



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL
EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**PANSİTOPENİ İLE BAşVURAN AKUT LÖSEMİLİ
OLGULARIMIZIN SIKLIğI, TEDAVİYE YANITLARI VE
PROGNOZLARI**

Dr. Yekta Can Arslan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**PANSİTOPENİ İLE BAŞVURAN AKUT LÖSEMİLİ
OLGULARIMIZIN SIKLIĞI, TEDAVİYE YANITLARI VE
PROGNOZLARI**

Dr. Yekta Can Arslan

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Osman Yokuş

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Tez konusunun bulunmasından son noktanın konulmasına kadar bana her yönden destek olan değerli hocam Doç. Dr. Osman YOKUŞ’a, uzmanlık eğitimim sürecinde bana her türlü şekilde destek olan değerli hocam Uzman Dr. Hayri POLAT’a, uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve birikiminden faydalandığım tüm değerli hocalarıma; bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan aileme, beni her zaman destekleyen tüm dostlarıma ve meslektaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yekta Can Arslan



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. AKUT MİYELOİD LÖSEMİ	4
2.1.1. İNSİDANS.....	4
2.1.2. ETYOLOJİ.....	4
2.1.3. SINIFLANDIRMA.....	4
2.1.4. PROGNOTİK FAKTÖRLER.....	7
2.1.5. KLİNİK BULGULAR.....	9
2.1.6. TEDAVİ.....	10
2.2. AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ	12
2.2.1. İNSİDANS VE YAŞ	12
2.2.2. ETYOLOJİ.....	12
2.2.3. KONJENİTAL HASTALIKLAR.....	13
2.2.4. KLİNİK.....	13
2.2.5. TANI VE SINIFLANDIRILMASI.....	14
2.2.6. PROGNOTİK FAKTÖRLER.....	16
2.2.7. TEDAVİ.....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	24

5.BULGULAR.....	25
6. TARTIşMA VE SONUÇ.....	32
7.KAYNAKLAR	38



KISALTMALAR

AML	: Akut Myeloid Lösemi
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
OS	: overall survival (genel sağkalım)
P	: probability (olasılık)
VKİ	: vücut kitle indeksi
CR	: complete response (tam remisyon)
MicroL	: mikrolitre
MDS	: miyelodisplastik sendrom
FAB	: French American British sınıflandırması
WHO	: World Health Organization
APL	: akut promiyelositer lösemi
DIC	: dissemine intravasküler koagülasyon
AKİT	: allojenik kemik iliği nakli
NRM	: non relaps mortalite
Hidac	: yüksek doz sitarabin
AYA	: adolösan ve genç erişkin
Ph	: Philadelphia
Wbc	: lökosit
Mrd	: minimal rezidü hastalık
Tki	: tirozin kinaz inhibitörleri
Sss	: santral sinir sistemi
Mss	: merkezi sinir sistemi

TABLO LİSTESİ

1. Tablo 1. AML’de FAB sınıflaması
2. Tablo 2. WHO 2016 sınıflama kriterleri (WHO 2016 Kılavuzundan revize edilmiştir).
3. Tablo 3. ELN 2017 prognostik sınıflaması (ELN 2017 Kılavuzundan revize edildi.)
4. Tablo 4.FAB Sınıflandırması: Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)
5. Tablo 5. ALL de İmmünofenotipik Sınıflandırma
6. Tablo 6. Dünya Sağlık Örgütü Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma Sınıflandırması
7. Tablo 7. Akut lösemi hastalarında genel özellikler
8. Tablo 8. Akut lösemi hastalarında genel sağkalım ve nüks sonuçları
9. Tablo 9. Akut lösemi hastalarında pansitopeni ile başvuran ve başvurmeyan hastaların karşılaştırılması
10. Tablo 10. Akut lösemi hastalarında pansitopeni ile başvuran ve başvurmeyan hastaların genel sağkalım ve nüks verilerinin karşılaştırması

ÖZET

HASTANEMİZE PANSİTOPENİ İLE BAŞVURAN AKUT LÖSEMİLİ OLGULARIMIZIN SIKLIĞI, TEDAVİYE YANITI VE PROGNOZ AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Akut lösemi hastaları genellikle anemi, trombositopeni ve lökositoz ile prezante olurlar. Ancak bazı akut lösemi hastaları anemi, trombositopeni ve lökopeninin aynı anda olduğu durum olan pansitopeni ile prezante olurlar. Pansitopeni ile prezante olan akut lökozların hem akut hem de kronik seyrinin kötü olduğu bazı olgu raporlarında bildirilmiş. Bizde de hem ALL hem de AML hastalarında tanı anında pansitopeni ile prezante olan olgularda bir yıllık takipte tedavi yanıtı ve klinik prognostik seyrinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: SBÜ İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniğinde 2016-2023 yılları arasında tanı almış ve Hematoloji servisinde yatmış olan 158 ALL ve AML hastasının verileri retrospektif olarak tarandı. Tanı anındaki demografik verileri, laboratuvar değerleri, kemik iliği biyopsi raporları, genetik sonuçları ve epikrizleri detaylıca incelendi. Hastalar başvuru anında pansitopenisi olan ve olmayan olarak 2 gruba ayrıldı. Bu grupların genel sağkalım süresi (OS), remisyon indüksiyon kemoterapisine verdikleri yanıt, relaps-refrakter olma durumları incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil olan 158 hastanın tanı anındaki ortalama yaşı 51,6 (SD $\pm$ 18.5) olarak saptanmış olup 66'sı (%41,8) kadın, 92'si (%58,2) erkeklerden oluşmaktaydı. Hastaların 116'sı AML (%73,4), 42'si (%26,6) ALL olup takiplerine gelmiş olan 132 hastanın medyan OS süresi medyan 6,0 (1,0-83,0) ay olarak saptandı. Çalışmamızda remisyon indüksiyon tedavisi verilen 74 AML hastasının 43'ünde (%58'1) tam remisyon, 1'inde (%1,3) kısmi remisyon, 16'sı (%21,6) indüksiyon sırasında vefat etmiş, 14'ünde (%18,9) ise remisyon

görülmemiştir. Çalışmamızda remisyon sağlanan 43 AML hastasının 6'sında (%13,95) nüks görülmüştür. Çalışmamızda remisyon indüksiyon tedavisi verilen 40 ALL hastasının 28'inde (%70) tam remisyon, 3'ünde (%7,5) kısmi remisyon, 2'si (%5) indüksiyon sırasında vefat etmiş, 7'sinde (%17,5) ise remisyon görülmemiştir. Çalışmamızda yer alan hastaların 1 yıllık OS oranı %34,2 saptanmıştır. Hastaların tanı anında 30'u (%19,0) pansitopeni ile prezante olmuştu. Çalışmamızda pansitopeni ile başvuran grubun OS süresi medyan 3,5 ay, pansitopeni ile başvurmeyan grubun OS süresi 6 ay olarak saptanmıştır. Pansitopeni ile başvuran ve başvurmeyan grup arasında OS süresi istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiş ($p>0,05$) ancak pansitopeni ile başvuran grupta daha kısa olarak saptanmıştır. Pansitopeni ile başvuran grubun 9'u (%34,6) ve pansitopeni ile başvurmeyan grubun 45'i (%42,9) tanıdan bir yıl sonra hayattaydı. Pansitopeni ile başvuran ve başvurmeyan grup arasında 1 yıllık sağkalım oranı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. Hastaların son durumlarına bakıldığında pansitopeni ile başvuran grubun 5'i (%19,2), başvurmeyan grubun ise 39'u (%36,8) hayattaydı. Pansitopeni ile başvuran ve başvurmeyan grup arasında son durum anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiş olmakla beraber pansitopeni ile başvuran grubun prognozunun daha kötü olduğu görülmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık olmaması hasta sayısının yeteri kadar fazla olmamasına bağlanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda tanı anında pansitopeni ile başvurup başvurmamaya göre sınıflandırdığımız hastalarda pansitopeni ile başvuran grubun prognozunun başvurmeyan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha kötü olduğunu gösterdik. Bunun da hasta sayısının yeterli olmamasına bağlı olduğunu değerlendirdik. Genel sağkalımın (OS) pansitopeni ile başvuran grupta daha kötü olduğunu gösterdik. Bu verileri değerlendirdiğimizde çalışmamızın amacına ulaşmış olduğunu gösterme açısından anlamlı görmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: AML, ALL, pansitopeni, akut lösemi, lökopeni

ABSTRACT

EVALUTION OF THE FREQUENCY, TREATMENT RESPONSE, AND PROGNOSIS OF ACUTE LEUKEMIA CASES PRESENTING WITH PANCYTOPENIA AT OUR HOSPITAL

Aim: Patients with acute leukemia typically present with anemia, thrombocytopenia, and leukocytosis. However, some cases of acute leukemia present with pancytopenia, a condition characterized by simultaneous low levels of red blood cells, platelets, and white blood cells. Reports indicate that the prognosis of acute leukemias presenting with pancytopenia is generally poor, both in terms of acute and chronic courses.

In our study, we aim to evaluate the treatment response and clinical prognostic course during a one-year follow-up in cases of both Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and Acute Myeloid Leukemia (AML) that present with pancytopenia at the time of diagnosis.

Material-Method: Between the years 2016 and 2023, data from 158 patients diagnosed and hospitalized in the Hematology Clinic of Istanbul Training and Research Hospital were retrospectively reviewed. Demographic information at the time of diagnosis, laboratory values, bone marrow biopsy reports, genetic results, and discharge summaries were thoroughly examined.

Patients were categorized into two groups based on the presence or absence of pancytopenia at the time of admission. The overall survival (OS), response to remission induction chemotherapy, and relapse-refractory status were analyzed for these groups.

Results: The study included 158 patients with a mean age of 51.6 (SD $\pm$ 18.5), of which 66 (41.8%) were female and 92 (58.2%) were male. Of these

patients, 116 had AML (73.4%) and 42 had ALL (26.6%), with a median OS of 6.0 months (1.0-83.0) for the 132 patients who came for follow-up. Among the 74 AML patients who received remission induction treatment in our study, 43 (58.1%) achieved complete remission, 1 (1.3%) achieved partial remission, 16 (21.6%) died during induction, and 14 (18.9%) did not achieve remission. Six (13.95%) of the AML patients who achieved remission experienced relapse in our study.

Among the 40 ALL patients who received remission induction treatment, 28 (70%) achieved complete remission, 3 (7.5%) achieved partial remission, 2 (5%) died during induction, and 7 (17.5%) did not achieve remission. The 1-year OS rate for the patients in our study was 34.2%. At the time of diagnosis, 30 patients (19.0%) presented with pancytopenia. The median OS for the group presenting with pancytopenia was 3.5 months, while it was 6 months for the group without pancytopenia. Although there was no statistically significant difference in OS between the group presenting with pancytopenia and the group without pancytopenia ($p > 0.05$), the former had a shorter OS.

Nine (34.6%) in the pancytopenia group and 45 (42.9%) in the non-pancytopenia group were alive one year after diagnosis, showing no significant difference in the 1-year survival rate between the two groups ($p > 0.05$). Looking at the current status of the patients, 5 (19.2%) in the pancytopenia group and 39 (36.8%) in the non-pancytopenia group were alive. Although there was no significant difference in the current status between the group presenting with pancytopenia and the group without pancytopenia ($p > 0.05$), it is observed that the prognosis of the pancytopenia group is worse, despite the lack of statistical significance, possibly due to the insufficient number of patients.

Conclusion: In our study, we classified patients based on whether they presented with pancytopenia at the time of diagnosis. Although the prognosis of the group presenting with pancytopenia was not statistically significant compared to the group without pancytopenia, we demonstrated that it was worse. We attributed this lack of statistical significance to the insufficient number of patients. We showed that overall survival (OS) was worse in the group presenting with pancytopenia.

Evaluating these data, we consider our study to be meaningful in achieving its objectives.

Keywords: AML, ALL, pancytopenia, acute leukemia, leukopenia



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Lösemi gelişim sürecinde olan lökositlerin disfonksiyonel çoğalmasıyla meydana gelen bir heterojen hematolojik maligniteler grubudur. Proliferasyonun hızına göre akut veya kronik ve hücrenin orijinine göre miyeloid veya lenfoid olarak sınıflandırılır.

