



T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**HASTALIK VEYA RİSK GRUPLARINA GÖRE  
SINIFLANDIRILMIŞ AKUT MYELOİD LÖSEMİ  
HASTALARINDA TEDAVİDEKİ BAŞARISIZLIK  
SEBEPLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Görkem Çelebi

UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2022



T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**HASTALIK VEYA RİSK GRUPLARINA GÖRE  
SINIFLANDIRILMIŞ AKUT MYELOİD LÖSEMİ  
HASTALARINDA TEDAVİDEKİ BAŞARISIZLIK  
SEBEPLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Görkem Çelebi  
UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır

Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Yahya Büyükaşık

ANKARA

2022

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarımın her aşamasında çekinmeden tecrübesine başvurduğum, yardımlarını ve desteğini esirgemeyen, sorularımı yanıtızsız bırakmayan, tüm özverisini ve desteğini her adımda hissettiğim sayın ve sevgili hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Yahya Büyükaşık'a,

Zor şartlarda çalışmanın yarattığı psikolojiyi hafifleten ve güzelleştiren, hayatıma girdikleri için çok şanslı olduğum, tezimin oluşması süresince maddi ve manevi desteklerini her daim hissettiğim asistanlık hayatımı güzelleştiren ve iş yerini bana yuva yapan Dr. Sema Nur Özsan, Dr. Erdoğan Deniz, Dr. Ahmet Burak Fedai'ye,

Farklı hastanelerde çalışsak da bu süreçte maddi ve manevi desteklerini hissettiğim canım kardeşlerim Dr. Ömer Aydos ve Dr. Buğra Aykenar'a

Hayatım boyunca bana olan desteklerini ve güvenlerini her zaman hissettiğim, yaşadığım her türlü sıkıntıda yanıma koşan, bugünlere gelmemde en büyük emeği olan canım aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Görkem Çelebi

