellano M, Becker PS, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019;133(1):7-17.

169. Winters AC, Gutman JA, Purev E, Nakic M, Tobin J, Chase S, et al. Real-world experience of venetoclax with azacitidine for untreated patients with acute myeloid leukemia. *Blood Advances*. 2019;3(20):2911-9.
170. Smits P, Schoots L, de Pauw BE, de Witte T, Holdrinet RS, Janssen JT, et al. Prognostic factors in adult patients with acute leukemia at first relapse. *Cancer*. 1987;59(9):1631-4.
171. Stone A, Zukerman T, Flaishon L, Yakar RB, Rowe JM. Efficacy outcomes in the treatment of older or medically unfit patients with acute myeloid leukaemia: A systematic review and meta-analysis. *Leukemia Research*. 2019;82:36-42.
172. De Angelis R, Minicozzi P, Sant M, Dal Maso L, Brewster DH, Osca-Gelis G, et al. Survival variations by country and age for lymphoid and myeloid malignancies in Europe 2000–2007: Results of EURO CARE-5 population-based study. *European Journal of Cancer*. 2015;51(15):2254-68.
173. Sossa CL, Peña AM, Salazar LA, Chalela CM, Rey JJ, Rosales M, et al. Prognosis and survival of acute myeloid leukemia: Experience of a single center in Colombia. *Blood*. 2018;132(Supplement 1):5184-.
174. Winer ES. Secondary acute myeloid leukemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2020.
175. Röllig C, Thiede C, Gramatzki M, Aulitzky W, Bodenstein H, Bornhäuser M, et al. A novel prognostic model in elderly patients with acute myeloid leukemia: results of 909 patients entered into the prospective AML96 trial. *Blood*. 2010;116(6):971-8.
176. Mosna F, Papayannidis C, Martinelli G, Di Bona E, Bonalumi A, Tecchio C, et al. Complex karyotype, older age, and reduced first-line dose intensity determine poor survival in core binding factor acute myeloid leukemia patients with long-term follow-up. *American Journal of Hematology*. 2015;90(6):515-23.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

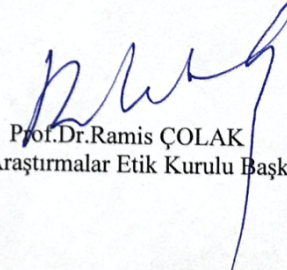
Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/ 17

16.01.2020

Sayın Doç. Dr. Engin Kelkitli

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz **Akut Myeloid Lösemi Hastalarının Retrospektif İncelenmesi** başlıklı OMÜ KAEK 2020/17 Karar nolu Dosya taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 16.01.2020 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.


Prof. Dr. Ramis ÇOLAK
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Ek 2: Orijinallik raporu

ORIJINALLIK RAPORU			
%4	%4	%3	%1
BENZERLIK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
BİRİNCİL KAYNAKLAR			
1	uhsk.org İnternet Kaynağı	<%1	
2	dspace.cuni.cz İnternet Kaynağı	<%1	
3	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1	
4	organ.saglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1	
5	pt.scribd.com İnternet Kaynağı	<%1	
6	www.thd.org.tr İnternet Kaynağı	<%1	
7	Submitted to Mersin Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1	
8	Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1	
9	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1	

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları ABD
Dr. Özkayraklı ÇOLAK
Dip. No: 175995

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Doç. Dr. Engin KELKİTLİ
İç Hastalıkları ve Hematoloji Uzmanı
Dip. No: 97503

10	mucizeyedokun.com İnternet Kaynağı	<% 1
11	es.scribd.com İnternet Kaynağı	<% 1
12	www.phdernegi.org İnternet Kaynağı	<% 1
13	acikerisim.pau.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
14	acikerisim.deu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
15	www.ofthalmoloji.org İnternet Kaynağı	<% 1
16	TEKGÖZOĞLU, Lale, KAYA, Ergün Barış, EROL, Çetin and ERGENE, Oktay. "EUROASPIRE III: Türkiye ile Avrupa'nın karşılaştırılması", Türk Kardiyoloji Derneği, 2010. Yayın	<% 1
17	www.turkcer.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
18	www.tandfonline.com İnternet Kaynağı	<% 1
19	Submitted to Mansoura University Öğrenci Ödevi	<% 1

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları A.B.D.
Dr. Özkul Yılmaz ÇOLAK
Dip. No: 375865

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Doç. Dr. Engin KELİTİLİ
İç Hastalıkları ve Hematoloji Uzmanı
Dip. No: 375865