AML (Akut Miyeloid Lösemi), yetişkinlerde en yaygın görülen akut lösemi türüdür ve ABD'de yılda 100,000 kişi başına 2.7 oranında görülür, yani yaklaşık olarak yılda 21,000 vaka meydana gelir. Tanı anındaki medyan yaş 68'dir ve hastaların %55.54'ü 65 yaş ve üzerinde tanı alır.¹ AML'nin nedeni büyük ölçüde bilinmemektedir. İyonize radyasyon, benzen, kemoterapi ilaçları ve tütün gibi çevresel faktörler ile AML gelişimi ilişkilendirilmiştir.² Diğer miyeloid ve miyeloid olmayan hücreleri içeren bozukluklardan olan kronik miyeloid lösemi, primer miyelofibrozis, esansiyel trombositoz, polisitemi vera, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri ve aplastik anemi gibi hastalıklar AML'ye dönüşebilir.

ALL (Akut Lenfoid Lösemi) olgunlaşmamış lenfositlerin malignitesidir. Tahminlere göre, 2019 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 6.000 kişi (çocuk ve yetişkin) ALL tanısı aldı.³ ALL, 20 yaş altındaki kişilerde tanı konulan tüm lösemilerin %60 ila %74'ünü oluşturur⁴ ve 5 yaşın altındaki çocuklar en yüksek riski taşır.⁵

AML ve ALL blast hücrelerinin kemik iliğini işgal etmesiyle ve periferik kana çıkmasıyla genellikle anemi, trombositopeni ve lökositoz ile prezante olur. Hastalarda genellikle anemiye bağlı halsizlik, yorgunluk, solukluk, nefes darlığı, göğüs ağrısı görülür. Trombositopeniye bağlı kanama, kolay morarma ve peteşi görülebilir. Lökosit disfonksiyonu ve nötropeniye bağlı olarak ateş, sık enfeksiyonlar ve yara iyileşmesinde bozulma görülebilir.

Çeşitli faktörler akut lösemilerin prognozunu öngördürür. Bunlar hastanın yaşı, cinsiyeti, vücut kitle indeksi (VKİ), başlangıçtaki beyaz kan hücre sayısı, tanı anındaki kemik iliği blast hücre sayısı, bazı sitogenetik ve moleküler anomalilerin olması gibi faktörlerdir.

Yeni tanı almış bir akut löseminin tedavisi genellikle iki faza ayrılır. Bunlar indüksiyon ve remisyon sonrası tedavidir (konsolidasyon). Birincil amaç tam remisyonu (CR) sağlamaktır. CR sağlandıktan sonra sağkalımı uzatmak ve kürü sağlamak için ileri tedavi verilmelidir. Başlangıç indüksiyon tedavisi ve sonraki konsolidasyon tedavisi hastanın yaşına, genel durumuna ve sitogenetik/moleküler riskine göre seçilir. Sitarabin ve antrasiklinlerden oluşan intensiv terapi genç (<60 yaş) AML hastalarındaki kür oranını artırır. Yaşlı AML hastalarında olumlu risk hastalar hariç intensiv terapinin faydası tartışmalıdır.

Tanı sırasında AML hastalarının yaklaşık %75'inde trombosit sayısı 100×10^3 /microL'nin altında ve yaklaşık %25 AML hastasında ise 25×10^3 /microL'nin altında saptanır. AML hastalarında tanı sırasında medyan lökosit sayısı yaklaşık 15×10^3 /microL'dir. Hastaların %20'sinde lökosit sayısı 100×10^3 /microL'nin üzerindedir. AML hastalarının %25- 40'ında ise lökosit sayısı 5×10^3 /microL'nin altında saptanır.

Klinik pratiğimizde bazı akut lösemili olguların özellikle de AML alt grubunda yaklaşık %10-20'lik kesimin pansitopeni ile başvurduğu ve prezante olduğu sıklıkla dikkatimizi çekmiştir. Erişkin akut lösemide pansitopeni başvuran ve başvurmayan arasında klinik ve prognostik olarak özel bir ilişki var mıdır?

Buna dair literatürde yeterli sayıda araştırmaya yer verilmemiştir. Bu çalışmamızın ana amacı tanı anında pansitopenik olguların pansitopenik olmayanlara göre tedavi yanıtı ve klinik yanıtının farklı olup olmadığını öğrenmektir. Bunu irdeleme merakımız bizi bu çalışmayı yapmaya sevk etmiştir. Zira bilindiği gibi AML bir ileri yaş hastalığıdır ve AML li olguların %20 si MDS'den AML'ye dönüşmektedir. Sekonder AML'li olguların çoğunu teşkil eden

bu olgularda tedavi yanıtının ve genel sağ kalımın 3- 6 ay ile sınırlı olduğu bildirilmektedir. Ayrıca MDS den AML ye dönüşen hastalar sıklıkla pansitopeni ile başvurmaktadır.

Dolayısıyla MDS den AML ye dönüşen olgularımızın prognozunun kötü olduğu ve MDS den AML ye dönüşen olguların sıklıkla pansitopeni ile başvurduğu bilinen bir gerçek olduğundan pansitopeni tablosu ile başvuran AML olguların prognozlarının daha kötü olup olmadığını belirlemeyi amaçlıyoruz.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKUT MİYELOİD LÖSEMİ

2.1.1. İNSİDANS

AML, hematopoetik sistemin proliferatif klonal ve az diferansiye hücrelerinin kan, kemik iliği ve diğer dokuları infiltrate etmesiyle karakterize bir neoplazmdır. Bu hücreler bir malignite spektrumu oluşturur ve tedavi edilmediklerinde eşit olarak ölümcüldürler.

AML tipik olarak bir ileri yaş hastalığıdır. AML (Akut Miyeloid Lösemi), yetişkinlerde en yaygın görülen akut lösemi türüdür ve ABD'de yılda 100,000 kişi başına 2.7 oranında görülür, yani yaklaşık olarak yılda 21,000 vaka meydana gelir. Tanı anındaki medyan yaş 68'dir ve hastaların %55.54'ü 65 yaş ve üzerinde tanı alır.⁶ Hastaların yaklaşık %30'u beş yıl sonra hayatta kalırlar.

2.1.2. ETYOLOJİ

AML vakalarının çoğu idiopatiktir. Genetik predispozisyon, radyasyon, kimyasal ve diğer mesleki maruziyetler ve ilaçlar AML gelişiminde sorumlu tutulmuşlardır.

AML için en yaygın risk faktörü MDS'dir. AML riskini artıran diğer hematolojik hastalıklar arasında myelofibroz ve aplastik anemi de vardır.

Down sendromu, Bloom sendromu gibi bazı konjenital hastalıklar da AML riskini artırır. Bu durumlarda AML 20'li yaşların başında prezante olur. Ve son olarak kemoterapötik ajanlara maruziyet de AML için bir risk faktörüdür.

2.1.3. SINIFLANDIRMA

1976'da Fransız, Amerikan ve İngiliz bir hematolog grubu, orijinal akut lösemi FAB (TABLO 1) sınıflamasını oluşturdu. Bu sınıflama, akut lösemileri morfolojik ve sitokimyasal özelliklerine göre düzenledi. Ancak, bu sınıflama yöntemi, immünofenotipleme, elektron mikroskopu, sitogenetik ve moleküler

biyolojik tetkik yöntemlerini içermediği gibi nadir lösemi tiplerini de kapsamamaktadır.

Tablo 1. AML’de FAB sınıflaması

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

Sitogenetik ve moleküler genetik anormalliklerin akut lösemide belirgin hale gelmesi ve bu değişikliklerin prognoz üzerinde önemli bir etkiye sahip olması, yeni bir sınıflandırma ihtiyacını ortaya çıkarmıştır. Bu ihtiyacı karşılamak amacıyla, 2001'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO), hemopoietik ve lenfoid neoplazmaları kapsayan, özellikle akut lösemileri içeren bir sınıflama sistemini tanıtmıştır. WHO sınıflaması (TABLO 2), akut lösemi tanısı için blastik hücre sayısını %30'dan %20'ye düşürmüş ve nadir lösemi tiplerini de bu sınıflandırmaya dahil etmiştir. Bu sınıflama, morfoloji, immünofenotipleme, sitogenetik ve moleküler biyolojik özellikleri göz önünde bulundurarak yapılmıştır.

WHO sınıflandırması, hastalığın farklı şekillerde tedavi edilebilecek alt kümelerini belirlemeyi (şu an veya gelecekte) mümkün kılar ve tanı anından itibaren hastalığın moleküler temelini tanımayı artırır.⁷ AML tanısını koymak için kemik iliği (veya kan) blast sayısının $\geq 20\%$ olması gerekir, ancak t(15;17), t(8;21), inv(16) veya t(16;16) gibi tekrarlayan genetik anormalliklere sahip AML durumları için buna gerek yoktur.

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

Tekrarlayan genetik anomalilerle ilişkili AML
• t(8;21) (q22;q22) ile birlikte AML; RUNX1-RUNX1T1 • İnv16 ya da t(16;16) (p13.1; q22) ile birlikte AML; CBFB-MYH11 • PML-RARA ile birlikte APL • t(9;11) (p21.3;q23.3) ile birlikte AML; KMT2A-MLLT3 • t(6;9) ile birlikte AML; DEK-NUP214 • İnv3 yada t(3;3) ile birlikte AML • t(1;22) ile birlikte AML; RBM15-MKL1 • BCR-ABL1 ile birlikte AML • Mutant NPM1 ile birlikte AML • Biallelik CEBPA mutasyonu ile birlikte AML • Mutant RUNX1 ile birlikte AML
Myelodisplazi ilişkili değişiklikler ile birlikte görülen AML
Tedavi ilişkili myeloid neoplazmlar
Başka türlü adlandırılmayan AML
• Minimal diferansiasyon ile birlikte AML • Maturasyon olmayan AML • Maturasyonu tam AML • Akut myelomonositik lösemi • Akut monoblastik/monositik lösemi • Pür eritroid lösemi • Akut megakaryoblastik lösemi • Akut bazofilik lösemi
Myeloid Sarkoma
Down Sendromu ilişkili Myeloid proliferasyon

2.1.4. PROGNOTİK FAKTÖRLER

Çeşitli faktörler kemoterapi verilen AML hastalarının prognozlarını tahmin eder. Bunlar risk belirlenmesi ve tedaviye rehberlik için kullanılmalıdır.

Tanıdaki kromozomal bulgular güncel olarak en önemli bağımsız prognostik bilgiyi sağlar. Kromozomal anormallik yoksa gen mutasyonları risk sınıflaması için yardımcı olabilirler. Bunun için genetik anormalliklerle klinik karakteristikler arasındaki korelasyonu standardize eden ELN-AML Risk Klasifikasyonu (TABLO 3) kullanılır.⁸

Sitogenetik ve moleküler anormalliklere ek olarak birçok diğer faktör AML’de prognoz ile bağlantılıdır.

