

**T.C**  
**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**2001-2020 YILLARI ARASINDA AKUT MİYELOBLASTİK LÖSEMİ  
TANISI ALMIŞ 0-18 YAŞTAKİ HASTALARIN TEDAVİ  
SONUÇLARININ VE YAŞAM EĞRİLERİNİN GERİYE DÖNÜK  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR INTZI TACHSIN**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**  
**UZMANLIK TEZİ**

**KOCAELİ**  
**2023**

**T.C**  
**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**2001-2020 YILLARI ARASINDA AKUT MİYELOBLASTİK LÖSEMİ  
TANISI ALMIŞ 0-18 YAŞTAKİ HASTALARIN TEDAVİ  
SONUÇLARININ VE YAŞAM EĞRİLERİNİN GERİYE DÖNÜK  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR INTZI TACHSIN**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**  
**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. NAZAN SARPER**

**ETİK KURUL ONAY NO: GOKAEK-2023/02.**

**KOCAELİ**

**2023**

## İÇİNDEKİLER DİZELGESİ

TEŞEKKÜR.....	iv
KISALTMALAR DİZELGESİ.....	v
TABLolar DİZELGESİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZELGESİ.....	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Tanım.....	2
2.2.Tarihçe.....	2
2.3.Epidemiyoloji.....	3
2.4.Etiyoloji.....	3
2.5.Patogenez.....	4
2.6.Tanı ve sınıflandırma.....	4
2.7 Morfoloji.....	5
2.8. İmmunfenotiplendirme.....	5
2.9. Sitogenetik ve Moleküler İnceleme.....	6
2.10. Sınıflandırma.....	7
2.11. Klinik Bulgular.....	10
2.12. Laboratuvar.....	12
2.13. Ayırıcı tanı.....	12
2.14. Prognostik Faktörler.....	13
2.15.Tedavi.....	13
2.16 Kemik İliği Transplantasyonu (KİT).....	14
2.17.Destek Tedavisi Ve Komplikasyonlar.....	15
2.18. İkincil AML.....	16

2.19.Down Sendromu.....	16
2.20.Minimal Rezidüel Hastalık (MRD).....	17
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
3.1. Hastalar.....	18
3.2 Tanı.....	18
3.3 Risk Grupları.....	19
3.4. Tanımlamalar.....	19
3.5. Tedavi.....	20
3.5.1 MRC-10 Kemoterapi Protokolü.....	20
3.5.2. COG AML 1031 Kemoterapi Protokolü.....	24
3.5.3. FLAG-IDAProtokolü.....	26
3.6. İstatistiksel Değerlendirme.....	27
4.BULGULAR.....	28
5.TARTIŞMA.....	45
5.1.Hasta Sayısı.....	45
5.2.Yaş.....	45
5.3.Cinsiyet.....	47
5.4.Başvuru Sırasındaki Şikayet.....	47
5.5.Fizik Muayene.....	47
5.6.FAB Sınıflaması.....	47
5.7.İmmunfenotipik İnceleme.....	48
5.8.Sitogenetik İnceleme.....	48
5.9.Risk grubu.....	49
5.10.Remisyon değerlendirmesi.....	49
5.11.Nüks.....	49

<b>5.12.Kemik İliği Transplantasyonu.....</b>	<b>50</b>
<b>5.13. Enfeksiyon Profilaksisi ve Enfeksiyon Ölümleri.....</b>	<b>51</b>
<b>5.14.Ölüm Nedenleri.....</b>	<b>52</b>
<b>5.15.Genel Sağ Kalım.....</b>	<b>53</b>
<b>5.16.Olaysız Sağ Kalım.....</b>	<b>54</b>
<b>5.17.Down Sendromu.....</b>	<b>55</b>
<b>5.18.İkincil Malignite.....</b>	<b>55</b>
<b>6.SONUÇLAR.....</b>	<b>57</b>
<b>7.ÖZET.....</b>	<b>59</b>
<b>8.İNGİLİZCE ÖZET(SUMMARY).....</b>	<b>60</b>
<b>9.KAYNAKÇA.....</b>	<b>61</b>

## TEŞEKKÜR

Tez hazırlama sürecim boyunca her türlü yardımını ve fedakârlığını esirgemeyen, tüm bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan, bakış açısı ve hayata karşı duruşunu kendime örnek aldığım, özverili çalışmanın ne demek olduğunu öğrendiğim değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Nazan SARPER'e,

Tez hazırlama sürecim boyunca benden samimiyetini ve ilgisini esirgemeyen, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Emine ZENGİN ve Doç. Dr. Sema AYLAN GELEN'e,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgisini, desteğini, hoşgörüsünü eksik etmeyen başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı hocam sayın Prof. Dr. Metin AYDOĞAN olmak üzere tüm hocalarım ve yandal uzmanlarıma,

Omuz omuza çalıştığım, birlikte uykusuz kaldığım, üzüldüğüm, güldüğüm ve tüm zorlukları aştığım Dr. Begüm Kavaklı, Dr. Elif Halat ve kıymetli asistan arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan, desteğini esirgemeyen kıymetli aileme, tüm zorluklara benimle birlikte göğüs geren, her an yanımda olan canım eşim ve hayatımı daha anlamlı kılan oğlum Erem'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**DR INTZI TACHSIN**

## **KISALTMALAR DİZELGESİ**

- ALL:** Akut Lenfoblastik Lösemi  
**AML:** Akut Miyeloid Lösemi  
**AMKL:** Akut megakaryositik lösemi  
**APL:** Akut Promiyelositik Lösemi  
**ATRA:** All-Trans Retinoik Asit  
**BFM:** Berlin-Frankfurt-Münster  
**BOS:** Beyin Omurilik Sıvısı  
**COG:** Children's Oncology Group  
**CD:** Cluster of Differentiation  
**DIK:** Dissemine İntravasküler Koagülasyon  
**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgüt'ü  
**EFS:**Event Free Survival  
**FAB:** French-American-British  
**FISH:**Floresan In Situ Hibridizasyon  
**GVHD:** Graft Versus Host Hastalığı  
**IT:** İntratekal  
**JMML:** Juvenil Myelomonositik Lösemi  
**KİT:** Kemik İliği Transplantasyonu  
**LP:** Lomber Ponksiyon  
**MDS:** Miyelodisplastik Sendrom  
**MPO:** Myeloperoksidaz  
**MRC:** Medical Research Council  
**MRD:** Minimal Rezidüel Hastalık  
**NSE:** Nonspesifik Esteraz  
**OS:** Overall Survival  
**PAS:** Periyodik asit-Schiff  
**PCR:** Polimeraz Zincir Reaksiyonu  
**RFS:**Relaps Free Survival  
**SB:** Sudan Black  
**SSS:** Santral Sinir Sistemi  
**TLS:** Tümör Lizis Sendromu

## TABLolar DİZELGESİ

<b>Tablo 1:</b> AML’de FAB Sınıflamasına Göre İmmunfenotipleme.....	6
<b>Tablo 2:</b> AML’de Tanımlanmış Sitogenetik Ve Moleküler Genetik Değişiklikler Ve Prognostik Özellikleri.....	6
<b>Tablo 3:</b> FAB Kriterlerine Göre AML Sınıflaması.....	8
<b>Tablo 4:</b> AML’lerin DSÖ 2008 Sınıflaması.....	10
<b>Tablo 5:</b> AML Ayırıcı Tanısında Göz Önünde Bulundurulması Gereken Hastalıklar.....	13
<b>Tablo 6:</b> AML’de Prognostik Faktörler.....	13
<b>Tablo 7:</b> Yaş Gruplarına Göre İntratekal Tedavi Dozları.....	22
<b>Tablo 8:</b> Yaş Gruplarına Göre İntratekal Tedavi Dozları.....	23
<b>Tablo 9:</b> 0,6 m <sup>2</sup> Altındaki Hastalarda İntratekal Tedavi Dozları.....	25
<b>Tablo 10:</b> Yaş Gruplarına Göre İntratekal Tedavi Dozları.....	25
<b>Tablo 11:</b> 0,6 m <sup>2</sup> Altındaki Hastalarda İntratekal Tedavi Dozları.....	26
<b>Tablo 12:</b> 0,6 m <sup>2</sup> Altındaki Hastalarda İntratekal Tedavi Dozları.....	26
<b>Tablo 13:</b> İmmunfenotipik Özellikler.....	30
<b>Tablo 14:</b> Kemoterapi Protokollerine Göre Risk Grupları.....	31
<b>Tablo 15:</b> İyi Riskli Genetiğe Sahip Hastaların Prognozu.....	31
<b>Tablo 16:</b> FAB Sınıfına Göre Nüksler.....	33
<b>Tablo 17:</b> Hastalara Allojenik Kemik İliği Transplantasyonu Yapılma Zamanı Ve Kaybedilen Hasta Sayıları.....	33
<b>Tablo 18:</b> Nakil Olan Hastaların Donörleri Ve Kaybedilen Hasta Sayısı.....	34
<b>Tablo 19:</b> Hastaların Ölüm Nedenleri.....	35
<b>Tablo 20:</b> MRC-AML 10 ve COG AML 1031 Protokolü Alan Hastalarda Ölüm Nedenle...37	
<b>Tablo 21:</b> 2012 Öncesi Ve Sonrası Tanı Alan Hastalarda Nüks Sayısı, Nakil Olma Zamanları Ve Verici Tipi.....	40
<b>Tablo 22:</b> Ülkemizde Yapılan Çalışmalar.....	46
<b>Tablo 23:</b> Yurt Dışındaki Büyük Merkezlerin Çocukluk Çağı Tedavi Sonuçları.....	55

## ŞEKİLLER DİZELGESİ

Şekil 1:MRC-AML 10 Protokolü Tedavisi Akış Şeması.....	21
Şekil 2:COG-AML 1031 Protokolü Tedavisi Akış Şeması.....	24
Şekil 3:Hastaların Başvuru Sırasındaki Şikayetleri.....	28
Şekil 4:Hastaların Başvuru Sırasındaki Fizik Muayene Bulguları.....	29
Şekil 5: Hastaların FAB Sınıflandırmasına Göre Alt Grupların Dağılımı.....	30
Şekil 6: 15.Gün Kemik İliği Yapılan Hastalarda Remisyon Değerlendirmesi.....	32
Şekil 7: 28.Gün Kemik İliği Yapılan Hastalarda Remisyon Değerlendirmesi.....	32
Şekil 8: Hasta Akış Şeması.....	36
Şekil 9: Genel SağKalım Eğrisi.....	38
Şekil 10: Risk Gruplarına Göre Genel SağKalım Eğrisi.....	38
Şekil 11: 28.Gün Kemik İliği Değerlendirmesine Göre Genel SağKalım Eğrisi.....	39
Şekil 12:2012 Öncesi Ve SonrasıTanı Alan Hastaların Genel Sağ Kalım Eğrisi.....	40
Şekil 13: Olaysız Sağ Kalım Eğrisi.....	41
Şekil 14: Risk Gruplarına Göre Olaysız Sağ Kalım Eğrisi.....	41
Şekil 15: 28.Gün Kemik İliği Değerlendirmesinin Olaysız SağKalım Eğrisi.....	42
Şekil 16: 2012 Öncesi Ve Sonrası Nakil Olan Hastalarda Olaysız SağKalım Eğrisi.....	42
Şekil 17: 2012 Öncesi Tanı Alan Hastaların Akış Şeması.....	43
Şekil 18: 2012 Ve Sonrası Tanı Alan Hastaların Akış Şeması.....	44

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Lösemiler, kemik iliğinin hematopoetik veya lenfopoetik kök hücrelerinin ya da öncü hücrelerin neoplastik transformasyonu sonucu gelişen malign hastalıklardır. Çocukluk çağı akut lösemilerin %15-20'sini akut miyeloid lösemiler oluşturur. Akut lösemiler kemik iliğinde blast oranının %20'nin üzerinde bulunması ile tanı alır. Kemik iliğinin morfolojik, immunofenotipik ve sitogenetik incelenmesi ile tanı kesinleştirilir.

Yıllar içinde kemoterapi protokollerinin yoğunlaştırılması, risk grubuna göre tedavi değişikliklerinin yapılabilmesi, kan bileşenleri transfüzyonu, enfeksiyonlara karşı profilaksilerin kullanılması ve diğer destek tedavilerin iyileştirilmesi, kemik iliği nakil olanaklarının artmasıyla birlikte sağ kalım oranları artmıştır.

Ülkemizde yayınlanmış çocukluk çağı akut myeloblastik lösemi verileri çok kısıtlıdır. Çoğu zaman tez çalışması düzeyinde kalmıştır. Bu çalışmada Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Kliniği'nde 2001-2020 yılları arasında akut miyeloblastik lösemi tanısı olarak izlenen toplam 80 hastanın bilgileri geriye yönelik incelenmiştir.

Amacımız hastaların demografik özelliklerini, klinik bulgularını, tedavi yanıtlarını, tedavi sürecindeki komplikasyonları, sağ kalım, nüks oranlarını ve nakil başarımızı ortaya koymaktır. Bu veriler ünitemizdeki tedavi başarısını ulusal ve uluslararası verilerle karşılaştırma olanağı verecek ve yeni tanı alan hastalarda sağ kalım oranlarını arttırma konusunda yol gösterici olacaktır.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Tanım**

Lösemi, normal lenfoid ve myeloid hücrelerin farklılaşma ve olgunlaşmada duraksaması, kontrolsüz çoğalması ile kemik iliği, çevre kanı ve diğer sistemlerde birikmesi sonucu oluşan malign bir neoplazidir. Hücrelerin kontrolsüz çoğalması apoptozisin azalması sonucu gelişen kemik iliği yetmezliği ile birlikte hastalarda anemi, trombositopeni ve beyaz kan hücrelerinde değişiklikler ortaya çıkmaktadır (1,2).

### **2.2. Tarihçe**

Lösemi, ilk kez 1827 yılında Velpau tarafından ateş, halsizlik ve ağrı şikâyeti olan bir hastanın otopsisinde kanın püyle dolu olduğunun fark edilmesi üzerine tanımlanmıştır. Daha sonra 1845 yılında Carigie ve Bennet ardından Virchow tarafından hastalar bildirilmiştir.1847 yılında Virchow ilk kez “leukemia” kelimesini kullanmıştır. 1870 yılında Neumann lösemi hücrelerinin kemik iliğini tuttuğunu belirtmiştir. 1881’de boyama yöntemlerini keşfeden Ehrlic, lösemi hücrelerinin morfolojik özelliklerini tanımlamıştır. “Acute leukemia” terimi ilk kez 1889 yılında Ebstain tarafından kullanılmıştır. Sonrasında boyama yöntemlerinin ve kromozomal tetkiklerin kullanıma girmesiyle birlikte hastalık patogenezi anlaşılmış ve lösemi sınıflandırılmıştır (3,4,5,6). 1897’de Emmett Holt yazdığı pediatri kitabında ilk kez malign çocuk hastalıklarından bahsetmiş, nadir görülen hastalıklar olarak nitelendirmiştir. 1940’da Dr. Harold W. Dargeon ilk “Çocuk Kanseri” kitabını yazmıştır (5). 1948 tarihinde Dr. Sidney Farbey’in folik asitin lösemi hücrelerinin çoğalmasını hızlandırdığını fark etmesi ve bir folat antagonisti olan aminopterin ile geçici remisyonlar sağlaması ile lösemide kemoterapi çağı başlamıştır. 1953’te pürin antagonistiolan “6-merkaptopurine”, 1961’de “1-asparaginase”, 1962’de “vincristine” ve ilerleyen yıllarda kortikosteroidler kullanıma girmiştir. St. Jude Hastanesi 1965’te ilk kombinasyon tedavisinin başarılı sonuçları yayınlamış olup remisyon indüksiyonu, konsolidasyon, subklinik merkezi sinir sistemi lösemisi için tedavi ve uzatılmış idame tedavilerinden oluşan dört fazlı tedavi yaklaşımı geliştirilmiştir. Kemoterapi öncesi destekleyici tedavi ile yaşam süresi 2-3 ay iken, dört fazlı tedavi yaklaşımıyla birlikte akut lösemide tedavi başarısı hızla artmıştır (7,8,9,10).

### **2.3. Epidemiyoloji**

Çocukluk çağında en sık görülen malignite akut lösemilerdir. Tüm çocukluk çağı malignitelerin %30’unu oluşturmaktadır. Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) ve Akut Miyeloid Lösemi (AML) olarak iki ana gruba ayrılır. Çocukluk çağı akut lösemilerinin %80’ini akut

lenfoblastik lösemiler, %15-20'si akut miyeloid lösemiler oluşturur (11). AML çocukluk çağında bimodal dağılım göstermektedir. Yaşamın ilk 2 yılında ve adölesan döneminde sıklığında artış görülmektedir (1). Kız ve erkeklerde eşit oranda görülür (12). Irklar arasında sarı ırk ilk sırayı alırken bunu beyaz ve siyah ırklar takip etmektedir (13).

#### **2.4. Etiyoloji**

Akut lösemi etiyojisi tam olarak bilinmemektedir. Çocukluk çağında akut miyeloid lösemilerin çoğu de novo olarak meydana gelmektedir. Etiyolojide birçok risk faktörü rol almaktadır (14,15). Shwachman-Diamond sendromu, Diamond-Blackfan anemisi, Kostmann sendromu, diskeratozis konjenita, ailesel trombosit bozukluğu (FDP/AML), konjenital amegakaryositik trombositopeni gibi kalıtsal kemik iliği yetersizliği sendromları ve Fanconi anemisi, ataksi telenjektazi, Li-Fraumeni sendromu, Bloom sendromu gibi DNA onarım mekanizması bozuklukları AML gelişimine yatkınlık oluşturan kalıtsal hastalıklardır (12,16). Nörofibromatozis tip 1'de 17. kromozomdaki nörofibrin tümör supresör genindeki mutasyon, Noonan sendromunda PTPN11 gen mutasyonunun juvenil miyelomonositik lösemi (JMML) ile ilişkili bulunmuş olup, bu hastalarda AML gelişim riski yüksektir (12,17,18). En sık yatkınlık yaratan hastalık Down sendromudur. Hastaların yaklaşık %10'unda GATA1 gen mutasyonu ile ilişkilendirilen geçici myeloproliferatif bozukluk saptanır. Down sendromlu hastalarda en sık görülen malignite akut megakaryositik lösemi (AMKL) olup, genel popülasyonun aksine kemoterapiye oldukça duyarlıdır. Kleinfelter sendromu (47, XXY) da AML dahil hematolojik maligniteler ile ilişkili bulunmuştur (19,20,21). Kazanılmış risk faktörleri arasında iyonize radyasyon, petrol ürünleri, benzen gibi organik maddeler, herbisid ve pestisidler gibi çevresel faktörler AML gelişiminde rol almaktadır (14). Alkilleyici ajanlar (siklofosamid, nitrojen mustard, ifosfamid, melfalan ve klorambusil), topoizomeraz 2 inhibitörleri (etoposid, doksorubisin) ve radyoterapi uygulanmış çocuklarda ikincil AML riski yüksektir (11,22). Aplastik anemi, miyelodisplastik sendrom, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri ve juvenil myelomonositik lösemi gibi edinsel hastalıklar da AML etiyojisinde sayılabilir. Miyelodisplastik sendromda (MDS), hastaların yaklaşık %25-30 kadarı AML'ye ilerlemektedir. TP53, RUNX1, GATA2 ve CEBPA gibi mutasyonlar MDS'ye, MDS zemininde AML gelişimine predispozan olabilir. Ailesel MDS/AML vakaları genç yaşta görülür ve aile öyküsü ile birlikte (23,24,25).

#### **2.5. Patogenezi**

AML miyeloid, eritroid, megakaryositik ve monositik hücre prekürsörlerinin gen mutasyonları ve kromozomal rearanjmanlarından kaynaklanabilen klonal transformasyonu sonucu gelişen heterojen lösemi grubudur. Miyelodisplazi zemininde ya da Dünya Sağlık

Örgüt'ü (DSÖ) sınıflamasında tanımlanan miyeloproliferatif neoplazilerin (polistemia vera, esansiyeltrombositoz, primer myelofibrozu) blastik transformasyonu sonucu gelişebilir. AML oluşumunda çoklu basamak teorisi geliştirilmiştir (26). Buna göre sitogenetik anomali ortaya çıktıktan sonra, ek bir başka moleküler anomali daha oluşmakta ve miyeloid lösemi ortaya çıkmaktadır. Patogenezinde sinyal ileti sistemini aktive eden mutasyonlar ve transkripsiyon faktörleri üzerinden transkripsiyonel ko-aktivasyon komplekslerini etkileyen mutasyonlar rol oynamaktadır. AML'de diferansiyasyonu etkilemeyen ancak proliferasyonu ve/veya hücre sağ kalımını artıran Sınıf I mutasyonlar (BCR/ABL, c-KIT, FLT3, ALM, onkojenik Ras, PTPN11, TEL/PDGFR) saptanabilir. Diferansiyasyonu ve apoptozu bozan Sınıf II genetik mutasyon ve füzyonlar da (AML/ETO ve PML/RAR $\alpha$  füzyonları, CEBPA, CBF, CBP/P300, TIF1 ve HOX mutasyonları, MLL rearanjmanları) saptanabilir. Bunların yanı sıra her iki sınıfa da dahil edilemeyen, hem çoğalma hem farklılaşma basamaklarında etkili olabilen IDH1, IDH2, WT1 mutasyonu gibi epigenetik düzenleyici mutasyonlar tanımlanmıştır (12,27).

## **2.6. Tanı ve Sınıflandırma**

Kemik iliği aspirasyonu, AML'de tanısal değerlendirmesinin rutin bir parçasıdır. Kan ve kemik iliği yaymaları morfolojik olarak May-Grünwald-Giemsa veya Wright-Giemsa boyalarıyla incelenir. Kan yaymasında en az 200 lökosit, kemik iliği yaymasında 500 çekirdekli hücre sayılması önerilir. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsi sonucu ile elde edilen örneklerden immünofenotipleme, karyotip analizi, FISH (Floresan In Situ Hibridizasyon), sitokimya ve spesifik moleküler genetik özellikler ilk tanısal testler içerisinde yer alır. Çocuk hastalarda SSS (Santral sinir sistemi) tutulumunda spesifik tedavi gerektiği için tanı sırasında lomber ponksiyon (LP) girişimi yapılması gereklidir. Beyin omurilik sıvısında (BOS)  $5 \times 10^6$  beyaz kan hücresinin saptanması santral sinir sistemi tutulumu açısından anlamlıdır (15).

## **2.7 Morfoloji**

Miyeloid, eritroid, megakaryositik ve monositik hücre prekürsörlerinin belirlenmesi amacıyla morfolojik değerlendirme yapılır. Sitokimyasal boyamada; myeloperoksidaz (MPO) ve Sudan Black (SB) ile boyanma miyeloblastik; nonspesifik esteraz (NSE) ile boyanma monoblastik; Periyodik asit-Schiff (PAS) ile boyanma ise eritroblastik kökene işaret eder. Auer çubukları; iğne şeklinde, azurofilik, MPO ve SB ile pozitif boyanan sitoplazmik inklüzyon cisimlerinden oluşur. Akut promyelositik lösemi, akut miyelomonositik lösemi ve t(8; 21) ile birlikte olan AML vakalarının çoğunda görülür ve genellikle iyi prognoz işaretidir (12,28,29).

## 2.8. İmmunfenotiplendirme

Lazer ışığı ile aydınlatılmakta olan bir bölmeden geçirilen süspansiyon halindeki hücre ya da partiküller ışığın önünden geçerken verdikleri sinyaller toplanarak analiz edilir. Oluşan sinyale göre, hücrenin büyüklük, granül yoğunluğu gibi fiziksel özellikleri belirlenir ve ortama eklenen özel antikorlar yardımı ile hücrenin immunfenotipi, DNA içeriği, enzim aktiviteleri, hücre membran potansiyeli, canlılığı gibi çeşitli özellikleri hakkında bilgi sahibi olunur. İmmunfenotiplendirme, hematolojik malignitelerin tanınmasına ve morfolojiye ek bilgiler kazandırarak tiplendirilmesine yardımcı olmaktadır. Lenfositlerin yüzeyinde bulunan Cluster of Differentiation (CD) antijenleri ile hücrelerin hangi gelişim aşamasında olduğu belirlenir. Akut miyeloid lösemilerde tespit edilen CD34, CD117, CD13, CD33, CD14, CD15, CD41, CD61 miyeloid antijenlerdir. Mieloid hücrelerden köken alan blastlar genelde HLA-DR, CD33 ve CD34 eksprese ederler. Monositik hücreler, matürasyonun her seviyesinde HLA-DR taşır. CD14 ise monositik kökenli hücrelerde sıklıkla görülür. CD33 ve CD13 nötrofil ve monosit prekürsörlerine özgüdür. Megakaryositik hücreler ve trombositler CD41, CD42 ve CD61 antijeni taşır. İmmunfenotiplendirme özellikle MLL gen rearanjmanı pozitif lösemilerde ALL ve AML ayırımında ve minimal differansiye AML (FAB M0) ile akut megakaryositik lösemilerin (FAB M7) tanısında gereklidir. Minimal differansiye lösemide sitokimya MPO ile boyanma göstermeyebilir; ancak immunfenotiplendirme miyeloid belirteçleri (MPO proenzim, CD13, CD33, CD117) çok daha yüksek bir duyarlılıkla göstermektedir. Akut megakaryoblastik lösemide megakaryoblastlar tipik olarak trombosit glikoproteinleri olan CD41, CD42 ve CD61 taşır (12,28,30,31).

**Tablo 1:** AML'de FAB Sınıflamasına Göre İmmunfenotiplendirme

	CD34	CD117	CD13	CD33	CD14	CD15	CD41	CD61
<b>M0</b>	+/-	+/-	+	+	-	+	-	-
<b>M1-2</b>	+	+/-	+	+	-	+	-	-
<b>M3</b>	+	+/-	+	+	-	+	-	-
<b>M4</b>	+	+/-	+	+	+	+	-	-
<b>M5</b>	-	+/-	+	+	+	+	-	-
<b>M6</b>	+	+/-	+	+	-	+	-	-
<b>M7</b>	+/-	+/-	+	+	-	-	+	+

## 2.9. Sitogenetik ve Moleküler İnceleme

Akut miyeloid lösemisinin tanı aşamasında yapılan genellikle en değerli prognostik faktör sitogenetik incelemedir. Klonal kromozom anormallikleri %70-85 arasında değişen oranlarda saptanabilmektedir (32). Kromozom anormallikleri; sayısal (kromozom sayı

değişiklikleri), yapısal (translokasyon, delesyon veya inversiyon) ve/veya sayısal ve yapısal beraber olabilir. Birçok kromozom bozukluğunun gerek DSÖ sınıflandırması gerekse uygulanan protokollerin risk sınıflamasında yer aldığını bilinmektedir. Tablo 2’de AML’de tanımlanmış sitogenetik ve moleküler genetik değişiklikler ve prognostik özellikleri gösterilmiştir (32,33,34).