ANKARA, 2022

## ÖZET

**Çelebi G. Hastalık veya Risk Gruplarına Göre Sınıflandırılmış Akut Miyeloid Lösemi Hastalarında Tedavideki Başarısızlık Sebeplerinin Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2022.** Akut miyeloid lösemi (AML), primitif multipotent hematopoietik kök hücrede meydana gelen birtakım somatik mutasyonlar sonucu miyeloid hücre serisinde ortaya çıkan ve hayatı tehdit edici bir hematolojik malignitedir. Morfolojik ve sitogenetik olarak sınıflanabilir. Prognoz genellikle hastanın klinik özellikleri ve hastalığın sitogenetik özellikleri ile ilişkilidir. AML son derece heterojen bir hastalıktır ve bu heterojen hastalıkta, en iyi prognozlu alt gruplarda bile mortalite sık izlenmektedir. Bu hastalıkta başarısızlık nedenlerinin ne olduğunu bilmek ve alt gruplara göre spesifik olarak değerlendirmek hasta izlemi ve yönetimi açısından önem arz etmektedir. Bu çalışma, Ocak 1999 ile Şubat 2022 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından AML tanısı ile izlenen ve ilk indüksiyon tedavileri merkezimizde başlanılmış olan erişkin hastaların klinik ve demografik bulgular, tedavi, sitogenetik ve moleküler sonuçlar ve ilk tedavi başarısızlığı tipleri açısından değerlendirildiği tek merkezli gözlemsel retrospektif bir kohort çalışmasıdır. Bu çalışmanın amacı hastalığın belirli alt gruplara ayrılarak, her alt gruptaki ilk başarısızlık tipi ile değerlendirmeler yapmak ve elde edilen sonuçlar doğrultusunda hekimin hasta izleminde karşılaşılabileceği durumlara yönelik farkındalık oluşturmak ve bu alanda eksiklik olduğu gözlenen literatüre katkı sunmaktır. Çalışma kriterlerine uyan 485 hasta ile yapılan araştırma için hastaların elektronik kayıtları kullanılarak retrospektif gözlemsel bir kohort modeli oluşturuldu. Hastaların %66,2'sinde izlemde başarısızlık yaşandığı görüldü. İntensif tedavi alan hastalar için total sağkalım ortanca değeri 29,3 (16,1-46,4 güven aralığı) ay olarak hesaplandı. 36 ay sağkalım oranı %48,1 idi. Hastalar akut promiyelositik lösemi (APL), t(8;21) AML, inv(16) AML, orta risk de novo, kötü risk de novo, diğer de novo, tedavi ilişkili AML, sekonder AML olarak gruplara ayrıldı. İntensif tedavi almış olanlar değerlendirildiğinde alt gruplara göre görülen ilk başarısızlık tipleri arasında anlamlı farklılık saptandı (p=0,008). Bu farklılığın gruplardaki indüksiyon mortalitesi, refrakterlik ve relaps dağılımından kaynaklandığı görüldü. Grup içi ilk başarısızlık sebebi değerlendirmeleri yapıldığında, bunun APL (71,4%) için indüksiyon mortalitesi, inv(16) AML (58,3%) ve orta risk de novo AML (47,2%) için relaps olduğu, kötü risk de novo AML (54,5%), tedavi ilişkili AML (75,0%) ve sekonder AML (43,9%) grupları için ise refrakterlik olduğu bulundu. t(8,21) AML için dağılımlar değerlendirildiğinde spesifik bir başarısızlık tipinin daha ön planda olmadığı görüldü. Gruplandırma ilkeleri gereğince daha heterojen olmak durumunda kalan diğer de novo grubu için ilk görülen başarısızlık tipine bakıldığında indüksiyon mortalitesi %33,6, relaps %32,8 olarak görüldü. Sonuç olarak, AML alt tiplerindeki ilk tedavi başarısızlığı dağılımlarında anlamlı farklılık mevcuttur. Daha başarılı hastalık yönetimi için hangi alt tipte hangi ilk başarısızlık tipinin beklenmesi gerektiğini bilmek önemlidir. Bu konuda daha geniş çaplı çalışmalar faydalı olacaktır.

Anahtar kelimeler: Akut miyeloid lösemi, tedavi başarısızlığı, indüksiyon mortalitesi, relaps, indüksiyon refrakterliği, sağkalım

## ABSTRACT

**Çelebi G. Evaluation of Treatment Failure Reasons in Patients with Acute Myeloid Leukemia Classified According to Disease or Risk Groups, Hacettepe University Faculty of Medicine, Internal Medicine Specialty Thesis, Ankara, 2022.**

Acute myeloid leukemia (AML) is a life-threatening hematological malignancy that occurs in myeloid cell line as a result of some somatic mutations in the primitive multipotent hematological stem cell. It can be classified morphologically and cytogenetically. Prognosis is related to clinical features of patient and the cytogenetic features of the disease. Acute myeloid leukemia is an extremely heterogeneous disease and mortality is common in this heterogeneous disease, even in subgroups with the best prognosis. It is important to know the causes of failure in this disease and to evaluate them specifically according to subgroups in terms of patient follow-up and management. This study is a single-center observational retrospective cohort study in which adult patients followed up by Hacettepe University Hematology Department with the diagnosis of AML and whose first induction therapy were started in our center were evaluated in terms of clinical and demographic findings, treatment, cytogenetic and molecular results, and first treatment failure types. The aim of this study is to divide the disease into certain subgroups, to evaluate the first type of failure in each subgroup and to raise awareness about the situations that the physician may encounter in the follow-up of the patient in line with the results obtained, and to contribute to the literature in which there is a deficiency in this area. A retrospective observational cohort model was created using the electronic records of the patients for the study, which was conducted with 485 patients who met the study criteria. Failure in follow-up was observed in 66.2% of the patients. The actuarial median overall survival for patients receiving intensive therapy was 29.3 (16.1-46.4 confidence interval) months. 36 months survival rate was 48.1%. Patients were divided into subgroups as acute promyelocytic leukemia (APL), t(8;21) AML, inv(16) AML, intermediate risk de novo AML, adverse risk de novo AML, other de novo AML, treatment-related AML, and secondary AML. When those who received intensive treatment were evaluated, a significant difference was found between the first failure types according to the subgroups ( $p=0.008$ ). It was seen that this difference was due to the distribution of induction mortality, refractoriness and relapse in the groups. When the reasons for first failure within the groups were evaluated, it was induction mortality for APL (71.4%), relapse for inv(16) AML (58.3%) and moderate risk de novo AML (47.2%), and refractoriness for poor risk de novo AML (54.5%), treatment-related AML (75.0%), and secondary AML (43.9%) groups. When the distributions for t(8;21) AML were evaluated, it was seen that a specific failure type was not evident. The first type of failure for the other de novo AML group, which had to be more heterogeneous in accordance with the grouping principles, was induction mortality in 33.6% and relapse in 32.8%. In conclusion, there is a significant difference in distribution of first treatment failure types in AML subtypes. It is important to know which first failure type should be expected in specific subgroups for more successful disease management. Larger studies on this subject would be useful.