Tanı anındaki yaş en önemli risk faktörlerinden biridir. İleri yaş kötü prognozla ilişkilidir. Bunun iki sebebi vardır. Hastanın yaşından ötürü sahip olabileceği komorbiditelerin indüksiyon tedavisinden hayatta kalıp kalmayacağına olan etkisidir. Ve ilerleyen her dekatta daha fazla hasta daha dirençli hastalığa sahip olmaktadır. Diğer kötü risk faktörleri aşağıdadır:

- İleri Yaş (özellikle >60)
- Kötü performans durumu (Karnofsky performans skoru <60)
- Eşlik eden medikal ko-morbidite olması
- Sitotoksik ajanlar ve radyoterapi öyküsü olması
- Tedaviye yanıtız hastalık ve erken nüks gelişimi (<12 ay)
- Hastalık öncesi myelodisplazi ve myeloproliferatif hastalık öyküsü olması
- Yüksek lökosit sayısı (>30,000/L)

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

RİSK KATEGORİLERİ	GENETİK ANOMALİ
İyi risk grubu	• t(8;21) -RUNX1-RUNX1T1 • t(15;17)- PML-RARA • inv16 veya t(16;16) -CBFB-MYH11 • Mutant NPM1 ve FLT-3 negatif (normal sitogenetik) • Biallelik mutant CEBPA
Orta risk grubu	• Mutant NPM1 ve FLT3-ITD (yüksek allel pozitif) (normal sitogenetik) • Yabanıl tip NPM1, FLT-3 yokluğunda veya düşük allel pozitif (normal sitogenetik) • t(9;11)- MLLT3-KMT2A • İyi veya kötü risk grubunda tanımlanmamış sitogenetik anomaliler ve normal karyotipli olgular
Kötü risk grubu	• t(6;9)- DEK-NUP214 • t(9;22)- BCR-ABL1 • inv 3 ya da t(3;3)- GATA2, MECOM • del (5q); -7; -17/ (17p) • Kompleks karyotip • Monozomal karyotip • Yabanıl tip NPM1 ve FLT-3 pozitifliği (normal sitogenetik) • Mutant RUNX1 □ Mutant ASXL1 • Mutant TP53

2.1.5. KLİNİK BULGULAR

2.1.5.1. SEMPTOMLAR

AML hastaları genellikle kademeli olarak veya aniden başlayan ve anemi, lökositoz, lökopeni ya da lökosit disfonksiyonu veya trombositopeninin sonucu olan spesifik olmayan semptomlarla prezante olurlar. Neredeyse yarısının lösemi tanısı konulmadan önceki 3 ay içerisinde semptomları vardır.

Halsizlik AML hastalarında sık görülen ilk semptomdur. Anoreksi ve kilo kaybı yaygındır. Tespit edilmiş bir enfeksiyon kaynağıyla beraber olan veya olmayan ateş yaklaşık %10 hastada ilk semptomdur. Kanama ve kolay morarma gibi anormal hemostaz bulguları yaygındır. Kemik ağrısı, lenfadenopati, spesifik olmayan öksürük, baş ağrısı veya terleme de olabilir.

2.1.5.2. BULGULAR

Ateş, enfeksiyon ve hemoraji sıklıkla tanı anında görülür. Splenomegali, hepatomegali, lenfadenopati ve kemik ağrısı daha az sıklıkla görülür.

Hemorajik komplikasyonlar genellikle ve klasik olarak APL'de görülür. APL hastaları sıklıkla DIC ilişkili minör hemoraji ile prezante olurlar ancak şiddetli gastrointestinal kanama, intrapulmoner kanama ya da intrakraniyal kanamaları olabilir. Aynı şekilde tromboz APL'de DIC'in az görülen ama iyi bilinen bir diğer klinik bulgusudur. Retinal hemoraji hastaların %15'inde saptanır. Tanı anında gingivanın, derinin, yumuşak dokuların ya da meninkslerin lösemik blastlar tarafından infiltrasyonu monositik alt tiplerin ve 11q23 kromozomal anormallikleri olanların karakteristik özelliğidir.

2.1.5.3. HEMATOLOJİK BULGULAR

Anemi genellikle tanı anında bulunur ancak tipik olarak şiddetli değildir. Anemi genellikle normositik normokromiktir. AML gelişiminde azalmış eritropoez sıklıkla azalmış retikülosit sayısına neden olur ve eritrosit ömrü artmış yıkımla beraber kısalır.

Tanı anındaki medyan lökosit sayısı 15000/mikrolitredir. Tanıdaki düşük lökosit sayısı yaşlı ve önceden hematolojik hastalığı olan hastalar için daha tipiktir. Hastaların %25'i ile %40'ının lökosit sayısı 5000/mikrolitre den azdır. Hastaların %20'sinin lökosit sayısı 100000/mikrolitre den fazladır. %5'inden azında periferik kanda lösemi hücresi tespit edilemez. AML'de, sitoplâzma genellikle primer (nonspesifik) granüller içerir ve çekirdek, olgunlaşmamış hücrelere özgü ince, dantel benzeri kromatin içerir. Anormal çubuk şeklinde granüller olan Auer çubukları, her zaman bulunmaz, ancak bulunduğunda AML neredeyse kesindir.

Tanı anında genellikle hastaların yaklaşık %75'inde trombosit sayısı 100,000/ μ L'nin altındadır ve yaklaşık %25'inde ise trombosit sayısı 25,000/ μ L'nin altındadır. Hem morfolojik hem de fonksiyonel trombosit anormallikleri gözlemlenebilir; bu anormallikler, büyük ve düzensiz şekiller, anormal granülasyon ve trombositlerin normal şekilde bir araya gelme veya birbirine normal şekilde yapışma yeteneğinde bozukluklar olabilir.

2.1.6. TEDAVİ

AML tedavisi, başlangıçta indüksiyon tedavisi ve remisyon sonrası tedaviyi içerir. İndüksiyon tedavisinin amacı, mümkünse ölçülebilir minimal kalıntı hastalığı olmaksızın tam remisyon (CR) elde etmektir. İlk indüksiyon tedavisinin seçimi, hastanın fonksiyonel durumuna (en iyi, hastanın performans durumu ve eşlik eden hastalıkları ile ölçülür), hastalığın biyolojik durumuna (Prognostik risk grupları ve son zamanlarda tanınan lösemi hücrelerinin moleküler profili ile en iyi şekilde belirlenen) ve hastanın amaçlarına bağlıdır. Akut myeloid lösemi'de yaygın olarak kullanılan iki indüksiyon tedavisi vardır, bunlar: 1) Hedeflenmiş tedavilerle beraber veya tek başına sitotoksik kemoterapi ve 2) Hedeflenmiş tedavilerle beraber veya tek başına hipometilasyon ajanları.

2.1.6.1. İNDÜKSİYON KEMOTERAPİSİ

OLUMLU VEYA ORTA RİSK HASTALIK

AML tanısı konulan ve tedaviyi tolere edebilecek tıbbi olarak uygun hastalar için tedavinin temeli, son 50 yıldır değişmemiş olup, başlangıç tedavisi genellikle ilk 3

gün boyunca günlük olarak verilen daunorubisin ile 7 gün boyunca devamlı sitarabin infüzyonunu şeklindedir. Bu indüksiyon tedavisi, genellikle 7+3 olarak bilinen, olumlu riskli hastalığı olan hastaların %80'inde tam hastalık yanıtını ve orta riskli advers risk hastalığı olanlarda %50-60 tam yanıtı sağlar.⁹

RİSKLİ HASTALIK

AML'de riskli hastalık henüz üstesinden gelinmemiş bir hastalıktır. Standart 7+3 kemoterapisi ile elde edilen sonuçlar tatmin edici değildir. Tam remisyon (CR) oranı sadece %40 civarındadır ve median genel sağkalım 12-18 ay aralığındadır. Allojenik hematopoetik kök hücre nakli ile bile hastaların neredeyse yarısı nükseder. Bu nedenle, bu daha düşük sağkalım oranları nedeniyle genellikle hastalar mevcutsa klinik denemelere yönlendirilir.

Venetoklaks, adverse risk hastalığı olan hastalarda temel olarak hipometilasyon ajanları (desitabin ve azasitidin) ile birlikte çalışılmıştır. Yaşlı hastalarda ve kötü sitogenetiklere ve advers moleküler mutasyonlara sahip hastalarda bile, venetoklaks ve hipometilasyon ajanları kullanılarak elde edilen sonuçlar, sadece hipometilasyon ajanları kullanılarak elde edilen sonuçlardan daha iyi olarak rapor edilmiştir.¹⁰

2.1.6.2. REMİSYON SONRASI TEDAVİ

Remisyon sonrası tedavinin amacı hastalığın nüksünü önlemektir. Yaygın olarak kullanılan iki strateji, remisyon sonrası hedefe yönelik tedavilerle birlikte veya tek başına ek sitotoksik kemoterapiler (yüksek veya orta doz sitarabin) veya allojenik hematopoetik kök hücre nakli (aKİT)'dir. Tedavi seçimi, her tedavi koluna mahsus risklere ve faydalara dayanmaktadır. AKİT ile non-relaps mortalite (NRM) riski yüksektir; ancak hastalık nüks riski azalır. Ayrıca, AKİT ile artmış morbidite vardır (kronik graft-versus-host hastalığı, ikincil maligniteler veya kronik immünsüpresyon kaynaklı enfeksiyon gibi).

Hastalık nüks riskindeki mutlak azalışın, AKİT'in remisyon sonrası tedavi olarak meşruiyetini haklı çıkarmak için NRM riskinden daha fazla olması gerekmektedir. Tüm olumsuz risk profillerine sahip hastalar ve çoğu orta riskli hastalar bu kriteri

karşılar.¹¹¹² Ancak, olumlu risk profillerine sahip hastalarda, tek başına kemoterapi ile kayda değer derecede nüksün olmamasından dolayı AKİT'in riskini almaya değmez. Bu nedenle, olumlu risk grubunda indüksiyon tedavisi, yüksek doz sitarabin (HiDAC) ile definitif konsolidasyon tedavisi ile takip edilir.¹³

2.2. AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ

ALL'de malign klon kemik iliğindeki ya da lenfatik sistemdeki hematopoetik projenitör hücrelerden ortaya çıkıp immatür, işlevsiz lösemi hücrelerinin artışıyla sonuçlanır. Kemik iliğinin infiltrasyonu halsizlik, zayıflık, enfeksiyon ve kanama kliniğini oluşturan anemi, nötropeni ve trombositopeniye yol açar. ALL tanısı kemik iliği ya da periferik kan yaymasının morfolojisi ile konur. Sınıflandırma sitokimya, immunolojik belirteçler, sitogenetik ve moleküler genetik analizini içerir. ABD'de sadece 2016 yılında tahmini 6590 yeni ALL vakası teşhis edilmiş olup ALL sebebiyle 1400'ün üzerinde ölüm tespit edilmiştir (American Cancer Society).

2.2.1. İNSİDANS VE YAŞ

ALL çocuklarda en sık görülen neoplastik hastalıktır ve 3-4 yaşlarında erken pik yapar. Yetişkinlerde görülme sıklığı yılda 0,7 ile 1,8/100 000 arasında değişmekte olup ergenlerde ve genç yetişkinlerde (AYA) biraz daha yüksektir, yetişkinlerde azalmakta, ancak yaşlılarda tekrar artmaktadır.¹⁴ Bu nedenle, Philadelphia kromozomu pozitif ALL (Ph+ ALL; BCR/ABL translokasyonu), yaşlı B soyundan hastaların yarısında gözlenir. İmmünolojik, sitogenetik ve genetik alt tiplerin sıklığı yaşla birlikte önemli ölçüde değişir.

2.2.2. ETYOLOJİ

Akut lösemilerin etiyolojisi bilinmemektedir. Lösemi görülme sıklığını internal ve eksternal faktörler etkilemektedir. İyonize radyasyona veya kimyasal maddelere (önceki kemoterapi dahil) maruz kalma, daha çok akut miyeloid lösemide (AML) olmak üzere lösemi gelişme riskinin artışıyla ilişkilidir. Bununla birlikte, özellikle primer tümörlerin, çoğunlukla AML, miyelodisplastik

sendromların veya meme kanserinin tedavisi için alkile edici ajanlar ve topoizomeras inhibitörleri ile sitotoksik tedaviden sonra ikincil ALL'lerin giderek artan sıklıkta görülmeye başlandığı gözlenmiştir.

2.2.3. KONJENİTAL HASTALIKLAR

Bazı nadir konjenital kromozom anormallikleri olan hastalarda akut lösemi gelişme riski daha yüksektir (örn. Klinefelter sendromu, Fanconi anemisi, Bloom sendromu, ataksi-telanjektazi ve nörofibromatozis). Down sendromlu kişilerde lösemi görülme sıklığı yirmi kat fazladır; ALL sıklığı çocuklukta, AML sıklığı ise ileri yaşlarda artar.