**Tablo 2:** AML’de Tanımlanmış Sitogenetik Ve Moleküler Genetik Değişiklikler Ve Prognostik Özellikleri

	<b>İyi</b>	<b>Orta</b>	<b>Kötü</b>
<b>Genetik Bulgu</b>	inv(16) t(8;21) t(15;17) t(1;11) CEBPA çift mutasyonu NPM1 mutasyonu GATA1 mutasyonu	İyi veya kötü genetik bulgu dışındakiler	5/del(5q) 7/del(7q) inv(3) veya t(3;3) t(9;22) BCR-ABL t(6;9) DEK-NUP214 t(7;12) ETV6-HLXB9 t(4;11) MLL-MLLT2 t(6;11), t(5;11), t(10;11) kompleks karyotip (>3 kromozomal anomali) WT1 mut/FLT3-ITD

Normal karyotip içeren hastalar çocukluk çağı AML’lerinde %30 civarında bulunur ve genelde orta risk grubunda yer alırlar.

### **t(8;21) (q22;q22) (AML-1-MTG 8/ETO)**

AML’de en sık görülen translokasyonlardan birisidir. t(8;21) görülen olgulardan %90’ından fazlasında FAB M2 morfolojisi ve M2 morfolojisi saptanan tüm olguların %30-40’ında bu translokasyon görmektedir (32). Çoğunda CD19, CD13, CD34 ve CD56 pozitiftir. Ekstramedüller hastalık t(8;21)’li hastalarda sık görülür. Çocuklarda t(8;21) iyi prognostik faktör olmasına rağmen yaklaşık %50 nüks oranı bildirilmektedir (35,36,37).

### **İnversiyon 16**

İnversiyon 16 ve t(16;16) adölesan yaş grubundaki AML’lilerin %10-12’sinde görülmektedir. En sık FAB-M4Eo da görülür. FAB M2, M4 ve M5 morfolojilerinde de görülebilir. Genellikle bu hastalarda tanı beyaz küre sayısı yüksektir (38).

### **t(15;17) (q21;q12)**

Akut promiyelositik lösemi olgularının %90’ında görülür. Bu translokasyon sonunda 15q21 deki PML geni ile 17q12 üstündeki (RARA) geninin füzyonu sonucunda bir füzyon proteini oluşur. PML bir tümör baskılayıcı gendir. RARA ise normal hematopoez için gerekli bir gendir ve diferansiyasyonu kolaylaştırıcı bir faktördür. Dominant PML/RARA füzyon

proteini retinoik asit bağlayan proteinlerle heterodimer yaparak PML ve RARA'nın fonksiyonlarını inhibe eder. Bu nedenle lökomogenezde rol oynadığı düşünülmektedir. Çocukluk çağında %2-10 görülür. Farmakolojik dozlarda all-transretinoik asitle promiyelositlerde oluşan duraksama uyarılır ve maturasyon ile farklılaşma sağlanır. Bu ilacın kemoterapi ile kullanılması sayesinde kür şansı %75-90'lara kadar yükselmiştir (39).

### **NPM1 mutasyonu**

5. kromozomun q35 bölgesinde yer alan bir genidir. Genomik stabilitenin sağlanmasında önemlidir. NPM hücre döngüsünde proliferasyon ve apoptozu düzenleyerek rol oynar. Tümör baskılayıcı genlerden p53 ve alternate reading frame (ARF) protein üzerinden apoptozu düzenler. 5.kromozom üzerindeki mutasyonlar miyelodisplazi ve sonrasında AML gelişimi ile sonuçlanabilir (40,41).

### **11q23 Anormallikleri**

En çok M4 ve M5'te rastlanmaktadır. Bebeklik lösemilerinde %50-60 oranında görülür. Ayrıca "mix lineage" lösemilerde de sık rastlanmaktadır. 11q23 rearranjanları tedaviye cevabı olumsuz olarak etkiler. 11q23 anomalileri orta risk veya çoğunlukla kötü risk grubu olarak kabul edilmektedir (42).

### **2.10. Sınıflandırma**

1976 yılında French-American-British (FAB) grubu lösemik hücrelerin morfolojik ve sitokimyasal özelliklerine göre bir sınıflama ortaya koymuşlardır. Akut myeloid lösemileri M0,M1,M2,M3,M4,M4Eo,M5,M5a,M6,M7 gibi alt gruplara ayıran FAB sınıflaması yaklaşık 30 yıl boyunca AML sınıflandırmasında kullanılmıştır (30).Sitogenetik ve moleküler genetik anomalilerin AML prognozundaki öneminin fark edilmesi üzerine mevcut FAB sınıflamasının yeterli olmadığı ve yeni bir sınıflandırma ihtiyacı olduğu anlaşılmıştır. 1985'te yeniden gözden geçirilmesiyle AML, M0'dan M7'ye kadar 8 ana gruba ayrılmıştır. FAB kriterlerine göre AML sınıflaması Tablo 3'te gösterilmiştir.

**Tablo 3:** FAB Kriterlerine Göre AML Sınıflaması

AML M0	Minimal Farklılaşma Gösteren
AML M1	Olgunlaşma Göstermeyen
AML M2	Olgunlaşma Gösteren
AML M3	Akut Promiyelositik Lösemi
AML M4	Akut Miyelomonositik Lösemi
AML M5a	Akut Monoblastik Lösemi
AML M5b	Akut Monositik Lösemi
AML M6	Akut Eritrolösemi
AML M7	Akut Megakaryositik Lösemi

**AML M0:** Minimal düzeyde farklılaşmış akut miyeloid lösemi çocuklarda nadir görülen bir AML alt tipidir. Morfolojik olarak L2 lenfoblastlardan ayırt edilemez. Blastlarda azurofilik granüller yoktur. Peroksidaz ve sudan black negatiftir. En az iki miyeloid yüzey belirteci (CD 13 ve 33) pozitif iken lenfoid yüzey belirteçler negatiftir (43,44).

**AML M1:** Farklılaşmamış miyeloblastik lösemi, blastlar çok az granülositik farklılaşma gösterirken bir miktar miyeloperoksidaz aktivitesi gösterirler. Bazı blastlarda çekirdekçik belirgin ve granül bulunmazken, bir ile altı azurofilik granül vardır ve çekirdek/sitoplazma oranı düşüktür (43,44,45).

**AML M2:** Farklılaşmış miyeloblastik lösemi, morfolojik olarak L2 ile karışabilir. Miyeloid maturasyon bulguları mevcuttur. Azurofilik granüller, auer cisimleri ve belirginleşmiş çekirdekçik dikkati çeker. MPO, Sudan Black, klorasetat esteraz ile boyanma gösterirler. Çoğu zaman t(8;21) birliktedir. AML olgularının yaklaşık %25-30'unu oluşturur (43,44).

**AML M3:** Akut promiyelositik lösemi (APL), normal promiyelositlere benzeyen hücreler ön plandadır. Sitoplazmasında çok sayıda kaba atipik azurofil granüller, böbrek şeklinde nükleus ve sık olarak dallanma ve birbirine yapışma gösteren auer cisimleri içerirler. Sudan Black (+), peroksidaz şiddetli pozitifdir. Çocukluk çağında APL insidansı%8,8 olarak bulunmuştur. Akut promyelositik lösemi, 15 ve 17 kromozomları arasında karşılıklı translokasyon varlığı ile karakterizedir. Koagülopati, klinik kanama veya trombotik komplikasyon belirtileri ve all-trans retinoik aside (ATRA) iyi yanıt vermesi APL'nin ayırt edici özellikleridir (46,47).

**AML M4:** Miyelomonositik lösemi, monositik hücreler miyeloblastlar ile birlikte bulunur. Noneritroid seri elemanları sayıldığında, %20-80 oranında monositik konfigürasyonla birlikte %20'yi aşan miyeloblast vardır. SB boyası ve peroksidaz ile boyanabilirler. AML-M4, başlangıçta yüksek beyaz kan hücre sayısı ve ekstremiteler hastalık ile ilişkilidir. 5 yıllık yaşam olasılığı %60-70 olmaktadır. AML-M4, çocuklarda diğer FAB alt gruplarına göre daha iyi sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (43,44,48).

**AML M5:** Monositik lösemi, lösemik hücreler monoblast karakterindedir. Hücreler büyüktür. Sitoplazmada ince granüller vardır. Auer cisimleri nadir, çekirdek sıklıkla kıvrımlıdır ve 1-4 adet büyük nükleolus içerir. Nonspesifik esteraz (+), Sudan Black (-)'dir. M4 ile karışabilir. Splenomegali ve lenfadenopati ile birlikte ya da yorgunluk, solukluk, anormal kanama ve enfeksiyonlarla kendini göstermektedir. Nadir cilt, mukoza ve diş eti gibi dokulardaki blastik hücrelerinin infiltrasyonu ortaya çıkabilmektedir (43,44,49).

**FAB M5a:** Akut monoblastik lösemi      **FAB M5b:** Akut monositik lösemi

**AML M6:** Akut eritrolösemi, başlangıçta kemik iliği ve çevresel kanda bol miktarda atipik, megaloblastik görünümde eritroblastlar bulunur. Daha sonra miyeloblastlar ortaya çıkar ve gittikçe artarak kemik iliğine hakim olurlar. Bu evrede görünüm miyeloblastik lösemide ayırt edilemez. Eritroblastlar genellikle PAS boyası ile çok iyi boyanır. Eritrolösemi tanısı kemik iliğindeki hücrelerin %50'den fazlasının eritroblast ve %30'dan fazlasının miyeloblast olması ile konur (50).

**AML M7:** Megakaryoblastik lösemi, kemik iliğinde polimorfik megakaryoblastlar hakimdir. Genellikle miyeloperoksidaz ve sudan black negatiftir. PAS (+) olabilir. M7'de tanı için yüzey belirteçlerinden trombosit glikoprotein Ib, IIb/IIIa, IIIa ve von Willebrand faktör antijenleri saptanabilir. Çevre kanında blast sayısı azdır ve organ infiltrasyonu nadirdir. Sıklıkla miyelofibroz ile birlikte ve çoğu kez ponksiyonla ilik alınamayabilir (51).

Dünya Sağlık Örgütü 2001'de bir sınıflama yapmış; 2008 yılında ise tekrar gözden geçirmiştir (46,47). Morfoloji, immünofenotip, sitogenetik ve moleküler özellikler birlikte göz önüne alınmıştır. Kesin tanıda kemik iliği aspirasyonu ve gerekirse kemik iliği biyopsisi uygulanır. Kemik iliğinde blastların sayısı %20'nin üzerinde ise AML tanısı konur. Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırmasına göre AML; tekrarlayan sitogenetik translokasyonlu AML'ler, çoklu displazi gösteren AML'ler, ilaca bağlı AML ve miyelodisplastik sendromlar ve bu 3

gruba sokulamayanlar olarak 4 alt grupta toplanır (52,53). Tablo 4’te AML’lerin DSÖ 2008 sınıflaması görülmektedir.

**Tablo 4:** AML’lerin DSÖ 2008 Sınıflaması

<b>Tekrarlayan Sitogenetik Translokasyonlu AML</b>
<input type="checkbox"/> t(8;21)(q22;q22), (AML 1/ETO) ile AML <input type="checkbox"/> inv(16)(p13q22) veya t(16;16)(p13;q22), (CBFβ/MYH11) ile AML <input type="checkbox"/> Akut promiyelositer lösemi (t(15;17)(q22;q22), (PML/RARα) ile AML <input type="checkbox"/> 11q23 (MLL) anomalisi ile AML
<b>Çoklu Dizi Displazisi Gösteren AML</b>
<input type="checkbox"/> Öncesinde MDS olan AML <input type="checkbox"/> Öncesinde MDS olmayan AML
<b>İlaça Bağlı AML ve Myelodisplastik Sendromlar</b>
<input type="checkbox"/> Alkilleyici ajanlarla ilişkili <input type="checkbox"/> Topoizomeraz II inhibitör ile ilişkili
<b>Tanımlanan Gruplara Girmeyen AML</b>
<input type="checkbox"/> Başka türlü kategorize edilemeyen AML <input type="checkbox"/> Minimal farklılaşma gösteren AML <input type="checkbox"/> Olgunlaşma göstermeyen AML <input type="checkbox"/> Olgunlaşma gösteren AML <input type="checkbox"/> Akut miyelomonositik lösemi <input type="checkbox"/> Akut monositik lösemi <input type="checkbox"/> Akut eritroid lösemi <input type="checkbox"/> Akut megakaryositik lösemi <input type="checkbox"/> Akut bazofilik lösemi <input type="checkbox"/> Myelofibrozla giden akut panmiyeloz

## 2.11. Klinik Bulgular

Akut miyeloid lösemnin başlangıç bulguları kısa sürelidir ve farklılıklar gösterebilir. Hastalar halsizlik, ateş, solukluk, iştahsızlık ve kemik ağrısı yakınmaları ile başvururlar. Hastalık ilerledikçe kemik iliği yetmezlik bulguları ve kemik ağrıları belirgin hale gelir. Kemik iliğinin lösemik hücrelerle infiltrasyonu sonucu laboratuvarında anemi, trombositopeni ve nötropeni görülür. Anemiye bağlı solukluk, halsizlik, yorgunluk, çarpıntı ve efor dispnesi, trombositopeniye bağlı peteşi, purpura, mukoza kanamaları, menoraji ve intrakranial kanamalar olabilir. Trombositopeniye bağlı bu komplikasyonlar özellikle AML M3, M4 ve M5 ile birlikte. AML M3 tipinde yaygın damar içi pıhtılaşma (DİK) görülmekte ve hastalarının yaklaşık %10’u kanama komplikasyonları nedeniyle kaybedilmektedir (54,55).

Mutlak nötrofil sayısı < 1.000/mm<sup>3</sup> olduğunda ateş ve bakteriyemi sıklığı yüksektir. Nötropeni nedeniyle oral kavitede ülserasyona neden olabilmektedir. Bakteriyel, viral, fungal ve protozoal enfeksiyonlar görülebilir. AML M5'te monositler daha büyük olduğundan lökosit sayısı > 100.000/ mm<sup>3</sup> olduğunda lökostat riski vardır. Lökostat varsa, santral sinir sistemi veya akciğerde kanamalar meydana gelebilir. Blastlar beyin, akciğer ve organların küçük damarlarında birikerek enfarkt ve kanamalara yol açabilir. Lenfadenopati, hepatosplenomegali, deri, gingiva, orbita, testis, santral sinir sistemi tutulumları ekstramedüller lösemik infiltrasyona bağlı olarak ortaya çıkar (56).

Miyeloid sarkomlar (granulositik sarkom, kloroma, ekstramedüller miyeloid tümör) özellikle AML M2 alt tipinde görülmektedir. Miyeloid sarkomlar çocuklarda en sık ciltte, ikinci sıklıkta ise orbitada yerleşim gösterir (57). Mediastendeki lenf bezlerinin havayollarına basısı nedeniyle solunum sıkıntısı ve vena cava superior sendromu görülebilir. AML'nin cilt tutulumuna "leukemia cutis" ya da hafif mor görünümünden dolayı "blueberry muffin" lezyonları adı verilir. Sıklıkla AML M5 tipinde görülür. Diş eti hipertrofisi en sık M4 ve M5 alt tiplerinde görülür. Testis tutulumu nadir görülür. Genellikle testisin ağrısız büyümesi ile ortaya çıkar (58).

Tanı sırasında santral sinir sistemi tutulumu %5'den daha az olguda görülür. SSS tutulumunun tanısı beyin-omurilik sıvısının mikroskopik incelemesi ile yapılır. Kafa içi basınç artışı olan hastalarda; kusma, baş ağrısı, papil ödem oluşurken, parankim tutulumuna bağlı olarak fokal nörolojik bulgular, hemiparezi ve konvulsiyonlar gelişebilir. SSS tutulumu süt çocuklarında, AML M4 ve M5'li ve hiperlökositozlu olgularda sıktır (54).

Lökosit metabolizmasının artması nedeniyle renal tübüler fonksiyon kaybına bağlı hiperürisemi, hiperkalemi, hiperfosfatemi ve hipokalsemiyle seyreden tümör lizis sendromu ortaya çıkabilir. Hematüri, hipoalbuminemi, hipertansiyon ve böbrek yetmezliği görülebilir. AML M4/M5 ile ilişkilidir (56).

Kemik ağrısı hastaların %25'inde ilk semptomlardan biridir. Periosteumun doğrudan lösemik infiltrasyonu, kemik enfarktüsü veya lösemik hücreler tarafından ilik boşluğunun genişlemesinden kaynaklanabilir. Kemik ve eklem ağrıları, sinovit ve eklem şişliği sıklıkla akut eklem romatizması ya da juvenil romatoid artrit ile karışır (56).

## **2.12. Laboratuvar**

### **Tam kan sayımı:**

AML'de normal hematopoetik hücrelerin azalması ve kaybına bağlı olarak gelişen normositik bir anemi, retikülositopeni, trombositopeni, düşük veya yüksek bir lökosit sayısı olabilir.

### **Biyokimya:**

Ürik asit ve LDH düzeyleri artmış proliferasyon ve yıkım nedeniyle yüksektir. Tümör lizise bağlı hiperpotasemi, hipokalsemi, hiperfosfatemi ve laktik asidoz saptanabilir.

### **Koagülasyon:**

Özellikle promiyelositik lösemide DİK tanısı için koagülasyon testleri yapılmalıdır.

### **Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi:**

Kemik iliğinde %20 ve üzerinde miyeloblast olması ile tanı konur. Bu nedenle kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapılması gereklidir. Periferik kanda blast görülemeyebileceğinden ve morfolojisi kemik iliğindekiyle farklı olabileceğinden tanı için kemik iliği örnekleme altın standarttır.

### **Görüntüleme:**

Akciğer grafisi mediastinal kitle şüphesi olanlarda çekilmelidir. Karın ağrısı, distansiyonu olanlarda batın grafisi ve ultrasonografisi ile değerlendirilmelidir. Kemik tutulumunu düşündürebilecek durumlarda ekstremiteler grafileri çekilmelidir. Nörolojik bulgusu olanlarda kanama ve tutulumu dışlamak için BT veya MR görüntülemesi gerekir. Kemoterapi toksisite izleminde ekokardiografi gereklidir.

### **Lomber ponksiyon:**

SSS tutulumunun incelenmesi için yapılması gereklidir. BOS örneğinde  $5 \times 10^6$  beyaz kan hücresi varlığı tutulum olarak kabul edilir. BOS'da hücre sayılması yanı sıra sitosantrifuj sonrası direkt ve/veya boyama ile mikroskopik inceleme ve BOS'da protein ve laktat dehidrogenaz düzeyleri de bize hücre varlığı açısından fikir verebilir.

## **2.13. Ayırıcı Tanı**

Ayırıcı tanıda enfeksiyöz nedenler, hematolojik, metabolik, romatolojik hastalıklar ve onkolojik maligniteler gibi birçok hastalıktan ayrılması gerekir. AML ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulması gereken hastalıklar aşağıdaki Tablo 5'te verilmiştir (12).

**Tablo 5:** AML Ayırıcı Tanısında Göz Önünde Bulundurulması Gereken Hastalıklar

-Viral Pansitopeni -İlaça bağlı pansitopeni -SLE -Viral infeksiyonlar (EBV, CMV, HIV, Parvovirus B19 vb.) -ALL -Gaucher hastalığı -Histiositoz (HLH, MAS) -Juvenil romatoid artrit -Aplastik anemi -Edinsel nötropeni -Megaloblastik anemi -Otoimmün sitopeni -Lökomoid reaksiyon	-Down sendromlusüt çocuklarının geçici miyeloproliferatif sendromu -Metastatik nöroblastom -Rabdomiyosarkom -Retinoblastom -Non-Hodgkin lenfoma -Lenfoproliferatif hastalıklar -Miyelodisplastik sendrom -Miyeloproliferatif sendrom -Myelofibroz -Juvenil miyelomonositik lösemi -Kronik miyeloid lösemi
---	---

#### 2.14. Prognostik Faktörler

Akut miyeloid lösemi tanılı hastalarda prognostik faktörlerin belirlenmesi önem taşımaktadır. Bu faktörlere göre risk grupları belirlenerek uygun tedavi yaklaşımları seçilir. Düşük risk grubundakiler daha az yoğun kemoterapi ile tedavi edilirken, yüksek risk grubundakiler ise daha yoğun kemoterapi ile tedavi edilir. Tablo 6’da AML’deki prognostik faktörler verilmiştir (12,59).

**Tablo 6:**AML’de Prognostik Faktörler

İyi Prognostik Faktörler	Kötü Prognostik Faktörler
<4 yaş	>10 yaş
Negatif ölçülebilir rezidüel hastalık	Pozitif ölçülebilir rezidüel hastalık
t(15;17)	Monozomi 5, monozomi 7
t(8;21)	del(5q)
inv(16)	inv (3)
t(1;11)	t(6;9), t(7;12)
Trizomi 21	t(4;11), t(6;11)
CEBPA gen mutasyonu	t(5;11), t(10;11)
NPM1 gen mutasyonu	FLT3-ITD mutasyonu

#### 2.15.Tedavi

Akut miyeloid lösemide yoğun indüksiyon, konsolidasyon tedavileri ile tam remisyon %80-90 oranında sağlanır ve %60 oranında genel sağ kalım elde edilebilmektedir. 1970’lerde

kullanıma giren sitarabin ve antrasiklinler AML tedavisinin temelini oluşturur. Etoposide, amsacrine, dexamethasone, 6-thioguanine, siklofosfamid, mitoxantrone AML tedavisinde kullanılan diğer ilaçlardır. Farklı merkezlerde farklı kemoterapi protokolleri benimsenmiş olup tedavide en sık kullanılan ilaçlar antrasiklin, sitarabin, etoposid ve 6-thioguanindir.

AML tedavisi dört aşamadan oluşmaktadır. Bu aşamalar indüksiyon, konsolidasyon, SSS hastalığı profilaksi ve postindüksiyon tedavisinden oluşur. Remisyon sağlandıktan sonra postindüksiyon tedavileri şarttır, yapılmazsa % 90 hastada nüks olur. Risk grubuna göre ve uygun verici varlığında kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapılabilir (13).

İndüksiyon tedavisinde amaç kemik iliğinde blast oranını %5'in altına indirebilmektir. İndüksiyon yanıtı prognoz için önemlidir. Tipik olarak yüksek doz sitarabin ile kombine bir antrasiklin içeren, çeşitli kemoterapi rejimlerinden oluşur. İndüksiyon tedavisinde blok aralarının protokollere uygun olmasının ya da kemik iliğinin aplaziden çıkmasını beklemeden yeni bloğun verilmesinin tedavi başarısında önemli olduğu gösterilmiştir. İki blok arasının 10-14 gün olması gerektiği bildirilmiştir. Yüksek risk grubunda olan hastaların tam uyumlu kardeş donörü varsa remisyon sonrası allojenik kemik iliği nakli önerilmekte olup nakil olma imkanı olmayan hastalarda ise kemoterapi blokları ile tedaviye devam etmesi gerekmektedir (60).

Akut Pomyelositik Lösemi indüksiyon tedavisinde antrasiklin ve sitarabin ile birlikte all-trans-retinoik asit kullanılmaktadır. APL'de ATRA ardından antrasiklin kemoterapisi ile sadece kemoterapi alan hastalar karşılaştırıldığında ATRA ile tedavi alan hastalarda nüks oranını azaldığı ve sağ kalım oranını arttırdığı görülmüş (47,61).

SSS profilaksisinde intratekal tedavide metotreksat ya da üçlü tedavi (metotreksat, sitarabin, hidrokortizon) uygulanmaktadır. 2022 yılında yapılan son derlemede tüm protokoller kronolojik olarak değerlendirilmiş ve kraniyal ışınlamanın standart tedaviden çıkarıldığı ve artık sadece SSS tutulumu olan çocuklar için önerildiği belirtilmiştir, birçok protokol tedavi için de yalnızca intratekal (İT) tedavi uygulamaktadır (62,63). AML BFM (Berlin, Frankfurt, Münster) grubu halen idame tedavisini önermektedir. Yurt dışında yapılan iki çalışma idame kemoterapisini değerlendirmiş, nüks oranında düşüş olmadığını ve idame tedavisi almasına rağmen nüks gelişen hastalarda idame almayıp nüks gelişenlere göre sağ kalımın daha düşük olduğunu göstermiştir (64,65).

## **2.16 Kemik İliği Transplantasyonu**

Kemoterapi rejimlerinin, kemik iliği transplantasyonun gelişmesi ve daha iyi destekleyici bakımların verilmesiyle birlikte son yıllarda sağ kalımın arttığı görülmektedir.

Akut miyeloid lösemnin tedavisinde en başarılı yöntem kemik iliği transplantasyonudur. Yüksek riskli hastalarda ilk remisyonda tam uyumlu kardeş veya akrabadan nakil yapılması uygundur. Uygun verici bulunamadığı durumunda tedavi kemoterapi ile sürdürülmeye devam edilir. Relaps ve refrakter hastalık olması veya tedaviye ikincil AML gelişen olgularda ancak remisyon elde edildikten sonra akraba dışıvericiden nakil yapılması önerilmektedir (66,67).

### **2.17.Destek Tedavisi ve Komplikasyonlar**

Yoğun kemoterapi ve bununla ilişkili riskler destek tedaviyi önemli kılmaktadır. Hastaların hemoglobin değeri <8 g/dl ise eritrosit süspansiyonu, trombosit sayısı <20 000 ise trombosit süspansiyonu verilmelidir. Kanaması olan olgularda trombosit değeri yüksek olsa bile trombosit süspansiyonu verilmelidir. Tüm kan ürünleri filtrelenmeli ve graft versus host hastalığı (GVHD) riski nedeniyle ışınlanmalıdır (13). G-CSF hayatı tehdit eden enfeksiyonlarda nötropeni döneminde ve uzun süreli aplazilerde kullanılabilir. Dissemine intravasküler koagülasyon tablosunda koagülopatiyi düzeltmek için taze donmuş plazma verilmeli ve gerekirse plazmaferez uygulanmalıdır (60).

Hastalara nötropenik diyet verilmeli, konstipasyondan kaçınılmalı ve anal bakım yapılmalıdır. Diş ve ağız bakımı önemli olup, diş hekiminden destek alınmalıdır.

Tümör lizis sendromu (TLS), fazla miktarda tümör hücresinin yıkımı sonucu hücre içindeki maddelerin toksik miktarda kana geçmesi ile oluşan ciddi ve bazen hayatı tehdit eden bir metabolik bozukluktur. Hiperlökositoz, masif organomegali ve yüksek serum LDH değerleri tümör lizis sendromu riskini artırmaktadır. Hiperlökositoz ve lökostaz durumunda lökoferez veya parsiyal kan değişimi ile tedavi uygulanmalıdır. İndüksiyon döneminde, blastlar ortadan kalkıp, hiperürisemi tablosu düzelene kadar allopürinol tedavisi verilmelidir. Hiperlökositoz durumunda ürik asit düzeyini kontrol altına almak için rasburikaz kullanılabilir (28). Yüksek doz sitarabin nedeniyle nöbet, serebellit ve posterior reversible ensefalopatisendromu (PRES) gelişebilir (68).

