



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN SAğLIK UYGULAMA VE
ARAşTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**AKUT MYELOİD LÖSEMİ TEDAVİSİ ALAN ÇOCUKLARIN AKUT
TOKSİSİTE, GENEL VE OLAYSIZ SAğKALIMLARININ
DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Elif BöNCüOğLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2018



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**AKUT MYELOİD LÖSEMİ TEDAVİSİ ALAN ÇOCUKLARIN AKUT
TOKSİSİTE, GENEL VE OLAYSIZ SAĞKALIMLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Elif BÖNCÜOĞLU

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ali Ayçiçek

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL, 2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
KISALTMALAR	iii
TABLO DİZİNİ.....	iv
ŞEKİL DİZİNİ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	vii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	2
GEREÇ VE YÖNTEM	9
BULGULAR.....	12
TARTIŞMA	22
SONUÇLAR	26
KAYNAKLAR.....	27
ÖZGEÇMİŞ.....	31
EK1: Tez Konusu Onay Formu.....	32
EK2: Etik Kurul Onay Belgesi.....	34

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda benimle tecrübelerini paylaşan, tez konusunun belirlenmesi ve tezin hazırlanması sürecinde destek ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Ali Ayçiçek'e; uzmanlık eğitimimin ilk yılında, deneyimlerinden istifade ettiğim Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ndeki değerli hocalarıma; uzmanlık eğitimimi tamamladığım Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ndeki tüm öğretim üyelerine; ayrıca diğer araştırma görevlisi arkadaşlarım ve tüm yardımcı personele; özellikle yoğun çalışma günlerimde, her zaman yanımda olan sevgili aileme teşekkürlerimi sunuyorum.

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi

AML: Akut Miyeloid Lösemi

APL: Akut Promiyelositik Lösemi

ATRA: All-Trans Retinoik Asit

BFM: Berlin-Frankfurt-Münster

BKİ: Beden Kitle İndeksi

CBF: Core Binding Factor

CCG: Children's Cancer Group

CD: Cluster of Differentiation

CEBPA: CCAAT/Enhancer Binding Protein α

DNA: Deoksiribonükleik Asit

DIC: Dissemine İntravasküler Koagülasyon

FAB: French-American-British

KİT: Kemik İliği Transplantasyonu

LP: Lomber Ponksiyon

MDS: Miyelodisplastik Sendrom

MRC: Medical Research Council

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

PML-RARA: Promyelocytic Leukemia/Retinoic Acid Receptor Alpha

SEER: Surveillance Epidemiology and End Results

TPOG: Türkiye Pediatrik Onkoloji Grubu

WBC: White Blood Cell

WHO: World Health Organization

TABLO DİZİNİ

Tablo1. FAB kriterlerine göre morfolojik AML sınıflaması.....	3
Tablo 2. AML'lerin WHO 2008 sınıflaması.....	4
Tablo 3. AML'de immunfenotip sınıflandırma.....	5
Tablo 4. Genetik özelliklere göre prognostik gruplar.....	6
Tablo 5. FAB sınıflamasına göre olguların dağılımı.....	12
Tablo 6. Tedavi protokolleri ve risk gruplarına göre hasta dağılımı.....	13
Tablo 7: Sağkalım analizi yapılırken dikkate alınan risk gruplarına göre olguların dağılımı.....	13
Tablo 8: Lökosit sayılarına göre genel ve olası sağkalımlar.....	19

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Olguların 5 yıllık genel sağkalım analizi.....	14
Şekil 2: Olguların 5 yıllık olaysız sağkalım analizi.....	15
Şekil 3: Cinsiyete göre 5 yıllık genel sağkalım analizi.....	15
Şekil 4: Cinsiyete göre 5 yıllık olaysız sağkalım analizi.....	16
Şekil 5: Yaşa göre 5 yıllık genel sağkalım analizi.....	17
Şekil 6: Yaşa göre 5 yıllık olaysız sağkalım analizi.....	17
Şekil 7: Risk gruplarına göre 5 yıllık genel sağkalım analizi.....	18
Şekil 8: Risk gruplarına göre 5 yıllık olaysız sağkalım analizi.....	18
Şekil 9: Lökosit sayısına göre 5 yıllık genel sağkalım analizi.....	19
Şekil 10: Lökosit sayısına göre 5 yıllık olaysız sağkalım analizi.....	20
Şekil 11: KİT yapılanlar ve KİT yapılmayanların 5 yıllık genel sağkalım analizi...	21
Şekil 12: KİT yapılanlar ve KİT yapılmayanların 5 yıllık olaysız sağkalım analizi..	21

ÖZET

Amaç: Bu çalışma akut miyeloid lösemi tedavisi alan çocuklarda akut toksisite, genel sağkalım ve olaysız sağkalımı değerlendirmek amacıyla yapıldı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği'nde 2011-2016 yılları arasında tanı ve tedavi almış 1-18 yaş arasındaki 43 akut miyeloid lösemi hastasının tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların tanı anındaki yaş, beyaz küre sayısı, kemik iliği hücre morfolojisi ve santral sinir sistemi tutulumu ile cinsiyet, risk grupları, tedavi protokolleri, relaps, ölüm durumları değerlendirildi. Genel sağkalım, tanı anından hastanın en son görüldüğü tarihe kadar geçen süre; olaysız sağkalım süresi ise remisyondan olay (indüksiyon başarısızlığı, relaps ve ölüm) tarihine kadar ya da hastanın son görüldüğü tarihe kadar geçen süre olarak tanımlandı. Grupların sağkalım oranları Kaplan Meier metodu ile hesaplandı, iki yönlü log-rank testi ile kıyaslandı. $P<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmamızdaki olguların 22'si (%51.2) erkek, 21'i (%48.8) kızdı. Tanı anındaki ortalama yaş 7.39 ± 4.7 idi. 14 olgu (%32.6) standart risk, 15 olgu (%34.9) orta risk ve 11 olgu (%25.6) yüksek risk grubundaydı. 3 hastanın risk grubu bilgisine mevcut kayıtlardan ulaşılamadı. 2 olgu akut toksisiteye bağlı olarak, 4 olgu indüksiyon tedavisi sonrası enfeksiyona bağlı olarak kaybedildi. 43 olgu (%100) içinde indüksiyon tedavisi sonrası tam remisyon görülen 3 olguda (%6.9) kemik iliği relapsı görüldü. Ortanca takip süresi 29 ay (değer aralığı 1-74 ay) idi. Hesaplanan 5 yıllık genel ve olaysız sağkalım sırasıyla 76 ± 6.6 (standart hata) ve 66 ± 9.3 bulundu. 5 yıllık genel sağkalım standart risk, orta risk ve yüksek risk grupları için sırasıyla 78.6 ± 11 , 80 ± 10 ve 81.8 ± 11 saptandı. 5 yıllık olaysız sağkalım standart risk, orta risk ve yüksek risk grupları için sırasıyla 70.7 ± 12.4 , 80 ± 10.3 ve 72.7 ± 13 hesaplandı.

Sonuçlar: Sonuçlarımız mevcut ortanca takip süresi ile genel ve olaysız sağkalımların iyi düzeyde olduğunu göstermektedir. Çalışma daha fazla sayıda hasta ve daha uzun takip süreleriyle tekrarlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Akut miyeloid lösemi, olaysız sağkalım, sağkalım oranı

Evaluation of acute toxicity, overall and event-free survival in children with acute myeloid leukemia treatment

ABSTRACT

Aim: The aim of the study is to evaluate acute toxicity, overall and event-free survival of children with acute myeloid leukemia (AML)

Patients and Methods: This study includes retrospective analysis of the medical records of 43 pediatric acute myeloid leukemia patients between the age of 1-18 years that diagnosed and/or treated from 2011 to 2016 at Pediatric Hematology and Oncology Clinic at Kanuni Sultan Süleyman Research and Education Hospital. Age, white blood cell count, bone marrow morphology and central nervous system involvement at diagnosis; and gender, risk group, treatment protocol, relapse and mortality status of patients were evaluated. Overall survival (OS) was defined as the time from the date of diagnosis to death from any cause or the date of last contact. The duration of event-free survival (EFS) was defined as the time from remission until the date of failure (induction failure, relapse or death) or until the date of last contact for all event-free survivors. The Kaplan–Meier method was used to estimate survival rates. The survival of groups was compared by the two-sided log-rank test.

Results: Twenty two (51.2%) patients were boys and twenty one (48.8%) were girls. The mean age at diagnosis was 7.39 ± 4.7 years. Fourteen (32.6%) patients were classified as standard risk, fifteen (34.9%) were intermediate risk, and eleven (25.6%) were high risk. Information about risk groups of three patients weren't be able to obtain from the medical records. Two patients were lost due to acute toxicity and four patients died after induction therapy due to infection. Three (6.9%) of forty three (100%) patients who completed induction therapy and whose bone marrow were in remission had a bone marrow relapse. The median duration follow-up was 29 months (range 1-74 months). The estimated 5-year overall survival and event-free survival were $76 \pm 6.6\%$ (standard error) and $66 \pm 9.3\%$, respectively. The estimated 5-year OS for standart, intermediate and high risk group was $78.6 \pm 11\%$, $80 \pm 10\%$ and $81.8 \pm 11\%$, respectively. The 5-year EFS was $70.7 \pm 12\%$, $80 \pm 11\%$ and $72.7 \pm 13\%$, respectively.

Conclusion: The OS and EFS are favorable current median follow-up. The study should be repeated with more patients and longer follow-up periods.

Key Words: Acute myeloid leukemia, event-free survival, survival rate



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut miyeloid lösemi (AML), normal hücrelere göre daha hızlı çoğalan ve spontan olarak apoptozis yeteneğini kaybetmiş hücrelerin kontrolsüz ve klonal çoğalması ile ortaya çıkan ve hızla artan bu hücrelerin kemik iliğini işgali ile giden bir malign hastalıklar grubudur. Tüm çocukluk çağı lösemilerinin yaklaşık %20'sini oluşturur (1).

Son yıllarda risk yönelimli kemoterapi rejimlerinin, destekleyici tedavilerin gelişmesi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde minimal rezidüel hastalığın kullanılması ve kemik iliği transplantasyonundaki deneyimin artması ile genel sağkalımın gittikçe arttığı görülmektedir. Risk yönelimli kemoterapi rejimlerinin uygulanması ve kemik iliği transplantasyonunu da içeren yoğun tedavi protokollerinin yüksek riskli gruplarla sınırlandırılması ile tedavi ilişkili morbidite ve mortalitenin azaltılması amaçlanmıştır(2). Buna rağmen çocukluk çağında lösemiye bağlı ölümlerin %30'u akut miyeloid lösemi nedeniyle, dirençli hastalık ya da tedavi ilişkili toksisiteye bağlı olarak gerçekleşmektedir(3). Yapılan son çalışmalarda tam remisyonun %90'ı aştığı, genel sağkalımın ise %60 olduğu bildirilmektedir(4). Türkiye'den çok merkezli bir çalışmada ise genel sağkalım %58.8, olaysız sağkalım ise %58.4 olarak bulunmuştur(5).

Bu çalışmada İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniğinde 2011-2016 yılları arasında izlenmiş toplam 43 akut miyeloid lösemi olgusunda akut toksisite, genel ve olaysız sağkalım açısından geriye dönük olarak incelenerek literatür bilgisiyle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

AML hematopoetik kök hücrelerin transformasyonu ile kemik iliğinde başlayan bir malignitedir. Bu malign kök hücrelerin kendini yenileme ve farklılaşma kapasiteleri azalmıştır. Bu olaylar kemik iliğinde immatur veya blastik hücrelerin artmasına ve normal hematopoezin baskılanmasına neden olur.