2.2.4. KLİNİK

ALL'nin klinik belirtilerinin çoğu, kemik iliği, periferik kan ve ekstramedüller bölgelerdeki kötü huylu, az farklılaşmış lenfoid hücrelerin birikimini aksettirir. Hastanın kliniği konstitüsyonel semptomların ve kemik iliği yetmezliği (anemi, trombositopeni, lökopeni) bulgularının kombinasyonu ile nonspesifik olabilir. 'B semptomları' (ateş, kilo kaybı, gece terlemeleri), kolay kanama ya da morarma, halsizlik, dispne ve enfeksiyon yaygın semptomlardır. Fizik muayenede lenfadenopati, splenomegali ve/veya hepatomegali varlığı hastaların %20'sinde saptanabilir.¹⁵

Tanı anında MSS yayılımı hastaların %5-8 'inde olur ve en sık olarak kranial sinir defisitleri ve meningismus olarak kendini gösterir. t hücreli ALL mediastinel kitleyle ortaya çıkabilir.

Hastalığın tanısı kan veya kemik iliğinin incelenmesi ile konulur. kan veya kemik iliğinde lenfoblast sayısının %20 veya daha fazla olması ile ALL tanısı konur

Hastanın hastalığının sınıflandırılması için sitokimyasal boyalar, immunolojik belirteçlerin değerlendirilmesi, sitogenetik analiz ve moleküler belirteçler gereklidir. Sınıflandırmanın en önemli amacı farklı tedavi türleri ve ilaç duyarlılıkları olduğu için AML ve ALL'yi birbirinden ayırmaktır. İmmunolojik belirteçler ALL'yi b hücreli ve t hücreli olarak ayırmak için olan majör kriterdir.

2.2.5. TANI VE SINIFLANDIRILMASI

Akut löseminin tanısı öncelikle periferik kan ve kemik iliğinin incelenmesiyle konur. Lösemik blast hücrelerinin daha ileri sınıflandırılması için sitokimyasal lekeler, immünolojik belirteçler ve sitogenetik ve moleküler analiz gereklidir. İmmünolojik belirteçler hala B hücresi soyuna veya T hücresi soyuna ALL lösemilerini alt gruplara ayırmak için ana kriterlerdir.

1976'da Fransız, Amerikan ve İngiliz bir hematolog grubu, orijinal akut lösemi FAB (Tablo 4) sınıflamasını oluşturdu. Bu sınıflama, akut lösemileri morfolojik ve sitokimyasal özelliklerine göre düzenledi. Ancak, bu sınıflama yöntemi, immünofenotipleme, elektron mikroskobu, sitogenetik ve moleküler biyolojik tetkik yöntemlerini içermediği gibi nadir lösemi tiplerini de kapsamamaktadır.

Tablo 4.FAB Sınıflandırması: Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)

FAB Sınıflandırma	Morfoloji ve Karakteristik Özellikler	Immunofenotip
L1 (Küçük Hücreli)	Küçük blastik hücreler, yoğun nükleer çürüklenme ve azalan sitoplazma	B veya T hücre yüzey antijenleri pozitifliği
L2 (Büyük Hücreli)	Büyük, çeşitli blastik hücreler, azalan nükleer çürüklenme ve daha fazla sitoplazma	B veya T hücre yüzey antijenleri pozitifliği
L3 (Burkitt Tipi)	Büyük blastik hücreler, belirgin nükleer çürüklenme ve çok az sitoplazma	B hücre antijenleri (CD19, CD20, CD22) pozitifliği, TdT negatifliği, CD10 pozitifliği

ALL sınıflamasında immünofenotipik tanımlama da teşhis ve tedavide sıklıkla kullanılmaktadır.(Tablo 5)

Tablo 5. ALL de İmmünofenotipik Sınıflandırma

B-ALL		T-ALL	
Pre-pre-B-ALL	CD19/CD79a/CD22	Pre T-ALL	CD1a, CD2, CD5, CD7, CD8, cCD3
Matür B-ALL	Sitoplazmik veya hücre yüzeyi immunglobulin(Ig)	Matür T-ALL	Yüzey CD3
Pre- B-ALL	Sitoplazmik IgM		
Common ALL	CD10(CALLA)		

ALL sınıflandırılmasında Fransız-Amerikan-İngiliz(FAB) sınıflaması morfolojiye dayalı olup, prognostik veriler vermemektedir. ALL'nin modern sınıflamasında immunfenotip, sitogenetik, moleküler biyolojik özellikler göz önüne alınarak Dünya Sağlık Örgütü(WHO) sınıflaması yapılmıştır. (Tablo 6)

Tablo 6. Dünya Sağlık Örgütü Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma Sınıflandırması

B-Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma
• B-Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma, başka yerde sınıflandırılmayan (NOS)
• B-Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma, genetik anormallikleri olan
○ B-Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma t(12;21) (p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1
○ B-Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma hiperdiploidi
○ B-Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma t(9;22) (q34.1;q11.2); BCR-ABL1
○ B-Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma t(v;11q23.3); KMT2A-yeniden düzenlenmiş
○ B-Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma hipodiploidi
○ B-Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma BCR-ABL1–benzeri
○ B-Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma iAMP21
○ B-Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma t(1;19) (q23;p13.3); TCF3-PBX1
○ B-Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma t(5;14) (q31.1;q32.1); IGH/IL3
• B-Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma yeni tanımlanan onkogenik füzyonlar (resmi olmayan)
• B-Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma diğer önemli mutasyonlar (resmi olmayan)
T-Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma
• T-Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma, başka yerde sınıflandırılmayan (NOS)
• Erken T hücre öncülü Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma
NK-Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma

2.2.6. PROGNOTİK FAKTÖRLER

Klinik ve biyolojik risk faktörlerine bağılı prognoz ALL de tedaviyi şekillendirmede faydalıdır. Prognozu etkileyen faktörler arasında yaş, beyaz kan hücresi (WBC), immünfenotip, tedaviye yanıt, minimal kalıntı hastalık (MRD), sitogenetik gibi faktörler bulunmaktadır.

Genel Risk Faktörleri:

- **Yaş >60:** Yaş, ALL'nin prognozunu etkileyebilir. Genellikle 60 yaşın üzerindeki hastalarda tedaviye yanıt daha zor olabilir.
- **WBC (Beyaz Kan Hücresi) Sayısı:**
 - B-ALL için >30.000
 - T-ALL için >100.000
 - Yüksek WBC sayısı, hastalığın agresifliği ile ilişkilidir.
- **İmmünfenotip:**
 - Pro-B ALL (B hücre fenotipi)
 - Erken T ALL (erken T hücre fenotipi)
- **Sitogenetik Anormallikler:**
 - t(4;11)(q21;q23) ve diğer MLL (Mixed Lineage Leukemia) yeniden düzenlemeler
 - t(9;22)(q34;q11.2) – Philadelphia kromozomu
 - Hipodiploidi
 - Kompleks düzensizlikler (>5 genetik anormallik)
- **Tedavi Süresi:**
 - Remisyona girme süresi >4 hafta
- **Minimal Residual Disease (MRD):**
 - Tedavi başlangıcından 3-6 ay sonra MRD $\geq 0,01$. MRD, tedavi sırasında hastalık hücrelerinin varlığını saptamak için kullanılır.

Yeni Ortaya Çıkan Risk Faktörleri:

- **İmmünfenotip CD20:** CD20 antijen pozitifliği, tedaviye yanıtı etkileyebilir.
- **Moleküler Faktörler:**
 - BAALC
 - FUS

- ERG
- IKZF1
- Ph-benzeri ALL
-

2.2.7. TEDAVİ

Beş yıllık genel sağkalım (OS) çocuklarda yaklaşık olarak %90 iken, yetişkin ve yaşlı hastalarda %30 ila %40 arasındadır.¹⁶

İndüksiyon kemoterapisi

Hastalık yükünü ortadan kaldırmayı ve normal hematopoezi geri getirerek tam remisyon elde etmeyi amaçlar. İndüksiyon, genellikle bir glukokortikoid, vinkristin, L-asparajinaz ve bir antrasiklin içeren kemoterapinin kombinasyonuna dayanmaktadır.

Hiperfraksiyone siklofosfamid, vinkristin, doksorubisin ve deksametazon (HCVAD), en yaygın kullanılan yetişkin AKL tedavi rejimlerinden biridir. Bu rejim, "A" ve "B" olarak etiketlenmiş 8 sıralı tedavi döngüsünden oluşur.¹⁷¹⁸

Rejimin A kısmı, hiperfraksiyone siklofosfamid, vinkristin, doksorubisin ve deksametazon içerir. B kısmında yüksek doz metotreksat ve sitarabin bulunur. Santral Sinir Sistemi (SSS) profilaksisi için, intratekal kemoterapi (IT) her döngü boyunca en az 4 döngü boyunca iki kez uygulanır. Tanı anında SSS lösemisi olanlar için kraniyal radyasyon alternatif bir seçenektir. Her döngüden sonra hematopoetik büyüme faktörleri (örneğin, granülosit koloni uyarıcı faktör) kemik iliği iyileşmesini hızlandırmak için verilir, bu da doz yoğunluğunu korumak ve tedavide herhangi bir gecikmeyi önlemek için gereklidir.

Bu rejim, %53'lük 5 yıllık tam remisyon süresi (TRS) ve %60'luk bir genel sağkalım (GS) elde etmektedir.¹⁹

İlk indüksiyon sonrasında tam remisyon (TR1) elde eden hastalar, risk sınıflandırması ve donör elde etme olasılığına dayanarak konsolidasyon kemoterapisi veya allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu (AKİT) alırlar.

BCR-ABL1 translokasyonu olan hastalar kötü bir prognoza sahiptir, ancak tirozin kinaz inhibitörleri sonucu iyileştirilebilir.

Aşağıda belirtilen Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) indüksiyon rejimleri, farklı çalışmalardan ve tedavi protokollerinden gelmektedir. Bu rejimler, ALL tedavisinde kullanılan bazı standart indüksiyon rejimlerini içermektedir. İlgili rejimler aşağıdaki gibidir:

- **LALA94; Thomas & Fiere 2008:**
 - İndüksiyon: Prednizon (P), Vinkristin (V), Siklofosfamid (C), Daunorubisin (D) veya Idarubisin (Ida)
 - Konsolidasyon: Ara-C, Metotreksat (MTX), 6-Merkaptopürin (6-MP)
 - İdame: Metotreksat/6-Merkaptopürin (MTX/6-MP)
 - Tam Remisyon Oranı: %84
 - 5 Yıllık Progresyonsuz Sağkalım: %30
- **HyperCVAD; Kantarjian 2004:**
 - İndüksiyon: Hyper C, V, A, D veya alternatif olarak MTX ve Ara-C × 8 siklus
 - Konsolidasyon: İndüksiyon tedavisi protokolü içinde mevcut
 - İdame: MTX/6-MP
 - Tam Remisyon Oranı: %92
 - 5 Yıllık Progresyonsuz Sağkalım: %38
- **Linker 2002:**
 - İndüksiyon: P, V, D, L-Asparajinaz (L-Asp)
 - Konsolidasyon: V, P, D, A, Ara-C, MTX
 - İdame: 6-MP, MTX
 - Tam Remisyon Oranı: %93
 - 5 Yıllık Progresyonsuz Sağkalım: %52
- **GMALL 05/93:**
 - İndüksiyon1: P, V, D, MTX, L-Asp
 - İndüksiyon2: C, Ara-C, 6-MP
 - Konsolidasyon: Yüksek doz Ara-C, MTZ, HD MTX, L-Asp, 6-MP
 - İdame: 6-MP, MTX
 - Tam Remisyon Oranı: %83
 - 5 Yıllık Progresyonsuz Sağkalım: %35-40
- **CALGB 8811; Larson 1995:**

- İndüksiyon: P, V, C, D, L-Asp
- Konsolidasyon: C, subkutan Ara-C, 6-MP, V, L-Asp
- İdame: 6-MP, MTX
- Tam Remisyon Oranı: %85
- 5 Yıllık Progresyonsuz Sağkalım: %39 (30-59 yaşlar arası), %69 (30 yaşından küçüklerde)

Konsolidasyon

Konsolidasyon tedavisinin amacı, indüksiyon tedavisi sonrasında kalan herhangi bir artık lösemik hücreyi ortadan kaldırmaktır. Bakım tedavisinin amacı nüksü önlemek ve remisyonu uzatmaktır.