**Key words:** Acute myeloid leukemia, treatment failure, induction mortality, relapse, induction refractoriness, survival

|   |             |
|---|-------------|
| <b>TEŞEKKÜR</b>   | <b>iii</b>  |
| <b>ÖZET</b>   | <b>iv</b>   |
| <b>ABSTRACT</b>   | <b>v</b>    |
| <b>İÇİNDEKİLER</b>  | <b>vi</b>   |
| <b>SİMGE, TANIM VE KISALTMALAR</b>                                  | <b>viii</b> |
| <b>TABLolar</b>   | <b>x</b>    |
| <b>ŞEKİL VE GRAFİKLER</b>   | <b>xii</b>  |
| <b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>   | <b>1</b>    |
| <b>1.1. Giriş</b>   | <b>1</b>    |
| <b>1.2. Amaç</b>  | <b>2</b>    |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>  | <b>3</b>    |
| <b>2.1. Tarihçe</b>   | <b>3</b>    |
| <b>2.2. Epidemiyoloji</b>   | <b>4</b>    |
| <b>2.3. Risk Faktörleri ve Çevresel Nedenler</b>                    | <b>5</b>    |
| <b>2.4. Moleküler Patogenez</b>                                     | <b>7</b>    |
| <b>2.5. Sınıflandırma</b>   | <b>8</b>    |
| <b>2.6. Klinik Özellikler</b>                                       | <b>13</b>   |
| <b>2.6.1. Belirti ve bulgular</b>                                   | <b>13</b>   |
| <b>2.6.2. Spesifik organ – sistem tutulumları ve myeloid sarkom</b> | <b>13</b>   |
| <b>2.7. Laboratuvar Bulguları</b>                                   | <b>15</b>   |
| <b>2.7.1. Periferik kan hücrelerine ilişkin bulgular</b>            | <b>15</b>   |
| <b>2.7.2. Kemik iliği bulguları</b>                                 | <b>17</b>   |
| <b>2.8. AML'nin Morfolojik Alt Tipleri</b>                          | <b>18</b>   |
| <b>2.8.1. Akut myeloblastik lösemi</b>                              | <b>18</b>   |
| <b>2.8.2. Akut myelomonositik lösemi</b>                            | <b>18</b>   |
| <b>2.8.3. Akut eritroid lösemi</b>                                  | <b>19</b>   |
| <b>2.8.4. Akut promyelositik lösemi (APL)</b>                       | <b>19</b>   |