2.1. Epidemiyoloji:

Lösemiler en sık görülen çocukluk çağı kanserleridir ve tüm pediatrik malignitelerin %30'unu oluşturur. Akut lenfositik lösemiler (ALL) ve akut miyeloid lösemiler olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve diğer gelişmiş ülkelerde çocukluk çağı lösemilerinin %15'i akut miyeloid lösemi iken bu oran Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde yarı yarıyadır(3). ABD'deki yıllık insidans milyonda 8 olarak tahmin edilmektedir(6). Son yıllarda AML'deki genel sağkalımlarda %65-70'lere kadar bildirilen belirgin artışlar olmasına rağmen sağkalım hala ALL'nin gerisindedir(7). AML sıklığının en fazla olduğu dönem yaşamın ilk 2 yılıdır. Daha sonraki dönemde sıklığı azalırken adölesan döneminde yeniden hafif bir artış görülür(8). ALL erkeklerde daha sık görülmekteyken AML kız ve erkeklerde eşit sıklıkta görülür. Irksal farklılıklar açısından sarı ırk ilk sırayı alırken bunu beyaz ve siyah ırklar izlemektedir(1).

2.2. Etyoloji:

Çocukluk çağında AML'lerin çoğu de novo olarak meydana gelmektedir(9). Bununla birlikte birçok risk faktörü AML'nin gelişimiyle ilişkili bulunmuştur. Bilinen risk faktörleri arasında Down sendromu, Fanconi anemisi, Diamond-Blackfan sendromu, Bloom sendromu, Kostmann sendromu, nörofibromatosis gibi konjenital ve genetik hastalıklar bulunmaktadır. Bu kalıtsal hastalıklar hatalı DNA onarımı, kromozom anöploidisi ve translokasyon gibi kromozomal anomaliler ile karakterizedir. İyonize radyasyonun, birtakım ilaçların, alkile edici ajanlar gibi bazı toksik maddelere maruz kalmanın, topoizomeras inhibitörü ve benzen gibi ajanların çocukluk çağı lösemileri ile ilişkili olduğu bilinmektedir(10).

Çeşitli klinik sendromlarla birlikte ortaya çıkabilmekle beraber, AML olgularının çoğu hematopoetik progenitör hücrede olan sporadik mutasyonlar sonucu meydana gelmektedir. Kromozomal translokasyonlarda yer alan genlerin klonlanması ile AML oluşumunda rolü olan genlerin tanımlanması sağlanmıştır. Bunlar arasında CBF (core binding factor), RARA (retinoik asit reseptör alfa), HOX (homeobox) gen ailesi, MLL (mixed-lineage leukemia) proteini ve bazı transkripsiyon aktivatörleri (CBP, MOZ, TIF2 gibi) bulunmaktadır. Bunların yanısıra olguların büyük bir bölümünde FLT3 (fms-like tyrosine kinase 3) ve KIT gibi reseptör tirozin kinaz genlerindeki veya RAS gen ailesindeki aktive edici nokta mutasyonları bu süreçte katkıda bulunmaktadır. Ayrıca çeşitli hematopoetik transkripsiyon faktörlerinin (AML1, CEBPalfa, GATA1 gibi) fonksiyonlarını bozucu nokta mutasyonları da AML etyolojisinde rol oynayan genetik faktörlerdendir(10).

2.3. Tanı ve Sınıflama:

1976 yılında French-American-British (FAB) grubunun ortaya koyduğu sınıflamanın 1985'te yeniden gözden geçirilmesiyle AML'ler morfolojik yapılarına göre M0'dan M7'ye kadar 8 ana gruba ayrılmıştır. FAB sınıflaması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. FAB kriterlerine göre morfolojik AML sınıflaması.

FAB	
Sınıflaması	Tanımlama
M0	Minimal farklılaşma gösteren AML
M1	Olgunlaşma göstermeyen AML
M2	Olgunlaşma gösteren AML
M3	Akut promiyelositik lösemi (APL)
(M3V)	APL mikrogranüler varyant
M4	Miyelomonositik lösemi
(M4Eo)	Eozinofilik M4 varyantı
M5	Monositik lösemi
M6	Eritrolösemi
M7	Megakaryositik lösemi

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasında morfolojik yapı ile birlikte genetik, immunfenotipik, biyolojik ve klinik özellikler de göz önünde bulundurulmuştur. Kesin tanıda kemik iliği aspirasyonu ve gerekirse kemi iliği biyopsisi uygulanır. WHO sınıflamasına göre 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 myelodisplastik sendromlar ve bu 3 gruba sokulamayanlar olarak 4 alt grupta toplanır (11). Tablo 2'de AML'lerin WHO 2008 sınıflaması görülmektedir.

Tablo 2. AML'lerin WHO 2008 sınıflaması

Tekrarlayan sitogenetik translokasyonlu AML
- t(8;21)(q22;q22), (AML 1/ETO) ile AML - inv(16)(p13q229) veya t(16;16)(p13;q22), (CBFβ/MYH11) ile AML - Akut promiyelositer lösemi (t(15;17)(q22;q22), (PML/RARα) ile AML 11q23 (MLL) anomalisi ile AML
Çoklu dizi displazisi gösteren AML
- Öncesinde MDS olan AML - Öncesinde MDS olmayan AML
İlaca bağlı AML ve myelodisplastik sendromlar
- Alkilleyici ajanlarla ilişkili - Topoizomeraz II inhibitör ile ilişkili
Tanımlanan Gruplara Girmeyen AML
- Başka türlü kategorize edilemeyen AML - Minimal farklılaşma gösteren AML - Olgunlaşma göstermeyen AML - Olgunlaşma gösteren AML - Akut miyelomonositik lösemi - Akut monositik lösemi - Akut eritroid lösemi - Akut megakaryositik lösemi - Akut bazofilik lösemi - Myelofibroza giden akut panmiyeloz

2.3.1. İmmüfenotipleme:

İmmüfenotipleme akut miyeloid lösemilerin alt gruplarına ayırımında kullanılan bir başka yöntemdir ve lösemik hücrenin gelişiminin hangi aşamasında durduğunu anlamaya yarar. Lenfositlerin yüzeyinde bulunan Cluster of Differentiation (CD) antijenleri ile hücrelerin hangi gelişim aşamasında olduğu belirlenir. Akut miyeloid lösemilerde tespit edilen CD34, CD117, CD13, C33, CD14, CD15, CD41, CD61 miyeloid antijenlerdir(11). Tablo 3'te AML'de immüfenotip sınıflandırma verilmiştir.

Tablo 3 AML'de immüfenotip sınıflandırma

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

2.3.2. Sitogenetik ve Moleküler Özellikler:

Çocukluk çağı AML olgularının %70-80'inde anormal karyotip saptanmaktadır. Her olguda taranması gereken mutasyonlar: RUNX1-RUNX1T1, CBFB-MHY11, PML-RARA ve MLL rearanjmanlarıdır. Prognostik önemi olan diğer moleküler tetkikler ise FLT3-ITD, WT1, C-KIT, CEBPA, NPM1 ve MLL-AF1Q, MLL-AF6, MLL-AF10 gibi spesifik MLL anomalileridir. Genetik özelliklere göre prognostik gruplar Tablo 4'te gösterilmiştir (12).

Tablo 4. Genetik özelliklere göre prognostik gruplar

Prognoz	Genetik Bulgu	Sıklık
İyi	t(8;21) RUNX1-RUNX1T1 inv(16) veya t(16;16) CBFB-MYH11 t(15;17) PML-RARA NPM1-mutasyonlu AML CEBPA mutasyonu t(1;11) MLL-MLLT11 GATA	%12-14 %8 %6-10 %5-10 %5
Orta	İyi veya kötü genetik bulgu dışındakiler	
Kötü	-7,-5 veya del(5) inv(3) veya t(3;3) 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'ten fazla kromozomal anomali) WT1 mut/FLT3-ITD t(9;22) BCR-ABL	

2.4. Klinik Bulgular:

AML'de klinik bulgular kemik iliği ve ekstramedüller tutulumla ilgili olarak ortaya çıkar. Kemik iliğinin lösemik hücrelerle infiltrasyonu sonucu laboratuvarda anemi, trombositopeni, nötropeni ve buna bağlı olarak halsizlik, solukluk, kanama, ateş ve enfeksiyonlar gibi nonspesifik bulgular sıklıkla görülür. Yapılan çalışmalarda AML tanısı alan hastaların tanı anında yaklaşık %20'sinde hiperlökositoz ($WBC > 100.000/mm^3$) saptanmıştır ve özellikle AML M1/M4/M5, inv(16) ve FLT3-ITD ile birlikteliği gösterilmiştir(13) Lenfadenopati, hepatosplenomegali ile deri, gingiva, orbita tutulumları ekstramedüller lösemik infiltrasyona bağlı olarak ortaya

çıkar. Myeloid sarkomlar (granulositik sarkom, kloroma, ekstramedüller miyeloid tümör) özellikle M2 alt tipinde görülmektedir. Dişeti hipertrofisi, lösemik kutis (palpabl, ağrısız renksiz veya mavi-mor renkte cilt nodülleri) lenfadenopati, AML hastalarında %10-20 oranında görülürken santral sinir sistemi tutulumu genellikle hiperlökositozlu olgularda ve AML M4/M5'te sık gözlenmektedir. Testis tutulumu ise nadirdir (14).

Trombositopeni ya da trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak morarma, peteşi, burun kanaması, dişeti kanaması ya da menoraji meydana gelebilmektedir. Bu komplikasyonlar özellikle AML M3, M4 ve M5 ile birliktedir. AML M3 hastalarının yaklaşık %10'u kanama komplikasyonları nedeniyle kaybedilmektedir(15). AML M3 tipinde yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) görülmektedir(14).

Renal tübüler fonksiyon kaybına bağlı oluşan hipokalemi, hipofosfatemi, hipokalsemi ve hipoalbuminemi AML M4/M5 ile ilişkilidir(14).

2.5. Prognoz:

AML'de prognozu hastaya ait birtakım özellikler, tedaviye yanıt, bazı sitogenetik ve moleküler özellikler belirler(16). Yaş, ırk ve eşlik eden hastalıklar, beden kitle indeksi prognozu belirleyen hastaya ait özelliklerdir. CCG (Children's Cancer Group) tarafından yapılan bir çalışmada, 1 yaş altı ve monoblastik lösemili hastalarda prognozun kötü olduğu gösterilmiştir ancak infantların daha büyük çocuklar gibi tedavi edilmesiyle benzer sonuçlar alındığını gösteren çalışmalar da mevcuttur(14,17). Sağkalım üzerine etnisitenin etkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada Afrikalı Amerikalıların ve Hispaniklerin sağkalımının beyazlara göre belirgin ölçüde düşük olduğu bulunmuştur(18). Eşlik eden sendromlardan Fanconi aplastik anemisi ve Kostman Sendromunda artmış toksisiteye bağlı olarak prognoz kötüyken; down sendromunda, özellikle 2 yaş altında, remisyon oranı %90'dan yüksek ve genel sağkalım %80'dir(14). Beden kitle indeksi (BKİ) düşük ya da yüksek olanların sağkalımının ve tedavi ilişkili mortalitelerinin BKİ normal olanlardan daha düşük olduğu gösterilmiştir(19).