Konsolidasyon, tedavi rejiminin ikinci adımını oluşturur ve genellikle her 2 haftada bir, genellikle sitarabin, yüksek doz metotreksat ($>500 \text{ mg/m}^2$), vinkristin, asparaginaz, merkaptopurin ve glukokortikoidler içeren kısa ardışık kemoterapi sikluslarından oluşur ve 12 haftalık bir dönemi kapsar. Bu sıra, bir reindüksiyon terapisi olarak adlandırılan geç kuvvetlendirme aşaması ile takip edilir ve bu aşamada indüksiyon terapisi sırasında kullanılan benzer bir ilaç kombinasyonunu içerir.

Intensifikasyon

Konsolidasyonun ardından geç kuvvetlendirme (yeniden indüksiyon tedavisi) gelir ve bu, indüksiyon tedavisi sırasında kullanılan ilaçlara benzer ilaçları içerir.

İdame

İdame tedavi, günlük merkaptopurin ve haftalık metotreksatın yanı sıra vinkristin ve her 1-3 ayda bir glukokortikoid içeren tedavileri içerir. İdame tedavi, indüksiyonu takiben 2-3 yıl süresince uygulanır. (Bu faz, 2 ila 3 yıl süren bir dönem boyunca günlük 6-merkaptopürin, haftalık metotreksat, aylık vinkristin ve aylık prednizon darbelerinden (POMP) oluşur ve bu süreden daha uzun verilmesinin faydası yoktur.)²⁰²¹

Olguların olgun B-hücreli ALL'ye sahip olmaları durumunda erken uzun vadeli remisyonlar görülür ve 1 yıl sonrası nüks nadirdir; bu nedenle, idame tedavisi gerekli değildir.²²

Tarihsel olarak, CR1'de olan ve uygun bir donöre sahip olan Philadelphia kromozomu pozitif (Ph-pozitif) ALL'li hastalara, idame tedavisi vermek yerine allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu (AKİT) yapılmıştır. Ancak, Ph-pozitif ALL tedavisinin idame aşamasına tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKI'lar) eklenmesi ile AKİT, bir zorunluluk yerine bir seçenek haline gelmiştir.

Santral Sinir Sistemi (SSS) profilaksisi ve tedavisi

Merkezi Sinir Sistemi (MSS), ALL için uygun bölgelerinden biridir ve bu nedenle, MSS profilaksisi, MSS hastalığını ve/veya MSS nüksünü önlemek amacıyla tedavi rejimlerine yerleştirilmiştir. Tanı anında primer MSS tutulumu nadirdir (<10%), ancak profilaksi olmazsa bir yıl sonra bu oran %75'e kadar çıkabilir.²³²⁴

Sistemik kemoterapi ile birlikte rutin SSS profilaksisi önerilmektedir. Fraksiyonize profilaktik kraniyal ışın tedavisi (12-24 Gy), uzun süredir standart olarak kabul edilmekle birlikte, geç nörokognitif eksiklikler, endokrinopati, sekonder kanserler ve fazla geç mortalite ile ilişkilidir. Bu nedenle, öncelikle çocuklarda ve ardından yetişkin hastalarda profilaktik kraniyal ışın tedavisinden kaçınılması için çaba gösterilmiştir. Şu anda terapötik stratejiler, yüksek doz intravenöz metotreksat ve sitarabin ile birlikte tek başına metotreksat veya metotreksat, sitarabin ve hidrokortizon ile birlikte seri yoğun intratekal kemoterapiyi içermektedir.

MSS hastalığının tanısı, beyin omurilik sıvısında mikrolitre başına 5'ten fazla beyaz kan hücresinin bulunmasını ve bu hücrelerin MSS diferansiyel tanısında lenfoblast olarak tanımlanmasını gerektirir.²⁵ Yetişkinlerde MSS hastalığının sonuçları, özellikle MSS nüksünde, kötüdür ve tedavi zordur. Medyan genel sağkalım 6 aydır ve iyileşme genellikle AKİT yapılan hastalara sınırlıdır. Bu hastalarda sıklıkla, hastalığın yeri ve tedavinin birikmiş toksisitesinden kaynaklanan lökoensefalopati, baş ağrısı, bulantı ve nörolojik disfonksiyon görülebilir.

Allojenik hematopoetik hücre transplantasyonu

Allojenik hematopoetik hücre transplantasyonu, yüksek risk taşıyan ve uygun durumda olan ve mevcut bir donörü olan hastalarda standart konsolidasyon tedavisi olarak devam etmektedir. Destekleyici bakım, enfeksiyon profilaksisi, tedavilerdeki ilerlemeler ve düşük toksisiteli hazırlık rejimlerinin geliştirilmesi, transplantasyon sonrası non-relaps mortaliteyi önemli ölçüde azaltmaktadır.

Tarihsel olarak, yüksek riskli hastalar, Ph-pozitif ALL, yüksek beyaz kan hücresi sayısı ($>30 \times 10^9/L$ B hücreli ALL için veya $100 \times 10^9/L$ T hücreli ALL için) ve hipodiploidiye sahip olanlar olarak tanımlanmıştır.

Bu hastalar, CR1'e ulaştıklarında konsolidasyon terapisi yerine allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu (AKİT) alırlardı.²⁶²⁷

Minimal Rezidüel Hastalık'ın (MRD) bir prognostik belirleyici olarak ortaya çıkması, tüm yaş gruplarında ALL'de risk sınıflandırmasını yeniden tanımlamış olup, AKİT'in sonuçlarını belirlemede kritik bir faktör olarak hizmet etmektedir.

Minimal Rezidüel Hastalık (MRD)

Geleneksel analizlere göre tam remisyonda olan hastalarda bulunan minimal kalıntı hastalık (MRD), tedavi rejimlerine verilen yanıtın prognostik etkisini değerlendirmek için standart ölçü haline gelmiştir. Multiparametrik akış sitometrisi ve moleküler yöntemler, minimal kalıntı hastalığı ölçmek için kullanılabilir ve moleküler ve immunofenotipik çalışmalar arasında yüksek bir korelasyon gösterir.

İndüksiyon tedavisi sonrasındaki MRD varlığı, kemoterapiye dirençli hastalığı belirten kötü bir prognozun bağımsız bir göstergesidir.²⁸²⁹ Tedavi başlatılmasından nüks etmeye kadar geçen süre, devam eden kemoterapiye rağmen yaklaşık olarak 8 aydır.³⁰

Ph-Positive ALL Tedavisi

Philedelphia pozitif (Ph-positive) ALL'nin tedavisi ve sonuçları, TKI'ların dahil edilmesi ile önemli ölçüde değişmiştir ve bu şu anda standart tedavi haline gelmiştir.

Hasta için en uygun TKI'nın seçimi her zaman hastanın özel faktörlerine, mutasyonlara ve ilacın advers etki profiline yapılmalıdır. Tüm TKI'lar günlük ve sürekli olarak verilmelidir, çünkü bu rejim aralıklı dozlamadan daha etkili olmuştur. Ayrıca, bu hastaların merkezi sinir sistemi (CNS) nüksünü önlemek ve riskini azaltmak için toplam 12 doz intratekal kemoterapi alması önemlidir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemiz 13.10.2023 tarihli 264 sayılı Etik Kurul onayı (Ek-1) ve SBÜ Dekanlığı 26.01.2023 tarihli 158 karar numaralı onayı ile 2013-2023 yılları arasında SBÜ İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniğinde ‘‘Akut Myeloid Lösemi’’ ve ‘‘Akut Lenfoblastik Lösemi’’ tanısı ile takip edilmiş (ICD-10 tanı kodu C-92 ve C-91 olarak sisteme girilen) hastaların bilgileri Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi İstatistik Biriminden araştırma sorumlusu eğitim görevlisi ve hastanemiz başhekimisi onayı ile istendi.

Çalışmaya tanı esnasında 18-99 yaş aralığında olan ve akut lösemi kesin tanısı almış, hematoloji servisinde tedavisi yürütülmüş en az bir yıl takibi yapılmış, kemik iliği biyopsi, sitogenetik, varsa moleküler genetik ve flow sitometrisi olan 158 AML ve ALL hastası dahil edildi. Tetkikleri eksik, tanısı net olmayan, 18 yaş altı , Akut Promiyelositer Lösemi olan olgular dahil edilmedi. AML ve ALL tanısı için WHO kriterleri esas alındı. Moleküler biyokimya sonuçlarının taranması için hastanemiz Tıbbi Biyokimya Kliniği’nden onay alındı. Hastalardan ek tetkik istenmeyeceği, hastaların kişisel bilgileri kullanılmayacağı için tekrar onam imzası alınmadı.

Akut lösemi hastalarında prognoz üzerine etkisi olabileceği düşünülen hemoglobin (Hgb), lökosit (Wbc), nötrofil (Neu), lenfosit (Lym), trombosit (Plt) gibi biyokimyasal parametrelerin tanı anındaki düzeyleri kaydedildi.

Hastaların tanı anındaki yaşı, tanı tarihi, indüksiyon kemoterapisine verdiği ilk yanıt durumu (tam remisyon (CR), kısmi remisyon (PR), yanıtsız, belirsiz), ilk yanıt tarihi, relaps gerçekleştiyse relaps tarihi, relapsa kadar geçen süre, refrakter olma durumu, ölüm gerçekleştiyse; ölüm tarihi, ölüm sebebi kaydedildi.

Hastalar başvuru anında pansitopenisi olan ve olmayan olarak 2 gruba ayrıldı. Bu grupların genel sağkalım süresi (OS), remisyon indüksiyon kemoterapisine verdikleri yanıt, relaps-refrakter olma durumları incelendi. Bu grupların OS, remisyon indüksiyon kemoterapisine verdikleri yanıt, relaps-refrakter olma durumları istatistiksel olarak analiz edildi.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Kruskal-wallis, mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı.

Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.



5.BULGULAR

Çalışmamızda yer alan 158 hastanın tanı anındaki ortalama yaşı 51,6 (18-89; SD $\pm$ 18.5) olarak saptanmıştır. Hastaların 116 tanesi (%73,4) tanı anında 65 yaşın altında, 42 tanesi (%26,6) tanı anında 65 yaş ve üzerindeydi. Hastaların 116 tanesi AML (%73,4), 42 tanesi (%26,6) ALL idi. Hastaların 130 tanesi (%82,3) de novo akut lösemi, 28 tanesi (%17,7) sekonder akut lösemi idi. Çalışmada yer alan 158 hastanın 66 (%41,8) tanesi kadın, 92 (%58,2) tanesi erkek hastalardan oluşmaktaydı ve erkek/kadın oranı 1,39:1 olarak tespit edildi. (Tablo 7)

İzlem süresi boyunca hastaların 88 tanesi (%55,7) hayatta değildi, 44 tanesi (%27,8) hayattaydı ve hastaların 26 tanesi (%16,5) takiplere gelmemiş kayıp hasta olarak nitelendirildi ancak bu hastaların da hayatta olmadıkları değerlendirilmiştir. Hastane takiplerine gelmiş olan 132 hastanın tanı anından itibaren medyan yaşam süresi 6,0 (1,0-83,0) ay, ortalama yaşam süresi 15,1 (SD $\pm$ 20.2) ay olarak saptanmıştır. (Tablo 7)

Çalışmada yer alan hastaların 149'u (%94,3) akut lösemiye yönelik tedavi aldı, hastaların 9'u (%5,7) çeşitli sebeplerden dolayı akut lösemiye yönelik tedavi almadı. Akut lösemiye yönelik tedavi alan hastaların 114'ü (%72,2) standart tedavi aldı, 18'i (11,4) standart olmayan tedavi aldı, 15'i (%9,5) palyatif tedavi aldı. Çalışmada yer alan 2 (%1,3) hasta ise standart ve standart olmayan tedavinin beraber olduğu kombine tedaviyi aldı. (Tablo 7)

Çalışmada yer alan 158 hastanın 1 aylık sağ kalımları incelendiğinde 128 (%81,0) hasta 1 ay ve üstünde hayatta kalmış olup 30 (%19,0) hasta tanı anından sonraki 1 ay içerisinde vefat etmişti. (Tablo 7)

Çalışmada yer alan hastaların 6 aylık sağ kalımları incelendiğinde 77 (%48,7) hasta tanı anından 6 ay sonra hayattaydı. hastaların 63'ü (%39,9) tanı

anından 6 ay içerisinde vefat etmişti. Hastaların 18'i (%11,4) takiplerine gelmemiş olup onların hakkında bilgiye ulaşamamıştır.