Akut miyeloid lösemi tanılı hastalarda yapılan çalışmalarda şiddetli bakteriyel sepsis riskinin %70 ve fungal enfeksiyon riskinin %20 olduğu gösterilmiştir. Febril nötropeni döneminde hızla geniş spektrumlu antibiyotikler ve gerekirse antifungal tedavi başlanmalıdır. Pneumocytis carinii enfeksiyonunu önlemek için tüm hastalara trimetoprim-sülfometoksazol profilaksisi başlanmalıdır. Antifungal profilaksi, AML tedavi sürecinde rutin önerilmektedir (28).

Akut myeloid lösemi tedavisinde yıllar sağ kalım süresinin artmasıyla beraber geç dönemde komplikasyonların ortaya çıktığı görüldü. Kemoterapi, steroid tedavisi,

enfeksiyonlar ve kötü beslenme gibi nedenler büyüme üzerine olumsuz etki yapmaktadır. Baş ve boyun bölgesine uygulanan radyoterapi nedeniyle primer hipotiroidizm, tedavide kullanılan kortikosteroidlerin etkisiyle obezite görülebilir. Testislerde lösemik tutulum olması ve uygulanan radyoterapi sonucunda leydig hücre disfonksiyonu gelişir ve infertilite görülebilir. Yüksek doz steroid tedavisi, metotreksat, siklofosamid, radyoterapi kemiklerde demineralizasyoneden olur. Bunun sonucunda osteopeni ve avasküler nekroz meydana gelebilir. Antrasiklinlerde doza bağımlı kardiyotoksisite riski vardır. Kısa dönemde taşikardi ve atriyo-ventriküler bloklar görülebilirken, uzun dönemde siklofosamid ve radyoterapi ile kardiyomiyopati riski vardır (12,69).

### **2.18. İkincil AML**

İkincil AML, kanser tedavisinden sonra en sık görülen ikincil malign hastalıktır. Genelde prognozları kötü olmakla birlikte, ilk başta tedaviye yanıt oranları düşüktür. Tedavide sitostatik ajanların kümülatif dozlarını ve kemik iliğinin yetersiz rejenerasyon kapasitesini göz önünde bulundurmak gerekir. İki indüksiyon tedavisinden sonra remisyona giren hastalarda kemik iliği transplantasyonu yapılması gerekir. Bu nedenle daha önceki tedavileriyle birlikte antrasiklin dozu belli bir sınıra gelmiş ikincil AML'li hastalarda tam remisyon veya kısmi remisyon elde edildiyse indüksiyon tedavisi ardından kemik iliği transplantasyonu yapılmalıdır (60,70).

### **2.19. Down Sendromu**

Down sendromlu çocuklarda akut lösemi insidansı Down sendromu olmayan çocuklara göre 20 kat artmıştır. Dört yaşın altındaki Down sendromlu çocuklarda daha çok AML-M7 görülmektedir. Down sendromlu hastalarda kemik iliği transplantasyonu olmadan tedavi protokollerindeki dozlar düşürülerek sağ kalım oranlarında artış sağlanmıştır. Remisyon oranları yaklaşık %90 iken, olaysız sağ kalım yaklaşık %70-80'dir. Bu durum hastalarda görülen GATA1 mutasyonun sitarabine duyarlılığının artması ile açıklanabilir. Down sendromlu hastalarda nüks görüldüğünde ise prognozu oldukça zayıftır. Down sendromlu hastalarda enfeksiyon, ağır mukozit ve kardiyak toksisite nedeniyle mortalite oranı yüksek olduğundan, tedaviye devam etmeden önce hematopoezin iyi rejenere olduğuna dikkat edilmelidir. Bu nedenlerden dolayı sitostatik tedavide doz azaltılmaları yapılmaktadır (60,71).

### **2.20. Minimal Rezidüel Hastalık**

Lösemiye ait klinik bulgu olmadığı halde tedaviden kaçan ve nükslere neden olan hücrelerin varlığı minimal rezidüel hastalık (MRD) olarak tanımlanır. Tedavi sırasında rezidüel lösemi olup olmadığı kemik iliği yaymalarının morfolojik incelenmesi gibi geleneksel yöntemlerle anlaşılabilir. Son yıllarda morfolojik analiz ile remisyonda kabul

edilen pek çok hastanın ileri yöntemlerle MRD'ye sahip olduğu, MRD düzeyi ile tedaviye cevap arasında kuvvetli korelasyon olduğu gösterilmiştir. Yüksek riskli ve düşük riskli hastaların belirlenmesi ve tedavi yoğunluğunun ayarlanabilmesi için MRD tayini tavsiye edilmektedir. AML'nin heterojenitesi nedeniyle simdiye dek genel olarak kullanılabilen sınır değerler tanımlanamamıştır. Prensipte olarak MRD tanısı için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve çoklu parametrelili immünofenotipleme kullanımı uygundur. PCR  $10^{-4}$ 'de  $10^{-6}$ 'ya kadar olunduyarlılığı ile daha duyarlıdır; ancak AML'li çocukların sadece %30-40'ında MRD tanısında kullanılabilen füzyon genleri ile gösterilebilen lösemiye özgü gen rearanjmanları saptanmaktadır (60).



### **3.GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Hastalar**

Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2001 ve Aralık 2020 yılları arasında yeni tanı akut miyeloblastik lösemi tanısı alan ve merkezimizde takip edilen 0-18 yaş arasında olup tedavisini merkezimizde tamamlayan tüm hastalar çalışmaya alındı. Tüm hastaların en az 2 yıllık takip süresinin değerlendirilmesi hedeflendi. Hasta bilgilerine hastanenin bilgi kayıt sistemindeki dijital kayıtlar (Nucleus uygulaması), hematoloji arşivindeki hasta dosyaları, periferik yayma ve kemik iliği aspirasyonu kayıt defterinin geriye dönük incelenmesiyle ulaşıldı. Yakın tarihte kontrole gelmeyen hastalara telefon ile ulaşılarak son durumları ile ilgili bilgiler alındı.

Çalışma Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Yatış esnasında tüm hastaların yasal vasilerine tedavi içeriği anlatılmış ve kişisel bilgilerin bilimsel çalışmalarda kullanılmasına ilişkin onam alınmıştır.

Akut miyeloid lösemi olgularının dosyaları ve epikrizleri geriye yönelik incelendi. Başvuru anındaki şikayetleri ve fizik muayene bulgusu, rutin hematolojik ve biyokimyasal ölçümler, periferik yayma, ekstramedüller tutulum, kemik iliği aspirasyonu, akım sitometri, sitogenetik özellikler, aldığı kemoterapi protokolü, risk grubu, 15. ve 28. gün kemik iliği özelliği, tedaviye yanıtı, nüks durumu, ölüm nedeni, olaysız sağ kalım ve genel sağ kalım açısından incelendi. Kliniğimizde 2001-2018 yılları arasında uygulanan tedavi protokolü MRC (Medical Research Council) AML10 iken, 2018 sonrası COG (Children's Oncology Group) AML 1031 protokolüne geçiş yapıldı.

Hastalar çocuk hematoloji onkoloji servisinde hepa filtresiz iki kişilik tuvaletli odalarda takip edilmişti. Günde iki kez hematoloji uzmanı ve görevli araştırma görevlisi tarafından vizit yapılmıştı. Kemik iliği nakilleri için hastalar 2015 yılına kadar dış merkezlere yönlendirilirken, 2015'ten sonra üniversitemizde açılan nakil merkezinde aile içi vericilerden nakiller gerçekleştirildi. 2011 yılına kadar ülkemiz koşullarında hastalarımıza akraba dışı vericiden nakil yapmak genellikle mümkün olmadı.

#### **3.2 Tanı**

Periferik yayma ve kemik iliği aspirasyonun morfolojik değerlendirilmesi sonrası standart FAB kriterleri kullanılarak AML tanısı kondu. Yayımlar May-Grunwald, Giemsa boyaları ile boyanmıştı. Akım sitometri ile immunofenotiplendirme yapıldı. Sitogenetik

inceleme yapıldı. FISH ve PCR ile translokasyon t(8;21), t(15;17), t(9;22) ve inv(16) arandı. Fizik muayene ve akciğer grafisi ile ekstremiteler tutulum açısından (orbita, gingiva, sert damak, testis, yumuşak doku yerleşimli 1 cm'in üzerindeki kitleler ve cilt tutulumu) değerlendirildi. Travmatik olmayan beyin omurilik sıvısında  $>5$  lenfoblast/mm<sup>3</sup> olması, intrakraniyal lösemik infiltrasyon saptanması veya yeni ortaya çıkan nörolojik bulguların eşlik etmesi durumunda santral sinir sistem tutulumu kabul edildi. Beyin omurilik sıvısı tanı sırasında sayma kamarası ile hematologlar ve sitosantrifüj yapılarak patoloğ tarafından incelendi. Tanı ve tedavi sırasında alınan tüm BOS örnekleri sorumlu hematoloğ tarafından sayma kamarasında incelendi.

### 3.3 Risk Grupları

Tedavi yoğunluğunu belirlemede kullanılan risk grupları genetik sonuçlara ve 1. kür sonrası kemik iliğindeki blast oranına göre belirlendi.

-İyi risk: İndüksiyon I (ADE) sonrası kemik iliğindeki blast sayısından ya da diğerkaryotipik değişikliklerden bağımsız iyi karyotipik anormalliği [t(8;21), t(15;17), inv(16)] olan hastalar

-Standart risk: İyi ya da kötü risk grubuna girmeyen ve İndüksiyon I sonrası kemik iliğindeki blast oranı  $<20\%$  olan hastalar

-Kötü risk: İndüksiyon I sonrası kemik iliğindeki blast oranı  $>20\%$  olan ve iyi karyotipik anormalliği olmayan hastalar

### 3.4. Tanımlamalar

Kemik iliğinde  $>20\%$  ve üzeri blast varlığı AML olarak tanımlandı.

**Tam Remisyon:** Kemik iliği normal hematopoetik hücreleri yeniden üretir ve blast oranı  $5\%$ 'in altındadır. Mutlak nötrofik sayısı  $>1000/mm^3$ , Trombosit  $>100.000/mm^3$ , sürekli eritrosit transfüzyonu ihtiyacı yoktur.

**Kısmi Remisyon:** Kemik iliği normal hematopoetik hücreleri yeniden üretir ve blast oranı  $5-20\%$  arasındadır.

**Dirençli Hastalık:** Kemik iliğinde blast oranı  $20\%$ 'den fazladır.

**İndüksiyon ölümü:** Tedavi yanıtının ilk değerlendirilmesinden önce, tedavi başlangıcından itibaren ilk 42 günde ölüm.

**Olaysız sağ kalım-event free survival (EFS):** Tanıdan itibaren son takip gününe veya ilk olay gününe kadar geçen süredir. Relaps, herhangi bir nedenle ölüm, tedavi terki olay (event) olarak kabul edildi.

**Genel sağ kalım- overall survival (OS):** Tedavi başlangıcından ölüm tarihine veya son takip gününe kadar geçen süredir.

**Relaps free survival (RFS):** Tanıdan relaps tarihine kadar geçen süredir.

Tedavinin 15. ve 28.günde yapılan kemik iliği aspirasyon incelemesinde rejenere hematopoez ile %5'in altında blast varlığı M1, tam olmayan rejenerasyon ile %5-25 arası blast varlığı M2, %25 ve üzeri blast varlığı M3 kemik iliği olarak değerlendirildi.

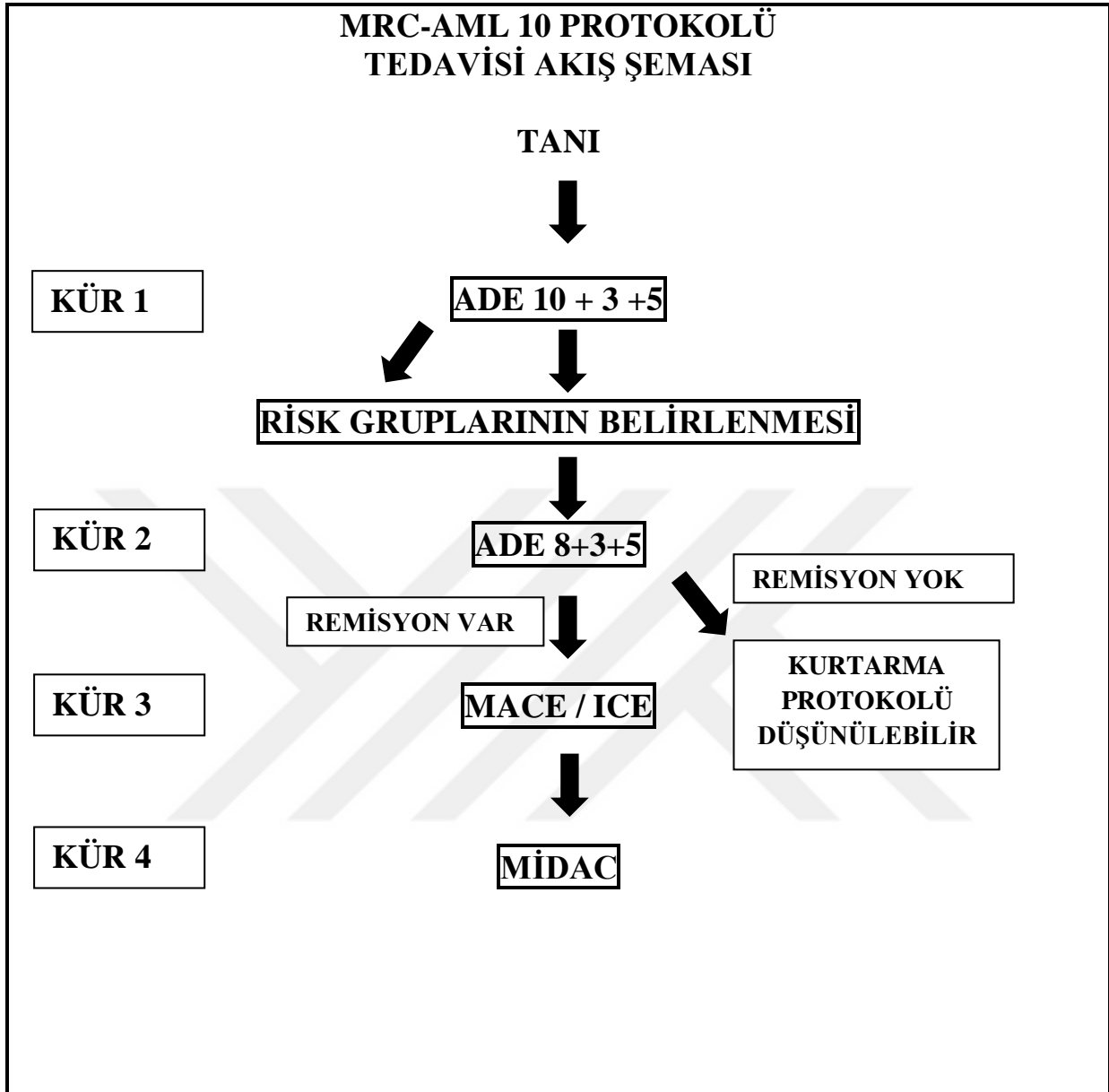
### **3.5. Tedavi**

Kliniğimizde 2001-2020 yılları arasında 0-18 yaşta 80 hastaya AML tanısı konularak kemoterapi verildi. 2001-2018 yılları arasında 69 hastaya MRC AML10 protokolü uygulandı. 2018 yılında COGAML1031 protokolüne geçiş yapıldı ve 11 hastaya uygulandı.

#### **3.5.1 MRC-10 kemoterapi protokolü:**

İndüksiyon, reindüksiyon, konsolidasyon ve rekonsolidasyon bloklarından oluşur. Bu protokol 1.ADE, 2.ADE, MACE ve MİDAC kemoterapilerinden oluşmaktadır. İndüksiyon tedavisinde 1.ADE ve 2.ADE uygulanırken, konsolidasyon tedavisinde MACE ve MİDAC uygulandı. Her kür sonrası hastanın remisyon durumunu değerlendirmek için kemik iliği aspirasyonu yapıldı. İndüksiyon sonunda remisyon durumuna göre hastanın risk grubuna karar verildi. İkinci kür sonunda hasta remisyonunda değilse FLAG-IDA kurtarma protokolü verildi. Tanıdan hemen sonra hastalara allopurinol tablet 10 mg/kg/gün dozunda başlandı ve kemoterapi sırasında 3000 cc/m<sup>2</sup>/gün olacak şekilde sodyum bikarbonatlı intravenöz sıvı başlandı.

Şekil 1:MRC-AML 10 Protokolü Tedavisi Akış Şeması



**İndüksiyon tedavisi:**

**1.kür:** ADE 10 + 3 +5

1)Cytarabine 100 mg/m<sup>2</sup>/doz 12 saatte bir 30 dakika intravenöz infüzyon, 1.ve 10.günler arasında toplam 20 doz

2) Daunorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>/doz 6 saat intravenöz infüzyon, 1. 3. ve 5.günlerde, toplam 3 doz

3) Etoposide 100 mg/m<sup>2</sup>/doz 4 saatte intravenöz infüzyon 1.ve 5.günler arasında, toplam 5 doz uygulandı.

## **2.Kür:** ADE 8 + 3 + 5

- 1)Cytarabine 100 mg/m<sup>2</sup>/doz 12 saatte bir 30 dakika intravenöz infüzyon, 1.ve 8.günler arasında toplam 16 doz
- 2) Daunorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>/doz 6 saat intravenöz infüzyon, 1. 3. ve 5.günlerde, toplam 3 doz
- 3) Etoposide 100 mg/m<sup>2</sup>/doz 4 saatte intravenöz infüzyon 1.ve 5.günler arasında, toplam 5 doz uygulandı.

Bir yaş altındaki küçük çocuklarda dozlar % 25 azaltıldı.

## **İntratekal tedavi:**

Tanı anında SSS tutulumu olmayan hastalara ilk üç kür kemoterapinin ilk gününde toplamda 3 kez üçlü intratekal kemoterapi verildi. 4. Kürde üçlü intratekal kemoterapi verilmedi. Merkezimizdeki hastalarda tanı anında yapılan lomber ponksiyon örneklerinde SSS tutulumu saptanmadı. İntratekal tedavi aşağıdaki üçlü ilaç kombinasyonunu şeklinde yaşa göre uygulandı.

**Tablo 7:** Yaş Gruplarına Göre İntratekal Tedavi Dozları

Yaş (yıl)	Cytarabine	Metotreksat	Metilprednisolon
<1 yaş:	15 mg	5mg	4mg
1-2 yaş:	20 mg	7,5 mg	6 mg
2-3 yaş:	25 mg	10 mg	8 mg
> 3 yaş:	30 mg	12,5 mg	10 mg

## **Konsolidasyon tedavisi:**

İndüksiyon kemoterapisi tamamlayan ve remisyonda olan hastalara MACE veya ICE kemoterapisi verildi. MACE protokolü amsacrine içerir ve eski dönemlerde temin edilmesinde yaşanan sorunlar nedeniyle hastaların tedavisinin aksamaması için ICE protokolü verildi.

## **3.Kür:** MACE

- 1) Amsacrine 100mg/m<sup>2</sup>/doz1saatlik intravenöz infüzyonla 1.ve 5.günler arasında toplam 5 doz
- 2) Cytarabine 200mg/m<sup>2</sup>/doz 19 saatlik intravenöz infüzyonla 1.ve 5.günler arasında toplam 5 doz
- 3) Etoposide 100mg/m<sup>2</sup>/doz 4 saatlik intravenöz infüzyonla 1.ve 5.günler arasında toplam 5 dozuygulandı.

### **İntratekal tedavi:**

3.kürde MACE protokolü uygulanan hastalara indüksiyon kemoterapisindeki gibi üçlü intratekal tedavi verildi. Hastalara amsacrine temin edilemediği durumlarda ICE protokolü uygulandı.

### **3.Kür: ICE**

- 1) Idarubicin: 10 mg/m<sup>2</sup>/doz 30 dakika intravenöz infüzyonla 1.ve 2.günlerde toplam 2 doz
- 2) Cytarabine 200mg/m<sup>2</sup>/doz 1 saatlik intravenöz infüzyonla 2.ve 6.günler arasında toplam 5 doz
- 3) Etoposide 100mg/m<sup>2</sup>/doz 2 saatlik intravenöz infüzyonla 2.ve 6.günler arasında toplam 5 dozuygulandı.

### **İntratekal tedavi:**

ICE protokolünde intratekal tedavi Cytarabine aşağıdaki tabloya göre tedavinin birinci gününde uygulandı.

**Tablo 8:** Yaş Gruplarına Göre İntratekal Tedavi Dozları

Yaş (yıl)	Cytarabine
<1 yaş:	20 mg
1-2 yaş:	30 mg
2-3 yaş:	50 mg
> 3 yaş:	70 mg

### **4.kür: MİDAC**

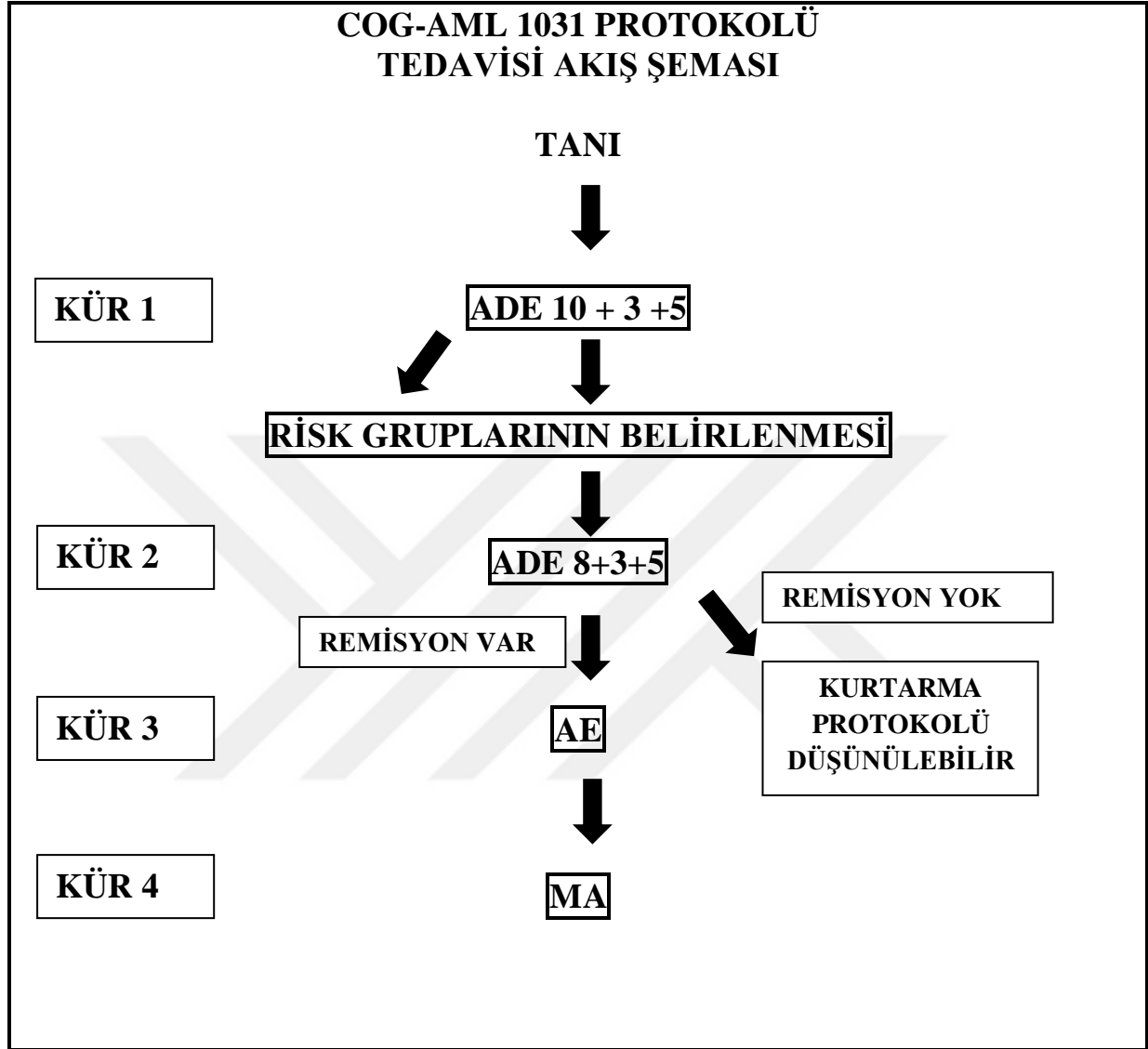
- 1) Mitoksantron 10 mg/m<sup>2</sup>/doz 6 saatlik intravenöz infüzyonla 1.ve 5.günler arasında toplam 5 doz
- 2) Cytarabine 1 g/m<sup>2</sup>/doz 12 saatte bir 2 saatlik intravenöz infüzyonla 1.ve 3.günler arasında toplam 6 doz uygulandı.

### **İntratekal tedavi:**

İndüksiyon kemoterapisindeki gibi üçlü intratekal tedavi verildi.

### 3.5.2. COG AML 1031protokolü

Şekil 2: COG-AML 1031 Protokolü Tedavisi Akış Şeması



**1.kür:** ADE 10 + 3 +5

1) Cytarabine 100 mg/m<sup>2</sup>/doz 12 saatte bir 30 dakika intravenöz infüzyon, 1.ve 10.günler arasında toplam 20 doz

2) Daunorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>/doz 6 saat intravenöz infüzyon, 1. 3. ve 5.günlerde, toplam 3 doz

3) Etoposide 100 mg/m<sup>2</sup>/doz 4 saatte intravenöz infüzyon 1.ve 5.günler arasında, toplam 5 doz uygulandı.

<0,6 m<sup>2</sup> hastalar için ilaç dozları aşağıdaki tablodaki gibi uygulandı.

**Tablo 9:** 0,6 m<sup>2</sup> Altındaki Hastalarda İntratekal Tedavi Dozları

<0,6 m <sup>2</sup> hastalar	İlaç dozu
Cytarabine	3,3 mg/kg/doz
Daunorubicin	1,7 mg/kg/doz
Etoposide	3,3 mg/kg/doz

**İntratekal tedavi:**

İntratekal tedavidecytarabine aşağıdaki tabloya göre tedavinin birinci gününde uygulandı.

**Tablo 10:** Yaş Gruplarına Göre İntratekal Tedavi Dozları

Yaş (yıl)	Cytarabine
<1 yaş:	20 mg
1-2 yaş:	30 mg
2-3 yaş:	50 mg
> 3 yaş:	70 mg

**2.Kür:** ADE 8 + 3 + 5

1)Cytarabine 100 mg/m<sup>2</sup>/doz 12 saatte bir 30 dakika intravenöz infüzyon, 1.ve 8.günler arasında toplam 16 doz

2) Daunorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>/doz 6 saat intravenöz infüzyon, 1. 3.ve 5.günlerde, toplam 3 doz

3) Etoposide 100 mg/m<sup>2</sup>/doz 4 saatte intravenöz infüzyon 1.ve 5.günler arasında, toplam 5 doz uygulandı.

<0,6 m<sup>2</sup> hastalar için ilaç dozları 1.kürdeki gibi uygulandı.