Tedaviye yanıt en önemli prognostik faktörlerden biridir. İndüksiyon tedavisi sonrası kemik iliğindeki blast oranının %5'ten az olması iyi prognostik faktörken blast oranının %15'in üzerinde olması kötü prognoz göstergesidir(14). Minimal rezidüel

hastalık saptanan hastaların relaps ve hastalığa bağlı ölüm oranlarının arttığı gösterilmiştir(20).

FAB sınıflamasına göre AML M0 ve daha çok monozomi 7 ile ilişkili olan M7 (down sendromu ile birlikte olmayan) kötü prognozluken; all-trans retinoik asit (ATRA) ve arsenik trioksit tedavisine iyi yanıt veren ve t(15;17) ile ilişkili olan M3 (akut promiyelositik lösemi) tipi iyi prognozludur. Benzer şekilde t(8;21) ve inv(16) ile birlikte görülen CBF-AML ve normal karyotiple birlikte CEBPA ve NPM1 mutasyonları iyi prognozludur. FLT3-ITD aktivasyon mutasyonları ise kötü prognoz ile birliktelik gösterir(21).

Tanı anında hiperlökositozun olması ile indüksiyon tedavisi sırasında görülen ölümler arasında tutarlı bir ilişki olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuş ve hiperlökositoz kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (13).

2.6. Tedavi

Akut miyeloid lösemi tedavisinde hastayı en az toksisiteye maruz bırakarak tam remisyon ve remisyonun devamlılığının sağlanması amaçlanmaktadır. Tedavide kullanılan temel ilaçlar antrasiklin, sitarabin, etoposid ve 6-thioguanindir. Kemoterapi aşamaları; remisyon indüksiyon, MSS profilaksisi ve postindüksiyon tedavisi evrelerinden oluşur. İndüksiyon tedavisinde amaç kemik iliğinde blast oranını %5'in altına indirebilmektir. Bu tedavi genellikle antrasiklin ve sitarabin içeren bir veya iki bloktan oluşur. Etoposid veya 6-thioguanin eklenmiş protokoller de mevcuttur. Remisyon sağlandıktan sonra postindüksiyon tedavileri uygulanmadığı takdirde %90 hastada relaps olur. Yüksek risk gruplarında uygun verici varlığında kemik iliği transplantasyonu (KİT) önerilmektedir. KİT yapılamadığında sitozin arabinozid, etoposid, mitoksantron ve yüksek doz sitozin arabinozid ile L-asparaginaz'dan oluşan konsolidasyon kürleri uygulanır(1). İdame tedavisinin yararı tartışmalıdır. Bazı protokollerde yararı görülmediğinden önerilmemektedir(22).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 26.09.2017 tarihinde değerlendirilip etik açıdan uygun bulunmuştur. (Karar No:17/252)

İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği'nde 2011-2016 yılları arasında tanı alan ve tedavi edilen, Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) kayıtları esas alınarak belirlenen tüm akut lösemi olguları tarandı. Akut miyeloid lösemi olgularının dosyaları ve epikrizleri retrospektif olarak incelendi. Rutin hematolojik ve biyokimyasal ölçümler, periferik yayma, kemik iliği aspirasyonu, akım sitometri tetkikleri ile tanı almış ve FAB sınıflamasına göre gruplandırılmış 1-18 yaş arası 45 olgu değerlendirmeye alındı. Toplam 45 AML olgusunun 2 tanesi infant lösemi olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Kliniğimizde 2011-2016 yılları arasında uygulanan tedavi protokolleri AML-BFM 2004, AML-BFM 2012, MRC-AML 12 ve MRC-AML 15 idi.

MRC-AML 12 protokolü toplamda 4 ya da 5 kürden oluşmaktadır. İndüksiyon tedavisi sitozin arabinozid, daunorubisin, etoposid (ADE) ya da mitoksantron, sitozin arabinozid, etoposid (MAE)'den oluşan 2 kürü içerir. 3. kürde amsakrin, sitozin ve etoposid (MACE) uygulanır. 5 kür tedavi planlanan olgularda 4. kür L-asparaginaz ve sitozin arabinozid (CLASP)' den oluşur. Son kürde ise MidaC (mitoxantrone, sitarabin) uygulanır.

MRC-AML 15'te indüksiyon tedavisi yine 2 kür olarak ADE ya da etoposid olmadan daunorubisin ve sitarabin (DA) ile yapılır. Konsolidasyon kürleri ise MACE-MidaC ya da yüksek doz sitarabinden oluşur.

AML-BFM 2004'te ilk kürde sitarabin, etoposid ve idarubisin (AIE) tedavisinin ardından yüksek risk grubunda ve t(8,21) pozitif olgularda yüksek doz sitarabin ve mitoksantron (HAM) uygulanır. Daha sonra tüm risk grupları için sitarabin ve idarubisin (AI) ile yüksek doz sitarabin ve mitoksantron (haM)'dan oluşan 2 kür uygulanır. Son olarak yüksek doz sitarabin ve etoposidin ardından idame tedavileri verilir. AML-BFM 2012 'de ise farklı olarak orta risk grubu tanımlanmıştır.

Olgular, tedavide kullanılan AML-BFM 2004, AML-BFM 2012, MRC-AML 12 ve MRC-AML 15 protokollerinin risk sınıflamalarına göre risk gruplarına ayrıldı. AML-BFM 2004'e göre AML FAB M3, down sendromuyla birlikte AML, auer

cisimciği ile birlikte AML FAB M1/M2, t(8;21) ve t(15;17) ile inv(16) pozitifliği olanlar standart risk grubunda kabul edildi. İlk indüksiyon sonrası 15. gün kemik iliğinde blast oranı %5'in üzerinde olanlar yüksek risk grubuna dahil edildi. AML-BFM 2012'ye göre t(15;17), Inv(16), t(8;21), t(1;11) pozitifliği standart risk grubunda kabul edildi. t(4;11), t(5;11)/NUP98-NSD1, t(6;9), t(7;12), monozomi 7, t(9;22) pozitifliği olan olgular yüksek risk grubuna dahil edildi. 42. gün kemik iliğinde %5'in üzerinde blastı olanlar yüksek risk grubuna dahil edildi. İki gruba da dahil olmayan olgular orta risk grubunda değerlendirildi. MRC AML12'ye göre t(15;17), t(8;21), inv(16) pozitifliği ve AML FAB M3 düşük risk grubunda kabul edildi. Monozomi 5, monozomi 7, del(5q), abn(3q) ve 1. indüksiyon sonu kemik iliği blast oranı %20'nin üzerinde olan olgular yüksek risk grubuna alındı. Diğer tüm olgular standart risk grubunda kabul edildi. MRC AML15'e göre t(8;21), inv(16), t(16;16) bulunanlar düşük risk grubuna alınırken; monozomi 5, monozomi 7, del(5q), abn(3q) ve 1. indüksiyon sonu kemik iliği blast oranı %20'nin üzerinde olan olgular yüksek risk grubunda kabul edildi. Diğer tüm olgular ise standart risk grubunda değerlendirildi. Risk gruplarına göre sağkalım değerlendirilirken vaka sayılarının azlığı nedeniyle MRC AML protokollerine göre düşük risk grubunda bulunan olgular BFM AML protokollerine göre standart risk grubuna; MRC AML protokollerine göre standart risk grubunda bulunan olgular ise BFM AML protokollerine göre orta risk grubuna dahil edilerek analizler yapıldı.

Genel sağkalım tanı anından en son görüldüğü tarihe kadar geçen sürenin ay cinsinden değeri olarak tanımlandı. Olaysız sağkalım süresi ise remisyon ile olay (indüksiyon başarısızlığı, relaps, ölüm) arasındaki süre; olay görülmeyen olgularda ise remisyon ile son görülme tarihi arasındaki süre olarak tanımlandı.

3.1.İstatistik Analizleri

Verilerin dağılımları K-S Lilliefors testi ile, bağımsız grupların oranları ki-kare testi, ortalamaları student *t* testi karşılaştırıldı. Literatür verileriyle çalışmamızdaki ortalamaların karşılaştırılması One sample *t* testi ile yapıldı. Grupların sağkalım oranları Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı ve iki yönlü log-rank analizi ile karşılaştırıldı. Takip süreleri ve sağkalım oranları ortalama±standart hata (ortalama±SE) olarak verildi. Sonuçların değerlendirilmesinde istatistiksel olarak

anlamlılık sınırı $P<0.05$ olarak belirlendi. Analizler SPSS IBM 22.0 programı ile yapıldı.



4. BULGULAR

Akut lösemi tanısı alan 181 hastanın 136 tanesi akut lenfositik lösemi olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamızda tüm lösemi olgularının %24.9'unu AML olguları oluşturuyordu.

AML tanısı alan 1-18 yaş arası 43 olgunun 21'i kız (%48.8), 22'si erkek (%51.2) olup kız/erkek oranı 1/1.04'tü. Çalışmaya dahil edilen en küçük hasta 1,08 yaşındayken, en büyük hasta 15.95 yaşında idi. Olguların ortalama yaşı 7.39 ± 4.72 saptandı. Takip süresi 1-74 ay arasında değişirken ortalama takip süresi 31,1 ay, ortanca takip süresi 29 ay idi. Tedavilerine başka merkezlerde devam etmeleri nedeniyle 3 olgu takipten çıkmıştır.

Çalışmamızda FAB sınıflamasına göre en sık görülen grup M4 (%26.8) iken, ikinci sırada M3 (%20.9) yer almaktaydı. Olguların FAB sınıflamasına göre grupları ve yüzdeleri aşağıdaki tabloda incelendi.