Çalışmamızda yer alan hastalara kemoterapi sonrası uygun kontrol zamanında remisyon durumu açısından kontrol yapılmıştır. Çalışmamızda yer alan 158 hastanın 23'ü (%14,6) kemoterapi almamış, 30'u (%19,0) remisyon kontrolü yapılamadan vefat etmiştir. Hastaların 75'i (%47,5) tam remisyona girmiş, 4'ü (%2,5) kısmi remisyona girmiştir. Hastaların 26'sı (%16,5) ise remisyona girmemiştir. (Tablo 7)

Kemoterapi sonrası remisyon kontrolü yapılan 105 hastanın 26'sı (%24,8) remisyona girmemiş, 79 (%75,2) tam ya da kısmi remisyona girmiştir. (Tablo 7)

Çalışmamızda remisyon indüksiyon tedavisi verilen 74 AML hastasının 43'ünde (%58,1) tam remisyon, 1'inde (%1,3) kısmi remisyon, 16'sı (%21,6) indüksiyon sırasında vefat etmiş, 14'ünde (%18,9) ise remisyon görülmemiştir. (Tablo 7)

Çalışmamızda remisyon indüksiyon tedavisi verilen 40 ALL hastasının 28'inde (%70) tam remisyon, 3'ünde (%7,5) kısmi remisyon, 2'si (%5) indüksiyon sırasında vefat etmiş, 7'sinde (%17,5) ise remisyon görülmemiştir. (Tablo 7)

Tablo-7

		Min-Mak		Medyan	Ort.±ss/n-%		
Yaş		18.0	- 89.0	53.0	51.6	± 18.5	
Yaş	< 65				116	73.4%	
	≥ 65				42	26.6%	
Cinsiyet	Kadın				66	41.8%	
	Erkek				92	58.2%	
Tanı Anından İtibaren Yaşam Süresi (Ay)		1.0	- 83.0	6.0	15.1	± 20.2	
AML/ALL	AML				116	73.4%	
	ALL				42	26.6%	
De Novo/ Sekonder	Sekonder				28	17.7%	
	De Novo				130	82.3%	
Pansitopeni	(-)				128	81.0%	
	(+)				30	19.0%	
Tedavi	Almadı				9	5.7%	
	Aldı				149	94.3%	
Standart Tedavi					114	72.2%	
Non Standart Tedavi					18	11.4%	
Palyatif Tedavi					15	9.5%	
Kombine Tedavi					2	1.3%	
Kemik İliği Transplantasyonu	(-)				111	70.3%	
	(+)				24	15.2%	
	Bilgi Yok				23	14.6%	
1-6 Ay Sonra Remisyon	(-)				26	24.8%	
	(+).				79	75.2%	
1-6 Ay Sonra Remisyon	(-)				26	16.5%	
	(+).				75	47.5%	
	Parsiyel Remisyon				4	2.5%	
	Vefat				30	19.0%	
	Kt almamış				23	14.6%	
1 Aylık Sağkalım	(-)				30	19.0%	
	(+)				128	81.0%	
6 Aylık Sağkalım	(-)				63	39.9%	
	(+)				77	48.7%	
	Bilgi Yok				18	11.4%	
Son Durum	Ex				88	55.7%	
	Sağ				44	27.8%	
	Bilgi Yok				26	16.5%	

Çalışmada yer alan hastaların 1 yıllık sağ kalımları incelendiğinde hastaların 54'ünün (%34,2) tanı anından 1 yıl sonra hayatta olduğu tespit edilmiş, 77'sinin (%48,7) vefat etmiş olduğu tespit edilmiştir. Hastaların 27'si hakkında ise bilgiye ulaşılamamış olup 1 yıllık sağ kalımları hakkında yargıya varılamamıştır. (Tablo 8)

Tablo-8

		n	%
1 Yıllık Takipte Ek Tedavi Gereksinimi veya Nüks	(-)	104	65.8%
	(+)	31	19.6%
	Bilgi Yok	23	14.6%
1 Yıllık Sağkalım	(-)	77	48.7%
	(+)	54	34.2%
	Bilgi Yok	27	17.1%

Hastaların 30 tanesi (%19,0) tanı anında pansitopenik idi. Hastaların 128 tanesi (%81,0) tanı anında pansitopenik değildi.

Tanı anında pansitopenik olan grubun yaş ortalaması 55.0'dır (SD $\pm$ 20.4). pansitopenik olmayan grubun yaş ortalaması 50.7'dır (SD $\pm$ 18.0). Pansitopenik olan ve olmayan grupta hastaların yaşı anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 9)

Pansitopenik olan grubun 18'i (%60,0) 65 yaşın altında olup 12'si (%40,0) 65 yaş ve üzerindedir. Pansitopenik olmayan grubun 98'i (%76,6) 65 yaşın altında olup 30'u (%23,4) 65 yaş ve üzerindedir. Pansitopenik olan ve olmayan grupta 65 yaş ve üzeri hastaların oranı anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 9)

Pansitopenik olan grubun 15'i (%50,0) kadın olup 15'i (%50,0) erkektir. pansitopenik olmayan grubun 51'i (%39,8) kadın olup 77'si (%60,2) erkektir. Pansitopenik olan ve olmayan grupta cinsiyet dağılımı anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 9)

Pansitopenik olan grubun tanı anından itibaren yaşam süresi medyan 3,5 ay, ortalama 12.0 aydır (SD $\pm$ 16.2). Pansitopenik olmayan grubun tanı anından

itibaren yaşam süresi medyan 6,0 ay, ortalama 15.9 aydır (SD $\pm$ 21.1). Pansitopenik olan ve olmayan grupta tanı anından itibaren yaşam süresi anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 9)

Pansitopenik olan grubun 22'si (%73,3) AML olup 8'i (%26,7) ALL'dir. pansitopenik olmayan grubun 94'ü (%73,4) AML olup 34'ü (%26,6) ALL'dir. Pansitopenik olan ve olmayan grupta AML/ALL oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 9)

Pansitopenik olan grubun 25'i (%83,3) de novo akut lösemi olup 5'i (%16,7) sekonder akut lösemidir. Pansitopenik olmayan grubun 105'i (%82,0) de novo akut lösemi olup 23'ü (%18,0) sekonder akut lösemidir. Pansitopenik olan ve olmayan grupta de novo/sekonder oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 9)

Gruplar tanı anından itibaren bir aylık ve altı aylık sağ kalım açısından incelendi. pansitopenik olan grubun 25'i (%83,3) tanıdan bir ay sonra hayattaydı ve aynı grubun 5'i (%16,7) tanıdan sonraki birinci ay içerisinde vefat etti. yine bu grubun 13'ü (%48,1) tanıdan altı ay sonra hayattaydı ve aynı grubun 14'ü (%51,9) tanıdan sonraki altı ay içerisinde vefat etti.

Pansitopenik olmayan grubun 103'ü (%80,5) tanıdan bir ay sonra hayattaydı ve bu grubun 25'i (%19,5) tanıdan sonraki birinci ay içerisinde vefat etti. Yine bu grubun 64'ü (%56,6) tanıdan altı ay sonra hayattaydı ve aynı grubun 49'u (%43,4) tanıdan sonraki altı ay içerisinde vefat etti.

Pansitopenik olan ve olmayan grupta 1 aylık, 6 aylık sağkalım oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 10)

Gruplar tanı anından itibaren 1 yıllık sağ kalım açısından değerlendirildi. pansitopenik olan grubun 9'u (%34,6) tanıdan bir yıl sonra hayattaydı ve aynı grubun 17'si (%65,4) tanıdan sonraki bir yıl içerisinde vefat etti. pansitopenik olmayan grubun 45'i (%42,9) tanıdan bir yıl sonra hayattaydı ve bu grubun 60'ı (%57,1) tanıdan sonraki bir yıl içerisinde vefat etti. Pansitopeni olan ve olmayan grupta 1 yıllık sağkalım oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 10)

Gruplar kemoterapi sonrası 1-6 ay sonrası yapılan kontrollerde remsiyonda olup olmama açısından incelendi. pansitopenik olan grubun 14'ünün (%77,8)

kemoterapi sonrası yapılan kontrolde remisyonda olduğu tespit edilmiş olup 4'ünün (%22,2) remisyonda olmadığı tespit edilmiştir.

Pansitopenik olmayan grubun 65'inin (%74,7) kemoterapi sonrası yapılan kontrolde remisyonda olduğu tespit edilmiş olup 22'sinin (%25,3) remisyonda olmadığı tespit edilmiştir. Pansitopenik olan ve olmayan grupta 1-6 ay sonra remisyon oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 10)

Hastaların son durumları incelendiğinde pansitopenik olan grubun 21'i (%80,8) hayatta değildi ve 5'i (%19,2) hayattaydı. pansitopenik olmayan grubun 39'u (%36,8) hayattaydı ve 67'si (%63,2) hayatta değildi. Pansitopenik olan ve olmayan grupta son durum anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 10)

Tablo-9

		Pansitopeni (-)		Pansitopeni (+)		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş		50.7 ± 18.0	51.0	55.0 ± 20.4	62.5	0.181 ^m
Yaş	< 65	98	76.6%	18	60.0%	0.065 ^{X²}
	≥ 65	30	23.4%	12	40.0%	
Cinsiyet	Kadın	51	39.8%	15	50.0%	0.310 ^{X²}
	Erkek	77	60.2%	15	50.0%	
Tanı Anından İtibaren Yaşam Süresi (Ay)		15.9 ± 21.1	6.0	12.0 ± 16.2	3.5	0.531 ^m
AML/ALL	AML	94	73.4%	22	73.3%	0.991 ^{X²}
	ALL	34	26.6%	8	26.7%	
De Novo/ Sekonder	Sekonder	23	18.0%	5	16.7%	0.867 ^{X²}
	De Novo	105	82.0%	25	83.3%	

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test

Tablo-10

		Pansitopeni (-)		Pansitopeni (+)		p	
		n	%	n	%		
Tedavi	Almadı	8	6.3%	1	3.3%	1.000	X ²
	Aldı	120	93.8%	29	96.7%		
Kemik İliği Transplantasyonu	(-)	85	79.4%	26	92.9%	0.098	X ²
	(+)	22	20.6%	2	7.1%		
1-6 Ay Sonra Remisyon	(-)	22	25.3%	4	22.2%	0.784	X ²
	(+).	65	74.7%	14	77.8%		
1 Aylık Sağkalım	(-)	25	19.5%	5	16.7%	0.719	X ²
	(+)	103	80.5%	25	83.3%		
6 Aylık Sağkalım	(-)	49	43.4%	14	51.9%	0.426	X ²
	(+)	64	56.6%	13	48.1%		
Son Durum	Ex	67	63.2%	21	80.8%	0.089	X ²
	Sağ	39	36.8%	5	19.2%		
1 Yıllık Takipte Ek Tedavi Gereksinimi veya Nüks	(-)	85	78.7%	19	70.4%	0.357	X ²
	(+)	23	21.3%	8	29.6%		
1 Yıllık Sağkalım	(-)	60	57.1%	17	65.4%	0.445	X ²
	(+)	45	42.9%	9	34.6%		

X² Ki-kare test (Fischer test)

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Akut lösemiler için çeşitli prognostik faktörler tanımlanmıştır. Bu faktörler hem hastalık gidişatını hem de tedavi seçeneklerini belirlemede önemli rol oynamaktadır. Bunlar arasında en önemli faktörler genetik, tanı anında periferik kanda lökosit sayısı, hastanın yaşı ve genel durumudur.