- 20 www.kosuyoluheartjournal.com <% 1
İnternet Kaynağı
- 21 dspace.trakya.edu.tr:8080 <% 1
İnternet Kaynağı
- 22 www.sporbilim.com <% 1
İnternet Kaynağı
- 23 Submitted to Erciyes Üniversitesi <% 1
Öğrenci Ödevi
- 24 issuu.com <% 1
İnternet Kaynağı
- 25 bekircakir.com <% 1
İnternet Kaynağı
- 26 www.researchgate.net <% 1
İnternet Kaynağı
- 27 kongre2019.toraks.org.tr <% 1
İnternet Kaynağı
- 28 Masahito Tsurusawa, Takashi Taga, Yasuo Horikoshi, Atsushi Ogawa et al. "Favourable outcomes in children with diffuse large B-cell lymphoma treated by a short-term ALL-like regimen: A report on the NHL960 study from the Japanese Childhood Cancer and Leukemia Study Group", Leukemia & Lymphoma, 2009
Yayın

Brenda Gibson. "Treatment of Acute Myeloid

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları A.B.D.
Dr. Üzkuş İlhami ÇOLAK
Dip. No: 170966

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Doç. Dr. Engin KALKITLI
İç Hastalıkları ve Hematoloji Uzmanı
Dip. No: 97393

- 29 Leukemia", Pediatric Oncology, 2011
Yayın <%1
-
- 30 YAPICI, Ferda, TAMER, Gülden, Sönmez and ARISOY, Emin Sami. "Çocuklarda bağırsak parazitlerinin dağılımı ve bununla ilişkili etmenler", Türkiye Parazitoloji Derneği, 2008.
Yayın <%1
-
- 31 hdl.handle.net
İnternet Kaynağı <%1
-
- 32 usos2016.com
İnternet Kaynağı <%1
-
- 33 Submitted to Istanbul University
Öğrenci Ödevi <%1
-
- 34 Kim, Hee-Yeol, Sang-Hyun Ihm, Eun-Ju Cho, Doo-Soo Jeon, Sang-Hong Baek, Ho-Joong Youn, Man-Young Lee, Wook-Sung Chung, Chong-Jin Kim, Ki-Bae Seung, Tai-Ho Rho, Jae-Hyung Kim, Kyu-Bo Choi, and Soon-Jo Hong. "Is Systemic Inflammation Associated with Passive Smoke Exposure? A Population-Based Observational Study", Korean Circulation Journal, 2006.
Yayın <%1
-
- 35 www.losemilenfomamiyelom.org
İnternet Kaynağı <%1
-

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Dr. Özgür Yılmaz ÇOLAK
E-posta: ozgur.yilmaz@omu.edu.tr
Tels. No: 172365

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Doç. Dr. Engin KELKİTLİ
İç Hastalıkları ve Hematoloji Uzmanı
Dip. No: 97303

36	tez.sdu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
37	Submitted to Celal Bayar Ā niversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
38	Submitted to Eskisehir Osmangazi University Öğrenci Ödevi	<% 1
39	Submitted to Sakarya University Öğrenci Ödevi	<% 1
40	ULUYOL, Osman. "Küçük ve orta ölçekli işletmelerde (kobi) finansal yönetim uygulamaları", Muhasebe ve Finansman Öğretim Üyeleri Derneği (MUFAD), 2013. Yayın	<% 1
41	www.ankilozanspondilit.com İnternet Kaynağı	<% 1
42	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
43	www.yumpu.com İnternet Kaynağı	<% 1
44	istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
45	www.diclemedj.org İnternet Kaynağı	<% 1

iacld.ir

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları ABD
Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanı
Doç. Dr. Yılmaz ÇOLAK
Dip. No: 170665

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Doç. Dr. Engin KELKİTLİ
İç Hastalıkları ve Hematoloji Uzmanı
Dip. No: 97393

- 46 İnternet Kaynağı <% 1
-
- 47 docs.neu.edu.tr İnternet Kaynağı <% 1
-
- 48 www.nuveforum.net İnternet Kaynağı <% 1
-
- 49 Georg Semmler, Benedikt Simbrunner, Bernhard Scheiner, Philipp Schwabl et al. "Impact of farnesoid X receptor single nucleotide polymorphisms on hepatic decompensation and mortality in cirrhotic patients with portal hypertension", Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2019 Yayın <% 1
-
- 50 eku.comu.edu.tr İnternet Kaynağı <% 1
-
- 51 www.scribd.com İnternet Kaynağı <% 1
-
- 52 library.cu.edu.tr İnternet Kaynağı <% 1
-
- 53 BOZABALI, Özlem, Gencer, ÖZBEK, Aylin and MİRAL, Süha. "Tourette sendromunda ketiapiin sağaltımı", TUBITAK, 2003. Yayın <% 1
-
- 54 www.anadoluissagligi.com