|   |    |
|---|----|
| 2.8.5. Akut monositik lösemi                          | 20 |
| 2.8.6. Akut megakaryositik lösemi                     | 20 |
| 2.8.7. Akut eozinofilik lösemi                        | 21 |
| 2.8.8. Akut bazofilik ve mast hücreli lösemiler       | 21 |
| 2.9. Hastalığın Yönetimi                              | 22 |
| 2.10. Remisyon İndüksiyon Kemoterapisi                | 22 |
| 2.11. Re-İndüksiyon Tedavisi                          | 25 |
| 2.12. Remisyon Sonrası Tedavi                         | 26 |
| 2.13. Tedavi İlişkili Akut Myeloid Lösemi ve Tedavisi | 26 |
| 2.14. Hastalığın Seyri ve Prognoz                     | 27 |
| 2.14.1. Remisyon oranları                             | 27 |
| 2.14.2. Uzun dönem sağkalm                            | 28 |
| 3. BİREYLER VE YÖNTEM                                 | 28 |
| 3.1. Bireyler   | 28 |
| 3.2. Çalışma Protokolü                                | 29 |
| 3.2.1. Çalışmanın türü ve verilerin toplanması        | 29 |
| 3.2.2. Verilerin değerlendirilmesi                    | 29 |
| 3.3. İstatistiksel Analizler                          | 30 |
| 3.4. Araştırmanın Etik Yönü                           | 31 |
| 3.5. Araştırma Bütçesi                                | 31 |
| 4. BULGULAR   | 31 |
| 5. TARTIŞMA   | 46 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER                                  | 56 |
| KAYNAKLAR   | 58 |
| EKLER   | 67 |

## SİMGE, TANIM VE KISALTMALAR

|         |  |
|---------|--|
| %       | Yüzde  |
| AML     | Akut Myeloid Lösemi                                |
| AML1    | Acute myeloid leukemia protein 1                   |
| ANC     | Mutlak Nötrofil Sayısı                             |
| APL     | Akut Promyelositik Lösemi                          |
| ARA-C   | Sitarabin  |
| ATRA    | All-Trans Retinoik Asit                            |
| Bkz     | Bakınız  |
| CBFB    | Core Binding Factor Subunit Beta                   |
| CD      | Başkalaşım Kümesi (cluster of differentiation)     |
| CDR     | Cyclin D related gene                              |
| CEBPa   | CCAAT/enhancer-binding protein alpha               |
| de novo | Başka bir şeyden dönüşmeyen, kendi başına var olan |
| del     | Delesyon   |
| DSÖ     | Dünya Sağlık Örgütü                                |
| ELN     | Avrupa Lösemi Ağı (European Leukemia Network)      |
| EPO     | Eritropoetin                                       |
| ETO     | Eight twenty one gen bölgesi                       |
| FAB     | Fransız - Amerikan - İngiliz Sınıflama Sistemi     |
| FGF     | Fibroblast Büyüme Faktörü                          |
| GA      | Güven Aralığı                                      |
| G-CSF   | Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör             |
| GM-CSF  | Granülosit-Monosit Koloni Stimüle Edici Faktör     |
| Hb, hgb | Hemoglobin   |
| HIF1    | Hipoksi İlişkili Faktör 1                          |
| HLA     | İnsan Lökosit Antijeni                             |
| IQR     | Interquartile Range, çeyreklerarası açıklık        |
| IV      | İntravenöz   |
| inv     | İnversiyon   |



|             |  |
|-------------|--|
| LDH         | Laktat Dehidrogenaz                                    |
| maks        | Maksimum   |
| MDS         | Myelodisplastik Sendrom                                |
| min         | Minimum  |
| MLL         | Myeloid/lenfoid lösemi geni                            |
| MPO         | Myeloperoksidaz  |
| MRD         | Minimal ölçülebilir hastalık                           |
| MYH11       | Myosin Heavy Chain 11                                  |
| NPM1        | Nucleophosmin 1  |
| p           | Kromozomun kısa kolu                                   |
| PML         | Promyelocytic leukemia                                 |
| q           | Kromozomun uzun kolu                                   |
| r           | Korelasyon katsayısı                                   |
| RARa        | Retinoic Acid Receptor alpha                           |
| RBC         | Kırmızı Kan Hücresi                                    |
| RUNX1       | Runt-related transcription factor 1                    |
| RUNX1T1     | Runt-related transcription factor 1, translocated to 1 |
| sekonder    | İkincil  |
| SD          | Standart sapma   |
| t           | Translokasyon  |
| VEGF        | Vasküloendotelyal Büyüme Faktörü                       |
| WBC         | Beyaz Kan Hücresi                                      |
| WHO         | Dünya Sağlık Örgütü                                    |
| HKHN (HSCT) | Hematopoetik Kök Hücre Nakli                           |