Tablo 5. FAB sınıflamasına göre olguların dağılımı

Tanı	N	%
AML-M0	2	%4,9
AML-M1	4	%9,8
AML-M2	3	%7,3
AML-M3	9	%20,9
AML-M4	11	%26,8
AML-M5	5	%12,2
AML-M6	1	%2,4
AML-M7	6	%14,6
Bilinmeyen*	2	
Toplam	43	%100

*Hücre morfolojisine kayıtlardan ulaşılamayan olgular

Olguların 29'una (%66,4) MRC-AML 12, 4'üne (%9,3) MRC-AML15, 7'sine (%16,3) AML-BFM 2004, 3'üne (%7) AML-BFM 2012 protokolleri uygulanmıştır. Olguların 11'i düşük risk grubunda, 18'i standart risk grubunda, 11'i yüksek risk

grubundaydı. Olguların 3'ünün ise risk grubu bilgisine kayıtlardan ulaşılamadı. Hastaların aldıkları protokole göre risk gruplarının dağılımları Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: Tedavi protokolleri ve risk gruplarına göre hasta dağılımı

Protokol	Risk Grubu				
	Düşük Risk	Standart Risk	Orta Risk	Yüksek Risk	Bilinmeyen *
AML-BFM 2012	-	2	0	0	1
AML-BFM 2004	-	1	-	5	1
MRC-AML 12	11	12	-	5	1
MRC-AML 15	0	3	-	1	0
Toplam	11	18	0	11	3

*Risk grubu bilgisine kayıtlardan ulaşılamayan olgular

Risk grubuna göre sağkalım değerlendirmesi yapılırken MRC-AML protokollerine göre düşük risk grubunda olanlar BFM-AML protokollerine göre standart risk grubunda olanlarla; standart risk grubunda olanlar ise orta risk grubunda olanlarla birleştirilmiştir. Buna göre sağkalım değerlendirmesi yapılırken dikkate alınan risk sınıflaması ise aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 7: Sağkalım analizi yapılırken dikkate alınan risk gruplarına göre olguların dağılımı

Risk Grubu	Olgu sayısı (n)	Olgu yüzdesi (%)
Standart Risk	14	%32.6
Orta Risk	15	%34.9
Yüksek Risk	11	%25.6
Bilinmeyen*	3	%7

*Kayıtlarda risk grubu bilgisine ulaşılamayan olgular

Tanı anında olguların 5'inde (%12.2) MSS tutulumu saptanmış, 1 olgunun LP'si travmatize olmuş, 2 olgunun ise MSS tutulumuna ilişkin bilgiye kayıtlardan ulaşılamamıştır. MSS tutulumu olan olguların 1 tanesinde iki kez kemik iliği relapsı

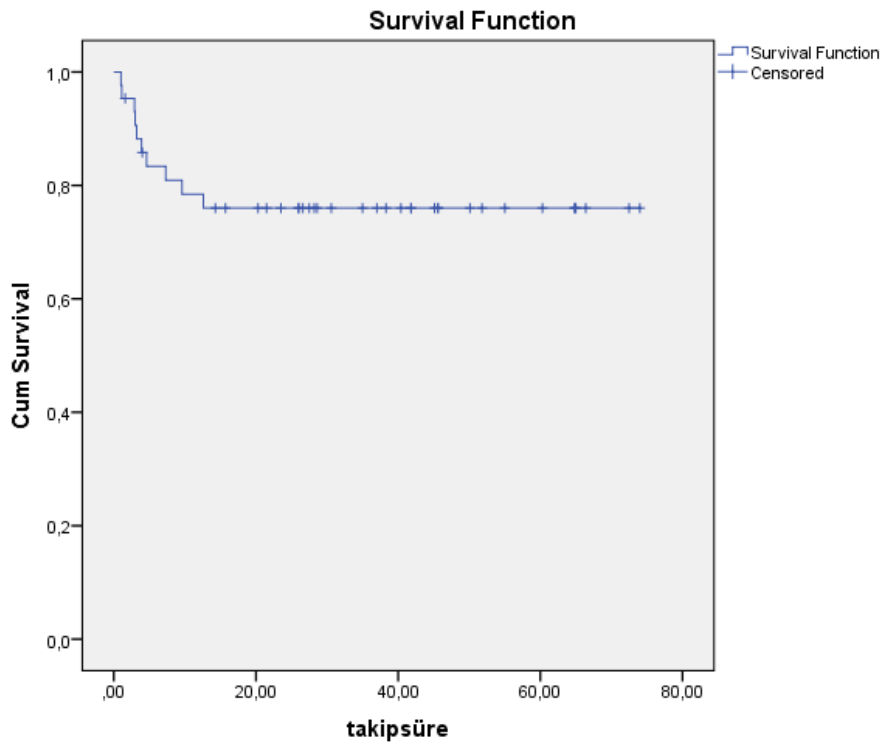
gerçekleştirdi ve hasta kaybedildi. 1 tanesi remisyondayken sepsis nedeniyle kaybedildi. Kalan 3 olgu ise hastalıksız izlenmektedir.

Takip süresi içinde eksitus olan 9 (%20.9) olgunun 4 tanesi indüksiyon tedavisi sonrası remisyona girdiği halde enfeksiyona bağlı nedenlerle kaybedildi. Olguların 2 tanesi indüksiyon tedavisi sırasında kaybedildi. Kaybedilen diğer 3 olgu ise indüksiyon tedavisi sonrası remisyona girmeyerek yüksek risk grubuna giren olgulardı.

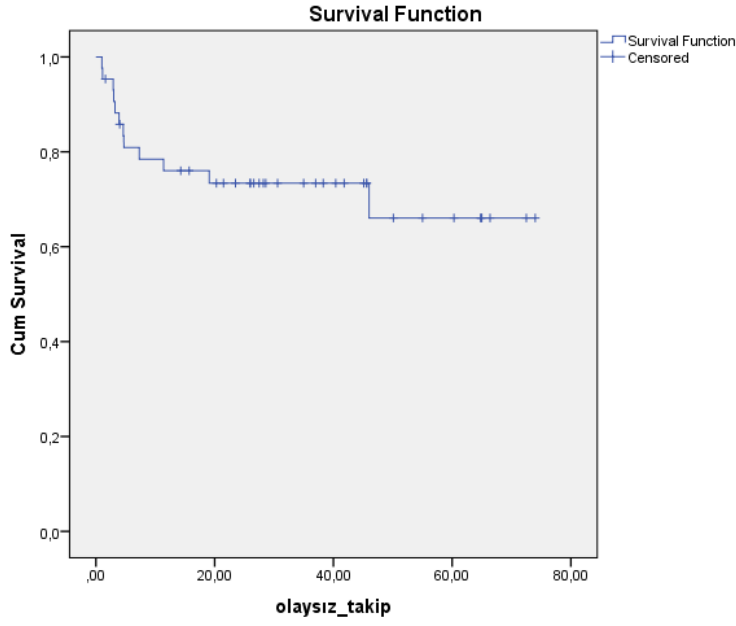
Olguların 3'ünde (%7) sırasıyla 4.7, 11.4 ve 19.1'inci aylarda relaps görüldü. Bu olgulardan 2'si kaybedildi. 1 olgu ise kemik iliği transplantasyonu yapıldıktan sonra hastalıksız olarak izlenmektedir.

Olguların 12'sine (%27.9) allojenik kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapıldı. Bunlardan 7'sine tam uyumlu kardeşten, 2'sine akraba dışı tam uyumlu donörden KİT yapıldı. Diğer 3 olgunun donör bilgisine kayıtlardan ulaşılamadı. KİT yapılan olguların 1 tanesinde transplantasyon sonrası relaps izlendi ve hasta kaybedildi.

Olguların 5 yıllık genel sağkalımları 76 ± 6.6 , olaysız sağkalımları ise 66 ± 9.3 saptandı.

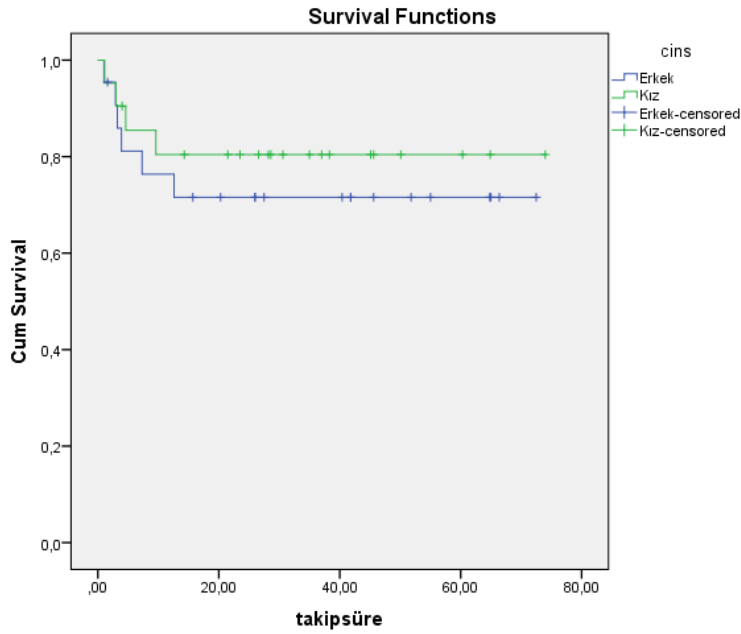


Şekil 1: Olguların 5 yıllık genel sağkalım analizi

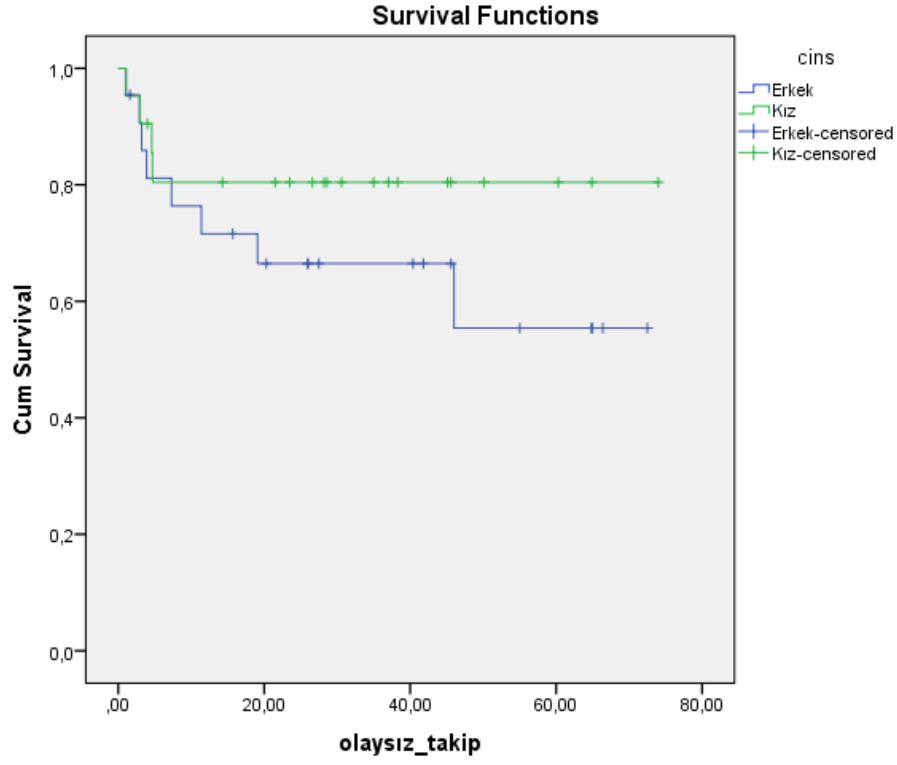


Şekil 2: Olguların 5 yıllık olaysız sağkalım analizi

Cinsiyete göre bakıldığında kız olguların 5 yıllık genel sağkalımları 80.4 ± 8.8 , erkek olguların ise genel sağkalımları 71.6 ± 9.8 saptandı. Kız olguların 5 yıllık olaysız sağkalımları 80.4 ± 8.8 , erkek olgularınki ise 55.4 ± 13.3 bulundu. Kız ve erkek olgular arasında 5 yıllık genel ve olaysız sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