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları ABD
Dr. Özkan Yılmaz ÇOLAK
Dip. No: 170886

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Doç. Dr. Engin KELİTLİ
İç Hastalıkları ve Hematoloji Uzmanı
Dip. No: 97303

<%1

55

UZ, Burak, ELİAÇIK, Eylem, IŞIK, Ayse, AKSU, Salih, BÜYÜKAŞIK, Yahya, HAZNEDAROĞLU, C. İbrahim, GÖKER, Hakan, SAYINALP, Nilgün and ÖZCEBE, İ. Osman. "Co-expression of t(15;17) and t(8;21) in a case of acute promyelocytic leukemia: Review of the literature", Türk Hematoloji Derneği, 2013.

Yayın

<%1

56

tanjuyildon.tr.gg

İnternet Kaynağı

<%1

57

www.kbb.org.tr

İnternet Kaynağı

<%1

58

Fatma Yılmaz Karadag, Pinar Ergen, Erman Ozturk, Ozlem Aydin. "Hepatitis B Virus (HBV) Reactivation Induced by Bortezomib Use and Autologous Bone Marrow Transplantation in a Patient Recovered From HBV Infection", Klimik Dergisi/Klimik Journal, 2017

Yayın

<%1

59

burkonturizm.com

İnternet Kaynağı

<%1

60

ÖZTÜRK, Cemil, GÖRGEL, Sacit Nuri, BAYIR, Orhan, KAYGISIZ, Mustafa, BAL, Kaan and BÖLÜKBAŞI, Ahmet. "Prostat kanseri nedeniyle

<%1

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Dr. Özgür Yılmaz ÇOLAK
Dip. No: 17303

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Doç. Dr. Engin KELKİTLİ
İç Hastalıkları ve Hematoloji Uzmanı
Dip. No: 17303

radikal prostatektomi uygulanan hastalarda nüks ve sağkalımı etkileyen faktörler", Türk Üroloji Derneği, 2011.

Yayın

61 Submitted to Akdeniz University <% 1
Öğrenci Ödevi

62 Submitted to Istanbul Aydın University <% 1
Öğrenci Ödevi

63 SARAÇOĞLU, Ferit, ATALAY, Cemal and ÖZTOPÇU, Cihan. "Uterin serviksin malign lenfoması: Olgu sunumu ve klinik yaklaşım", TUBITAK, 2005.

Yayın

64 OCAKÇI, Serkan, ÇAĞIRGAN, Seçkin, TOMBULOĞLU, Murat and SAYDAM, Güray. "Hodgkin lenfoma ve non-hodgkin lenfoma hastalarında ESHAP ve R-ESHAP kemoterapilerinin mobilizasyon etkinliği açısından karşılaştırılması", TUBITAK, 2011.

Yayın

65 angora.baskent.edu.tr <% 1
İnternet Kaynağı

66 Sang Mee Hwang, Hee Sue Park, Seungman Park, Sung-Min Kim, Kyung Taek Hong, Yoon Hwan Chang, Dong Soon Lee. "Application of Fluorescence In Situ Hybridization on

JNDOKUZ MAYIS UNİVERSİTESİ
TİP FAKÜLTESİ
İç Hastalıkları A.B.D.
Dr. Üzkuş Yılmaz CULAK
Dış. Tes. No: 175565

ONDOKUZ MAYIS UNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Doç. Dr. Engin KELKİTLİ
İç Hastalıkları ve Hematoloji Uzmanı
Dış. No: 67303

Cerebrospinal Fluid Cytospins for the Detection
of Residual Leukemic Cells in Patients With
Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia",
American Journal of Clinical Pathology, 2019
Yayın

Alıntıları çıkart Kapat
Bibliyografyayı Çıkart Kapat

Eşleşmeleri çıkar Kapat

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları
Dr. Özkan Yılmaz ÇOLAK
Erişim No: 175965

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Doç. Dr. Engin KELKİTLİ
İç Hastalıkları ve Hematoloji Uzmanı
Dip. No: 97303