**TABLULAR**

|                  |   |           |
|------------------|---|-----------|
| <b>Tablo 2.1</b> | AML riskini arttıran genetik ve çevresel faktörler  | <b>5</b>  |
| <b>Tablo 2.2</b> | FAB Sınıflandırma Sistemi'ne göre morfolojik AML tipleri  | <b>9</b>  |
| <b>Tablo 2.3</b> | Dünya Sağlık Örgütü'ne göre Akut Myeloid Lösemi Sınıflandırması   | <b>9</b>  |
| <b>Tablo 2.4</b> | Morfolojik özelliklere göre sık saptanan yüzey belirteçleri   | <b>11</b> |
| <b>Tablo 2.5</b> | Genetik özelliklere göre ELN risk sınıflaması   | <b>12</b> |
| <b>Tablo 2.6</b> | Uluslararası Çalışma Grubu (International Working Group) tarafından tanımlanan kriterler  | <b>24</b> |
| <b>Tablo 4.1</b> | Hastaların temel demografik ve klinik karakteristikleri   | <b>32</b> |
| <b>Tablo 4.2</b> | Ortanca izlem süresi, başarısızlık ve indüksiyon yanıtları değerlendirilmesi  | <b>33</b> |
| <b>Tablo 4.3</b> | İntensif tedavi alan AML hastaların alt gruplarına göre; tanı yaşı, cinsiyet, ilk indüksiyon ile remisyon, dirençli hastalık, indüksiyon mortalitesi, başarısızlık durumu ve nakil yapılma durumlarının değerlendirilmesi | <b>35</b> |
| <b>Tablo 4.4</b> | AML gruplarındaki tanı yaşının ANOVA ve Post Hoc analizleri   | <b>36</b> |
| <b>Tablo 4.5</b> | İntensif tedavi alan hastalarda gruplara göre sağkalım sonuçları  | <b>39</b> |

|                   |  |           |
|-------------------|--|-----------|
| <b>Tablo 4.6</b>  | AML gruplarına göre hastaliksız sağkalım değerlendirilmesi   | <b>40</b> |
| <b>Tablo 4.7</b>  | İntensif tedavi almış, AML alt grupları ve ilk başarısızlık tipleri ilişkisi                             | <b>42</b> |
| <b>Tablo 4.8</b>  | İntensif tedavi almış, APL ve t(8,21) dışı gruplardaki hastalarda ilk başarısızlık tipleri ilişkisi      | <b>44</b> |
| <b>Tablo 4.9</b>  | NPM1 ve FLT3 mutasyonlarına göre gruplarda ilk başarısızlık tipi   | <b>45</b> |
| <b>Tablo 4.10</b> | NPM1 ve FLT3 mutasyonlarına göre gruplarda indüksiyon mortalitesi ve dirençli hastalık değerlendirilmesi | <b>45</b> |

**ŞEKİL VE GRAFİKLER**

|                   |  |    |
|-------------------|--|----|
| <b>Grafik 4.1</b> | İntensif tedavi alan hastalarda gruplara göre sağkalım grafiği                           | 39 |
| <b>Grafik 4.2</b> | Hastaliksız sağkalım grafiği   | 40 |
| <b>Grafik 4.1</b> | İntensif tedavi almış hastalarda gruplara göre görülen ilk başarısızlık tipleri dağılımı | 43 |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