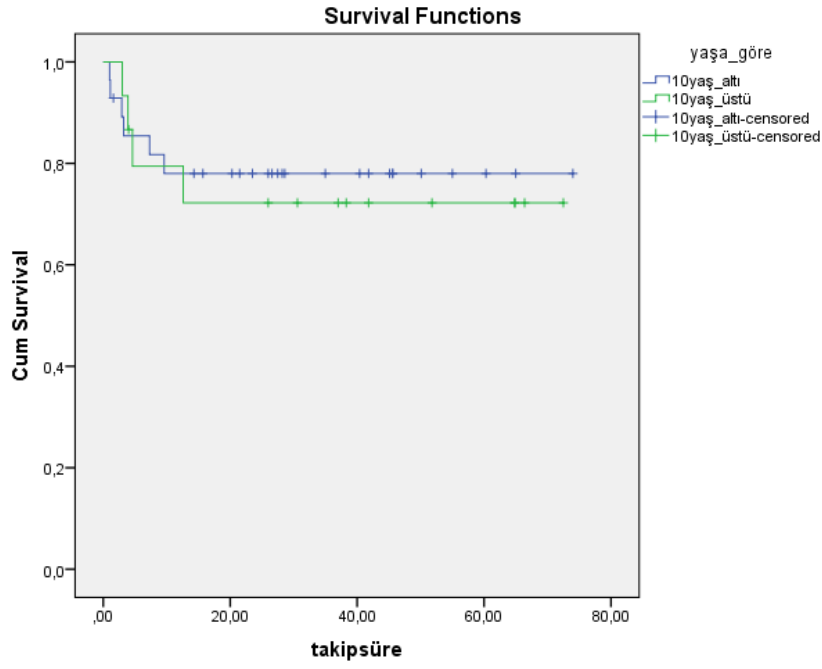


Şekil 3: Cinsiyete göre 5 yıllık genel sağkalım analizi

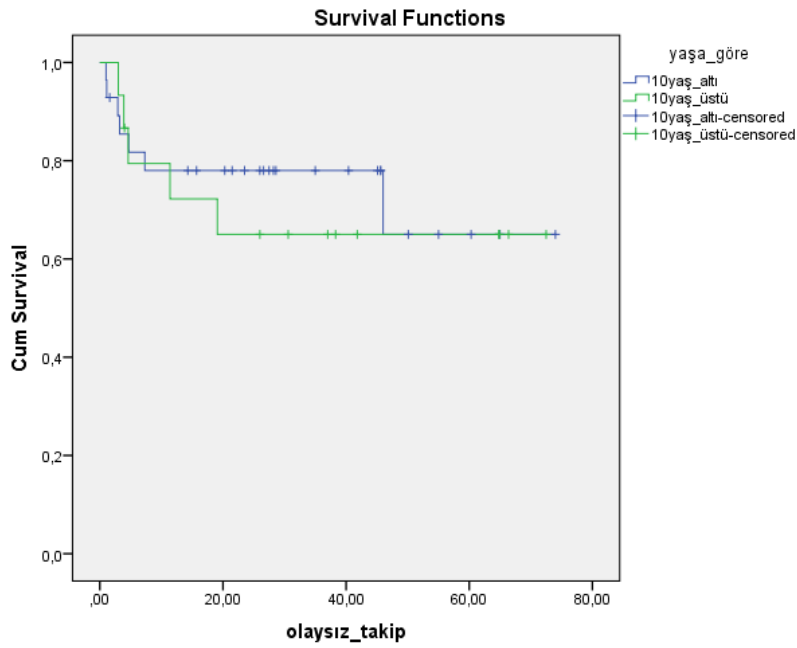


Şekil 4: Cinsiyete göre 5 yıllık olaysız sağkalım analizi

Olguların 28'i (%65.1) 10 yaşın altında, 15'i (%34.9) 10 yaşın üstündeydi. Yaşa göre sağkalımlara bakıldığında 10 yaş altı olguların genel sağkalımları 78 ± 7.9 , 10 yaş üstü olguların genel sağkalımları 72.2 ± 11.9 bulundu. Olaysız sağkalımlar ise her iki grupta da eşit (%65) saptandı. Yaşa göre sağkalımlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.



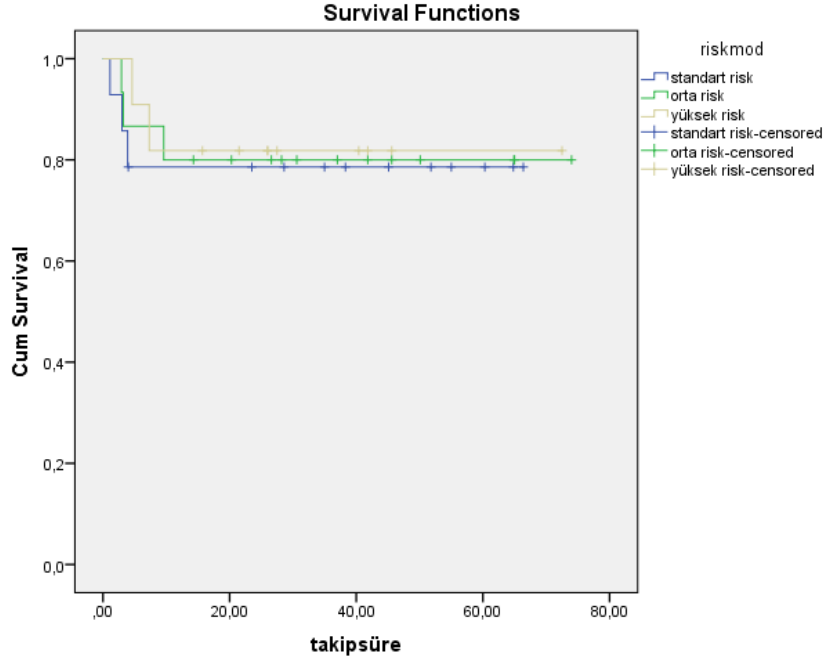
Şekil 5: Yaşa göre 5 yıllık genel sağkalım analizi



Şekil 6: Yaşa göre 5 yıllık olaysız sağkalım analizi

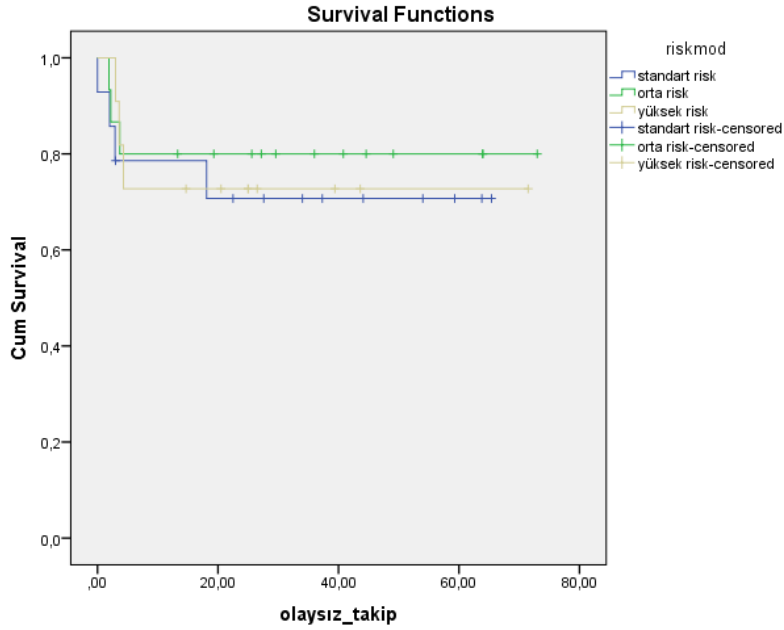
Olguların 14'ü standart risk grubunda, 15'i orta risk grubunda, 11'i yüksek risk grubundaydı. Risk grubuna göre değerlendirildiğinde 5 yıllık genel sağkalım standart risk rubunda 78.6 ± 11 , orta risk grubunda 80 ± 10.3 , yüksek risk grubunda ise

%81.8±11.6 saptandı. Genel sağkalım açısından risk gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.



Şekil 7: Risk gruplarına göre 5 yıllık genel sağkalım analizi

5 yıllık olaysız sağkalım ise standart risk grubunda %70.7±12.4, orta risk grubunda %80±10.3 ve yüksek risk grubunda %72.7±13 bulundu. Olaysız sağkalım açısından risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

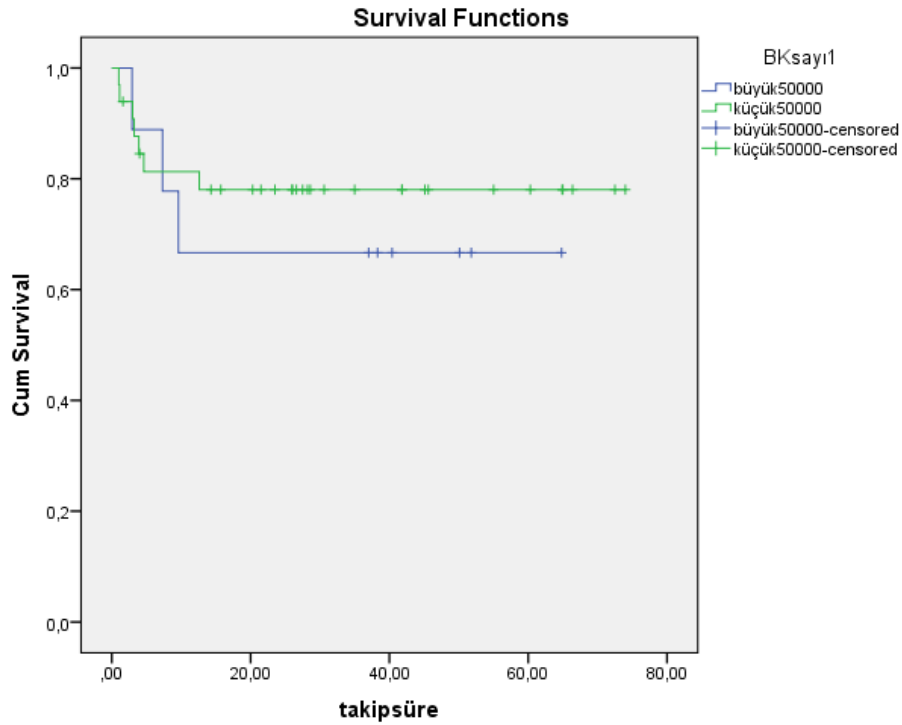


Şekil 8: Risk gruplarına göre 5 yıllık olaysız sağkalım analizi

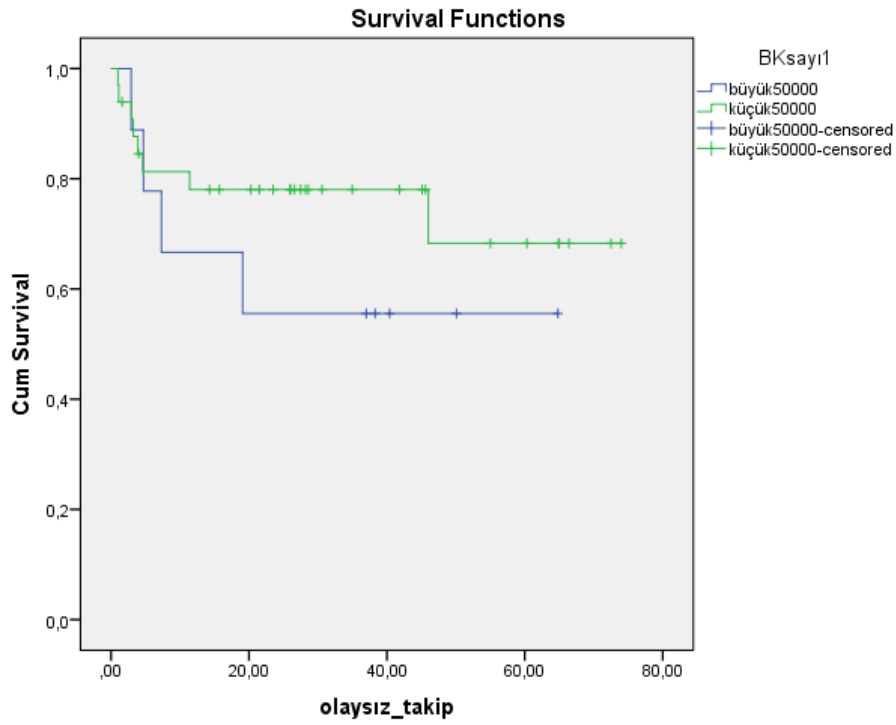
Çalışmamızda olguların 4'ünün (%9.3) tanı anında lökosit sayısı 50×10^3 - $100 \times 10^3/\text{mm}^3$ arasında, 5'inin (%11.6) ise $100 \times 10^3/\text{mm}^3$ 'ün üzerindeydi. Lökosit sayısı $50 \times 10^3/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olan olguların 5 yıllık genel sağkalımı $\%66.7 \pm 15.7$ iken, $50 \times 10^3/\text{mm}^3$ 'ün altındaki olguların $\%78 \pm 7.3$ bulundu. Olaysız sağkalım ise sırasıyla $\%55.6 \pm 16.6$ ve $\%68.3 \pm 11.2$ idi. Olaysız sağkalım lökosit sayısı $50 \times 10^3/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olan grupta düşük bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi.