**İntratekal tedavi:**

İntratekal tedavidecytarabine 1.kürdeki gibi tedavinin birinci gününde uygulandı.

**3.Kür:**AE

1)Cytarabine 1gr/m<sup>2</sup>/doz 12 saatte bir 1 saat intravenöz infüzyon, 1.ve 5.günler arasında toplam 10 doz

2)Etoposide 150 mg/m<sup>2</sup>/doz 1 saatte intravenöz infüzyon 1.ve 5.günler arasında, toplam 5 doz uygulandı.

<0,6 m<sup>2</sup> hastalar için ilaç dozları aşağıdaki tablodaki gibi uygulandı.

**Tablo 11:** 0,6 m<sup>2</sup> Altındaki Hastalarda İntratekal Tedavi Dozları

<0,6 m <sup>2</sup> hastalar	İlaç dozu
Cytarabine	33 mg/kg/doz
Etoposide	5 mg/kg/doz

**İntratekal tedavi:**

İntratekal tedavide cytarabine 1.kürdeki gibi tedavinin birinci gününde uygulandı.

**4.Kür:** MA

1) Mitoksantron 12 mg/m<sup>2</sup>/doz 30 dakika intravenöz infüzyonla 3.ve 6.günler arasında toplam 4 doz

2) Cytarabine 1 g/m<sup>2</sup>/doz 12 saatte bir 2 saatlik intravenöz infüzyonla 1.ve 4.günler arasında toplam 8 doz uygulandı.

<0,6 m<sup>2</sup> hastalar için ilaç dozları aşağıdaki tablodaki gibi uygulandı.

**Tablo 12:** 0,6 m<sup>2</sup> Altındaki Hastalarda İntratekal Tedavi Dozları

<0,6 m <sup>2</sup> hastalar	İlaç dozu
Cytarabine	33 mg/kg/doz
Mitoksantron	0,4 mg/kg/doz

**İntratekal tedavi:**

İntratekal tedavide cytarabine 1.kürdeki gibi tedavinin birinci gününde uygulandı.

**3.5.3. FLAG-IDAprotokolü**

İndüksiyon sonunda remisyona girmeyen ya da nüks olan hastalara FLAG-IDA kurtarma protokolü verildi.

1)Fludarabine 30 mg/m<sup>2</sup> 30 dakika intravenöz infüzyonla 2.ve 6.günler arasında toplam 5 doz

2) Cytarabine 2 gr/m<sup>2</sup> 4 saat intravenöz infüzyonla 2.ve 6.günler arasında toplam 5 doz

3) Idarubicine 10 mg/m<sup>2</sup> 1 saat intravenöz infüzyonla 4.ve 6.günler arasında toplam 3 doz

4) Filgrastim (G-CSF)300 mcg 30 dakika intravenöz infüzyonla 1.ve 6.günler arasında toplam 6 doz uygulandı.

### 3.6. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme, *SPSS for Window's 13.0* paket programıyla yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ile ortalama, ortanca ve yüzde değerler saptandı. Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis kullanıldı. Genel sağ kalım için sadece ölüm, olaysız sağ kalım için ise nüks veya ölüm başarısızlık olarak kabul edilmiştir. Sağ kalım oranlarının hesaplanmasında SSPS programı ile Kaplan-Meier Metodu, karşılaştırmalarda iki yönlü log-rank testi kullanılmıştır. İstatistiki önemlilik düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edildi.



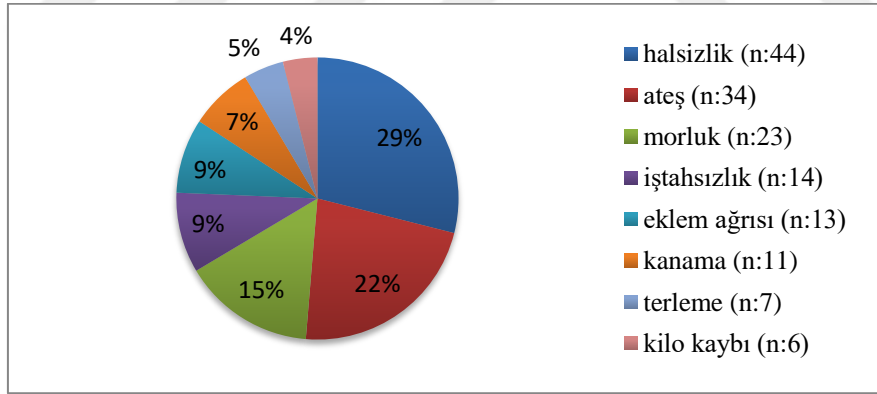
#### 4. BULGULAR

Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2001 ve Aralık 2020 yılları arasında ilk kez akut miyeloblastik lösemi tanısı alan ve merkezimizde takip edilen 0-18 yaş arasındaki hastaların tümü (n:80) çalışmaya alındı. Zaman içinde iki farklı protokol uygulandı (MRC-AML 10 protokolü ve COG AML 1031 protokolü).

AML tanılı 80 olgunun 29'u kız (%36,3), 51'i erkek (%63,7) olup kız/erkek oranı 1/1.75'ti. İki yaşından küçük olan 12 (%15) hasta, iki ile on yaş arasında 32 (%40) hasta ve on yaş üzeri 36 (%45) hasta vardı. Çalışmaya dahil edilen en küçük hasta 4 aylıkken, en büyük hasta 17 yaş 6 aylık idi. Olguların ortanca yaşı 9 yaş 4 ay olarak saptandı. Hastalardan 12'sinde (%13,8) Down sendromu tanısı mevcuttu. Hastaların 5'i (%6,3) Myelodisplastik sendromdan akut miyeloid lösemiye dönmüştü.

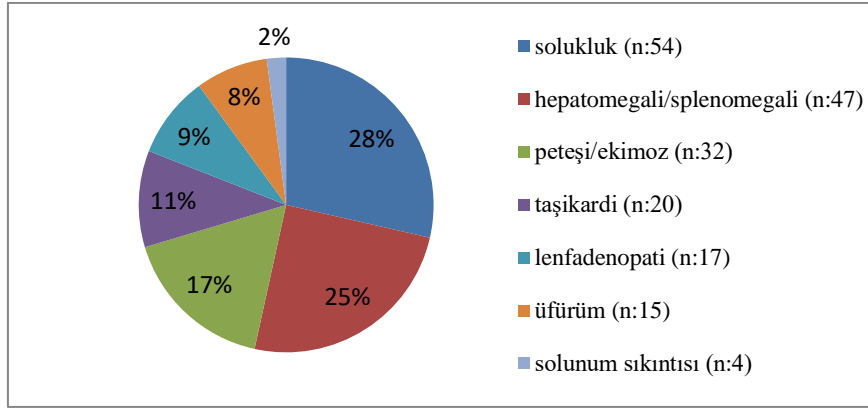
Hastaların başvuru sırasındaki en sık şikayeti halsizlik (n:44, %29) ve ateş (n:34, %22) idi. Diğer yakınmaları Şekil 3'te verilmiştir.

**Şekil 3:** Hastaların Başvuru Sırasındaki Şikayetleri



Hastaların başvuru sırasındaki fizik muayenelerinde en sık saptanan bulgu solukluktu. İkinci sırada hepatomegali ve splenomegalinin olduğu görüldü. Hastaların birinde (%1,3) tanı sırasında kalpte miyelositik sarkom tespit edilirken, bir (%1,3) hastada cilt nodülleri mevcuttu. Hastaların başvuru sırasındaki fizik muayene bulguları Şekil 4'te verilmiştir.

**Şekil 4:** Hastaların Başvuru Sırasındaki Fizik Muayene Bulguları



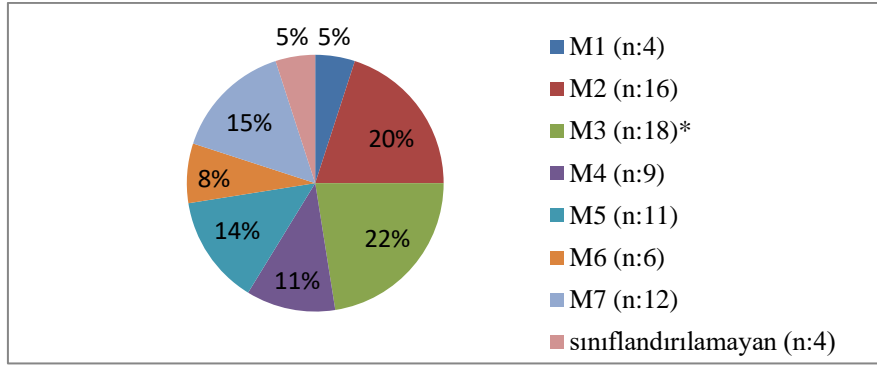
Hastaların tanı anındaki lökosit sayıları  $200/\text{mm}^3$  ile  $425399/\text{mm}^3$  arasında değişmekte olup ortancası  $11720/\text{mm}^3$  saptandı.  $100000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olan 12 hasta (%15) vardı. Hemoglobini düzeyi  $3,3 \text{ g/dL}$  ile  $14,3 \text{ g/dL}$  arasında olup ortanca değeri  $7,6 \text{ g/dL}$  idi. Hemoglobini  $<7.0 \text{ g/dL}$ 'nin altında olan 33 (%41,2) hasta mevcuttu. Hastaların trombosit sayıları  $6660/\text{mm}^3$  ile  $375000/\text{mm}^3$  arasında olup ortanca değeri  $41865/\text{mm}^3$  idi. Trombosit sayısı  $20.000/\text{mm}^3$  altında olan toplam 21(%26,2) hasta vardı.

Biyokimyasal parametrelerden serum ürik asit  $1,2 \text{ mg/dL}$  ile  $13,1 \text{ mg/dL}$  aralığında olup ortanca değeri  $3,3 \text{ mg/dL}$  saptandı. Kliniğimizde ürik asit laboratuvar üst sınırı  $5,7 \text{ mg/dL}$  olup, bu değer üzerinde toplam 10 (%12,5) hasta vardı. Laktat dehidrogenaz (LDH)  $194 \text{ U/L}$  ile  $3937 \text{ U/L}$  aralığında saptandı ve ortanca değeri ise  $499,5 \text{ U/L}$  olduğu görüldü. Toplamda 12 (%15) hastada LDH  $1000 \text{ U/L}$  üzerindeydi.

Tümör lizis sendromu açısından hastalar değerlendirildiğinde 2 (%2,5) hastada laboratuvar TLS olduğu görüldü. Başlanan hidrasyon, allopurinol tedavisi ve kemoterapi protokolüyle birlikte hastaların biyokimyasal parametreleri normal değerlere geriledi ve ek medikal tedaviye veya diyalize gereksinim olmadı.

FAB sınıflandırmasına göre alt grupların dağılımı Şekil 5'te verildi. En sık AML M3 (%23,8), AML M2 (%20) ve AML M7 (%15) olduğu görüldü.

**Şekil 5:** Hastaların FAB Sınıflandırmasına Göre Alt Grupların Dağılımı



\*üç hastanın t(15;17) negatif olmasına rağmen morfolojik olarak FAB M3 olarak kabul edildi.

Blastların akım sitometrik incelenmesinde en sık rastlanan yüzey antijenleri CD33, CD13, CD41 ve Glikoforin A idi. %20 üzerinde saptanan yüzey antijenleri pozitif kabul edildi.

**Tablo 13:** İmmunfenotipik Özellikler

	n	%
<b>CD13</b>	<b>39</b>	<b>48,7</b>
<b>CD14</b>	<b>3</b>	<b>3,8</b>
<b>CD33</b>	<b>65</b>	<b>81,2</b>
<b>CD41</b>	<b>9</b>	<b>11,3</b>
<b>CD61</b>	<b>6</b>	<b>7,5</b>
<b>Glikoforin A</b>	<b>8</b>	<b>10</b>

Kemik iliğinin sitogenetik ve moleküler genetik açıdan incelenmesi (FISH ve PCR) 76 hastaya yapıldı. İlk dönemde tanı alan üç hastaya genetik inceleme yapılamamıştı, bir hastanın da dosyasında, genetik sonuç raporlarına ulaşılamamakla birlikte standart risk olduğu belirtilmişti. Hastaların 12'si (%13,8) Down sendromluydu ve bunların üçünde miyelodisplastik sendrom (MDS) zemininde AML gelişti.

En sık görülen translokasyon t(15;17) %18,8 (n:15), ikinci sırada t(8;21) %12,5 (n:10) yer alırken üçüncü sırada inv16 %3,8 (n:3) saptandı. Hastaların %35,1'inde (n:28) iyi prognostik özellik gösteren translokasyonlar mevcuttu. Tüm t(15;17) taşıyan hastalar akut promyelositik lösemi morfolojisi (M3), tüm t(8;21) taşıyan hastalar maturasyon gösteren akut miyeloblastik lösemi (M2) morfolojisi ile uyumluydu. Inv16 translokasyonu olan iki

hasta akut miyelomonositik lösemi (M4), diğeri ise maturasyon olmayan akut miyeloblastik lösemi (M1) alt grubundaydı.

Hastaların 69'una (%86,2) MRC-AML10, Şubat 2018'den itibaren 11'ine (%13,8) COG AML1031 protokolleri uygulandı. Hastaların 26'sı (%32,5) iyi risk grubunda, 39'u (%48,8) standart risk grubunda, 12'si (%15) kötü risk grubundaydı. Geriye kalan 3 (%3,8) hastanın risk grubu bilgisine ulaşılamadı. Tablo 14'te kemoterapi protokollerine göre risk grupları verilmiştir.

**Tablo 14:** Kemoterapi Protokollerine Göre Risk Grupları

Protokol	Risk Grubu									
	İyi risk		Standart risk		Kötü risk		Bilinmeyen		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>MRC-AML 10</b>	22	27,5	34	42,5	10	12,5	3	3,8	69	86,2
<b>COG-AML 1031</b>	4	5	5	6,2	2	2,5	0	0	11	13,8
<b>Toplam</b>	26	32,5	39	48,7	12	15	3	3,8	80	100

Genetik özellikleri ile iyi riskli hastaların prognozu değerlendirildiğinde 28 hastanın 19'u birinci remisyonda, 4 hastanın ikinci remisyonda yaşadığı ve toplam 24 hastanın hastaliksız yaşadığı (24/28=%85,7) saptandı. Tablo 15'te iyi riskli genetiğe sahip hastaların prognozu gösterilmiştir.

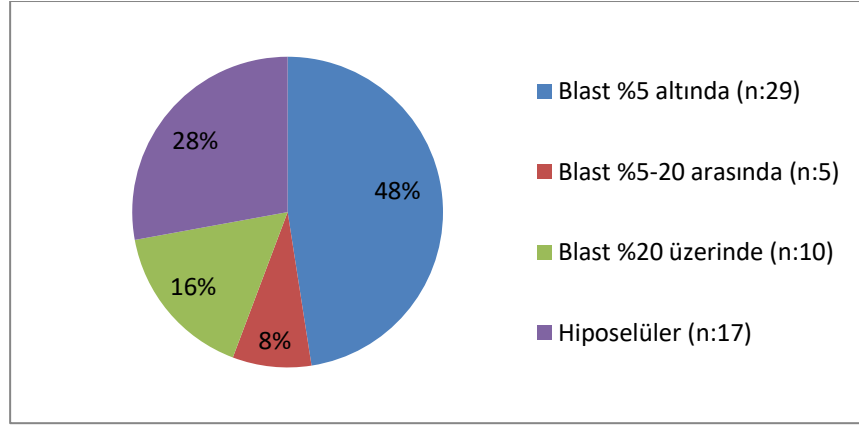
**Tablo 15:** İyi Riskli Genetiğe Sahip Hastaların Prognozu

Genetik	Hasta Sayısı	Enfeksiyon Nedeniyle Ölüm	SSS Kanaması Nedeniyle Ölüm	Toksosite Nedeniyle Ölüm	1.Remisyon da Yaşayan	Nüks	Nakil	Nakil İlişkili Ölüm	2. Remisyonda Yaşayan	Toplam hastaliksız yaşayan
t(15;17)	15	0	1	1*	11	2	1	0	1	13
t(8;21)	10	1	0	0	6	3	3	1	2	8
İnv16	3	0	0	0	2	1	1	0	1	3
<b>Toplam</b>	28	1	1	1	19	6	5	1	4	24

\*kardiyotoksosite

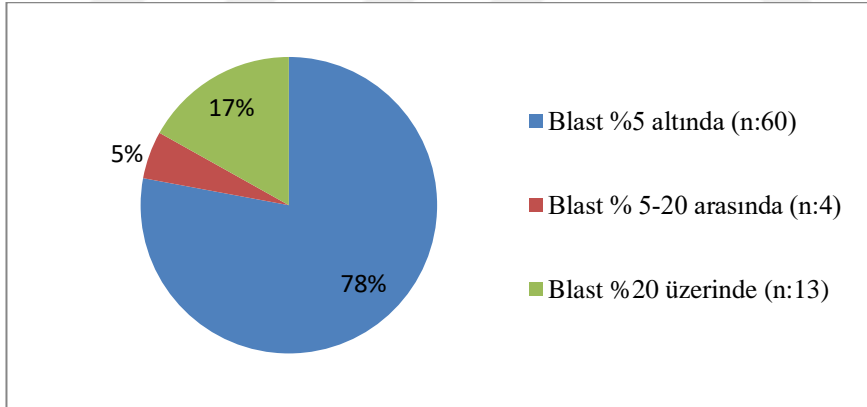
Kliniğimizde takip edilen hastaların remisyon durumunu değerlendirmek için tedavinin 15.gününde (FAB M3 dışında) ve 28.gününde kemik iliği aspirasyonu yapıldı. Şekil 6'da 15.gün remisyon değerlendirme sonuçları yer almaktadır. Akut promyelositik lösemi ile takip edilen bir (%1,3) hasta tedavinin 7.gününde MSS kanaması nedeniyle kaybedildiği için, 18 (%22,5) hasta FAB M3 olduğu için 15. gün kemik iliği değerlendirmesi yapılmadı.

**Şekil 6:** 15.Gün Kemik İliği Yapılan Hastalarda Remisyon Değerlendirmesi



Hastaların 28. gün remisyon değerlendirilmesinde 60'ının (%75) blast oranı %5 altında, 4'ünün (%5) blast oranı %5–20 arasında, 13'ünün (%16,3) blast oranı %20'nin üzerinde saptandı. Down sendromlu akut megakaryositik lösemi ile takipli bir hasta tedavinin 22.gününde ve akut monositik lösemi ile takip edilen bir hasta da tedavinin 23.gününde tiflit nedeniyle kaybedildi. Bu iki hastaya kemik iliği değerlendirmesi yapılamadı. Şekil 7'de 28.gün remisyon değerlendirme sonuçları yer almaktadır.

**Şekil 7:** 28.Gün Kemik İliği Yapılan Hastalarda Remisyon Değerlendirmesi



Remisyon değerlendirilmesi yapılmadan kaybedilen üç (%3,8) hasta, remisyonla girmeyip kurtarma kemoterapisi alıp kaybedilen dirençli bir (%1,3) hasta mevcuttu ve bu 4 hasta indüksiyon ölümü kabul edildi. Geriye kalan 76 hastadan 60'ı (%78,9) birinci indüksiyon tedavisi, 12'si (%15,7) ikinci indüksiyon tedavisi sonrası tam remisyonla girdi. Tam remisyon oranı %90 (72/80) saptandı. Remisyonla girmeyen, dirençli 4 (%5,2) hasta mevcuttu, bu hastalara kurtarma tedavisi olarak FLAG-IDA protokolü verildi ve takiben birine (%1,3) kemik iliği nakli yapıldı.

En erken nüks, tedavinin 8. ayında, en geç birinci nüks ise 78. ayda idi. Ortanca değer 14 ay saptandı. İlk nüks yeri 21 (%26,3) hastada kemik iliği, bir (%1,3) hastada sadece testis ve bir (%1,3) hastada kemik iliği ile birlikte MSS idi. Şekil 10'da FAB sınıflamasına göre nüksler gösterilmiştir.

**Tablo 16:** FAB Sınıfına Göre Nüksler

FAB Sınıf	Nüks	
	N	(%)
<b>M1</b> (n:4)	1	(%1,3)
<b>M2</b> (n:15)	5	(%6,6)
<b>M3</b> (n:18)	2	(%2,6)
<b>M4</b> (n:8)	5	(%6,6)
<b>M5</b> (n:11)	4	(%5,2)
<b>M6</b> (n:6)	4	(%5,2)
<b>M7</b> (n:10)	0	(%0)
<b>Diğer</b> (n:4)	2	(%2,6)
<b>Toplam</b> (n:76)	23	(%30,2)

İndüksiyon sonrası hayatta olan 76 hastadan 23'ünde (%30,2) nüks görüldü. Nüks olan 23 hastadan; geç nüks eden 4 (%5,2) hasta kurtarma kemoterapisi ve idame kemoterapisi olarak ikinci remisyonda yaşıyor. 15 (%19,7) hastaya allojenik kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapıldı, bu hastaların 10'u (%13,1) yaşamaktadır. Nakil komplikasyonu nedeniyle kaybedilen 4 (%5,2) hasta, nakil sonrası ikinci kez nüks olup kaybedilen 1 (%1,3) hasta, allojenik kemik iliği transplantasyonu yapılmadan kaybedilen 4 (%5,2) hasta vardı (Şekil 8).

Allojenik kemik iliği nakli tüm hastaların 24'üne (%31,5) yapıldı. Tablo 17'de allojenik kemik iliği nakli yapılma zamanı verilmiştir.

**Tablo 17:** Hastalara Allojenik Kemik İliği Transplantasyonu Yapılma Zamanı ve Kaybedilen Hastalar

Nakil zamanı/ endikasyonu	n	n:76 %	Nakil sonrası kaybedilen n (%)
<b>1.remisyonda/yüksek riskli</b>	8	10,5	1
<b>Dirençli hastalık</b>	1	1,3	1
<b>2.remisyonda</b>	14	18,4	4
<b>İkincil lösemi (ALL gelişmesi)</b>	1	1,3	0
<b>Toplam</b>	24	31,5	6 (%25)

Hastalardan 16'sına (%20) akraba ve 8'ine (%10) akraba dışı vericiden nakil yapıldı. Şekil 12'de donörleri ve kaybedilen hasta sayıları verilmiştir. Akraba ve akraba dışı vericiden nakil olan hastalarda nüks etme durumuna bakıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü ( $p>0,05$ ). Ancak nakil olan hasta sayısı istatistiksel değerlendirme için azdı. Nakil olan hastalarda kaybedilen hasta sayısı altı olup, üç hastaya akraba vericiden, bir hastaya haploidentik ve iki hastaya akraba dışı vericiden nakil yapıldı. Akraba ve akraba dışı vericiden nakil olan hastalarda ölüm değerlendirildiğinde iki grup arasında fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 18:** Nakil Olan Hastaların Donörleri ve Kaybedilen Hasta Sayısı

Donör	N	Kaybedilen Hasta N	Donöre göre kayıp oranı N(%)
<b>Tam uyumlu kardeş</b>	11 (%45,8)	3	3 (%27,2)
<b>Tam uyumlu akraba</b>	1 (%4,1)	0	0 (%0)
<b>Haploidentik</b>	4 (%16,6)	1	1 (%25)
<b>Akraba dışı</b>	8 (%33,3)	2	2 (%25)
<b>Toplam</b>	24 (%100)*	6	6 (%25)

\*1 nakil ikincil ALL sonrası

Tüm hastalar 2023 Nisan sonu itibariyle değerlendirildiğinde 24 (%30) hasta kaybedildi. Dördünde (%5) indüksiyon ölümü (ilk 42 günde) gerçekleşti ve bunların ikisi Down sendromlu megakaryositik lösemi hastalarıydı; biri tiflit geliştirdi, diğeri dirençli hastalığı. FAB M5 alt grubunda bir diğere hasta da tiflit nedeniyle, promyelositik lösemili bir hasta ise SSS kanaması nedeniyle kaybedildi. İndüksiyon sonrası ölümler değerlendirildiğinde, dördü dirençli hastalık, yedi hasta tedavi ilişkili ölüm (beşi enfeksiyon ve ikisi kardiyotoksisite), dört hasta ikinci remisyonda nakil ilişkili, bir hasta nakil sonrası nüks nedeniyle ve nüks sonrası nakil yapılamayan dört hasta lösemi nedeniyle kaybedildi. Tablo 19'da hastaların ölüm nedenleri gösterilmiştir.

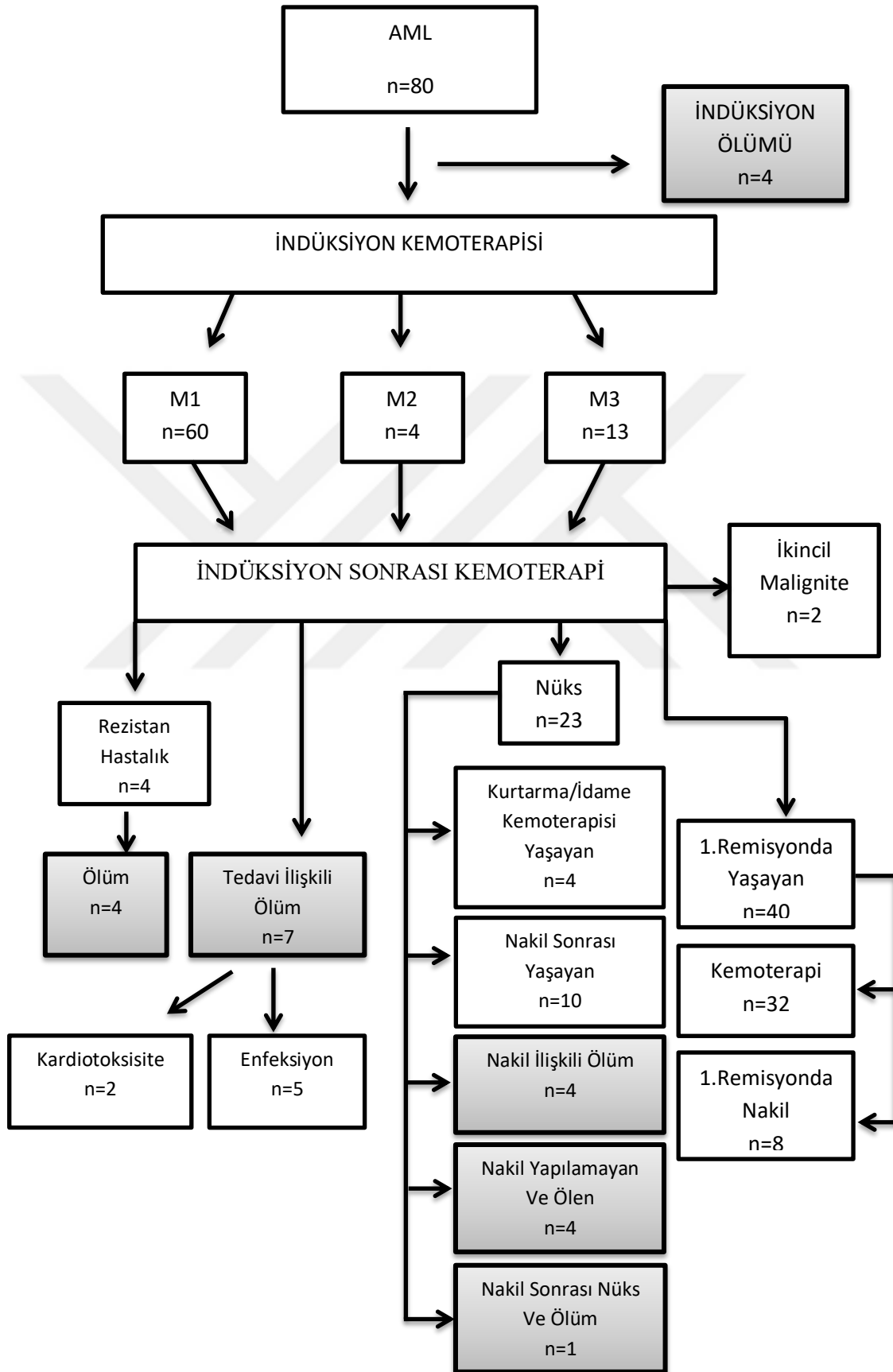
**Tablo 19:** Hastaların Ölüm Nedenleri

<b>Ölüm Nedenleri</b>	<b>N</b>	<b>N:80</b>
İndüksiyon Ölümü	4*	% 5
Enfeksiyon (İndüksiyon sonrası)	5	% 6,2
Kemoterapi İlişkili Toksikite	2	% 2,5
Dirençli Hastalık	4	% 5
Nüks Sonrası Ölüm	5	% 6,2
Nakil İlişkili Ölüm	4	% 5
<b>Toplam</b>	<b>24</b>	<b>% 30</b>

\*Bir hasta dirençli hastalık, 2 tiflit ve 1 SSS kanaması

Tedavileri tamamlanan iki hastanın takibinde ikincil malignite gelişti. Bu hastalar sadece kemoterapi almışlardı ve birinci remisyondaydılar. AML FAB M4 olan hastada tanıdan 11,5 yıl sonra akut lenfoblastik lösemi gelişti ve kemoterapi sonrası nakil yapıldı. Diğer hasta ise adolesan dönemde AML FAB M2 tanısı almıştı ve tanıdan 16 yıl, 2 ay sonra meme kanseri gelişti, erişkin onkoloji bölümü tarafından tedavisi tamamlandı ve halen yaşıyor. Şekil 8’de hastaların akış şeması verilmiştir.