### 1.1. Giriş

AML, primitif multipotent hematolojik kök hücrede meydana gelen birtakım somatik mutasyonlar sonucu myeloid hücre serisinde ortaya çıkan ve hayatı tehdit edici bir hematolojik malignitedir. Radyasyon maruziyeti, kronik benzen maruziyeti, sigara içimi riski arttırıcı etkisi bilinen çevresel nedenler arasında yer almaktadır. Farklı ölçülerde etkili pek çok genetik ve çevresel faktörün yanında; altta yatan başka bir hematolojik neoplazi (özellikle myelodisplastik sendrom ve myeloproliferatif hastalıklar), non-hematolojik maligniteler ve kemoterapötik kullanımı gerektiren (alkilleyici ajanlar ve topoizomerez II inhibitörleri gibi) otoimmün ya da malign hastalıklarda da AML gelişme riski artmaktadır [1]. De novo veya sekonder olarak lösemik özellik kazanan mutant hemotopoetik kök hücre kontrolsüz çoğalmaya başlar ve diferansiyasyon, maturasyon gibi süreçlerde hücre serisi defektleri meydana gelir. Kontrolsüz çoğalmaya başlayan ve teorik olarak 'ölümsüz' hale gelen malign hücreler, poliklonal ve sağlıklı hematopoetik kök hücrelere göre sayı ve sağkalım avantajı elde etmeye ve bunun sonucunda kemik iliğini infiltre etmeye başlar. 10 ile 100 milyar kopya oluşturabilen bu hücreler eritrosit, nötrofil ve trombosit üretiminde birçok mekanizma üzerinden (sağlıklı hematopoetik hücrelerin yerleşim alanlarının azalması ve mikroçevrenin bozulması gibi) azalmaya neden olur. Bunların majör sonuçları olarak ortaya çıkan sitopenilerden anemi; halsizlik, yorgunluk, efor intoleransı ve solukluk gibi konstitüsyonel semptomlara, trombositopeni; sıklıkla mukoz membranlar ve ciltte olmak üzere peteşiyal döküntü ve kolay kanamalara, beyaz kan hücresi seri elemanlarındaki azalma ise yara iyileşmesinde gecikmelere ve enfeksiyona yatkınlığa sebep olmakta ve önemli sonuçlar doğurmaktadır. Hastalığın tanısı periferik kan ve kemik iliğindeki hücrelerin sayısal, morfolojik ve genetik özelliklerinin değerlendirilmesi ile konulabilmektedir. Akut lösemnin saptanması (periferik kanda ve kemik iliğinde  $\geq$  %20 blast görülmesi), blastik hücrelerde myeloid seriye ait morfolojik özelliklerin ayırt edilmesi, blastik hücrelerin myeloperoksidaz (MPO) aktivitesinin veya CD13, CD33 gibi bazı 'cluster of differentiation (CD)' antijenlerinin sitometrik yöntemlerle ortaya konması AML açısından önemli tanısal bulgulardandır. Çeşitli spesifik sitogenetik anomaliler AML hastalarında sık

saptanmakta, tanısal ve prognostik önem arz etmektedir [2]. AML tedavisi tipik olarak indüksiyon, konsolidasyon ve idame fazlarından oluşur. Genel olarak tedavinin amacı minimal rezidüel hastalık bırakmadan (MRD) tam remisyona ulaşmak amacıyla sitotoksik kemoterapi rejimlerinden oluşur. Remisyona ulaşılması durumunda konsolidasyon aşamasına geçilir. Tedavi genellikle benzer ve daha düşük yoğunluklu olmaktadır. Hastanın yaşına, performans durumuna, hastalığın sitogenetik ve moleküler özelliklerine göre tedavi hedefleri ve protokolleri değişiklik gösterebilmektedir. Hastalığın ve tedavinin sonucu olarak destek tedavileri, kan ürünü transfüzyonu ve antimikrobiyal tedavi ihtiyacı olabilmektedir. Yaş, performans durumu, de novo ya da sekonder olarak gelişmiş olması, AML'nin morfolojik tipinin yanında sitogenetik özelliklere göre gruplandırmalar hem prognoz hem tedavi açısından önemlidir. İndüksiyon refrakterliği, indüksiyon mortalitesi, relaps temel başarısızlık sebepleridir. Yaygın olarak kullanılan Avrupa Lösemi Ağı (ELN) klavuzu sitogenetik olarak hastalığı iyi, orta ve kötü grup olarak üçe ayırmaktadır. Risk gruplarına göre sınıflandırılmış hastalığın tedavi yanıtı ve sağ kalımları hakkında fikir elde etmek mümkündür. Bu bilgiler ışığında izlem ve tedavi planını belirleme ve olası başarısızlıkları önceden tahmin edebilmek de olasıdır [3].