Tablo 8: Lökosit sayılarına göre genel ve olaysız sağkalımlar

Lökosit sayısı	Olgu sayısı ve yüzdesi	Genel sağkalım	Olaysız sağkalım
$>50 \times 10^3/\text{mm}^3$	9 (%20.9)	$\%66.7 \pm 15.7$	$\%55.6 \pm 16.6$
$<50 \times 10^3/\text{mm}^3$	33 (%76.7)	$\%78 \pm 7.3$	$\%68.3 \pm 11.2$

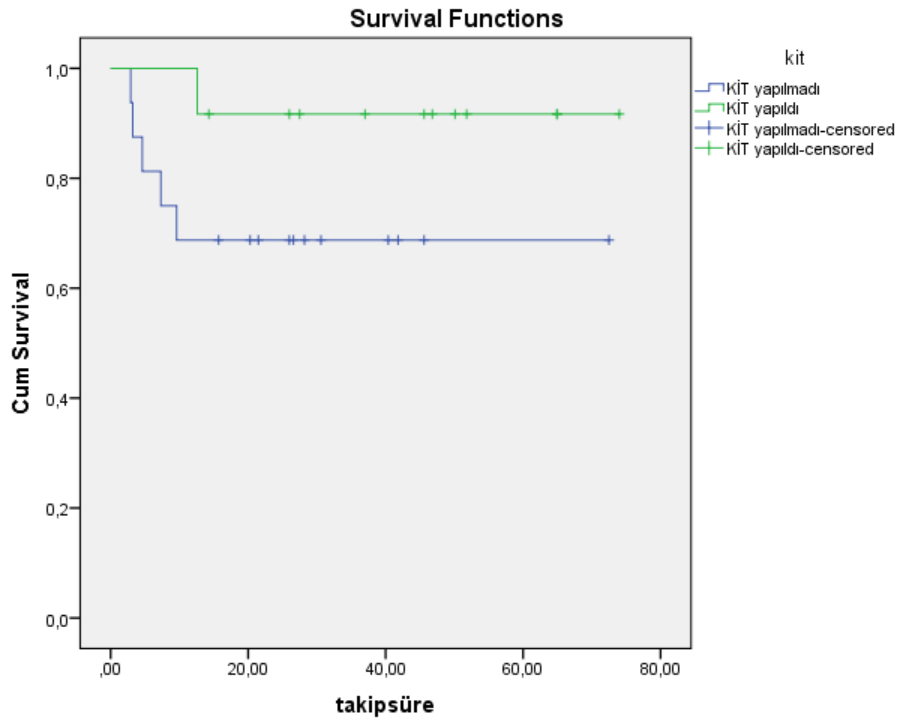


Şekil 9: Lökosit sayısına göre 5 yıllık genel sağkalım analizi

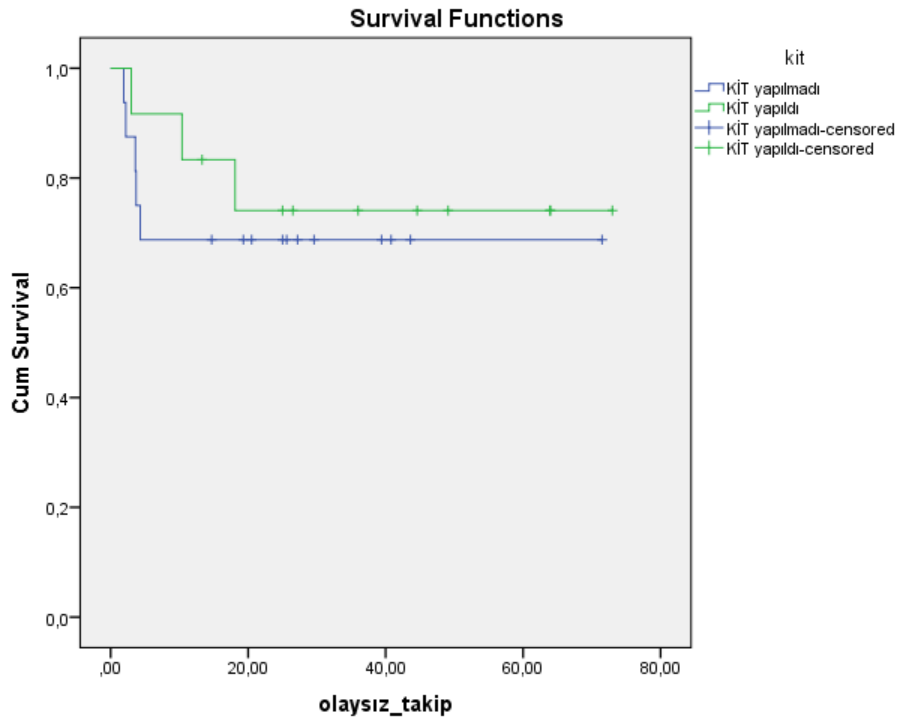


Şekil 10: Lökosit sayısına göre 5 yıllık olaysız sağkalım analizi

KİT yapılan 12 olgunun (%27.9) 7'sine tam uyumlu kardeşten, 2'sine tam uyumlu akraba dışı donörden transplantasyon yapılmıştı. 3 olgunun ise donör bilgisine kayıtlardan ulaşılamadı. Bu olguların tamamı MRC-AML12 protokolüne göre tedavi edilen hastalardı. 7 tanesi standart risk (orta risk), 3 tanesi ise yüksek risk grubunda idi. 1 tanesi düşük risk grubunda olmasına rağmen kemik iliği relapsı olması nedeniyle KİT yapılan bir olgu idi. Bir tanesinin risk grubu bilgisine kayıtlardan ulaşılamadı. KİT yapılan olguların 1 tanesinde transplantasyon sonrası relaps izlendi ve hasta kaybedildi. Orta ve yüksek risk grubunda olup KİT yapılabilenlen olguların yapılmayanlara göre ortalama 27 (2.9-74 ay) ay takibinde genel sağkalımlarının grafik olarak daha iyi olmakla birlikte istatistiksel olarak farklı olmadığı görüldü ($P=0.132$). Olaysız sağkalımlarının ise benzer olduğu bulundu ($P=0.627$). Olaysız sağkalım oranlarının hesaplamasında toplam 3 olay saptanmış, iki tanesi KİT'den önce, bir tanesi KİT'ten sonra oluşmuştu.



Şekil 11: KİT yapılanlar ve KİT yapılmayanların 5 yıllık genel sağkalım analizi



Şekil 12: KİT yapılanlar ve KİT yapılmayanların 5 yıllık olaysız sağkalım analizi

5. TARTIŞMA

Akut lösemiler tüm çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %30'unu oluşturur. ABD ve diğer gelişmiş ülkelerde tüm lösemilerin yaklaşık %15'i akut miyeloid lösemi iken Türkiye'de ve diğer gelişmekte olan ülkelerde lösemi tanısı alanların hemen hemen yarısı akut miyeloid lösemidir(3). Bizim çalışmamızda tüm lösemi olgularının %24.8'ini AML olguları oluşturmuyordu.

AML'de görülme sıklığı açısından cinsiyetler arasında fark bulunmamaktadır (3). Bizim çalışmamızda da erkek/kız oranı 1/1.04 bulunmuştur ve literatürle uyumludur.

Türk Pediatrik Hematoloji Derneği bünyesinde Türkiye'de 23 merkezde, 2005 ile 2010 yılları arasında tanı alan ve AML-BFM protokolü uygulanan 194 olgunun sonuçlarının değerlendirildiği ulusal bir çalışmada, olguların ortalama yaşı $8,7 \pm 7,9$ aydır(5). Bizim çalışmamızda yaş ortalaması 7.39 ± 4.72 ile daha düşük olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P=0.077$).

Çok merkezli AML BFM Türkiye çalışmasında en sık izlenen morfoloji M2 (%31.3) iken ikinci sırada %10.4 ile M3 morfolojisi yer almaktadır(5). Ülkemizde Uludağ Üniversitesi öncülüğünde yürütülen AML MRC10-12 çalışmalarından elde edilen verilere göre AML M2 %32 ile ilk sırada, M4 %20 ile ikinci sıradadır(23). Rubnitz ve arkadaşlarının yayınladığı St Jude hastanesi verilerinde M2 ve M4 morfolojisi en fazla rastlanan morfolojik görünümüdür(24). Bizim çalışmamızda M4 en sık hücre morfolojisi iken (%26.8), ikinci sırada M3 (%20.9) yer almaktaydı.

Risk yönelimli kemoterapi rejimlerinin, destekleyici tedavilerin gelişmesi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde minimal rezidüel hastalığın kullanılması ve kemik iliği transplantasyonundaki deneyimin artması ile hastaların 5 yıllık genel sağkalımlarının 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(3). Gelişmiş ülkelerde sağkalım oranları %75'lere çıkmaktadır. Buna rağmen relaps oranları hala %25-30'lardadır(25). Amerika Birleşik Devletleri Ulusal SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) verilerine göre ABD'de 15 yaş altında tanı alan çocukların 5 yıllık sağkalımları %64.3'tür(6). Tokyo Children's Cancer Study Group tarafından yapılan bir çalışmaya göre 5 yıllık genel sağkalım %62'dir(26). Yine

Japonya’da yürütülen AML99 çalışmasına göre 5 yıllık genel sağkalım %75.6, olaysız sağkalım ise %61.6’dır(27). Ülkemizdeki verilere bakılacak olursa çok merkezli AML BFM Türkiye çalışmasında genel sağkalım %58,8 ve olaysız sağkalım %58,4 olarak bulunmuştur(5). Kocaeli Üniversitesi’nde yapılan 49 olguyu kapsayan başka bir çalışmaya göre ise 6 yıllık olaysız sağkalım %42.9 iken genel sağkalım %61.2 saptanmıştır(28). Bizim çalışmamızda ise olguların 5 yıllık genel sağkalımları 76 ± 6.6 , olaysız sağkalımları ise 66 ± 9.3 bulundu. Buna göre merkezimizin genel ve olaysız sağkalımlarının ortanca 29 aylık takip süresi ile Türkiye’deki oranların üzerindeyken gelişmiş ülkelerin oranları seviyesine ulaştığı görülmüştür. Ancak daha uzun takip süresiyle çalışmanın tekrarlanmasına ihtiyaç vardır.