Şekil 8: Hasta Akış Şeması



Enfeksiyon ilişkili ölümleri azaltmak adına 2016 yılından itibaren nötropenik dönemde vorikanazol ve siprofloksasin profilaksisi verilmeye başlandı. Vorikanazol ve siprofloksasin profilaksisi alan 27 (%33,8) hasta, almayan 53 (%66,3) hasta vardı. Profilaksi alanlarda enfeksiyon ilişkili ölüm 2 (2/27 =%7,4) iken, almayanlarda 5 (5/53=%9,4) idi. Profilaksi tedavisi alan hastalarda enfeksiyon ilişkili ölümlere bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü (p= 0,462).

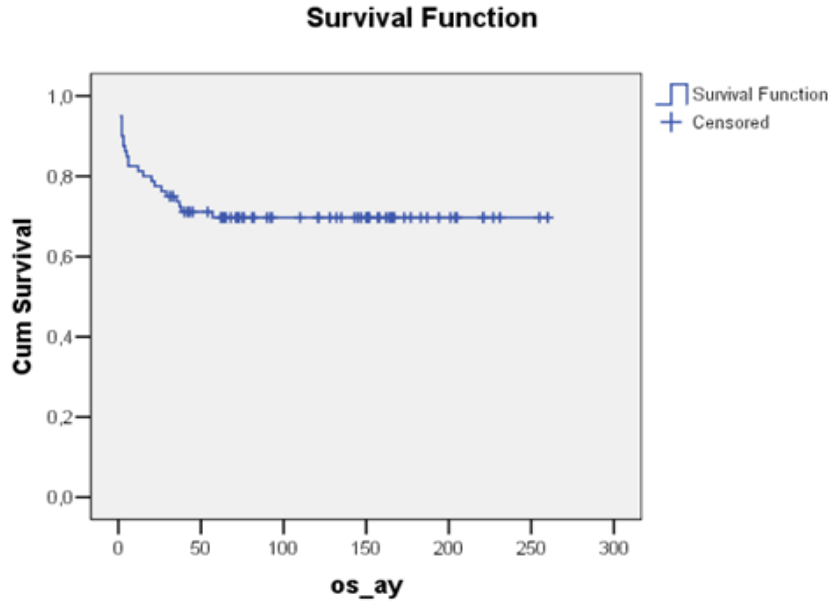
Down sendromlu hastalarda indüksiyon ölümüne bakıldığında 12 hastadan 2'sinde (2/12=%16,6) indüksiyon ölümü olduğu görüldü. Down sendromu olmayan 68 hastanın 2'sinde indüksiyon ölümü (2/68=%2,9) görüldü. Down sendromlu hastalarda indüksiyon ölümünün fazla olduğu (p=0,04) ancak nüks görülmediği (0/12) saptandı. Down sendromlu olmayanlarda nüks 23/68=%33,8 idi (p=0,013).

MRC-AML10 protokolü ile tedavi edilen hasta sayısı 69 (%86,2), COG AML 1031 protokolü ile tedavi edilen hasta sayısı 11 (%13,8) idi. MRC-AML 10 protokolü alan 48 (%69,5) hasta yaşarken, 21 (%30,4) hastada nüks görüldü ve toplamda 21 (%30,4) hasta kaybedildi. COG AML 1031 protokolü alan 8 (%72,7) hasta yaşarken, 2 (%18,1) hastada nüks görüldü ve 3 (%27,2) hasta kaybedildi. Tablo 20'de protokollere göre ölüm nedenleri verilmiştir. Uygulanan iki protokoldeki ölüm oranları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde protokoller arasında ölüm açısından anlamlı bir fark saptanmadığı görüldü (p>0,05). İki protokol arasında nüks etme durumuna bakıldığında anlamlı fark olmadığı görüldü (p>0,05). Ancak COG AML1031 protokolü 2018 ile 2020 yılları arasında uygulanmıştır. Bu nedenle bu protokolü alan hasta sayısı azdı ve takip süresi daha kısaydı.

**Tablo 20:** MRC-AML 10 ve COG AML 1031 Protokolü Alan Hastalarda Ölüm Nedenleri

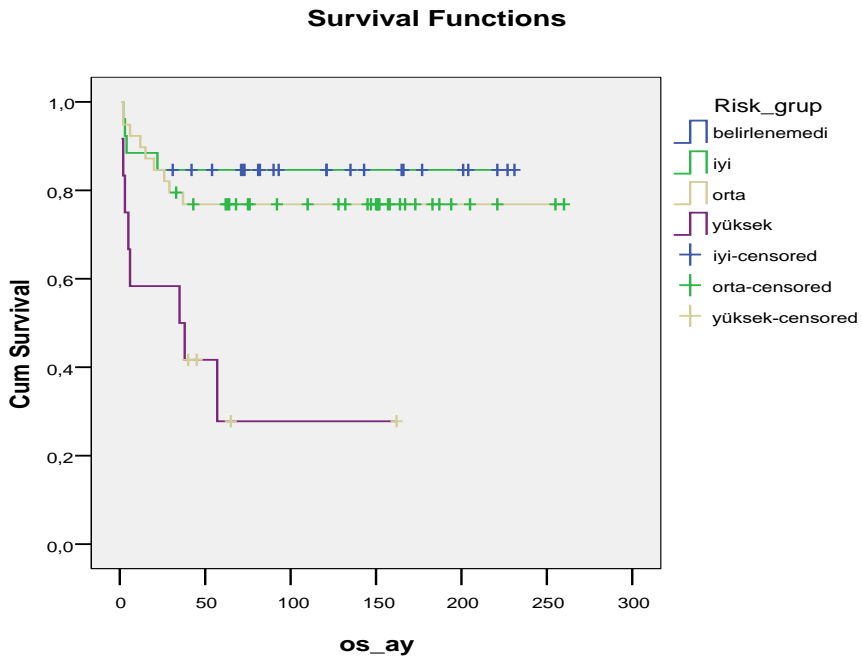
	MRC-AML 10 N=69		COG AML 1031 N=11	
	N	%	N	%
Nüks sonrası ölüm	9	13	0	0
İndüksiyon Ölümü	4	5,8	0	0
Dirençli Hastalık	4	5,8	0	0
Toksisite	1	1,4	1	9
Enfeksiyon (İndüksiyon sonrası)	3	4,3	2	18
<b>Toplam</b>	21	(21/69) %30,3	3	(3/11) %27

Şekil 9: Genel Sağ Kalım Eğrisi



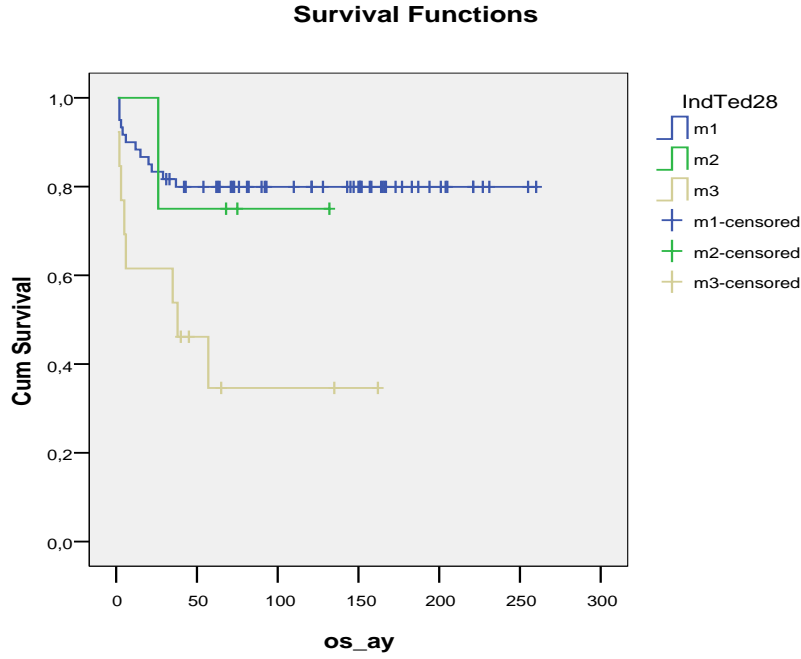
Hastaların genel sağ kalımı 16 yılda %70 idi ve genel sağ kalım eğrisi 5 yıldan sonra plato yapmıştı. Yaşayan hastaların en uzun takip süresi 21,6 yıl ve en kısa takip süresi 2,5 yıldı (Tanı tarihi Ocak 2001-Aralık 2020).

Şekil 10: Risk Gruplarına Göre Genel Sağ Kalım Eğrisi



Genel sağ kalım oranları risk gruplarına göre: İyi risk %84,6, orta risk %76,9 ve kötü risk %33,3 bulundu. İyi risk ve orta risk grubundaki hastaların genel sağ kalım oranlarının, yüksek risk grubundakilere kıyasla yüksek olduğu görüldü (p=0,001).

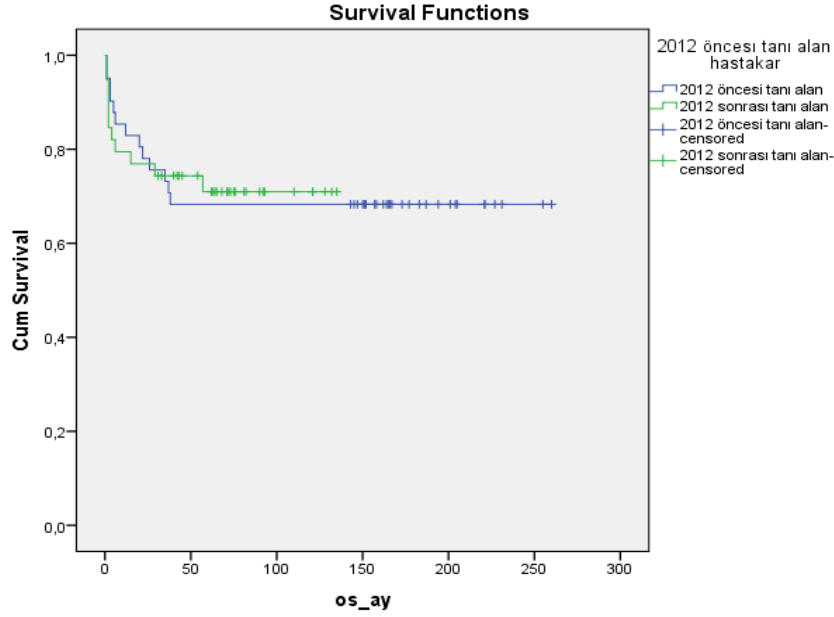
**Şekil 11:** 28.Gün Kemik İliği Değerlendirmesine Göre Genel Sağ Kalım Eğrisi



Hastaların 28.gün değerlendirmesinde genel sağ kalım oranı kemik iliği M1 olanlarda %80, M2 olanlarda %75 ve M3 olanlarda %38,5 bulundu ve indüksiyon sonrası kemoterapi cevabı genel sağ kalım ile ilişkili idi. M3 hastalar, M1 ve M2'den daha kötü sağ kalım gösteriyordu (p=0,005). M1 ve M2 kemik iliği olan hastalar arasında genel sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı farkı yoktu. 28.günde M1 kemik iliği olan 60 hasta, M2 olan sadece 4 hasta, M3 olan 13 hasta vardı.

Ülkemizde 2012 yılı itibariyle daha fazla sayıda çocuk nakil merkezi açıldı ve akraba dışı vericilerden de nakil şansı arttı. Endikasyonu olan hastalar beklemeden nakil olabildiler. Bu nedenle 2012 öncesi ve sonrası genel sağ kalım karşılaştırıldı. 2012 öncesi tanı alan hastaların genel sağ kalımı %68,3 iken 2012 sonrası tanı alan hastaların genel sağ kalımı %71,8 idi. Fark anlamlı bulunmadı (p=0.86). Şekil 12'de 2012 öncesi ve sonrası tanı alan hastaların genel sağ kalım eğrisi verilmiştir.

**Şekil 12:** 2012 Öncesi ve Sonrası Tanı Alan Hastaların Genel Sağ Kalım Eğrisi

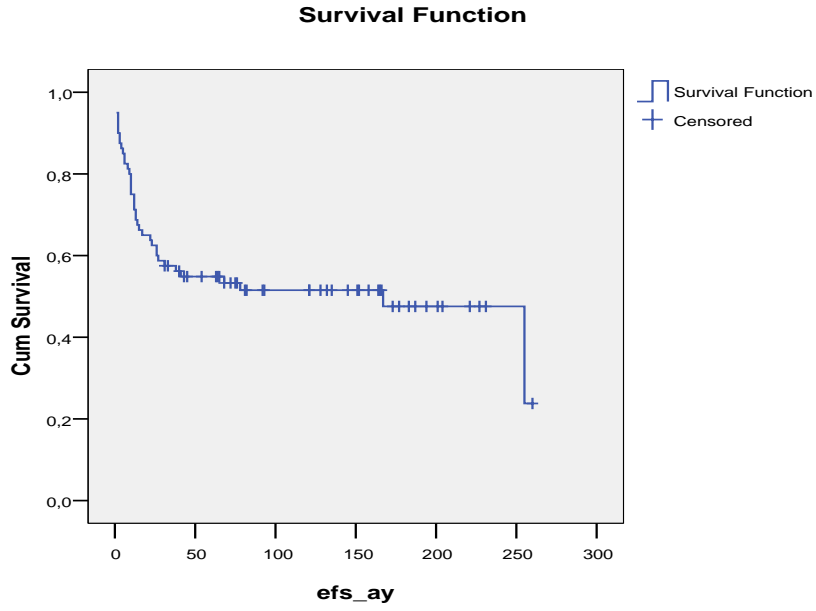


2012 yılından önce ve sonra tanı alan hastalar nakil açısından değerlendirildi. 2012 öncesi nüks olan 14 hastanın 6'sına (%42,8), 2012 sonrası nüks olan 9 hastanın 8'ine (%88,8) nakil yapılmıştı. Şekil 13'te 2012 öncesi ve sonrası tanı alan hastalarda nüks sayısı, nakil olma zamanları ve verici tipi gösterilmiştir.

**Tablo 21:** 2012 Öncesi Ve Sonrası Tanı Alan Hastalarda Nüks Sayısı, Nakil Olma Zamanları Ve Verici Tipi

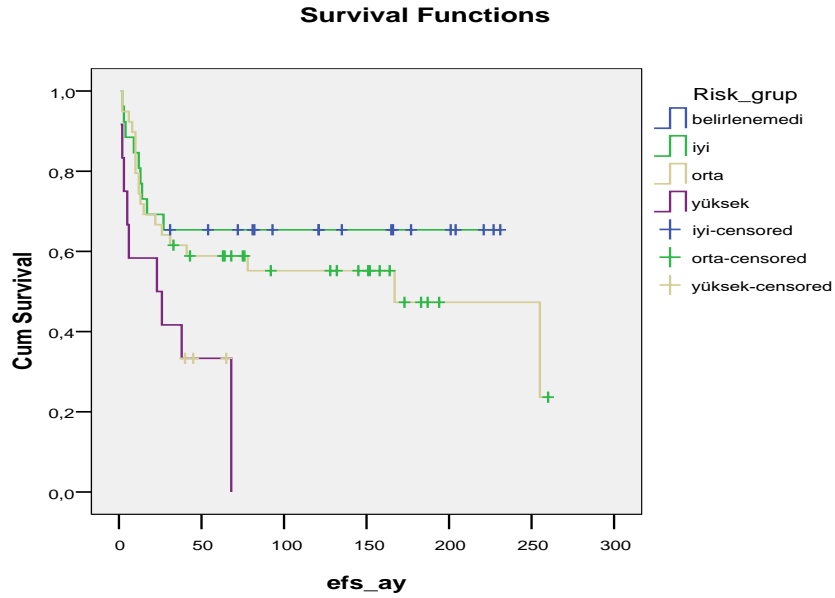
	Nüks	1.Remisyonda Nakil		2.Remisyonda Nakil		Rezistan Hastalıkta Nakil		Toplam Nakil Sayısı	Nakil sonrası ölen hasta sayısı
	N	N	Verici Tipi	N	Verici Tipi	N	Verici Tipi	N	N(%)
<b>2012 Öncesi Tanı Alanlar N=41</b>	14	3	Tam uyumlu kardeş(3)	6	Tam uyumlu kardeş(2) Haploidentik(2) Akraba dışı(2)	1	Tam uyumlu kardeş (1)	10	3 (3/10=%30)
<b>2012 Ve Sonrası Tanı Alanlar N=39</b>	9	5	Tam uyumlu kardeş (1) Haploidentik(1) Akraba dışı(3)	8	Tam uyumlu kardeş(4) Haploidentik(2) Akraba dışı(2)	0		13	3 (3/13=%23)

**Şekil 13:** Olaysız Sağ Kalım Eğrisi



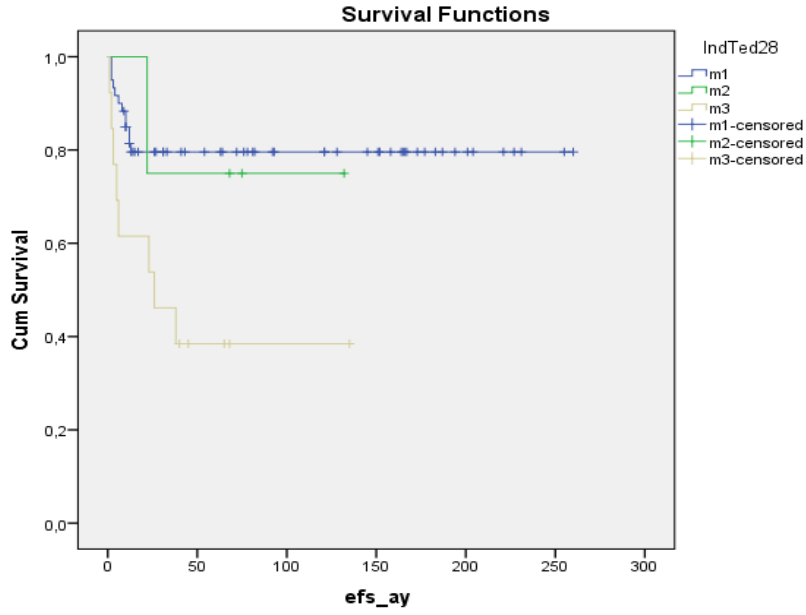
Olaysız sağ kalım 250 ayda %50 bulundu. İki ikincil malignite (akut lenfoblastik lösemi ve meme kanseri) 11 yıl ve 16 yıl sonra gerçekleşmişti. Bu nedenle eğri 10 yıldan sonra plato yapmadı.

**Şekil 14:** Risk Gruplarına Göre Olaysız Sağ Kalım Eğrisi



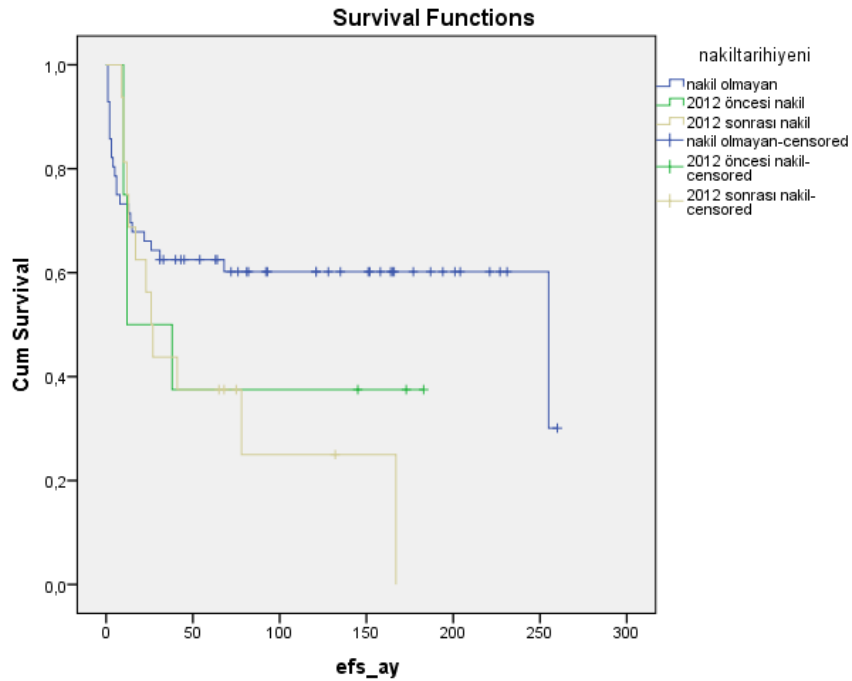
Olaysız sağ kalım iyi risk grubunda %65,4, orta risk grubunda %51,3 ve yüksek risk grubunda %25 bulundu. Risk grupları arasında istatistiksel olarak olaysız sağ kalım açısından anlamlı fark vardı ( $P < 0,0001$ ).

**Şekil 15:** 28.Gün Kemik İliği Değerlendirmesine Göre Olaysız Sağ Kalım Eğrisi



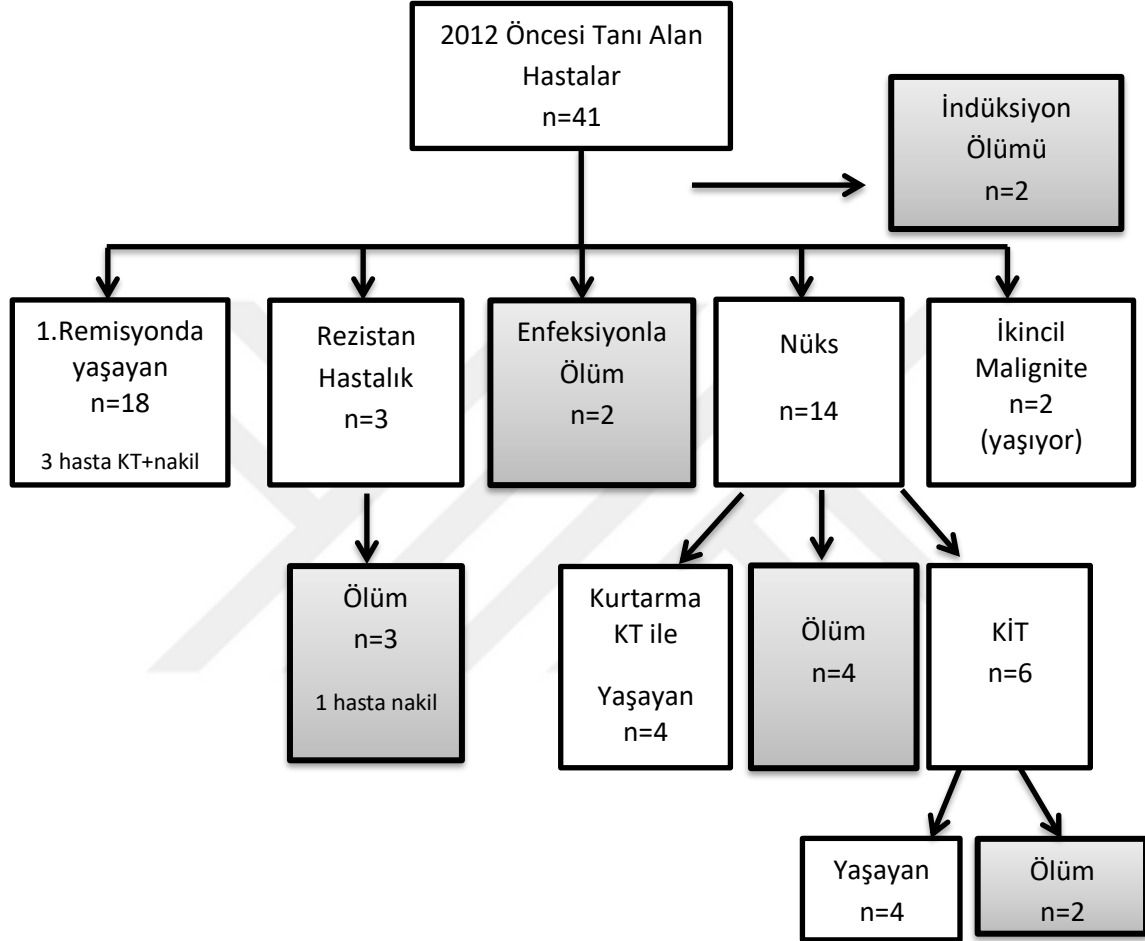
28.gündeki kemik iliği değerlendirmesine göre olaysız sağ kalım, M1’de %75, M2’de %55, M3’te %30,8 olaysız sağ kalım bulundu.  $P=0,08$  olup istatistiksel olarak anlamsızdı. M1 hasta grubunda 60 hastanın 27’sinde, M2 olan dört hastanın birinde, M3 olan 13 hastanın dokuzunda olay saptandı. M1 dışı kemik iliği olan hasta sayıları düşüktü.