## 1.2. Amaç

Bu çalışmada AML tanısı almış, indüksiyon tedavisi merkezimizde başlanmış ve takibi merkezimizde yapılmış hastaların ön planda risklerine göre gruplandırılarak tedavi ve izlemedeki başarısızlıklarının değerlendirilmesidir. Son dönemde sitogenetik ve moleküler çalışmaların artış göstermesi ve insan genomu hakkında elde edilmiş bilgiler dahilinde AML prognozu hakkında da bilgi artmıştır. Hastanın performansı, yaşı, ek hastalığı, AML'nin tipi ve sitogenetik sonucuna göre tedavi planlanmaktadır. Tüm dünyada total sağ kalım süreleri benzer olmakla birlikte; hastalığın alt tipine ve risk gruplarına göre tam remisyona, parsiyel remisyona yanıtları değişmektedir. İzlemede ve tedavideki başarısızlık durumu tahmin edilebilir hale gelmektedir. Bu bağlamda hasta bazlı tedavi planı çizilmesi, izlemede karşılaşılabilecek zorluk ve başarısızlığın sebebi ve ne zaman olabileceğini tahmin edebilmek, hastanın yaşam kalitesi, hekimin tedavi yönetimi, kontrol sıklığının düzenlenmesi, hastaliksız sağ kalım ve total sağ kalım açısından değerlidir. Bu sebeple prognostik faktörlerin hastaların demografik bilgileri, tanı yaşı, indüksiyon protokolleri, AML tipleri, sitogenetik risk grupları,

başarısızlık durumları ve tipleri, izlem süreleri değerlendirilmiştir. Ardından bu çalışmanın asıl amacı olan risk gruplandırılmaları yapılarak başarısızlık tipleriyle ilişkileri ele alınmıştır. Sitogenetik sonuçlarıyla iyi, orta, kötü gruplar belirlenebilmektedir. De novo ve sekonder AML hastaları için sağ kalım, prognoz ve başarısızlık verileri mevcut olmakla birlikte; literatürde, tedavi ilişkili AML hastalarının total sağ kalım ve başarısızlık tipleri açısından çok sayıda çalışma bulunmamaktadır.  $t(8;21)(q22;q22)$ , (AML1/ETO),  $inv(16)(p13q22)$  veya  $t(16;16)(p13;q22)$ , (CBF $\beta$ /MYH11) moleküler sonucuna sahip AML hastalarının iyi prognozları bilinmektedir, bu gruptaki hastaları ve tedavi ilişkili AML hastalarını ayrı gruplayarak sonuçların değerlendirmesi daha spesifik sonuçlar verecektir. Çalışmamızın hedeflerinden biri de literatürde daha az değerlendirilmiş gruptaki başarısızlık verilerinin elde edilmesi ve kıyaslanılmasıdır. Bu çalışmanın ikincil amaçları ise merkezimizde izlenmiş hastaların total sağ kalım sürelerinin belirlenmesi, hastaliksız sağ kalım sürelerinin belirlenmesi, ECOG performanslarının ve ek hastalıklarının, demografik özelliklerinin, indüksiyon kemoterapi protokollerinin, tedavi yanıtlarının değerlendirilmesidir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tarihçe