Çocukluk çağı AML’de sağkalım üzerine cinsiyetin etkisi konusundaki araştırmalar devam etmektedir ve bu konuda elde edilen veriler sınırlıdır. ABD’de 0-24 yaş arası olgularla yapılan bir çalışmaya göre kızlarda 5 yıllık sağkalım %51, erkeklerde %46 olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (29). Bizim çalışmamızda da erkek olgularda olaysız sağkalım oransal olarak belirgin düşük bulunmasına rağmen cinsiyete göre gruplar arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bu durumun bizim çalışmamızdaki olgu sayısının düşüklüğünden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Tanı anındaki yaştan prognoza etkisinin araştırıldığı çalışmalarda 10 yaş üzeri olgularda sağkalımın 10 yaş altına göre daha düşük olduğu bulunmuştur(30-32). 2-9 yaş arası genel sağkalımın %76, olaysız sağkalımın %43; 10-17 yaş arasında genel sağkalımın %64, olaysız sağkalımın ise %42 olduğu bildirilmektedir(32). Bizim çalışmamızda 10 yaş altındaki olguların genel sağkalımları 78 ± 7.9 , 10 yaş üstü olguların genel sağkalımları 72.2 ± 11.9 bulundu. Olaysız sağkalımlar ise her iki grupta da eşit (%65) saptandı. Gruplar arasında sağkalım açısından anlamlı fark bulunmadı.

Risk gruplarına göre değerlendirildiğinde 5 yıllık genel sağkalım standart risk grubunda 78.6 ± 11 , orta risk grubunda 80 ± 10.3 ve yüksek risk grubunda 81.8 ± 10.3 saptandı. Yüksek risk grubundaki olguların genel sağkalımlarının daha iyi olması bu grupta yer alan 3 olgunun KİT sonrası hastalıksız izleniyor olmasına bağlandı. 5 yıllık olaysız sağkalım ise standart risk grubunda 70.7 ± 12.4 , orta risk grubunda 80 ± 10.3 ve yüksek risk grubunda 72.7 ± 13 bulundu. Olaysız sağkalım

açısından istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Standart risk grubunda olan 11 olgudan 3 olguda olay görüldü. Bunlardan 1 tanesi relaps gelişen ve tedavi sonrası halen hastalıksız olarak izlenen bir olguydu. Diğer 2 olgu ise remisyonda olmalarına rağmen sepsis nedeniyle kaybedildi. Olaysız sağkalım oranlarının orta ve yüksek risk grubuna göre standart risk grubunda daha düşük olması buna bağlandı.

Yapılan alışmalarda AML tanısı alan hastaların tanı anında yaklaşık %20'sinde hiperlökositoz ($WBC > 100 \times 10^3/mm^3$) saptanmıştır. Tanı anında hiperlökositozun olması ile indüksiyon tedavisi sırasında görülen ölümler arasında tutarlı bir ilişki olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuş ve hiperlökositoz kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir(13). Bizim alışmamızda olguların %9'unun lökosit sayısı $50 \times 10^3 - 100 \times 10^3/mm^3$ arasında, %11.6'sının ise $100 \times 10^3/mm^3$ 'ün üzerindeydi. Hiperlökositozu olan 5 olgudan 1'i indüksiyon tedavisi sonrası remisyona girmeyerek 7. ayda kaybedildi, 2'sinde nüks görüldü. Kalan 2 olgu ise hastalıksız izlenmektedir. Olgu sayısının azlığı nedeniyle hiperlökositozlu hastalarda sağkalım hesaplanmadı. Lökosit sayısı $50 \times 10^3/mm$ üzerinde olan olguların olaysız sağkalımları (%55.6) oransal olarak belirgin düşük bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Merkezi sinir sistemi tutulumunun prognozla ilişkisi olmadığı ancak yüksek relaps oranlarıyla birlikte olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(33-35). Bizim alışmamızda tanı anında olguların 5'inde (%12,2) merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu saptandı. Bunların 1 tanesinde 2 kez kemik iliğı relapsı gerçekleşti ve hasta kaybedildi. 1 tanesi remisyundayken sepsis nedeniyle kaybedildi. Kalan 3 olgu ise hastalıksız izlenmektedir.

Kemoterapi rejimlerinin yoğunlaştırılmasıyla sağkalımlarda artış sağlanmış ancak aynı zamanda toksisiteye bağlı morbidite ve mortalitede de artış gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda tedavi ilişkili erken dönem ölümlerin %5-13 oranında görüldüğü bildirilmektedir. İndüksiyon tedavisi sırasında görülen toksisiteye bağlı ölümler en çok kanama, lökostat ve enfeksiyona bağlanmaktadır(36-38). Bizim alışmamızda takip süresi içinde akut toksisite nedeniyle kaybedilen 2 (%4.6) olgu bulunmaktaydı. Bunlardan 1 tanesi enfeksiyon nedeniyle, 1 tanesi de intrakraniyal kanama nedeniyle kaybedilmiştir.

Remisyon sonrası konsolidasyon tedavisi olarak allojenik kemik iliği transplantasyonunun düşük relaps ile ilişkisi gösterilse de genel sağkalım açısından remisyon sonrası kemoterapi tedavi rejimlerine göre üstünlüğü kanıtlanamamıştır(39-41). Remisyon durumu, risk grubu, donör tipi ve doku uyumuna göre transplant ilişkili mortalite ve uzun dönem toksisite de hesaba katılarak transplantasyon kararı verilmelidir. Buna göre allojenik kemik iliği transplantasyonunun orta ve yüksek risk gruplarıyla ya da relaps görülen olgularla sınırlandırılması önerilmektedir(42). Bizim çalışmamızda da orta ve yüksek risk grubunda olup KİT yapılabilenlen olguların yapılmayanlara göre genel ve olaysız sağkalımlarının grafik olarak daha iyi olmakla birlikte istatistiksel olarak farklı olmadığı görüldü ($P=0.132$). Bunun en muhtemel nedeni olgu sayısının az olmasıdır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; retrospektif olması, dosya taramasına bağlı veri toplanması ve dosyalardaki eksik veriler, olgu sayılarının alt gruplar için sınırlı olması, takip süresinin kısa olması, olgularda farklı tedavi protokolleri ve sınıflama kriterlerinin uygulanmış olması olarak sıralanabilir. Bütün bu eksikliklere rağmen hastanemiz Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği'nin bu konuda ilk çalışması olması dolayısıyla önemli olduğu kanaatini taşımaktayız.

6. SONUÇLAR

Bu çalışma merkezimizdeki çocukluk çağı AML tedavisine bağı akut toksisitenin düşük oranda, mevcut ortanca takip süresi ile genel ve olaysız sağkalımların ise iyi düzeyde olduğunu göstermektedir.

Allojeneik kemik iliğı transplantasyonu orta ve yüksek risk grubunda sağkalım üzerinde anlamlı katkı sağlayamamaktadır. Çalışma daha çok olgu ve daha uzun takip süreleri ile tekrarlanmalıdır.



KAYNAKLAR

1. Anak S., Uysalol E. Akut miyeloid lösemi (AML). Çocuk Dergisi. 2012;12:153-158.
2. van der Velden VH, van der Sluijs-Geling A, Gibson BE, te Marvelde JG, Hoogeveen PG, Hop WC et al. Clinical significance of flow cytometric minimal residual disease detection in pediatric acute myeloid leukemia patients treated according to the DCOG ANLL97/MRC AML12 protocol. Leukemia. 2010;24:1599-606.
3. Weinblatt ME. Pediatric acute myelocytic leukemia. Emedicine, Medscape Reference, Updated: Sep 12, 2017; <https://emedicine.medscape.com/article/987228-overview>
4. Rubnitz JE. Current Management of Childhood Acute Myeloid Leukemia. Paediatr Drugs. 2017;19:1-10.
5. Ozyurek E, Vergin C, Büyükavcı M, Kılınç Y, Timur V, Özbek N ve ark. The outcomes of Turkish children with acute myeloid leukemia treated on AMLBerlin-Munster-Frankfurt (AML-BFM) protocol: Turkish AML-BFM Study Group. In: 4th International Congress on Leukemia Lymphoma Myeloma (Abstracts); 22-25 May; İstanbul, Turkey, 2013
6. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations) National Cancer Institute; Bethesda, MD: 2012.
7. Smith MA, Ries L, Gurney J, et al. Leukemia. In: Ries L, Smith M, Gurney J, et al. Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda, MD: National Cancer Institute, SEER Program; 1999. pp. 17-34.
8. Yavuz G. Çocukluk Çağı Akut Miyeloid Lösemileri. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2009;5:17-25.
9. de Rooij JD, Zwaan CM, van den Heuvel-Eibrink M. Pediatric AML: From Biology to Clinical Management. J Clin Med. 2015;4:127-49.
10. 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
11. James W. Vardiman, Nancy Lee Harris and Richard D. Brunning. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. Blood.;100:2292-302, 2002.
12. Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. Blood 2012; 120: 3187-3205
13. Sung L, Aplenc R, Alonzo TA, et al. Predictors and short-term outcomes of hyperleukocytosis in children with acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. Haematologica 2012;97:1770-1773.
14. 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

15. Sanz MA, Montesinos P. Open issues on bleeding and thrombosis in acute promyelocytic leukemia. *Thromb Res* 2010;125:S51–S54.
16. Radhi M, Meshinchi S, Gamis A. Prognostic Factors in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep* 2010;5:200–206
17. Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin JP, et al. Favorable outcome in infants with AML after intensive first- and second-line treatment: an AML-BFM study group report. *Leukemia* 2012;26:654–661.
18. Children's Oncology Group, Aplenc R, Alonzo TA, Gerbing RB, Smith FO, Meshinchi S, Ross JA et al. Ethnicity and survival in childhood acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2006;108:74–80.
19. Lange BJ, Gerbing RB, Feusner J, et al. Mortality in overweight and underweight children with acute myeloid leukemia. *JAMA* 2005;293:203–211.
20. Sievers EL, Lange BJ, Alonzo TA, et al. Immunophenotypic evidence of leukemia after induction therapy predicts relapse: results from a prospective Children's Cancer Group study of 252 patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2003;101:3398–3406.
21. Berman JN, Look AT. Pediatric myeloid leukemia, myelodysplasia, and myeloproliferative disease in: Orkin SH, Ginsburg D, Fisher DE, Look AT, Lux SE, Nathan DG Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015;1555-1613
22. Perel Y, Auvrignon A, Leblanc T, et al. Treatment of childhood acute myeloblastic leukemia: dose intensification improves outcome maintenance therapy is of no benefit – multicenter studies of the ,french LAME (leucemie Aigue Myeloblastique Enfant) Cooperative Group, *Leukemia* 2005; 19: 2082-2089.
23. Güneş AM. Türkiyede uygulanan AML sağaltım protokolleri ve sonuçları. 6. Ulusal Hematoloji Kongresi 2007;16:96-9
24. Rubnitz JE, Razzouk BI, Lensing S, Pounds S, Pui CH, Riberio RC. Prognostic factors and outcome of recurrences in childhood acute myeloid leukemia. *cancer*. 2007;109:157-63.
25. Zwaan CM, Kolb EA, Reinhardt D, et al. Collaborative Efforts Driving Progress in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2015 ;33:2949-62.
26. Tomizawa D; Tabuchi K; Kinoshita A; Hanada R; Kigasawa H; Tsukimoto I; Tsuchida M. 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 Cance Study Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 49:127-32.
27. 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. Outcome in 146 patients with paediatric acute myeloid leukemia treated according to the AML99 protocol in the period 2003-06 from the Japan Association of Childhood Leukemia Study. *Br J Haematol*. 2012; 159:204-10