**Şekil 16:** 2012 Öncesi ve Sonrası Nakil Olan Hastalarda Olaysız Sağ Kalım Eğrisi

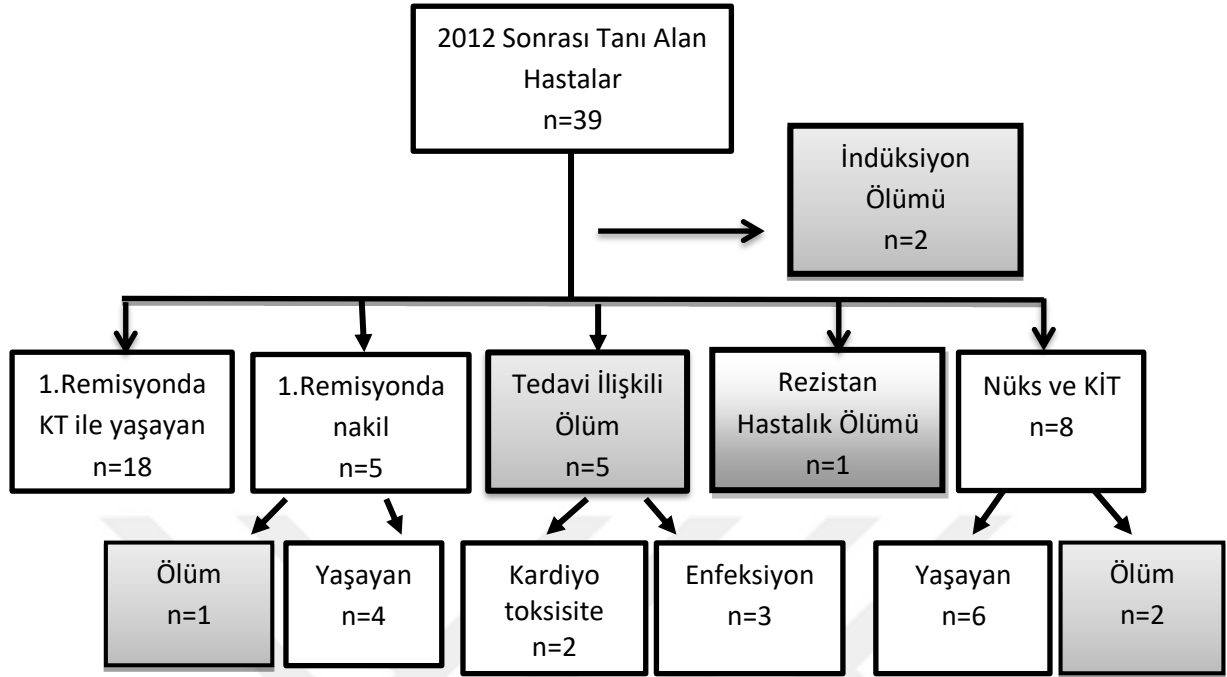


2012 öncesi nakil olan hastalarda olaysız sağ kalımın %37,5, 2012 sonrası nakil olan hastalarda ise %25 olduğu görüldü.

Şekil 17: 2012 Öncesi Tanı Alan Hastaların Akış Şeması



**Şekil 18:** 2012 ve Sonrası Tanı Alan Hastaların Akış Şeması



## 5.TARTIŞMA

Çocukluk çağı akut lösemilerin %15-20'sini akut miyeloid lösemiler oluşturur. Yıllar içinde kemoterapi protokollerinin yoğunlaştırılması, risk grubuna göre tedavi değişikliklerinin yapılabilmesi, kan bileşenleri transfüzyonu ve enfeksiyonlara karşı antibiyotik, antifungal, antiviral tedavilerin ve profilaksilerin kullanılmasıyla sağ kalım oranları artmıştır.

### 5.1.Hasta Sayısı

Çocukluk çağı akut lösemilerinin % 20 kadarını ALL dışı olgular oluşturmaktadır. Bu nedenle ülkemizde tek merkez çalışmalarında olgu sayıları yüksek değildir. 2001 ile 2020 yılları arasında yeni tanı alan akut miyeloid lösemi tanılı 80 hastanın verileri değerlendirildi. PubMed ve Google Akademik'te yapılan taramada ülkemizde merkezlerin bu konu kıstlı veri olduğu görülmüş, bazı tez çalışmaları gözden geçirilmiştir. Diğer çalışmalardaki hasta sayılarına bakıldığında Uludağ Üniversitesi'nde 67 hasta, Ege Üniversitesi'nde 57 hasta, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde 48 hasta ve Atatürk Üniversitesi'nde 74 olarak görülmektedir (72-75). Bu çalışmalar 2018 ile 2022 yılları arası tanı alan hastaları değerlendirmektedir (Tablo 22).

### 5.2.Yaş

AML'nin yaşla ilişkisi bimodal dağılım gösterir, ilk 2 yaşta ve adölesanlarda siktir (12). Çalışmamızda ise 2 yaşından küçük olan 12 (%15) hasta, 2 ile 10 yaş arasında 32 (%40) hasta ve 10 yaş üzeri 36 (%45) hasta vardı. Hastaların ortanca tanı yaşı 9,4 yıl olarak saptandı. Güneş A.M ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptığı çalışmada AML tanısı alan hastaların ortanca yaşı 12,1 yıl olup, en sık görülen yaş aralığı %50 oranında 10 yaş ve üzeridir (72). Karapınar D.Y ve arkadaşlarının 2019 yılındaki çalışmasında ortanca yaşı 9 olduğu görülmüştür (73). Türk Pediatrik Hematoloji Derneği, Lösemi Alt Komitesi, Türkiye'de 23 merkezden, 2005 ile 2010 yılları arasında tanı alan 192 olguyu değerlendirdiği kongre bildirisinde olguların ortanca yaşı  $8,7\pm 7,9$  yıldır (76). Sonuç olarak ortanca yaşlar bizim verilerimize benzemektedir.

**Tablo 22: Ülkemizde Yapılan Çalışmalar (\* çalışmada belirtilmemiş)**

Yazar ve Merkez Kaynak no	Dönem Yılı	Hasta Sayısı	Protokol ve hasta sayısı	İyi Genetik	İyi Genetikte Nüks oranı	Nüks N(%)	Nakil N(%)	EFS	OS	İndüksiyon Ölüm	Enfeksiyon ölümü	Down sendromu N	İkincil malignite
Çalışkan Ü. Selçuk Üniv 2009 (Tez), 77	1991-2009 (18 yıl)	36	BFM AML 98 (6) Hacettepe AML MDS 2003 (30)	t(8;21) 3 t(15;17) 1 (inv16) 3	-	11 %30,5	-	-	8 yıllık %35,2	11 (%30,5)	*	*	-
Baytan B. Uludağ Üniv. 2011 (Tez),79	1997-2009 (12 yıl)	50	MRC-AML-12 (50)	t(8;21) 9 t(15;17) 3 (inv16) 6	5/18	14 %28	2 %14,2	5 yıllık %52	5 yıllık %60	5 (%10)	6	*	-
Ayççek A. Kanuni Sultan Süleyman EAH 2018 (yayın),78	2011-2016 (5yıl)	43 (1-18 yaş)	AML-BFM 2004 (7) AML-BFM 2012 (3) MRC-AML 12 (29) MRC-AML 15 (4)	14 ayrıntı yok	1/14	3 %7	12 %27,9	5 yıllık %66	5 yıllık %76 (Takip 1-79 ay, Ortalama 29 ay)	2 (%6,9)	4	*	-
Yıldırım ZK Atatürk Üniv 2018 (Tez),75	1997-2017 (20 yıl)	74	AML-BFM-93 (32) AML-BFM-2004 (22) AML-BFM-2013 (20)	23 ayrıntı yok	-	19 %25,7	-	10 yıllık %45	10 yıllık %53	-	7	*	-
Apak H. Cerrahpaşa Üniv 2019 (Tez),74	2000-2018 (18 yıl)	48	AML-BFM 98 (11) AML-BFM 2004 (14) AML-BFM 2012 (17) MRC-AML12 (4)	t(8;21) 4 t(15;17) 7 (inv16) 2	0/13	14 %29,2	14 %29	5 yıllık %58,2	5 yıllık %58,2	2(%4,1)	11	1	-
Karapınar D.Y. Ege Üniv 2019 (Tez),73	2004-2018 (14 yıl)	57	AML-BFM 98 (5) AML-BFM 2004 (18) AML-BFM 2013 (34)	t(8;21) 10 t(15;17) 4 (inv16) 5	4/19	23 %40,4	20 %35	5 yıllık %50,9	5 yıllık %54	2(%3,5)	2	6	-
Güneş A.M. Uludağ Üniv 2022 (Tez),72	2010-2020 (10 yıl)	67	-	t(8;21) 7 t(15;17) 8 (inv16) 5	-	13 %19,4	18 %26,9	-	-	-	-	*	-
Sarper N. Kocaeli Üniv 2023 (Tez)	2001-2020 (19 yıl)	80	MRC-AML10 (69) COG AML 1031 (11)	t(8;21) 10 t(15;17)15 (inv16) 3	6/28	23 %30,2	24 %31,5	5 yıllık %55	5 yıllık %70	4(%5)	5	12	2

### 5.3.Cinsiyet

AML erkek ve kızlarda eşit oranda görülür(12). Selçuk Üniversitesi'ndeki çalışmada hastaların 21'i erkek (%58,3), 15'i kız (%41,7) ve erkek/kız oranı 1,39 olarak saptanmış (77). Apak H ve arkadaşlarının 2019 yılındaki çalışmasında 28'i erkek (%58,3), 20'si kız (%41,7) olup erkek/kız oranı 1,4 bulunmuştur (74). Ayçicek A ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı çalışmada 22'si erkek (%51,2), 21'i kız (%48,8) olup erkek/kız oranı 1,04 saptanmış (78). AML-BFM Türkiye Çalışma Grubu ise erkek/kız oranını 1,4 olarak saptanmıştır (76). Çalışmamızda 80 hastadan 51'i (%63,7) erkek, 29'u kız (%36,3) ve erkek/kız oranı 1,75 olup literatüre göre erkek hasta sayımız daha fazlaydı.

### 5.4.Başvuru Sırasındaki Şikayet

Çalışmamızda hastaların başvuru sırasındaki en sık şikayeti halsizlik (n=44, %29) ve ateş (n=34, %22) idi. Apak H ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada başvuru anındaki en sık şikayet ateş (%48) ve halsizlik (%31) olduğu görülmüş (74). Baytan B'nin yaptığı çalışmada en sık solukluk-halsizlik (n=44,%88) ve ateş yüksekliği (n:43, %86) saptanmış (79). Karbuz A ve arkadaşlarının çalışmasında hastalar en sık ateş (%63,9) ve halsizlik (%57,7) yakınması ile başvurmuşlar (80). Çalışmamızda olduğu gibi genel olarak hastaların en sık halsizlik ve ateş şikayetleriyle merkezlere başvurduğu görülüyor.

### 5.5.Fizik Muayene

Yümlü K'nın 2009 yılındaki çalışmasında en sık fizik muayene bulgusu lenfadenopati (%22,2), splenomegali (%13,9) ve hepatomegali (%11,1) saptanmış (77). Apak H ve ark 2019 yılındaki çalışmasında en sık peteşi/ekimoz (%48) ve hepatomegali/splenomegali (%39) olarak saptanmış (74). Karbuz A ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada en sık solukluk (%73) ve hepatomegali (%53) saptanmış (80). 2022 yılında Güneş A.M'nin çalışmasında en sık hepatomegali (%26,9) ve splenomegali (%25,4) saptanmış (72). Yapılan çalışmalarda ilk başvuruda en sık görülen fizik muayene bulgusu; hepatomegali, splenomegali, solukluk ve lenfadenopati olduğu görülüyor. Çalışmamızda en sık saptanan fizik muayene bulgusu solukluk (%28) ve hepatomegali/splenomegali (%25) olup literatür ile uyumlu olduğu görüldü.

### 5.6.FAB Sınıflaması

Çok merkezli AML-BFM Türkiye çalışmasında en sık görülen FAB sınıfı M2 (%31,3) iken ikinci sırada M3 (%10,4) olarak bulunmuş (76). 2009 yılında Konya'daki çalışmada AML tanılı hastaların en sık görülen FAB sınıfı M2 (%30,6), M4 (% 22,2) ve M1 (%16,7) olarak bulunmuş (77). Uludağ Üniversitesi'nde yürütülen AML MRC-12 çalışmasının verilerine göre M2 (%32), M4 (%20), M3 (%13) ve M1 (%11) en sık görülen FAB sınıflarıdır

(79). Apak H ve arkadaşlarının çalışmasında en sık M3 (%22,7), ikinci sırada M2 ve M4 (%20,5) olarak saptanmış (74). Rubnitz ve ark. St. Jude Hastanesinde yaptığı çalışmada 191 hasta analizinde en çok saptanan FAB sınıfı AML M2 ve M4 tipleridir. Ancak bu verilere M3 alt grubu dahil edilmemiştir (81). Çalışmamızda ise en sık görülen FAB sınıfı M3 (%22) ve M2 (%20) idi. Bu veriler literatür ile uyumluydu. Üçüncü sırada ise FAB M7'nin (%15) olduğu görüldü. Bunun nedeni Down Sendromlu hasta sayımızın diğer çalışmalara oranla daha fazla olmasıydı.

### **5.7.İmmunfenotipik İnceleme**

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde 2019 yılında yapılan çalışmada akım sitometrik incelemede en sık görülen yüzey antijenleri CD13 (%71,4), CD33 (%66,6) ve HLA-DR (%64,2) olarak saptanmış (74). Çalışmamızda en sık rastlanan yüzey antijenleri CD33(%81,2), CD13 (%48,7) ve CD41(%11,3) olduğu görüldü.

### **5.8.Sitogenetik İnceleme**

Çalışmamızda en sık görülen translokasyon t(15;17) %18,8 (n=15), ikinci sırada t(8;21) %12,5 (n=10) ve üçüncü sırada inv16 %3,8 (n=3) olarak bulundu. 2009 yılında Selçuk Üniversitesi'nde 36 AML tanılı hastada yapılan çalışmada; 3'ünde t(8;21), 1'inde t(15;17) ve 3'ünde inv16 pozitif saptanmış (77). Cerrahpaşa Üniversitesi'nin 2019 yılındaki çalışmasında 48 hastadan 4'ü t(8;21), 7'si t(15;17) ve 2'si inv16 pozitif saptanmış (74). Ege Üniversitesi'nin 2019 yılında yaptığı çalışmada ise 57 hastadan 10'u t(8;21), 4'ü t(15;17) ve 5'i inv16 pozitif saptanmış (73). 2022 yılında Uludağ Üniversitesi'nde yapılan çalışmada 67 hasta çalışmaya katılmış ve bunların 7'sinde t(8;21), 8'inde t(15;17) ve 5'inde inv16 pozitifliği görülmüş (72). Literatüre bakıldığında iyi prognostik özelliğe sahip translokasyonların hastalarımızda daha fazla olduğu görüldü. Bunun nedeni diğer çalışmalara oranla hasta sayımızın daha fazla olması olabilir.

Merkezimizde genetik bölümünün malzeme ve çalışan sorunları nedeniyle sitogenetik çalışmalar zaman zaman yapılamamış ya da 20 metafazdan daha az üreme olan çok sayıda örnek olmuştur. Bu nedenle hipodiploidi, hiperdiploidi konusunda bir değerlendirme de yapmamız mümkün olmamıştır. Günümüzde AML'nin çok heterojen bir hastalık olduğu ve rutin bakabildiğimiz t(8;21), t(15;17), inv16 gibi iyi riskli kabul edilen genetik özellikler dışında da prognozu belirleyici genetik özellikler olduğu ve genetik MRD'nin de tedaviyi yönlendirici olduğu bilinmektedir.

## 5.9.Risk grubu

Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılan çalışmada standart risk grubunda %32,6 (n=14), orta risk grubunda %34,9 (n=15), yüksek risk grubunda %25,6 (n=11) ve risk grubu bilinmeyen %7 (n=3) oranında hasta bulunmuş (78). Atatürk Üniversitesi'nin yaptığı çalışmada ise hastaların %31,1 (n=23) standart risk, %6,8 (n=5) orta risk ve %63,2 (n=46) yüksek risk grubu olarak bulunmuş (75). Uludağ Üniversitesi'nin çalışmasında iyi risk grubunda %36 (n=18), orta risk grubunda %56 (n=28) ve kötü risk grubunda %8 (n=4) oranında hasta bulunmuş (79). Çalışmamızda ise hastaların %32,5 (n=26) iyi risk grubunda, %48,8 (n=39) standart risk grubunda, %15 (n=12) kötü risk grubundaydı. Geriye kalan %3,8 (n=3) hastanın risk grubu bilgisine ulaşılamamıştı. Diğer çalışmalara bakıldığında kötü risk grubundaki hasta sayımızın daha az olduğu görülmektedir.

## 5.10.Remisyon değerlendirilmesi

Çalışmamızda birinci indüksiyon tedavisi sonrası hastaların %78,9'u (n=60), ikinci indüksiyon tedavisi sonrası %15,7'si (n=12) hasta daha tam remisyona girdi. Remisyona girmeyen (dirençli) %5,2 (n=4) hasta vardı ve kaybedildi. Yıldırım ZK ve arkadaşlarının 74 hastada yaptığı çalışmada indüksiyon tedavisi sonrası %77'si (n=57) remisyona girdi (75). Karapınar DY ve arkadaşlarının 2019 yılında 57 hastada yaptıkları çalışmada %35,1'i (n=20) 15. günde remisyona, %21,1'i (n=12) 28. günde, %8,8'i (n=5) 33. günde ve %12,3'ü (n=7) 58. günde remisyona girerken, remisyona girmeyip kaybedilen 2 hasta olduğu belirtilmiş (73). Apak H ve arkadaşlarının 48 hastada yaptığı çalışmada ise birinci indüksiyon sonrası %84,1 (n=37) remisyona girerken, %14,9'u (n=7) remisyona girmemiş ve kaybedilmiş (74). Yurtdışında büyük grupların yaptığı çok merkezli çalışmalarda tam remisyon oranları 2012 yılında yayınlanan bir derlemede %87-95 arasında bildirilmiştir (82).

## 5.11.Nüks

Yıllar içinde kemoterapi protokollerinin yoğunlaştırılması ve risk grubuna göre tedavi değişikliklerinin yapılabilmesine karşın %30-40 hastada nüks görülmektedir (83). Çalışkan Ü ve arkadaşlarının 36 hastada yapılan çalışmasında nüks oranı %30,5 (77), Baytan B'nin 50 hastada yaptığı çalışmada %28 (79), Yıldırım Z.K ve arkadaşlarının 74 hastada yapılan çalışmasında %25,7 (75), Apak H ve arkadaşlarının 48 hastada yapılan çalışmasında %29,2 (74), Karapınar DY ve arkadaşlarının 57 hastada yaptıkları çalışmada %40,4 olarak bulunmuş (73). Güneş AM ve arkadaşlarının 2022 yılında 67 hastada yaptıkları çalışmada nüks oranı

%19,4 (72), AML-BFM Türkiye Çalışma Grubu verilerinde %23,4 (76), Rubnitz ve arkadaşlarının 232 hastada yapılan çalışmasında ise %17 saptanmış. Ancak 2010 yılında yapılan bu çalışmada MRD'ye dayanılarak tedavi yönlendirilmiştir (84). Çalışmamızda ise 76 hastadan %30,2 oranında nüks görülmüştü, ulusal çalışmalara benzerdi (Tablo 22). Çalışmalar değerlendirilirken takip süreleri göz önüne alınmalıdır. Örneğin Ayçiçek ve arkadaşlarının çalışmasında ulusal ve yabancı kaynak verileriyle uyumsuz olarak sadece %7 oranında nüks olduğu raporlanmıştır (78). Ancak çalışmanın takip süresi kısadır. Ortalama 29 ay (1-79 ay) olarak bildirilmiştir ki kemoterapi biter bitmez değerlendirme yapılması doğru değildir. Çalışmamızda en kısa takip süresi 26 aydır. Kuzey Amerika'nın gelişmiş merkezlerinin (Children's Oncology Group) çok sayıda hastayı kapsayan çok merkezli çalışmasında nüks oranları sadece kemoterapi alan hastalarda %47 iken, bazı hastalarda tedaviye birinci remisyonda naklin eklenmesi ile nüks oranının %28'e düştüğü belirtilmiştir (85).

## 5.12.Kemik İliği Transplantasyonu

Ülkemizde 2012 yılı itibariyle daha fazla sayıda çocuk nakil merkezi açıldı ve akraba dışı vericilerden de nakil şansının artmasıyla birlikte endikasyonu olan hastalar beklemeden nakle gidebildirler. 2015 yılında merkezimizde akraba vericilerden nakil yapılmaya başlandı. Çalışmamızda allojenik kemik iliği transplantasyonu 80 hastadan %31,5 (n=24) yapıldı. Diğer çalışmalara bakıldığında 2011 yılında Baytan B ve ark.(79)'nın yayınladığı 50 hastada yaptığı çalışmada hastaların %14,2'sine (n=2), 2019 yılında yayınladığı Apak H ve ark.(74)'nin çalışmasında 48 hastadan %29'una (n=14), Karapınar D ve ark.(73)'nin 2019'da yayınladığı 57 hastadan %33,3'üne (n=19) ve 2022 yılında Güneş A.M ve ark.(72)'nin çalışmasında 67 hastadan %26,9'una (n=18) nakil yapıldığı görüldü. Geçmiş yıllara kıyasla günümüzde nakil oranlarının ülkemizde arttığı görülmektedir.

Çalışmamızda nakil olan hastalarda donör tipine bakıldığında ise 24 hastadan 11'i (%45,8) tam uyumlu kardeş, 1'i (%4,1) tam uyumlu akraba, 4'ü (%16,6) haploidentik ve 8'i (%33,3) akraba dışı donörden nakil yapılmıştı. Ayçiçek A ve ark.(78)'nin çalışmasında nakil yapılan 12 hastanın (%27,9) 7'sine tam uyumlu kardeşten, 2'sine akraba dışı donörden nakil yapılmış (3 olgunun ise donör bilgisine kayıtlardan ulaşılamamış). Ege Üniversitesi'nde 6 hastaya (%10,5) akrabadan, 13 hastaya (%22,8) akraba dışı vericiden nakil yapılmıştır (73).

Nakil sonrası hastaların durumunu değerlendirdiğimizde; birinci remisyonda nakil olan 8 (%10,5) hastadan 7'si (%9,2) hastaliksız yaşarken, 1 (%1,3) hasta nakilden 6 ay sonra nüks ile başvurdu ve kaybedildi. Dirençli hastalığı olup yine de nakil yapılan 1 (%1,3) hasta

kaybedildi. Nüks sonrası 14 (%18,4) hastaya nakil yapılmıştı. Bu hastalardan 10'u (%13,1) 2.remisyonda yaşarken, 4'ü (%5,3) nakil sonrası kaybedildi. Bir hastada tanıdan 11 yıl 6 ay sonra akut lenfoblastik lösemi gelişti, takibinde nakil yapıldı ve yaşıyor. Sonuç olarak nakil yapılan 24 (%31,5) hastadan 18'i (%75) yaşarken 6'sı (%25) kaybedildi.

Nakillerin nüksleri azalttığı bilinmektedir. Ancak transplant ilişkili ölüm ve graft versus host hastalığının yarattığı uzun dönem morbidite hastaların hayat kalitesini bozabilmektedir. Children's Oncology Group tedavi ilişkili mortalitenin sadece kemoterapi ile %7, nakil yapılan hastalarda ise %16 olduğunu bildirmiştir (85). BFM çalışmasında yüksek riskli hastalarda tam remisyonun erken elde edildiği grupta nakil ile %61 EFS, %70 OS sağlandığı, relaps riskinin %22, transplantasyon ilişkili ölümlerin %15 olduğu bildirilmiştir. İlk kemoterapiye cevabı iyi olmayan veya nüks sonrası nakillerde ise 4 yıllık EFS'nin %49, OS'nin %53 ve transplant ilişkili ölümlerin %11 olduğu belirtilmiştir (86).

### **5.13. Enfeksiyon Profilaksisi ve Enfeksiyon Ölümleri**

AML kemoterapisinde hastalar kemik iliği baskılanmasından ortalama 3-4 haftada çıkabilmektedir ve nötropeni süresi uzundur. Kemoterapi esnasında bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonların görülme sıklığı artmaktadır. Hastalarımıza da yaygın olarak kullanılan bir uygulamaya göre haftada üç gün trimetoprim-sulfametaksazol profilaksisi uygulanmaktaydı. Kliniğimizde Haziran 2005 ve Şubat 2016 tarihleri arasında tanı almış hastalarda ilk 4 kür sırasındaki tedavi ilişkili enfeksiyon ve ölümler değerlendirilmiştir. Değerlendirilen 173 kemoterapi kürü sırasında hastalarda enfeksiyon ilişkili mortalite yüksek (%14) bulunmuş ve bundan sonra nötropenik dönemde oral vorikanazol ve siprofloksasin profilaksisine geçilmiştir (87).

Çalışmamızda indüksiyon sırasında 3 hasta (% 3,7), indüksiyon sonrası 5 hasta (%6,2) enfeksiyon nedeniyle kaybedilmiştir. Toplam enfeksiyon ilişkili ölüm %10 (8/80) bulunmuştur. Profilaksi alan (2/27= %7,4) ve almayan (5/53=%9,4) hastalardaki enfeksiyon ilişkili ölümlerde istatistiksel anlamlı fark saptanmasa da oran daha düşüktür. Tayvan'da 2014 yılında yayınlanan çalışmada hastalara kemoterapi esnasında profilaktik oral siprofloksasin ve vorikanazol uygulanmış ve bunun sonucunda invaziv mantar enfeksiyonlarının, ateşli nötropeni ataklarının ve yoğun bakım ünitesine yatışların azaldığı bildirilmiştir (88). Ege Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bölümü'nde 2004 ile 2013 yılları arasında hastaların febril nötropeni dönemlerinde ampirik antifungal kullanılmış ve 2013 yılında sonra profilaktik

vorikonazol kullanımına geçilmesiyle invaziv mantar enfeksiyonu ilişkili hasta kaybının olmadığı bildirilmiştir (73).

Almanya’da çok merkezli çalışmada K Bochennek ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınlanan çalışmasında 405 AML tanılı hasta değerlendirilmiştir. AML-BFM 93’te hasta başı enfeksiyon sıklığı 3,3 iken AML-BFM2004 çalışmasında hasta başı 2,8 olarak tespit edilmiş; enfeksiyon ilişkili ölümler de zaman içinde bu iki protokolde %5,4 ten %1,5’a düşmüştür (89). Ko-trimaksazol profilaksisi tüm merkezlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. AML’de antifungal profilaksi de yaygın bir uygulamadır. Ancak antibakteriyel profilakside uygulanan ilaçlar konusunda fikir birliği yoktur ve dirençli suşların ortaya çıkması ile ilgili endişeler devam etmektedir.