Akut lösemi hastaları genellikle anemi, trombositopeni ve lökositoz ile prezante olurlar. Klinik pratiğimizde bazı akut lösemili olguların özellikle de AML alt grubunda yaklaşık %10-20'lik kesimin anemi, trombositopeni ve lökopeninin aynı anda olduğu durum olan pansitopeni ile başvurduğu ve prezante olduğu sıklıkla dikkatimizi çekmiştir. Erişkin akut lösemide pansitopeni başvuran ve başvurmeyen arasında klinik ve prognostik olarak özel bir ilişki var mıdır?

Buna dair literatürde yeterli sayıda araştırmaya yer verilmemiştir. Bu çalışmamızın ana amacı tanı anında pansitopenik olguların pansitopenik olmayanlara göre tedavi yanıtı ve klinik yanıtının farklı olup olmadığını öğrenmektir. Bunu irdeleme merakımız bizi bu çalışmayı yapmaya sevk etmiştir. Zira bilindiği gibi AML bir ileri yaş hastalığıdır ve AML'li olguların %20 si MDS'den AML'ye dönüşmektedir. Sekonder AML'li olguların çoğunu teşkil eden bu olgularda tedavi yanıtının ve genel sağ kalımın 3-6 ay ile sınırlı olduğu bildirilmektedir. Ayrıca MDS den AML ye dönüşen hastalar sıklıkla pansitopeni ile başvurmaktadır.

Dolayısıyla MDS den AML ye dönüşen olgularımızın prognozunun kötü olduğu ve MDS den AML ye dönüşen olguların sıklıkla pansitopeni ile başvurduğu bilinen bir gerçek olduğundan pansitopeni tablosu ile başvuran AML olguların prognozlarının daha kötü olup olmadığını belirlemeyi amaçlıyoruz.

Literatürde bu konu ile ilgili çocuk ALL olgularında pansitopenik olguların prognozunun daha iyi olduğunu gösteren bir çalışma görülmüştür. Bildiğimiz kadarıyla bizim çalışmamız erişkin yaş grubunda hem ALL hem de AML

hastalarında pansitopeninin prognoz üzerine etkisi açısından yapılmış tek çalışmadır.

Çalışmamızda hastanemizde son yedi yıl içerisinde akut lösemi tanısı ile erişkin hematoloji servisine yatan 158 hasta retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışmamızdaki 158 akut lösemi hastasının 116'sı (%73,4) AML, 42'si (%26,6) ALL idi. Erişkin yaş grubunda AML olgularının ALL olgularından daha fazla görüldüğü bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da bununla uyumlu sonuç tespit edilmiştir.

NCİ SEER 21 verilerinin analizinde AML tanısı alan hastaların ortalama yaşı 68 olarak saptanmıştır.³¹ Medeni ve arkadaşlarının yaptığı 140 hastayı içeren çalışmada ortalama yaş $53 \pm 15,3$ olarak bulunmuştur.³² Cömert ve arkadaşlarının 87 hastayı içeren çalışmasında ise ortalama yaş 52,44 olarak saptanmıştır.³³ Çalışmamızda ortalama yaş $51,6 (\pm 18,5)$ olarak saptanmıştır. Çalışmamızda hem ALL hem de AML sonuçlarının beraber yorumlanmıştır. ALL ve AML'nin epidemiyolojisinin farklı olduğu bilinmekle beraber hastaların AML/ALL oranı 3:1 olduğundan sonuçlarımız AML hastalarının sonuçlarıyla daha uyumlu çıkacağı düşünülmüştür. Bizim bulduğumuz ortalama yaş diğer AML üzerine olan çalışmalarla benzer çıkmıştır.

NCİ SEER 21 verilerinin analizine göre AML tanısı alan hastaların erkek/kadın oranı 1,44 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda yer alan 158 hastanın 66'sı (%41,8) kadın, 92'si (%58,2) erkek hastalardan oluşmaktaydı ve erkek/kadın oranı literatürle benzer şekilde 1,39:1 olarak tespit edildi.

Sekonder AML; Szotkowski³⁴ ve arkadaşlarının 1516 hastayı içeren çalışmasında %21,6 ve Østgård³⁵ ve arkadaşlarının 3055 hastayı içeren çalışmasında %26,4 oranında görülmüştür. Çalışmamızda hastaların 130'u (%82,3) de novo akut lösemi, 28'i (%17,7) sekonder akut lösemi idi. Sekonder akut lösemi oranı literatüre göre biraz daha az bulunmuştur. Bunun sebebi olarak sekonder akut lösemnin ALL'ye göre AML'de daha fazla görülmesi ve bizim çalışmamızda akut lösemilerin beraber değerlendirilmesi sonucu olabileceği düşünülmüştür.

ECOG çalışmasında 2.413 AML hastasının ortanca OS 11,9 ay, 1.642 AML hastasını içeren SWOG çalışmasında ortanca OS 9,3 ay³⁶, 2.228 hastayı içeren MDA çalışmasında ortanca OS 10,3 ay olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda medyan genel sağkalım süresi 6,0 (1,0-83,0) ay, ortalama sağkalım süresi 15,1 (SD $\pm$ 20.2) ay olarak saptanmıştır. Çalışmamızda bulduğumuz medyan sağkalım süresinin literatür verilerinden daha düşük olduğu görülmüştür. Bunun sebebi olarak çalışmamıza daha iyi prognozlu olduğu bilinen akut promyelositer lösemili hastaları dahil etmemiş olmamız ve çalışmanın yapıldığı hastanemizde kemik iliği transplantasyon merkezinin olmaması dolayısıyla genel sağkalımı uzattığı bilinen kemik iliği nakli yapılmış hastaların dış merkezde takip edilmesi ve dolayısıyla verilerine ulaşamamız olduğu değerlendirilmiştir.

AML hastalarında yapılan EURO CARE-5 çalışmasında 1 yıllık OS oranı %37,9 olarak saptanmıştır.³⁷ Bizim çalışmamızda yer alan hastaların 1 yıllık OS oranı literatür ile benzer olarak %34,2 saptanmıştır. Aynı çalışmada ülkeler arası OS oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur (İrlanda ve İngiltere’de 1 yıllık OS oranı %15 iken Belçika’da %48, İsviçre’de %43,3). Sossa ve arkadaşlarının 117 AML hastasını içeren çalışmasında 1 yıllık OS oranı %56,6 olarak bildirilmiştir.³⁸

Smits ve arkadaşlarının 252 AML hastasını içeren çalışmasında; hastaların %5’inin tedavi verilemeden vefat ettiği bildirilmiştir.³⁹ 2.413 AML hastasını içeren ECOG çalışmasında hastaların %19,6’sında erken ölüm (indüksiyondan sonra 28 gün içinde ölüm) görüldüğü saptanmıştır. Buechner ve Hiddemann’ın 5328 AML hastasını içeren meta-analizinde hastaların %21’inde erken ölüm, %5’inde remisyon sırasında ölüm görüldüğü saptanmıştır.⁴⁰ Çalışmamızda hastaların öldüğü zamanlara göre dağılımı incelendiğinde literatür ile benzer olarak; hastaların %5,7’si tedavi alamadan vefat etti. Yine literatür ile benzer olarak hastalarımızın %19’u tanıdan sonraki ilk bir ay içerisinde ölmüştür.

Teke ve arkadaşlarının 100 AML hastasını içeren çalışmasında takip periyodunun sonunda hastaların %35'inin halen remisyonda yaşadığı ve %65'inin öldüğü,⁴¹ Medeni ve arkadaşlarının 140 AML hastasını içeren çalışmasında hastaların %70'inin öldüğü bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda literatür ile benzer olarak hastaların %27,8 izlem süresi sonunda hayattaydı.

Chang ve arkadaşlarının 379 AML hastasını içeren çalışmasında 192 hastada (%59,8) tam remisyon görülmüştür.⁴² Çalışmamızda remisyon indüksiyon tedavisi verilen 74 AML hastasının 43'ünde (%58'1) tam remisyon, 1'inde (%1,3) kısmi remisyon, 16'sı (%21,6) indüksiyon sırasında vefat etmiş, 14'ünde (%18,9) ise remisyon görülmemiştir. Verilerimiz ülkemizde yapılan diğer çalışmalar ile benzer özellikteydi.

Solh ve arkadaşlarının 304 AML hastasını içeren çalışmasında; bizim çalışmamızda benzer şekilde remisyon indüksiyon tedavisi olarak 3+7 protokolü verilen 86 hastanın %62'sinde remisyona ulaşıldığı saptanmıştır.⁴³

Teke ve arkadaşlarının 100 AML hastasını içeren çalışmasında tam remisyon sağlanan 53 hastanın (%53) 15'inde (%28) nüks görüldüğü belirtilmiştir. Yine bizim çalışmamızda remisyon sağlanan 43 AML hastasının 6'sında (%13,95) literatür ile benzer olarak nüks görülmüştür.

Hematolojik malignitelerde anemi oldukça sık görülmektedir. AML'li hastalarda en sık normositer anemi görülür. Literatürde AML hastalarının neredeyse hepsi tanı anında anemiktir ancak hemogram parametrelerini değerlendiren geniş çaplı bir yayın mevcut değildir.

Tanı sırasında AML hastalarının yaklaşık %75'inde trombosit sayısı 100 x103 /microL'nin altında ve yaklaşık %25 AML hastasında ise 25 x103 /microL'nin altında saptanır. AML hastalarında tanı sırasında medyan lökosit sayısı yaklaşık 15 x103 /microL'dir. Hastaların %20'sinde lökosit sayısı 100 x103 /microL'nin üzerindedir. AML hastalarının %25- 40'ında ise lökosit sayısı 5 x103 /microL'nin altında saptanır.

Literatürde AML tanılı hastaların hemogram parametrelerini değerlendiren geniş çaplı bir yayın mevcut değildir. Bildiğimiz kadarıyla bizim çalışmamız erişkin yaş grubunda hem ALL hem de AML hastalarında pansitopeninin prognoz üzerine etkisi açısından yapılmış tek çalışmadır.

Literatüre baktığımızda çocuk ALL hastalarında ilk tanı anında pansitopeni ile başvuran olguların klinik ve prognostik açıdan incelenmesi yapılan bir makale yayınlanmıştır. Bu makalede 762 çocuk ALL vakasının 84'ünde (%11,02) tanı anında pansitopeni saptanmıştır.⁴⁴ Bu çalışmada tanı anında pansitopeni olması iyi prognoz göstergesi olarak bulunmuştur. Yine İranda 683 pansitopenik hastanın geriye dönük incelendiği bir başka çalışmada akut lösemi %35,4 ile en sık etyoloji olarak saptanmıştır.⁴⁵ Bizim çalışmamızda 158 akut lösemi hastasının tanı anında hemogram değerlerine baktığımızda 30'u (%19,0) tanı anında pansitopenik değerlerle başvurduğu gözlenmiştir.

AML'nin kötü bir prognoza sahip olmasının birkaç faktöre bağlı olduğu bilinmektedir: hastanın yaşı, cinsiyeti, vücut kitle indeksi (VKİ), başlangıçtaki beyaz kan hücre sayısı ve tanı anındaki kemik iliği blast hücre sayısı fazlalığı, kötü sitogenetik ve moleküler anormalliklerin olması gibi faktörler etkilidir.

Bizim çalışmamızda tanı anında hemogram değerlerinin incelenmesinde pansitopeni olup olmamasının (yani aynı anda anemi, lökopeni, trombositopeninin olması) prognoz ve genel sağkalım, nüks ve diğer parametreler açısından farkının olup olmadığı incelendi.