28. 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 Dec 1;34:340-344.
29. Hossain J, Xie L Sex disparity in childhood and young adult acute myeloid leukemia (AML) survival: evidence from US population data. *Cancer Epidemiol.* 2015 Dec; 39:892-900
30. Razzouk BI, Estey E, Pounds S, et al. Impact of age on outcome of pediatric acute myeloid leukemia: a report from 2 institutions. *Cancer.* 2006;106:2495–2502.
31. Chaudhury SS, Morison JK, Gibson BE, Keeshan K. Insights into cell ontogeny, age, and acute myeloid leukemia. *Exp Hematol.* 2015 Sep;43:745-55
32. Lohmann DJ, Abrahamsson J, Ha SY, Jónsson ÓG, Koskenvuo M, Lausen B, Palle J, Zeller B, Hasle H. Effect of age and body weight on toxicity and survival in pediatric acute myeloid leukemia: results from NOPHO-AML 2004. *Haematologica.* 2016 Nov;101:1359-1367.
33. Abbott BL, Rubnitz JE, Tong X, et al. Clinical significance of central nervous system involvement at diagnosis of pediatric acute myeloid leukemia: a single institution's experience. *Leukemia.* 2003;17:2090–2096
34. Johnston DL, Alonzo TA, Gerbing RB, Lange BJ, Woods WG. The presence of central nervous system disease at diagnosis in pediatric acute myeloid leukemia does not affect survival: a Children's Oncology Group study. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;55:414– 420
35. Felix A, Leblanc T, Petit A, Nelkem B, Bertrand Y, Gandemer V et al. Acute myeloid leukemia with central nervous system involvement in children: experience from the french protocol analysis ELAM02. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018 Jan;40:43-47
36. Riley LC, et al. Treatment-related deaths during induction and first remission of acute myeloid leukaemia in children treated on the Tenth Medical Research Council acute myeloid leukaemia trial (MRC AML10). The MCR Childhood Leukaemia Working Party. *Br J Haematol.* 1999;106:436–44.
37. Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, et al. Early deaths and treatment-related mortality in children undergoing therapy for acute myeloid leukemia: analysis of the multicenter clinical trials AML-BFM 93 and AML-BFM 98. *J Clin Oncol.* 2004 Nov 1;22:4384-93.
38. Hann MI, Stevens RF, Goldstone AH, Rees J, Wheatley K. Randomized comparison of DAT versus ADE as induction chemotherapy in children and younger adults with acute myeloid leukemia. Results of the Medical Research Council's 10th AML trial (MRC AML10). Adult and Childhood Leukaemia Working Parties of the Medical Research Council. *Blood.* 1997;89:2311–8
39. Horan JT, Alonzo TA, Lyman GH, et al. 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;26:5797-5801
40. Klingebiel T, Reinhardt D, Bader P. Place of HSCT in treatment of childhood AML. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:S7-S9.

41. Niewerth D, Creutzig U, Bierings MB, Kaspers GJ. A review on allogeneic stem cell transplantation for newly diagnosed pediatric acute myeloid leukemia. *Blood* 2010;116:2205-2214.
42. Perel Y, Auvrignon A, Leblanc T, et al. Treatment of childhood acute myeloblastic leukemia: dose intensification improves outcome and maintenance therapy is of no benefit-multicenter studies of the French LAME (Leucemie Aigue Myeloblastique Enfant) Cooperative Group. *Leukemia* 2005;19:2082-2089.



ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

- a. **Adı-Soyadı:** Elif Böncüoğlu
- b. **Doğum yeri ve tarihi:** İstanbul, 24.12.1989
- c. **Uyruğu:** TC
- d. **Medeni durumu:** Bekar
- e. **İletişim adresi ve telefonu:** Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Küçükçekmece, İstanbul. 05354947212
- f. **Yabancı dili:** İngilizce

II- Eğitimi

a. Tıpta Uzmanlık Eğitimi

Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi (2015-2018)

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi (2013-2015)

b. Tıp Eğitimi

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi (2007-2013)

c. Lise Eğitimi

Adnan Menderes Anadolu Lisesi (2003-2007)

III- Diğer Bilgiler

Neonatal Resüsitasyon Programı Uygulayıcı Sertifikası- 2016

EK 1. TEZ KONUSU ONAY FORMU

Uzmanlık Öğrencisinin

Adı Soyadı: Elif Bönçüoğlu

Telefon: 05354947212

E-Posta: dr_ebos@hotmail.com

Uzmanlık Dalı: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Eğitim Kurumu: Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi: 30.12.2013

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi: 30.12.2017

Tez Danışmanının

Adı Soyadı: Ali Ayçiçek

Telefon: 05323324319

E-Posta: ayciceka@hotmail.com

1-Tez Başlığı/Konusu: Akut myeloid lösemi tedavisi alan çocukların akut toksisite, genel ve olaysız sağkalımlarının değerlendirilmesi.

2-Araştırma sorusu: Kliniğimizde tanı ve tedavi almış akut miyeloid lösemi olgularının akut toksisite maruziyeti, genel ve olaysız sağkalımlarının Türkiye ve dünya verileri göz önüne alındığında durumu nedir?

3-Araştırmanın amacı: Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği'nde 2011-2016 yılları arasında izlenen akut miyeloid lösemi hastalarının tedavileri sırasında ortaya çıkan akut toksisitenin ve uzun dönem genel ve olaysız sağkalımlarının değerlendirilmesiyle literatüre katkı sağlanması hedeflenmiştir.

4-Araştırma materyalleri, popülasyonu: Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2011- 2016 yılları arasında akut lösemi tanısı ile izlenen 18 yaş altı hastaların, dosyaları ve epikrizleri taranacaktır. Akut miyeloid lösemi

hastalarının; yaşları, cinsiyetleri, risk grupları, merkezi sinir sistemi tutulumları, aldıkları tedavi protokolleri ve tedavi süreleri göz önünde bulundurularak genel ve olaysız sağkalımları değerlendirilecektir.

5-Dahil etme ve hariç tutma kriterleri: Akut lenfositik lösemi hastaları ve 1 yaş altı akut miyeloid lösemi hastaları çalışma dışında bırakıldı. Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2011- 2016 yılları arasında akut miyeloid lösemi tanısı ve tedavisi almış 1-18 yaş arası 43 hasta çalışmaya dahil edildi.

6-Araştırmanın türü ve tasarımı: Retrospektif çalışma

7-Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi: Türk Pediatrik Onkoloji Grubu kayıtları esas alınarak belirlenen 43 akut miyeloid lösemi olgusu

8-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler: Verilerin dağılımları K-S Lilliefors testi ile, bağımsız grupların oranları ki-kare testi, ortalamaları student *t* testi karşılaştırılacaktır. Literatür verileriyle çalışmamızdaki ortalamaların karşılaştırılması One sample *t* testi ile yapılacaktır. Grupların sağkalım oranları Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanacak ve iki yönlü log-rank analizi ile karşılaştırılacaktır.

9-Araştırmanın orijinalliği ve bilime katkısının açıklaması: Bu çalışma konu ile ilgili kliniğimizde yapılan ilk çalışmadır. Akut miyeloid lösemi olgularının akut toksisite maruziyeti, genel ve olaysız sağkalımlarının Türkiye ve dünya verileri ile karşılaştırılıp literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Tez danışmanı

Prof. Dr. Ali Ayçiçek

Kontrol edilmiştir ve uygundur.

İmza

EK 2. ETİK KURUL KARARI

Evrak Tarih ve Sayısı: 29/09/2017-6055



T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 54022451-050.05.04-
Konu : Etik Kurul Kararı

Sayın Doç. Dr. Ali AYÇİÇEK

26.09.2017 tarihinde yapılan Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu toplantısında "Akut Miyeloid Lösemi Tedavisinin Akut Toksikite, Uzun Dönem Olaylı ve Olaysız Sağkalım Üzerine Etkileri" başlıklı başvurunuz değerlendirilmiş olup karar yazısı ektedir.

Bilgilerinize.

e-imzalıdır
Prof.Dr. İsmail MERAL
Başkan

Ek: Karar Yazısı (2 sayfa)

29/09/2017 Sek.

Elif Gamze ASLAN

Mevcut Elektronik İmzalar

İSMAIL MERAL (Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu - Başkan) 29/09/2017 12:11

Etilik Doğrulamak İçin: <https://eys.bezmialem.edu.tr/en/vision/Dogrula/ZLFBR3>

Adres: Bezmialem Vakıf Üniversitesi Adnan Menderes Bulvarı (Vatan Caddesi) Fatih /
İstanbul
Telefon: 0 (212) 523 22 88 Faks: 0 (212) 533 23 26
e-Posta: info@bezmialem.edu.tr Elektronik Ağ: www.bezmialem.edu.tr

Bilgi için: Elif Gamze ASLAN
Unvanı: Sekreter



Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2011-KAEK-42)
KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Akut Miyeloid Lösemi Tedavisinin Akut Toksikite, Uzun Dönem Olaylı ve Olaysız Sağkalım Üzerine Etkileri
-----------------------	---

26.09.2017

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Adnan Menderes Bulvarı Vatan caddesi 34093 Fatih/İstanbul
	TELEFON	(0212) 523 22 88 - 1028
	FAKS	(0212) 533 23 26
	E-POSTA	egaslan@bezmialem.edu.tr

BAŞYURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Ali AYÇİÇEK			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Hematoloji ve Onkoloji			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	-	-	Gerekli Değil ☐ Var ☒
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	-	-	Gerekli Değil ☒ Var ☐
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:17/252	Tarih: 26.09.2017		
	Yürütücülüğünü Doç. Dr. Ali AYÇİÇEK 'in yaptığı "Akut Miyeloid Lösemi Tedavisinin Akut Toksisite, Uzun Dönem Olaylı ve Olaysız Sağkalım Üzerine Etkileri" Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve etik açıdan uygun bulunmuştur.			

Sayfa 1 / 2

Etik Kurul Başkanı
Prof. Dr. İsmail MERAL



**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2011-KAEK-42)
KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Akut Miyeloid Lösemi Tedavisinin Akut Toksisite, Uzun Dönem Olaylı ve Olaysız Sağkalım Üzerine Etkileri
-----------------------	---

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. İsmail MERAL

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. İsmail MERAL	Fizyoloji	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Ömer SOYSAL	Göğüs Cerrahisi	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Nuran YILDIRIM	Tıp Tarihi ve Etik	Bezmialem Vakıf Üniversitesi	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Türkinaz AŞTI	Hemşirelik Bölümü	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Fahri AKBAŞ	Tıbbi Biyoloji	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Binnur AYDOĞAN TEMEL	Eczacılık	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Doç. Dr. Tolga SAKA	Spor Hekimliği	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Aclan ÖZDER	Aile Hekimliği	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Doç. Dr. Mustafa TUNALI	Periodontoloji	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Nur BÜYÜKPINARBAŞILI	Tıbbi Patoloji	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Av. Mustafa Fırat ALKAYA	Hukuk	Bezmialem Vakıf Üniversitesi	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Eda BAYRAKTAR	Sivil Üye	Bezmialem Vakıf Üniversitesi	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* :Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Sayfa 2 / 2

Etik Kurul Başkanı
Prof. Dr. İsmail MERAL