#### **5.14.Ölüm Nedenleri**

Kliniğimizde hastaların %5’inde (n=4) indüksiyon ölümü görüldü. Tiflit nedeniyle kaybedilen 2 hasta, MSS kanaması nedeniyle kaybedilen 1 hasta ve dirençli hastalık nedeniyle kaybedilen 1 hasta vardı. Ulusal çalışmalara bakıldığında Çalışkan Ü ve arkadaşlarının 2009 yılındaki çalışmasında 36 hastanın 4’ünde (%11,1) indüksiyon ölümü görülmüştür (77). Baytan B’nin 2011 yılındaki çalışmasında 50 hastanın 5’i (%25) indüksiyon ölümü nedeniyle kaybedilirken ölüm nedenlerinin sepsis olduğu belirtilmiştir (79). Apak H ve arkadaşlarının 2019 yılındaki çalışmasında 48 hastada 1 hasta sepsis, 1 hasta SSS kanaması nedeniyle kaybedilmiş indüksiyon ölümü %4,1 olarak bildirilmiş (74). Karapınar DY ve arkadaşlarının 2019 yılında 57 hastada yaptığı çalışmasında 2 (%3,5) hasta indüksiyon ölümü kabul edilmiş ve ölüm nedenlerinin dirençli hastalık olduğu belirtilmiştir (73).

Kemoterapide kullanılan antrasiklinlerin kardiyotoksik olduğu bilinmektedir. Kliniğimizde kardiyotoksisite nedeniyle kaybedilen hasta sayısı 2 idi. Konjenital kalp hastalığı olup fontan operasyonu olmuş bir hastanın izleminde sol ventrikül içerisinde mural trombus gelişti ve tedavinin 5. ayında kaybedildi. Bir hasta da tedavinin 3. ayında perikard tamponadı gelişmesi nedeniyle kaybedildi. Ege Üniversitesi’nin yaptığı çalışmada tanı esnasında herhangi kardiyak sorun saptanmayan bir hastada BFM AML kemoterapi protokolü 4. kür uygulandıktan sonra kardiyak yetmezlik gelişmiş ve hasta kaybedilmiştir (73). Kanuni Sultan Süleyman EAH’nde bir olgunun enfeksiyon nedeniyle, birinin de intrakraniyal kanama nedeniyle kaybedildiği bildirilmiştir (78).

Sonuç olarak ülkemizde indüksiyon ölümleri %3,5-10 arasında bildirilirken, 2009 yılında Konya’dan yapılan çalışmada %30,5 gibi yüksek oran bildirilmiştir (77). Bu sonuçlar

hastaların sosyoekonomik durumları, tanıdaki gecikme, o dönemde merkezin şartları ile ilişkili olabilir.

### 5.15.Genel Sağ Kalım

Risk sınıflarına göre kemoterapi protokollerinin değişmesi, destekleyici tedavilerin gelişmesi ve kemik iliği transplantasyonundaki deneyimin artması ile hastaların 5 yıllık genel sağ kalımlarının 1975'ten 2010'a kadar 15 yaş altı için %20'den %68'e, 15-19 yaş arası adolesanlarda ise %20'den %57'ye çıktığı bildirilmektedir (90). Tokyo Children's Cancer Study Group tarafından yapılan çalışmada 5 yıllık genel sağ kalım %62'dir (91). Japonya'da yürütülen AML99 çalışmasına göre 5 yıllık genel sağ kalım %75,6'dır (92). SJCRH grubunun 251 hastada uygulanan AML-BFM-80/83/87/91/97 tedavi protokollerinde 5 yıllık genel sağ kalım oranları sırası ile %36,9, %17,8, %48,7, %56,5, %47,5 saptanmış (93). Macaristan'da 2012 ile 2019 yılları arasında yeni tanı alan 92 AML hastasına AML-BFM 2004 protokolü uygulanmış ve 5 yıllık genel sağ kalım %56 olarak bulunmuş (94). Rasche M ve arkadaşlarının 2018 yılında yayınladıkları AML BFM grubunun 1940 hastada yaptıkları çalışmada 5 yıllık genel sağ kalımın %49'dan (1987-1992) %76'ya (2010-2012) yükseldiği bildirilmiştir (95). 2021 yılında Rasche M ve arkadaşlarının yayınladıkları çok merkezli bir çalışmada akut miyeloid lösemili çocuklarda nüks sonrası sağ kalımı değerlendirdiklerinde BFM protokolü alan 197 hastanın 5 yıllık genel sağ kalımı %42 iken COG protokolü alan 852 hastada 5 yıllık genel sağ kalımın %35 olduğu görülmüş (96).

Ülkemizdeki çalışmalar değerlendirildiğinde; 2009 yılında Konya'da BFM AML 98 ve Hacettepe AML MDS 2003 protokolleri 36 hastaya uygulanmış ve 5 yıllık genel sağ kalım %47 bulunmuştur (77). Uludağ Üniversitesi'nde 50 hastaya MRC-AML-12 protokolü uygulanmış ve 5 yıllık genel sağ kalım %60 tespit edilmiştir (79). 2018 yılında Atatürk Üniversitesi'nde 74 hastaya AML-BFM-93, AML-BFM-2004, AML-BFM-2013 protokolleri uygulanmış ve 10 yıllık genel sağ kalım %53 saptanmıştır (75). Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde 48 hastaya sırasıyla AML-BFM 98, AML-BFM 2004, AML-BFM 2012, MRC-AML12 protokolleri uygulanmış ve 5 yıllık genel sağ kalım %58,2 bulunmuştur (74). Ege Üniversitesi'nde yapılan çalışmada ise 57 hastaya AML-BFM 98, AML-BFM 2004, AML-BFM 2013 protokolleri uygulanmış ve 5 yıllık genel sağ kalım %54 olarak saptanmıştır (73). Çalışmamızda hastaların genel sağ kalımı 16 yılda %70 idi ve genel sağ kalım eğrisi 5 yıldan sonra plato yapmıştı. Çalışmamızda genel sağ kalımın ulusal verilere göre daha yüksek olduğu görüldü. Ancak çalışmaların yayınlanma yılları, hangi dönemde tanı alan hastaları kapsadığı da dikkate alınmalıdır (Tablo 22).

Ülkemizde 2012 yılı itibariyle çocuk nakil merkezlerinin sayısının artmasıyla birlikte akraba dışı vericilerden de nakil şansı arttı ve endikasyonu olan hastalar beklemeden nakil olabildiler. 2012 yılı öncesi ve sonrası hastalar değerlendirildiğinde; 2012 öncesi tanı alan hastaların genel sağ kalımı %68,3 iken 2012 sonrası tanı alan hastaların genel sağ kalımı %71,8 olduğu görüldü. Genel sağ kalımdaki hafif artışın nakil merkezlerinin sayısının artması ve akraba dışı vericilerden nakil sayısının artmasıyla ilişkili olabilir. 2012 öncesi nakil olan hastalarda nakil sonrası olaysız sağ kalımın %37,5 iken 2012 sonrası nakil olan hastalarda ise %25 olduğu görüldü. Olguların heterojen olması nakillerin 1. remisyonda ya da ikinci remisyonda yapılmış olması gibi özellikler dikkate alınmadığında çok sağlıklı değerlendirmek yapmak mümkün değildir. Ancak nakil olabilme şansının ve yabancı vericilerden nakil şansının da artmış olduğu gerçektir.

### **5.16.Olaysız Sağ Kalım**

Hastalarımızda 5 yıllık olaysız sağ kalım %55 ve 20 yıllık (250 ay) olaysız sağ kalım, sekonder malinite gelişen hastalar nedeniyle %50 olarak bulundu. Ülkemizdeki çalışmalarda Uludağ Üniversitesi'ndeki çalışmada 5 yıllık olaysız sağ kalım %52 (79), Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi'nde 43 hastada yaptığı çalışmada 5 yıllık olaysız sağ kalım %66 bildirilmekle birlikte yetersiz takip süresi olduğundan doğru bir değerlendirme değildir (78). Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde 48 hastada yapılan çalışmada, 5 yıllık olaysız sağ kalım %58,2 (74), Ege Üniversitesi'nde 57 hastanın dahil edildiği çalışmada ise 5 yıllık olaysız sağ kalım %50,9 olduğu görüldü (73). Çok merkezli AML BFM Türkiye çalışmasında olaysız sağ kalım %58,4 olarak bulunmuştur (76).

Yurt dışında yapılan çalışmalarda ise; SJCRH grubunun 251 hastada uygulanan AML-BFM-80/83/87/91/97 tedavi protokollerinde 5 yıllık olaysız sağ kalım oranları sırası ile %30,8, %11,1, %35,9, %43,5 ve %45 olarak bildirilmiştir (93). Japonya'da yürütülen AML99 çalışmasına göre 5 yıllık olaysız sağ kalım %61,6 (92), Rasche M ve ark.(95)'nin 2018'de yayınladıkları çalışmada 1940 AML hastasına AML-BFM tedavi protokolü uygulanmış ve 5 yıllık olaysız sağ kalım oranı ise %50 olarak tespit edilmiştir. Macaristan'da yapılan ve 2021'de yayınlanan çalışmada ise 5 yıllık olaysız sağ kalım %49,7 olarak bulunmuştur (94). Yıllar içerisinde kemik iliği naklinin daha ulaşılabilir olması ve daha iyi destek tedaviler ile enfeksiyon ölümlerinin azaltılması ile sağ kalımların arttığı görülmektedir. Daha ayrıntılı genetik değerlendirmeler, MRD çalışmaları, hedefe yönelik tedaviler de yıllar içinde sağ

kalımları arttırabilir. Tablo 23'te yurt dışındaki büyük merkezlerin çocukluk çağı tedavi sonuçları verilmiştir.

**Tablo 23:**Yurt Dışındaki Büyük Merkezlerin Çocukluk Çağı Tedavi Sonuçları

Çalışma/(kaynak) ve Yayın Yılı	Tanı Dönemi	Yaş/Yıl	Hasta Sayısı	Tam Remisyon Oranı %	EFS	OS
St Jude AML02 (84) 2010	2002-2008	≤ 21	216	94	3 yıllık %63	3 yıllık %71
AML-BFM 98 (97,98) 2006,2007	1998-2003	< 18	473	88	5 yıllık %49	5 yıllık %62
MRC AML12 (63)2011	1995-2002	< 16	529	92	10 yıllık %54	10 yıllık %64
NOPHO-AML 2004 (99), 2011	2004-2009	≤ 18	151	92	3 yıllık %57	3 yıllık %69
AML99 (100), 2009	2000-2002	≤ 18	240	95	5 yıllık %62	5 yıllık %76
COG AAML03P1 (101), 2012	2003-2005	≤ 21	350	87	3 yıllık %53	3 yıllık %66
Çalışmamız AMLMRC10/COGAML1031 2022	2001-2020	<18	80	90	10 yıllık %55	10 yıllık %70

### 5.17.Down Sendromu

Down sendromlu çocuklar akut miyeloid lösemi gelişme riskine sahip olup FAB M7 grubu sık görülmektedir. Kemik iliği transplantasyonu olmadan daha az yoğun tedavi protokolleri kullanılarak olaysız sağ kalımları yaklaşık %70-80'dir (102). Çalışmamızda Down sendromlu 12 (%13,8) hastadan 2'si kaybedildi. Biri tiflit nedeniyle diğeri dirençli hastalık nedeniyle kaybedildi. Geri kalan 10 Down sendromlu hasta birinci remisyonunda yaşıyor. Ülkemizde veya yurt dışından yapılan çalışmaların çoğunda Down sendromlu hastalar katılmamış, onlar ayrı değerlendirilmiştir (Tablo 22, 23). Kore'de 2022 yılında 1541 akut miyeloid lösemi tanılı hastadan Down sendromu olan 36, Down sendromu olmayan 1505

hasta çalışmaya katılmış. Down sendromlu hastaların genel sağ kalımı %88, Down sendromu olmayan hastaların genel sağ kalımı %81,9 olarak tespit edilmiş (103). Çalışmamızda Down sendromlu hastaların %83,3'ü (n=10) birinci remisyonda yaşıyor.

### **5.18.İkincil Malignite**

Akut myeloid lösemi tedavisinde yıllar içinde sağ kalım süresinin artmasıyla tedaviye bağlı geç dönem komplikasyonları artmıştır. İkincil maligniteler AML tedavisi almış hastalarda uzun dönemde dikkatle takip edilmesi gereken komplikasyonlardan biridir (12). Uludağ Üniversitesinde 2005-2017 de tanı alan maligniteli çocuk hastaların 58'i AML tanısı almış ve bunların %1,7 sinde İkincil malignite gelişmiştir (104). Kliniğimizde takip ettiğimiz hastalardan 2'sinde ikincil malignite gelişti. Tanıdan 11 yıl 6 ay sonra akut lenfoblastik lösemi gelişen bir hastamız vardı. Bu hasta AML FAB M4 nedeniyle tedavi edilmişti. ALL tanısı sonrasında kemoterapi verildi, nakil yapıldı ve yaşıyor. Diğer hasta ise AML FAB M2 nedeniyle tedavi edilmişti. Tanıdan 16 yıl 2 ay sonra meme kanseri gelişti. Erişkin onkoloji bölümü tarafından tedavisi tamamlandı ve yaşıyor. Takip süresi uzun olan hastaların EFS ve OS'leri daha değerlidir. Ülkemizde yapılan çalışmaların kısıtlı olması ve takip sürelerinin kısa olması nedeniyle İkincil malignitelerden bahsedilmemiş. Çalışmamızda en kısa takip süremiz 2,5 yıl olup en uzun takip süremiz 21,6 yıl idi. Ülkemizdeki çalışmalara bakıldığında en uzun takip süresine sahip çalışma bizimdi (Tablo 22). Takip süresi 10 yıldan uzun olmayan hastalarda İkincil malignitelerin değerlendirilmesi uygun değildir.

## 6.SONUÇLAR

1. Kliniğimizde 2001-2020 yıllarında ilk kez akut miyeloblastik lösemi (AML) tanısı almış tüm hastaların (n=80) verileri geriye dönük değerlendirildi.
2. Hastaların 29'u (%36,3) kız, 51'i (%63,7) erkekti; tanı yaşları 4 ay ile 17 yaş 6 ay arasında değişmekte olup, ortanca yaşı 9 yaş 4 ay olarak saptandı.
3. Down sendromlu hasta sayısı 12 (%13,8), myelodisplastik sendromdan akut miyeloid lösemiye dönen hasta sayısı 5 (%6,3) idi.
4. Başvuru sırasındaki en sık şikayet halsizlik (n=44, %29) ve ateş (n=34, %22) ve en sık bulgu solukluktu.
5. Hastaların tanı anındaki lökosit sayıları ortanca  $1,1720/mm^3$  (200-425,399); hemoglobin düzeyi ortanca 7,6 g/dL (3,3-14,3), trombosit sayıları ortanca  $41,865/mm^3$  (6,660-375,000) idi.
6. İki (%2,5) hastada laboratuvar TLS olduğu görüldü. TLS ilişkili ölüm olmadı.
7. En sık AML M3 (%23,8), AML M2 (%20) ve AML M7 (%15) olduğu görüldü.
8. Yapılabildiği kadarıyla genetik değerlendirmede en sık görülen translokasyon t(15;17) %18,8 (n:15), ikinci sırada t(8;21) %12,5 (n:10) yer alırken üçüncü sırada inv16 %3,8 (n:3) saptandı. İyi sitogenetik hastaların %35'inde (28/80) mevcuttu.
9. 2001-2018 yıllarında MRC-AML 10 protokolü 69 hastaya (%86,2); 2018-2020'de COG AML 1031 protokolü 11 hastaya (%13,8) uygulandı.
10. İyi risk grubunda 26 (%32,5), standart risk grubunda 39 (%48,8), kötü risk grubunda 12 (%15) hasta vardı.
11. Remisyon değerlendirmesinde 28. günde blast oranı %5'in altında 60 (%75), %5-20 arasında 4 (%5), %20'nin üzerinde 13 (%16,3) hasta vardı. Sonuç olarak tam remisyonuna birinci indüksiyon tedavisiyle 60 hasta (%78,9), ikinci indüksiyon sonrası 12 hasta daha (%15,7) girdi. Remisyonuna girmeyen (dirençli) 4 (%5,2) hasta mevcuttu.
12. İndüksiyon sonrası hayatta olan 76 hastadan 23'ünde (%30,2) nüks görüldü. Birinci nüks ortanca 14. ayda (8-78) idi. İlk nüks yeri 21 (%26,3) hastada kemik iliği, bir (%1,3) hastada sadece testis ve bir (%1,3) hastada kemik iliği ile birlikte MSS idi.
13. Hastaların 40 tanesi (%50) birinci remisyonunda hastalıksız yaşamaktadır.
14. Yüksek riskli olan hastalardan 8'ine birinci remisyonunda nakil yapıldı. İçlerinden biri nüks yaparak kaybedildi, diğerleri hastalıksız yaşamaktadır.
15. Nüks olan 23 (%30,2) hastadan; geç nüks yapmış 4 hasta (%5,2) kurtarma ve idame kemoterapisi alarak ikinci remisyonunda yaşamaktadır. Hastaların 15'ine (%19,7) allojenik kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapıldı, bu hastaların 10'u (%13,1) yaşamaktadır.
16. Nakil komplikasyonu nedeniyle kaybedilen 4 (%5,2) hasta, nakil sonrası ikinci kez nüks olup kaybedilen 1 (%1,3) hasta, allojenik kemik iliği transplantasyonu yapılmadan kaybedilen 4 (%5,2) hasta vardı.
17. Tam uyumlu kardeşten 11 (%45,8) hastaya, tam uyumlu akrabadan 1 (%4,1), haploidentik 4 (%16,6), akraba dışı 8 (%33,3) hastaya nakil yapıldı.
18. Hastalardan 24'ü (%30) kaybedildi.
19. İndüksiyon ölümü 4 (%5) hastada görüldü. İki hasta Down sendromluymdu. Bu ölümlerin üçü enfeksiyon, biri beyin kanaması nedeniyledi. İndüksiyon sonrası

ölümler (n=5) de dahil edildiğinde izlem boyunca enfeksiyon ilişkili ölüm %10 (8/80) idi.

20. Kemoterapi ilişkili toksisite nedeniyle 2 (%2,5) hastada kaybedildi.
21. İki hastada 10 yıllık izlemden sonra ikincil malignite gelişti (akut lenfoblastik lösemi ve meme kanseri) ve bu hastalar erişkin kliniklerinde tedavi edilmekte ve yaşamaktadır.
22. Genel sağ kalımı 16 yılda %70 idi. Genel sağ kalım, iyi risk grubunda %84,6, orta risk grubunda %76,9, kötü risk grubunda %33,3 bulundu. Yaşayan hastaların en uzun takip süresi 21,6 yıl ve en kısa takip süresi 2,5 yıldır.
23. Genel sağ kalım oranı kemik iliği 28.günde iyi cevap veren M1 kemik iliği olan hastalarda %80, M2 olanlarda %75 ve M3 olanların %38,5 bulundu.
24. Kemik iliği nakli olanaklarının arttığı 2012 dönemi sonrası ve öncesi değerlendirildiğinde; 2012 öncesi tanı alan hastaların genel sağ kalımı %68,3; 2012 sonrası tanı alanlarda %71,8 bulundu.
25. Olaysız sağ kalım 250 ayda %50 bulundu. İyi risk grubunda %65,4, orta risk grubunda %51,3 ve yüksek risk grubunda %25 bulundu.
26. Olaysız sağ kalım oranı kemik iliği M1'de %75, M2'de %55, M3'te %30,8 bulundu.
27. 2012 öncesi nakil olan hastalarda, olaysız sağ kalımın %37,5, 2012 sonrası nakil olan hastalarda ise %25 olduğu görüldü.
28. Down sendromlu 12 hastanın ikisinde indüksiyon ölümü olurken (1 enfeksiyon, 1 dirençli hastalık) 10 hasta 1.remisyonda hastaliksız yaşamaktadır.
29. Promyelositik lösemili 15 hastanın 13'ü (%86,6) hastaliksız yaşamaktadır.
30. Kemoterapi yanıtı daha iyi olan Down sendromu ve promyelositik lösemi olguları dışlandığında kalan 53 hastanın %58,4 ü hayattadır.

## 7.ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Çocukluk çağı akut myeloblastik lösemilerinde henüz akut lenfoblastik lösemilerde elde edilen başarıya erişilememiştir. Bu çalışma ile kliniğimizde tedavisi gerçekleşen hastaların geriye dönük olarak verilerinin değerlendirilmesi, yaşam oranlarının, ölüm nedenlerinin ortaya konması amaçlanmıştır.

**Materyel Metod:** Kliniğimizde 2001-2020 yıllarında yeni tanı almış tüm akut miyeloblastik lösemi (AML) hastalarının verileri poliklinik arşivindeki hasta dosyalarından ve hastane digital kayıtlarından tarandı. 2001-2018 yıllarında MRC-AML10 protokolü 69 hastaya (%86,2); 2018-2020'de COG AML 1031 protokolü 11 hastaya (%13,8) uygulanmıştı. Hastaların ölüm nedenleri, yaşam eğrileri çıkarıldı.

**Bulgular:** Toplam 80 hasta, 29 kız, 51 erkek tanı almıştı. Down sendromlu 12 (%13,8), myelodisplastik sendromdan AML gelişen 5 hasta mevcuttu. Ortanca tanı yaşı 9,3 yaş (ay-17,5 yaş) idi. On beş hastada t(15;17), 10 hastada t(8;21), üç hastada inv16 saptandı. İyi sitogenetik hastaların %35'inde(28/80) mevcuttu. İndüksiyon ölümü 4 hastada (%5) gerçekleşti. Klinik, morfolojik tam remisyon 28.günde %75 hastada sağlandı. İkinci indüksiyon sonunda hastaların %90'ı remisyona girmişti. Dört hasta dirençliydi. Hastaların 40 tanesi (%50) birinci remisyonda hastalıksız yaşamaktaydı. Yüksek riskli olan hastaların 8'ine birinci remisyonda nakil yapılmıştı. İçlerinden biri nüks yaparak kaybedilmişti, diğerleri hastalıksız yaşamaktadır. Nüks oranı %30,2 (n=23) olup bu hastaların geç relaps yapan 4'ü kurtarma ve idame kemoterapileri almıştır ve ikinci remisyonda yaşamaktadır. Bu hastaların 14 üne ikinci remisyonda allojenik kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapılmıştır ve 10'u hastalıksız yaşamaktadır. İki hasta kardiyotoksisite ile kaybedilmiş, 10 yıldan sonraki izlemlerinde iki hastada ikincil malignite gelişmiştir. Nakillerin 11'i tam uyumlu kardeşten, biri tam uyumlu akrabadan, 4 nakil haploidentik ve 8 nakil akraba dışı vericiden gerçekleşti. Hastaların 56'sı hayattadır. On altı yılda olaysız sağ kalım %50, genel sağ kalım %70 bulundu. Yaşayan hastaların en uzun takip süresi 21,6 yıl ve en kısa takip süresi 2,5 yıldır. Down sendromlu 12 hastanın ikisinde indüksiyon ölümü olurken (1 enfeksiyon, 1 dirençli hastalık) 10 hasta 1.remisyonda hastalıksız yaşamaktadır. Kemoterapi yanıtı daha iyi olan Down sendromu ve promyelositik lösemi olguları dışlandığında kalan 53 hastanın %58,4'ü hayattadır.

**Sonuç:** Ülkemiz ve yurt dışı verileri ile karşılaştırıldığında sağ kalım eğrilerimiz beklenen düzeydedir. Ancak genetik olarak hastaların daha ayrıntılı alt gruplara ayrılabilmesi, minimal kalıntı hastalık izlemi olanaklarının artırılması ve daha iyi destek tedavileri ile sonuçlar iyileştirilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Akut myeloid lösemi, çocuk, nüks, kemik iliği nakli, prognoz

## 8.İNGİLİZCE ÖZET(SUMMARY)

**Introduction and Aim:** In childhood acute myeloblastic leukemias, success achieved in acute lymphoblastic leukemia has not been achieved yet. This study aimed to evaluate the data of the patients treated in our clinic retrospectively and demonstrate the survival rates and causes of death.

**Material and Method:** The data of all acute myeloblastic leukemia (AML) diagnosed in 2001- 2020 were documented from the patient files in the polyclinic archives and hospital digital records. In 2001-2018, the MRC-AML10 protocol was administered to 69 patients (86.2%), and in 2018-2020, the COG AML1031 protocol was administered to 11 patients (13.8%). Causes of death were evaluated and survival curves of the patients were performed.

**Results:** A total of 80 patients, 29 girls, and 51 boys, were diagnosed. There were 12 (13.8%) patients with Down syndrome and 5 patients with myelodysplastic syndrome/AML. The median age at diagnosis was 9,3 years (4 months-17.5 years). t(15;17), t(8;21), and inv16 were detected in 15, 10, and 3 patients, respectively. Good cytogenetics was present in 35% (28/80) of patients. Induction death occurred in 4 patients (5%). Clinical and morphological complete remission was achieved in 75% of the patients on day 28. At the end of the second induction, 90% of the patients were in remission. Four patients were resistant. Forty of the patients (50%) were disease-free in the first remission. Eight of the high-risk patients were transplanted in the first remission. One of them died after relapse, the others are living disease-free. The relapse rate is 30.2% (n=23), and 4 of the late relapsed patients are in second remission after receiving salvage and maintenance chemotherapy. Allogeneic bone marrow transplantation (BMT) was performed in 14 of these patients in the second remission, and 10 are living and disease-free. Two patients died due to cardiotoxicity, and secondary malignancy developed in two patients in the follow-up period after 10 years. Eleven of the transplants were from matched sibling donors, one from a matched family donor, 4 from haploidentical donors, and 8 from unrelated donors. As a result, 56 of the patients are alive. Event-free survival at 16 years was 50% and overall survival was 70%. The longest follow-up period of the surviving patients was 21.6 years and the shortest follow-up period was 2.5 years. While two of 12 patients with Down syndrome died in induction (1 infection, 1 resistant disease), 10 patients are alive and disease-free in the 1st remission. When patients with Down syndrome and promyelocytic leukemia were excluded, 58.4% of the remaining patients are alive.

**Conclusion:** Our survival curves are at the expected level when compared with our country's data. However, results can be improved by classifying patients into subgroups with more sophisticated genetic studies, performing minimal residual disease studies, and better supportive treatments.