AML hastalarında yapılan yapılan bir çalışmada hastanın yaşı, ateş olup olmaması ve lökosit sayısı önemli prognostik faktörler olarak belirlenmiştir, Hemogloblin ve trombosit seviyeleri ile sağkalım oranları arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır, ancak lökosit (WBC) seviyesi ile bulunmuştur.⁴⁶

Yine AML hastalarında yapılan bir başka çalışmada, yüksek lökosit seviyesine sahip hastaların ve ateşli hastaların daha fazla ölüm ve daha düşük sağkalıma sahip olduğu bulunmuştur, ancak sadece lökosit düzeyi için anlamlı bir fark vardı.⁴⁷

Ancak bizim çalışmamızda pansitopenik olan grubun tanı anından itibaren yaşam süresi medyan 3,5 ay, ortalama 12.0 aydır (SD $\pm$ 16.2). pansitopenik olmayan grubun tanı anından itibaren yaşam süresi medyan 6,0 ay, ortalama 15.9 ay (SD $\pm$ 21.1) olarak saptanmıştır. Pansitopenik olan ve olmayan grupta tanı anından itibaren yaşam süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p>0.05$) farklılık tespit edilmedi.

Yine çalışmamızda pansitopeni ile prezante olan ve olmayan grupların AML/ALL yüzde oranı benzer olup anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir.

Hastaların son durumları incelendiğinde tanı anında pansitopeni ile başvuran grubun 21'i (%80,8) hayatta değildi ve 5'i (%19,2) hayattaydı. Tanı anından pansitopeni ile başvurmeyen grubun 39'u (%36,8) hayattaydı ve 67'si (%63,2) hayatta değildi. Tanı anında pansitopeni ile başvuran ve başvurmeyen gruplarda son durum sağkalım açısından her ne kadar pansitopeni ile başvuran grupta eksitus olan hasta sayısı daha yüksek ve sağ kalan hasta sayısı daha düşük olsa da istatistiksel açıdan anlamlı ($p>0.05$) farklılık gözlenmemiştir.

Bizim çalışmamızda tanı anında pansitopeni ile başvuran ve başvurmeyen grup arasında yaş, cinsiyet, genel sağkalım, tedavi yanıtı açısından istatistik olarak anlamlı bir farklılık bulamadık. Yıkıcı bir hastalık olan akut lösemi ile ilgili hızlı şekilde değerlendirme imkanı sağlayacak ilave güçlü fakat basit bazı prognostik parametrelerin tespitine yönelik çok sayıda olgu üzerinde yürütülecek ilave çalışmalara ihtiyaç olduğu aşikardır. Çalışmamızın bu tarz çalışmalara ışık tutucu mahiyette olduğunu düşünmekteyiz.

7.KAYNAKLAR

1. SEER Cancer Statistics Review. In: Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, eds. SEER Cancer Statistics Review 1975-2016. Bethesda, MD: National Cancer Institute; April 2019:92. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/. based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER web site. (Accessed March 28, 2019) .
2. Oxford American mini-handbook of hematologic malignancies. In: Lyman GH, ed. Oxford American mini-handbook of hematologic malignancies. New York, NY: Oxford University Press; 2010.
3. American Cancer Society. Cancer facts and figures. American Cancer Society; 2019. Available at: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancerfacts-figures/cancer-facts-figures-2019.html>. (Accessed June 8, 2019).
4. ASCO.org. Leukemia acute lymphocytic ALL. 2017. Available at: <https://www.cancer.net/cancer-types/leukemia-acute-lymphocytic-all>. (Accessed March 28, 2019).
5. Rose-Inman H, Kuehl D. Acute leukemia. Emerg Med Clin North Am. 2014;32:579–596.
7. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391-2405.
8. Doner H EE, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017;129:424-427.
9. Fernandez HF SZ, Yao X, et al. Anthracycline Dose Intensification in Acute Myeloid Leukemia. NEJM. 2009;361(13):1249-1259

10. Jonas B PD, Pratz K, et al. Venetoclax in Combination with Hypomethylating Agents Induces Rapid, Deep, and Durable Responses in Patients with AML Ineligible for Intensive Therapy. *Blood*. 2018;132(Suppl 1):285.
11. Suci S, Mandelli F, de Witte T, et al. Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1): an intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMAAML-10 trial. *Blood*. 2003;102(4):1232-1240.
12. Burnett AK WK, Goldstone AH, et al. The value of allogeneic bone marrow transplant in patients with acute myeloid leukaemia at differing risk of relapse: results of the UK MRC AML 10 trial. *Br J Haematol*. 2002;118(2):385-400.
13. Bloomfield CD LD, Byrd JC, et al. Frequency of Prolonged Remission Duration after High-Dose Cytarabine Intensification in Acute Myeloid Leukemia Varies by Cytogenetic Subtype. *Cancer Res*. 1998;58(18):4173-4179.
14. National Cancer Institute. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf. Accessed October 7, 2016.
15. National Comprehensive Cancer Network. Acute lymphoid leukemia (version 2.2015). http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf. Accessed December 20, 2015.
16. Jabbour E, O'Brien S, Konopleva M, Kantarjian H. New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2015;121(15): 2517-2528.
17. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2004;101(12):2788-2801.
18. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2000;18(3): 547-561.

19. Rytting ME, Jabbour EJ, Jorgensen JL, et al. Final results of a single institution experience with a pediatric-based regimen, the augmented Berlin-Frankfurt-Munster, in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia, and comparison to the hyper-CVAD regimen. *Am J Hematol*. 2016;91(8): 819-823.
20. Jabbour EJ, Faderl S, Kantarjian HM. Adult acute lymphoblastic leukemia. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(11):1517-1527.) (Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2011;29(5):532-543.
21. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2011;29(5):532-543.) (Narayanan S, Shami PJ. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;81(1): 94-102.
22. Hoelzer D, Ludwig WD, Thiel E, et al. Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1996;87(2): 495-508.
23. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a doseintensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2004;101(12):2788-2801.
24. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2000;18(3): 547-561.
25. Mahmoud HH, Rivera GK, Hancock ML, et al. Low leukocyte counts with blast cells in cerebrospinal fluid of children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 1993;329(5):314-319.
26. Jabbour E, O'Brien S, Konopleva M, Kantarjian H. New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2015;121(15): 2517-2528.
27. Marks DI, Alonso L, Radia R. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014;28(6):995- 1009.

28. Bassan R, Spinelli O, Oldani E, et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood*. 2009;113(18):4153- 4162.
29. Ravandi F, Jorgensen JL, O'Brien SM, et al. Minimal residual disease assessed by multi-parameter flow cytometry is highly prognostic in adult patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Hematol*. 2016;172(3):392-400
30. Gökbuget N, Kneba M, Raff T, et al; German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood*. 2012;120(9): 1868-1876
31. N H, AM N, M K, D M, Brest A, Yu M, et al. SEER Cancer Statistics Review 1975-2016. Natl Cancer Institute [Internet]. 2019;http://see(based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER web site April 2019.). Available from:
http://seer.cancer.gov/csr/1975%7B_%7D2013/results%7B_%7Dmerged/sect%7B_%7D24%7B_%7Dstomach.pdf
32. SOLMAZ MEDENİ Ş, SEVİNDİK ÖG, ACAR C, TÜRKYILMAZ D, YİĞİT KAYA S, TUNALI S, ALACACIOĞLU İ, PIŞKİN Ö, DEMİRKAN F, ÖZSAN GH, ÖZCAN MA, ÜNDAR B. Akut Myeloid Lösemi Hastalarımızın Retrospektif Değerlendirilmesi. *DEU Tıp Derg*. 1899;29(2):65-9.
33. M C, İ A, F Y, E K, A EM, İ K. Akut myeloid lösemi hastalarında febril nötropenik atakların değerlendirilmesi. *ETD*. 2014;53(1):33-9
34. Szotkowski T, Muzik J, Voglova J, Koza V, Maaloufova J, Kozak T, Jarosova M, Michalova K, Zak P, Steinerova K, Vydra J, Lanska M, Katrincsakova B, Sicova K, Pavlik T, Dusek L, Indrak K. Prognostic factors and treatment outcome in 1,516 adult patients with de novo and secondary acute myeloid leukemia in 1999-2009 in 5 hematology intensive care centers in the Czech Republic. *Neoplasma*. 2010;57(6):578-89. doi: 10.4149/neo_2010_06_578. PMID: 20845997.
35. Granfeldt Østgård LS, Medeiros BC, Sengeløv H, Nørgaard M, Andersen MK, Dufva IH, Friis LS, Kjeldsen E, Marcher CW, Preiss B, Severinsen M, Nørgaard JM. Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related

Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 1;33(31):3641-9. doi: 10.1200/JCO.2014.60.0890. Epub 2015 Aug 24. PMID: 26304885.

36. Walter RB, Kantarjian HM, Huang X, Pierce SA, Sun Z, Gundacker HM, Ravandi F, Faderl SH, Tallman MS, Appelbaum FR, Estey EH. Effect of complete remission and responses less than complete remission on survival in acute myeloid leukemia: a combined Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and M. D. Anderson Cancer Center Study. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 1;28(10):1766-71. doi: 10.1200/JCO.2009.25.1066. Epub 2010 Feb 16. PMID: 20159819; PMCID: PMC2849766.

37. Roberta De Angelis, Milena Sant, Michel P Coleman, Silvia Francisci, Paolo Baili, Daniela Pierannunzio, Annalisa Trama, Otto Visser, Hermann Brenner, Eva Ardanaz, Magdalena Bielska-Lasota, Gerda Engholm, Alice Nennecke, Sabine Siesling, Franco Berrino, Riccardo Capocaccia, and the EURO CARE-5 Working Group

38. Sossa, C., Montesinos, P., Jimenez, S., Salazar, L., Rosales, M., Peña, A., ... Chalela, C. (2018). *Acute Myeloid Leukemia: Experience of a Single Center in Colombia. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 18, S210. doi:10.1016/j.clml.2018.07.067

39. Smits P, Schoots L, de Pauw BE, de Witte T, Holdrinet RS, Janssen JT, Haanen C. Prognostic factors in adult patients with acute leukemia at first relapse. *Cancer*. 1987 May 1;59(9):1631-4. doi: 10.1002/1097-0142(19870501)59:9<1631::aid-cncr2820590918>3.0.co;2-6. PMID: 3470111.

40. Hiddemann W, Büchner T. Current status and perspectives of therapy for acute myeloid leukemia. *Semin Hematol*. 2001 Jul;38(3 Suppl 6):3-9. doi: 10.1016/s0037-1963(01)90150-7. PMID: 11474491.

41. Üsküdar Teke H, Oğuz Davutoğlu N, Gündüz E, Andıç N, Bal C, Durak Aras B. *İstanbul Med J* 2017; 18: 200-4

42. Chang H, Salma F, Yi QL, Patterson B, Brien B, Minden MD. Prognostic relevance of immunophenotyping in 379 patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Res.* 2004 Jan;28(1):43-8. doi: 10.1016/s0145-2126(03)00180-2. PMID: 14630079.
43. Solh MM, Solomon SR, Morris LE, Zhang X, Holland HK, Bashey A. Improved Post remission survival of non- favorable risk Acute Myelogenous Leukemia (AML) patients following initial remission induction therapy with FLAG+/-Idarubicin versus 3 + 7 (Anthracycline + Cytarabine). *Leuk Res.* 2020 Jun;93:106318. doi: 10.1016/j.leukres.2020.106318. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32127177.
44. Kulkarni, K. P., & Marwaha, R. K. (2013). *Acute Lymphoblastic Leukemia With Pancytopenia at Presentation. Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 35(7), 573–576.
45. Jalaiekhoo H, Kashfi SMH, Azimzadeh P, Narimani A, Gouhari Moghadam K, Rajaeinejad M, et al. Acute Myeloid Leukemia as the Main Cause of Pancytopenia in Iranian Population. *Iran J Pathol.* 2017;12(3):265- 271.
46. Ayremlou P, Razavi SM, Solaymani-Dodaran M, Vakili M, Asadi-Lari M. Demographic and prognostic factors of 455 patients with acute leukemia admitted to two referral hospitals in tehran-iran during ten years (2001-2011). *Iran J Cancer Prev.* 2012 Summer;5(3):157-63. PMID: 25628835; PMCID: PMC4294538.
47. Prognostic Factors and Survival in Acute Myeloid Leukemia Cases: a Report from the Northeast of Iran *Oncol*, 16, 1897-8