**Keywords:** Acute myeloid leukemia, relapse, bone marrow transplantation, prognosis

## 9.KAYNAKÇA

1. Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD. Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology: Academic Press; 2016.
2. Tubergen DG, Bleyer A, Ritchey AK, Friehling E. The Leukemias. In: Kliegman RM. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier. 2016: 22:2437-44
3. Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ ve ark. (eds). Williams Hematology, 7th edition. The McGraw-Hill Companies. 2006:1321-42.
4. Aęaoęlu L, Anak S, Ayan İ ve ark. Neoplastik hastalıklar. Neyzi O, Ertuęrul T, ed. Pediatri. 4. Basım. İstanbul: Nobel Matbaacılık. 2010:1349-71.
5. Pearson HA. History of Pediatric Hematology Oncology. *Pediatr Res.* 2002;52:979-92
6. Henderson ES. Acute Leukemia: General considerations, in Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Hichtman MA editors. *Hemayology* 4 ed. McGraw Hill Puplicing Company. 2001:236-251.
7. Farber S, Diamond LK. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid. *N Engl J Med.* 1948 Jun 3;238(23):787-93.
8. Miller DR. A tribute to Sidney Farber-- the father of modern chemotherapy. *Br J Haematol.* 2006 Jul;134(1):20-6.
9. BurchenaL JH, Murphy ML, Ellıson RR, Sykes MP, Tan TC, Leone LA, KarnofskY DA, Craver LF, Dargeon HW, Rhoads CP. Clinical evaluation of a new antimetabolite, 6-mercaptopurine, in the treatment of leukemia and allied diseases. *Blood.* 1953 ;8(11):965-99.
10. Skipper HE, Schabel F, Wilcox WS. Experimental evaluation of potential anticancer agents. On the criteria and kinetics associated with —curability\ of experimental leukemia. *Cancer Chemother Rep.*1964; 35:1-111. PMID: 14117037.
11. de Rooij JD, Zwaan CM, van den Heuvel-Eibrink M. Pediatric AML: From Biology to Clinical Management. *J Clin Med.* 2015;4(1):127-49.

- 12.Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux S. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood, 2-Volume Set: Elsevier Health Sciences; 2014.
- 13.Anak S, Uysalol E. Akut miyeloid lösemi (AML). Çocuk Dergisi. 2012;12:153-158.
- 14.Rubnitz JE, Gibson B, Smith FO. Acute myeloid leukemia. *Pediatr Clin North Am.* 2008;55(1):21-51, ix.
- 15.Panagopoulou P, Skalkidou A, Marcotte E, Erdmann F, Ma X, Heck JE, Auvinen A, Mueller BA, Spector LG, Roman E, Metayer C, Magnani C, Pombo-de-Oliveira MS, Scheurer ME, Mora AM, Dockerty JD, Hansen J, Kang AY, Wang R, Doody DR, Kane E, Schüz J, Christodoulakis C, Ntzani E, Petridou ET; FRECCLE group; NARECHEM-ST group. Parental age and the risk of childhood acute myeloid leukemia: results from the Childhood Leukemia International Consortium. *Cancer Epidemiol.* 2019 ;59:158-165.
- 16.Özbek U, Akut miyelositik ve akut lenfoblastik lösemilerde moleküler genetik ve prognoz. 2017 [http://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/08\\_04\\_2006\\_ugur\\_ozbek\\_10-55\\_11-20.pdf](http://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/08_04_2006_ugur_ozbek_10-55_11-20.pdf)
- 17.Shannon KM, O'Connell P, Martin GA, Paderanga D, Olson K, Dinndorf P, McCormick F. Loss of the normal NF1 allele from the bone marrow of children with type 1 neurofibromatosis and malignant myeloid disorders. *N Engl J Med.* 1994 Mar 3;330(9):597-601. doi: 10.1056/NEJM199403033300903. PMID: 8302341.
- 18.Matsubara K, Yabe H, Ogata T, Yoshida R, Fukaya T. Acute myeloid leukemia in an adult Noonan syndrome patient with PTPN11 mutation. *Am J Hematol.* 2005;79(2):171-2.
19. Zipursky A. Transient leukaemia--a benign form of leukaemia in newborn infants with trisomy 21. *Br J Haematol.* 2003 Mar;120(6):930-8. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04229.x. PMID: 12648061.
- 20.Lange B. The management of neoplastic disorders of haematopoiesis in children with Down's syndrome. *Br J Haematol.* 2000 Sep;110(3):512-24.
21. Hasle H, Mellempgaard A, Nielsen J, Hansen J. Cancer incidence in men with Klinefelter syndrome. *Br J Cancer.* 1995 Feb;71(2):416-20.
22. Puumala SE, Ross JA, Aplenc R, Spector LG. Epidemiology of childhood acute myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(5):728-33.

23. Pedersen-Bjergaard J. Radiotherapy- and chemotherapy-induced myelodysplasia and acute myeloid leukemia. A review. *Leuk Res.* 1992;16(1):61-5.
24. Chan G, DiVenuti G, Miller K. Danazol for the treatment of thrombocytopenia in patients with myelodysplastic syndrome. *Am J Hematol.* 2002 Nov;71(3):166-71. doi: 10.1002/ajh.10209. PMID: 12410570.
25. Owen C, Barnett M, Fitzgibbon J. Familial myelodysplasia and acute myeloid leukaemia--a review. *Br J Haematol.* 2008 Jan;140(2):123-32. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06909.x. PMID: 18173751.
26. McCormack E, Bruserud O, Gjertsen BT. Review: genetic models of acute myeloid leukaemia. *Oncogene.* 2008;27(27):3765-79.
27. Lagunas-Rangel FA, Chávez-Valencia V, Gómez-Guijosa MÁ, Cortes-Penagos C. Acute Myeloid Leukemia-Genetic Alterations and Their Clinical Prognosis. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2017;11(4):328-339.
28. Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, Dworzak MN, Adachi S, de Bont E, Harbott J, Hasle H, Johnston D, Kinoshita A, Lehrnbecher T, Leverger G, Mejstrikova E, Meshinchi S, Pession A, Raimondi SC, Sung L, Stary J, Zwaan CM, Kaspers GJ, Reinhardt D; AML Committee of the International BFM Study Group. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood.* 2012;120(16):3187-205.
29. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellström-Lindberg E, Tefferi A, Bloomfield CD. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood.* 2009;114(5):937-51.
30. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood.* 2002;100(7):2292-302.
31. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, Dombret H, Fenaux P, Grimwade D, Larson RA, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz MA, Sierra J, Tallman MS, Löwenberg B, Bloomfield CD; European LeukemiaNet. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults:

recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010 21;115(3):453-74.

32. Farr C, Gill R, Katz F, Gibbons B, Marshall CJ. Analysis of ras gene mutations in childhood myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 1991 Mar;77(3):323-7. doi: 10.1111/j.1365-2141.1991.tb08578.x. PMID: 2012756.

33. Wells RJ, Arthur DC, Srivastava A, Heerema NA, Le Beau M, Alonzo TA, Buxton AB, Woods WG, Howells WB, Benjamin DR, Betcher DL, Buckley JD, Feig SA, Kim T, Odom LF, Ruymann FB, Smithson WA, Tannous R, Whitt JK, Wolff L, Tjoa T, Lampkin BC. Prognostic variables in newly diagnosed children and adolescents with acute myeloid leukemia: Children's Cancer Group Study 213. *Leukemia*. 2002 ;16(4):601-7. doi: 10.1038/sj.leu.2402390. PMID: 11960339.

34. Hasle H, Alonzo TA, Auvrignon A, Behar C, Chang M, Creutzig U, Fischer A, Forestier E, Fynn A, Haas OA, Harbott J, Harrison CJ, Heerema NA, van den Heuvel-Eibrink MM, Kaspers GJ, Locatelli F, Noellke P, Polychronopoulou S, Ravindranath Y, Razzouk B, Reinhardt D, Savva NN, Stark B, Suci S, Tsukimoto I, Webb DK, Wojcik D, Woods WG, Zimmermann M, Niemeyer CM, Raimondi SC. Monosomy 7 and deletion 7q in children and adolescents with acute myeloid leukemia: an international retrospective study. *Blood*. 2007;109(11):4641-7.

35. Manola KN. Cytogenetics of pediatric acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol*. 2009 ;83(5):391-405.

36. Rubnitz JE, Raimondi SC, Halbert AR, Tong X, Srivastava DK, Razzouk BI, Pui CH, Downing JR, Ribeiro RC, Behm FG. Characteristics and outcome of t(8;21)-positive childhood acute myeloid leukemia: a single institution's experience. *Leukemia*. 2002 ;16(10):2072-7.

37. Shimada A, Taki T, Tabuchi K, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Hayashi Y. KIT mutations, and not FLT3 internal tandem duplication, are strongly associated with a poor prognosis in pediatric acute myeloid leukemia with t(8;21): a study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Blood*. 2006;107(5):1806-9.

38. Chan NP, Wong WS, Ng MH, Tsang KS, Lau TT, Leung Y, Chik KW, Shing MM, Li CK. Childhood acute myeloid leukemia with CBFbeta-MYH11 rearrangement: study of incidence, morphology, cytogenetics, and clinical outcomes of Chinese in Hong Kong. *Am J Hematol.* 2004;76(3):300-3.
39. Forestier E, Heim S, Blennow E, Borgström G, Holmgren G, Heinonen K, Johannsson J, Kerndrup G, Andersen MK, Lundin C, Nordgren A, Rosenquist R, Swolin B, Johannsson B; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO); Swedish Cytogenetic Leukaemia Study Group (SCLSG); NOPHO Leukaemia Cytogenetic Study Group (NLCSG). Cytogenetic abnormalities in childhood acute myeloid leukaemia: a Nordic series comprising all children enrolled in the NOPHO-93-AML trial between 1993 and 2001. *Br J Haematol.* 2003;121(4):566-77.
40. Chou WC, Tang JL, Lin LI, Yao M, Tsay W, Chen CY, Wu SJ, Huang CF, Chiou RJ, Tseng MH, Lin DT, Lin KH, Chen YC, Tien HF. Nucleophosmin mutations in de novo acute myeloid leukemia: the age-dependent incidences and the stability during disease evolution. *Cancer Res.* 2006;66(6):3310-6.
41. Cazzaniga G, Dell'Oro MG, Mecucci C, Giarin E, Masetti R, Rossi V, Locatelli F, Martelli MF, Basso G, Pession A, Biondi A, Falini B. Nucleophosmin mutations in childhood acute myelogenous leukemia with normal karyotype. *Blood.* 2005;106(4):1419-22.
42. Rubnitz JE, Raimondi SC, Tong X, Srivastava DK, Razzouk BI, Shurtleff SA, Downing JR, Pui CH, Ribeiro RC, Behm FG. Favorable impact of the t(9;11) in childhood acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2002;20(9):2302-9.
43. Pui CH. Childhood leukemias. *N Engl J Med.* 1995 Jun 15;332(24):1618-30.
44. Belmore J. Supportive care of children with cancer. *Lanzkowsky's Manual Of Pediatric Hematology and Oncology.* 2016. 1–655.
45. Elmas SA, Yetgin S, Kuşkonmaz B ÇM. Akut Lösemi. *Katkı Dergisi* 2004;1:372- 403.
46. Aksu T, Fettah A, Bozkaya İO, Baştemur M, Kara A, Çulha VK, Özbek NY, Yaralı N. Acute Promyelocytic Leukemia in Children: A Single Centre Experience from Turkey. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2018;10(1):e2018045.

47. Adès L, Guerci A, Raffoux E, Sanz M, Chevallier P, Lapusan S, Recher C, Thomas X, Rayon C, Castaigne S, Tournilhac O, de Botton S, Ifrah N, Cahn JY, Solary E, Gardin C, Fegeux N, Bordessoule D, Ferrant A, Meyer-Monard S, Vey N, Dombret H, Degos L, Chevret S, Fenaux P; European APL Group. Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: the European APL Group experience. *Blood*. 2010;115(9):1690-6.
48. Klein K, de Haas V, Bank IEM, Beverloo HB, Zwaan CM, Kaspers GL. Clinical and prognostic significance of eosinophilia and inv(16)/t(16;16) in pediatric acute myelomonocytic leukemia (AML-M4). *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(10).
49. Ravikumar R, Manohar R, Latha SM, Scott JX. Gingival hypertrophy in a child: Expect the unexpected. *Indian J Dent*. 2016;7(2):112-4.
50. Rasool J, Geelani S, Khursheed, Yasir, Lone MS, Shaban M. Pure Erythroleukemia (Variant Acute Myeloid Leukemia-vAML-M6) with Deletion of Chromosome 20, Mainly Presenting as Late Erythroblasts, a Unique Case Report with Review of Literature. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2014 Mar;30(1):34-7.
51. Masoumi-Dehshiri R, Hashemi A, Neamatzadeh H, Zare-Zardeini H. A Case Report: Acute Myeloid Leukemia (FAB M7). *Iran J Ped Hematol Oncol*. 2014;4(4):188-90.
52. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al., eds.: *Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC Press, 2001. World Health Organization Classification of Tumours, 3.
53. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2008.
54. Arceci RJ, Meshinchi S. Acute myeloid leukemia, myeloproliferative and myelodysplastic disorders. in: Pizzo PA and Poplack DG, Eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2015:498-544.
55. Sanz MA, Montesinos P. Open issues on bleeding and thrombosis in acute promyelocytic leukemia. *Thromb Res*. 2010 Apr;125 Suppl 2:S51-4.

56. Cooper T, Hasle H, Smith F. Acute myelogenous leukemia, myeloproliferative and myelodysplastic disorders. Principles and practice of pediatric oncology: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 564-610.
57. Samborska M, Derwich K, Skalska-Sadowska J, Kurzawa P, Wachowiak J. Myeloid sarcoma in children - diagnostic and therapeutic difficulties. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2016;20(6):444-448.
58. M. Kliegman R, E. Behrman R, Stanton B, Schor N, Nelson textbook of pediatrics: Academic Press; 2018.
59. Hossain MJ, Xie L, Caywood EH. Prognostic factors of childhood and adolescent acute myeloid leukemia (AML) survival: evidence from four decades of US population data. *Cancer Epidemiol*. 2015;39(5):720-6.
60. Türk Hematoloji Derneği Akut Lösemiler Ulusal Tanı ve Tedavi Rehberi 2010:81-94
61. Carroll WL, Bhatla T, Redner A, Kessel R. Acute Lymphoblastic & Myeloid Leukemia. In: Lanzkowsky P, Jeffrey M. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 6th ed. Chennai, India: Elsevier; 2016. 18-19:p367-406.
62. Zwaan CM, Kolb EA, Reinhardt D, Abrahamsson J, Adachi S, Aplenc R, De Bont ES, De Moerloose B, Dworzak M, Gibson BE, Hasle H, Leverger G, Locatelli F, Ragu C, Ribeiro RC, Rizzari C, Rubnitz JE, Smith OP, Sung L, Tomizawa D, van den Heuvel-Eibrink MM, Creutzig U, Kaspers GJ. Collaborative Efforts Driving Progress in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2015;33(27):2949-62.
63. Gibson BE, Webb DK, Howman AJ, De Graaf SS, Harrison CJ, Wheatley K; United Kingdom Childhood Leukaemia Working Group and the Dutch Childhood Oncology Group. Results of a randomized trial in children with Acute Myeloid Leukaemia: medical research council AML12 trial. *Br J Haematol*. 2011;155(3):366-76.
64. Kaspers G. How I treat paediatric relapsed acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2014;166(5):636-45.
65. Perel Y, Auvrignon A, Leblanc T, Michel G, Reguerre Y, Vannier JP, Dalle JH, Gandemer V, Schmitt C, Méchinaud F, Lejars O, Piguet C, Couillaud G, Pautard B, Landman-Parker J, Thuret I, Aladjidi N, Baruchel A, Leverger G; French LAME

(Leucémie Aiguë Myéloblastique Enfant) Cooperative Group. Treatment of childhood acute myeloblastic leukemia: dose intensification improves outcome and maintenance therapy is of no benefit--multicenter studies of the French LAME (Leucémie Aiguë Myéloblastique Enfant) Cooperative Group. *Leukemia*. 2005;19(12):2082-9.

66. Hasle H. A critical review of which children with acute myeloid leukaemia need stem cell procedures. *Br J Haematol*. 2014 Jul;166(1):23-33.

67. Ganapule A, Nemani S, Korula A, Lakshmi KM, Abraham A, Srivastava A, Balasubramanian P, George B, Mathews V. Allogeneic Stem Cell Transplant for Acute Myeloid Leukemia: Evolution of an Effective Strategy in India. *J Glob Oncol*. 2017 ;3(6):773-781.

68. Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin JP, Dworzak MN, Fleischhack G, Graf N, Klingebiel T, Kremens B, Lehrnbecher T, von Neuhoff C, Ritter J, Sander A, Schrauder A, von Stackelberg A, Stary J, Reinhardt D. Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin as induction for pediatric acute myeloid leukemia: results from Study AML-BFM 2004. *Blood*. 2013;122(1):37-43.

69. Kale G, Coskun T, Yurdakök M. Pediatride Tanı ve Tedavi Hacettepe Uygulamaları. 2009;486-93.

70. Maher OM, Silva JG, Wu J, Liu D, Cooper LJ, Tarek N, Worth L, Lee DA, Petropoulos D, Franklin AR, Zweidler-Mckay P, Wells RJ, Rondon G, Champlin RE, Tewari P. Outcomes of children, adolescents, and young adults following allogeneic stem cell transplantation for secondary acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes-The MD Anderson Cancer Center experience. *Pediatr Transplant*. 2017 ;21(3).

71. Uffmann M, Rasche M, Zimmermann M, von Neuhoff C, Creutzig U, Dworzak M, Scheffers L, Hasle H, Zwaan CM, Reinhardt D, Klusmann JH. Therapy reduction in patients with Down syndrome and myeloid leukemia: the international ML-DS 2006 trial. *Blood*. 2017;129(25):3314-3321.

72. Güneş A.M Akut Lösemi Tanısı Alan Çocuk Olguların Başvuru Yakınmaları, Fizik Bakı Bulguları Ve Tanı Anı Laboratuvar Sonuçları İle Retrospektif Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. Bursa:2022

73. Karapınar D.Y Akut Myeloid Lösemili Çocuk Hastaların Tedavileri Ve Prognozlarının Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. İzmir:2019
74. Apak H Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı Takibindeki Akut Myeloid Lösemi Olgularının Retrospektif Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. İstanbul:2019
75. Yıldırım ZK,1997-2017 Yılları Arasında Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniğinde Takip Edilen Akut Lenfoblastik Lösemi Ve Akut Myeloblastik Lösemi Tanılı Olguların Retrospektif Analizi. Uzmanlık Tezi. Erzurum:2018
- 76.Ozyurek E VC, Büyükavcı M, Kılınç Y, Timur V, Özbek N, et al. The outcomes of Turkish children with acute myeloid leukemia treated on AML-Berlin-Munster-Frankfurt (AML-BFM) protocol: Turkish AML-BFM Study Group. 4th International Congress on Leukemia – Lymphoma – Myeloma Istanbul, Turkey 2013.
77. Yümlü K. Çocukluk Çağı Akut Lösemilerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. Konya:2009
78. Ali Ayçiçek, Elif Böncüoğlu, Cengiz Bayram ve ark. Evaluation of Acute Toxicity and Survival in Children with Acute Myeloid Leukemia Treatment: A Single-Center Retrospective Study from a Middle-Income Country. İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Dergisi 2021;13(2):92-97.
79. Baytan B Akut Miyeloblastik Lösemili Çocuklarda Mrc-12 Kemoterapi Protokolü İle Tedavi Ve 13 Yıllık İzlem Sonuçları. Yan dal Uzmanlık Tezi. Bursa:2011
80. Karbuz A. Akut Lösemi Hastalarının Demografik Özellikleri ve Tedavi Sırasında Görülen Komplikasyonları: Tek Merkez Deneyimi. İstanbul:2017
- 81.Rubnitz JE, Razzouk BI, Lensing S, Pounds S, Pui CH, Ribeiro RC. Prognostic factors and outcome of recurrence in childhood acute myeloid leukemia. Cancer. 2007;109(1):157-63.
82. Rubnitz JE, Kaspers GJL. How I treat pediatric acute myeloid leukemia. Blood. 2021 ;138(12):1009-1018.
83. Carroll WL, Bhatla T, Redner A, Kessel R. Acute Lymphoblastic & Myeloid Leukemia. In: Lanzkowsky P, Jeffrey M. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 6th ed. Chennai, India: Elsevier; 2016. 18-19:p367-406.

84. Rubnitz JE, Inaba H, Dahl G, Ribeiro RC, Bowman WP, Taub J, Pounds S, Razzouk BI, Lacayo NJ, Cao X, Meshinchi S, Degar B, Airewele G, Raimondi SC, Onciu M, Coustan-Smith E, Downing JR, Leung W, Pui CH, Campana D. Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia: results of the AML02 multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(6):543-52
85. Horan JT, Alonzo TA, Lyman GH, Gerbing RB, Lange BJ, Ravindranath Y, Becton D, Smith FO, Woods WG; Children's Oncology Group. Impact of disease risk on efficacy of matched related bone marrow transplantation for pediatric acute myeloid leukemia: the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2008 Dec 10;26(35):5797-801
86. Sauer MG, Lang PJ, Albert MH, Bader P, Creutzig U, Eyrich M, Greil J, Gruhn B, Holter W, Klingebiel T, Kremens B, von der Leyen H, Mauz-Körholz C, Meisel R, Mischke K, Müller I, Niemeyer CM, Peters C, Pohler C, Reinhardt D, Burkhardt B, Schlegel PG, Schulz AS, Schrum J, Sedlacek P, Strahm B, Woessmann W, Handgretinger R, Zimmermann M, Borkhardt A. Hematopoietic stem cell transplantation for children with acute myeloid leukemia-results of the AML SCT-BFM 2007 trial. *Leukemia.* 2020 Feb;34(2):613-624
87. Zengin E, Sarper N, Aylan Gelen S, Demirsoy U, Karadoğan M, Çakı Kılıç S, Öncel S, Arısoy ES, DüNDAR D. High Infection-Related Mortality in Pediatric Acute Myeloid Leukemia without Preventive Antibiotics and Antifungals: Retrospective Cohort Study of a Single Center from a Middle-Income Country. *Turk J Haematol.* 2017;34(4):340-344. doi: 10.4274/tjh.2017.0052.
88. Yeh TC, Liu HC, Hou JY, Chen KH, Huang TH, Chang CY, Liang DC. Severe infections in children with acute leukemia undergoing intensive chemotherapy can successfully be prevented by ciprofloxacin, voriconazole, or micafungin prophylaxis. *Cancer.* 2014 Apr 15;120(8):1255-62.
89. Bochennek K, Hassler A, Perner C, Gilfert J, Schöning S, Klingebiel T, Reinhardt D, Creutzig U, Lehrnbecher T. Infectious complications in children with acute myeloid leukemia: decreased mortality in multicenter trial AML-BFM 2004. *Blood Cancer J.* 2016;6(1):e382.
90. Weinblatt ME. Pediatric acute myelocytic leukemia. *Emedicine, Medscape Reference*, Updated: Sep 12, 2017; <https://emedicine.medscape.com/article/987228-overview>

91. Tomizawa D, Tabuchi K, Kinoshita A, Hanada R, Kigasawa H, Tsukimoto I, Tsuchida M; Tokyo Children's Cancer Study Group. Repetitive cycles of high-dose cytarabine are effective for childhood acute myeloid leukemia: long-term outcome of the children with AML treated on two consecutive trials of Tokyo Children's Cancer Study Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49(2):127-32.
92. Imamura T, Iwamoto S, Kanai R, Shimada A, Terui K, Osugi Y, Kobayashi R, Tawa A, Kosaka Y, Kato K, Hori H, Horibe K, Oda M, Adachi S; Japan Association of Childhood Leukaemia Study. Outcome in 146 patients with paediatric acute myeloid leukaemia treated according to the AML99 protocol in the period 2003-06 from the Japan Association of Childhood Leukaemia Study. *Br J Haematol*. 2012 Oct;159(2):204-10
93. Ribeiro RC, Razzouk BI, Pounds S, Hijiya N, Pui CH, Rubnitz JE. Successive clinical trials for childhood acute myeloid leukemia at St Jude Children's Research Hospital, from 1980 to 2000. *Leukemia*. 2005;19(12):2125-9.
94. Gaál Z, Jakab Z, Kárai B, Ujfalusi A, Petrás M, Kállay K, Kelemen Á, Simon R, Kriván G, Kovács GT, Kiss C, Szegedi I. Recent Advances in the Management of Pediatric Acute Myeloid Leukemia-Report of the Hungarian Pediatric Oncology-Hematology Group. *Cancers (Basel)*. 2021;13(20):5078.
95. Rasche M, Zimmermann M, Borschel L, Bourquin JP, Dworzak M, Klingebiel T, Lehrnbecher T, Creutzig U, Klusmann JH, Reinhardt D. Successes and challenges in the treatment of pediatric acute myeloid leukemia: a retrospective analysis of the AML-BFM trials from 1987 to 2012. *Leukemia*. 2018;32(10):2167-2177.
96. Mareike Rasche <sup>1</sup>, Martin Zimmermann et al. Survival Following Relapse in Children with Acute Myeloid Leukemia: A Report from AML-BFM and COG. *Cancers (Basel)* 2021 May 12;13(10):2336. doi: 10.3390/cancers13102336.
97. Creutzig U, Zimmermann M, Lehrnbecher T, Graf N, Hermann J, Niemeyer CM, Reiter A, Ritter J, Dworzak M, Stary J, Reinhardt D. Less toxicity by optimizing chemotherapy, but not by addition of granulocyte colony-stimulating factor in children and adolescents with acute myeloid leukemia: results of AML-BFM 98. *J Clin Oncol*. 2006;24(27):4499-506.

98. Lehrnbecher T, Zimmermann M, Reinhardt D, Dworzak M, Stary J, Creutzig U. Prophylactic human granulocyte colony-stimulating factor after induction therapy in pediatric acute myeloid leukemia. *Blood*. 2007;109(3):936-43
99. Abrahamsson J, Forestier E, Heldrup J, Jahnukainen K, Jónsson OG, Lausen B, Palle J, Zeller B, Hasle H. Response-guided induction therapy in pediatric acute myeloid leukemia with excellent remission rate. *J Clin Oncol*. 2011;29(3):310-5.
100. Tsukimoto I, Tawa A, Horibe K, Tabuchi K, Kigasawa H, Tsuchida M, Yabe H, Nakayama H, Kudo K, Kobayashi R, Hamamoto K, Imaizumi M, Morimoto A, Tsuchiya S, Hanada R. Risk-stratified therapy and the intensive use of cytarabine improves the outcome in childhood acute myeloid leukemia: the AML99 trial from the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *J Clin Oncol*. 2009; 27(24):4007-13.
101. Cooper TM, Franklin J, Gerbing RB, Alonzo TA, Hurwitz C, Raimondi SC, Hirsch B, Smith FO, Mathew P, Arceci RJ, Feusner J, Iannone R, Lavey RS, Meshinchi S, Gamis A. AAML03P1, a pilot study of the safety of gemtuzumab ozogamicin in combination with chemotherapy for newly diagnosed childhood acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer*. 2012;118(3):761-9.
102. Klusmann JH, Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak M, Jorch N, Langebrake C, Pekrun A, Macakova-Reinhardt K, Reinhardt D. Treatment and prognostic impact of transient leukemia in neonates with Down syndrome. *Blood*. 2008;111(6):2991-8.
103. Choi YB, Yoo KH. Epidemiology of Acute Leukemia among Children with Down Syndrome in Korea. *Cancer Res Treat*. 2022;54(2):572-578.
104. Güneş A.M. Çocukluk Çağı Lösemi Hastalığı Nedeniyle Tedavi Alan Hastalarda İkincil Kanser ve Hastalıkların Araştırılması. Uzmanlık Tezi. Bursa:2022