Literatürde tam anlamıyla iyi tanımlanmış ilk vaka Friedreich'e ait olduğu kabul edilmekle birlikte, 'akut lösemi' terimini ilk olarak 1889'da Ebstein kullanmıştır [1]. Yapılan çalışmalar, AML ile Kronik Myeloid Lösemi (KML) arasındaki farkların anlaşılmasına zemin hazırlamıştır. Kan hücrelerinin kemik iliğinde üretildiğini ilk öne süren Neumann, 1878'de 'myelogene' terimini ilk defa kullanarak AML'nin isimlendirme sürecine öncülük etmiştir. Polikromatik hücre boyalarının geliştirilmesi, myelosit ve myeloblast hücrelerinin tanımlanması, lökositler ve kırmızı kan hücrelerinin ortak kök hücre orijininin geliştiğinin anlaşılmasıyla da AML'nin patogenetik süreci kavranmaya başlamıştır.

20. yüzyılın ortalarında meydana gelen teknik gelişmelerle birlikte kromozomların yapısal değerlendirmesi mümkün hale gelmiş ve bir takım kromozomal anomalilerin kanser gelişiminde rol oynadığı anlaşılmaya başlanmıştır. İnsan Genom Projesi'nin tamamlanmasıyla birlikte de oldukça geniş bir portföyde

genetik anomalinin tanısal amaçlı saptanabilmesi, prognostik açıdan yorumlanabilmesi ve olası tedavi hedefleri olarak araştırılabilmesi sağlanmıştır.

1960'ların sonlarına doğru Holland, Ellison ve arkadaşlarının [4] çalışmaları ile ilk potent AML ilacı olan sitozin arabinozid (cytarabine, ARA-C) kullanıma sunulmuş, 1970'lerin başlarında 3 günlük daunorubisin tedavisiyle kombine kullanımı, başka bir şekilde isimlendirmek gerekirse 'klasik 7+3 rejimi', efektif AML tedavisine olanak sağlamıştır. Halen, 50 yıldan fazla bir süredir, bu ilaçların beraber veya diğer ilaçlarla kombine kullanımı AML tedavisinin temelini oluşturmaktadır.

1977'de Thomas ve arkadaşları [5] tarafından allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonunun (HKHN) AML'de kullanımı ile yeni bir çağ başlamış ve uygun hastalarda küratif modaliteler mümkün hale gelmiştir. Allojenik kök hücre transplantasyonu, gelişen destek tedaviler ve güncel takip – tedavi prosedürleri ile giderek başarı oranı artan, alternatifsiz küratif seçeneği oluşturmaktadır.

## 2.2. Epidemiyoloji

AML, nadir kabul edilen bir sıklıkta olmasına karşın kanser mortalite verileri üzerinde önemli bir yere sahiptir [6]. Hastalığın erken çocukluk ve ileri yaşta iki pik yapan insidans dağılımı mevcuttur. Erişkin dönem lösemileri arasında en sık görüleni ve sağkalım oranı bakımından en düşük olanıdır. Afrika veya Avrupa kökenli bireyler arasında görülme sıklığı açısından çok az fark görülmektedir. Asya kökenli kişilerde biraz daha düşük insidansta görülür. Sıklığı ve prognostik özellikleri son dönemde büyük değişiklik göstermeyen AML'ye ilişkin en güncel insidans ve sağkalım verileri Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Enstitüsü'ne aittir [7]. Buna göre ABD'de 2022 yılında her 100.000 kişide 4,1 kişinin olmak üzere 20.050 yeni vaka meydana gelmesi ve bunun tüm yeni kanser vakalarının %1'ini oluşturması beklenmektedir. Yine 2022 yılında 11.540 hastanın AML nedeni ile hayatını kaybedeceği öngörülmektedir, bu da tüm kanserlere bağlı ölümlerin %1,9'unu oluşturmaktadır. Yaşam boyu AML riski ise %0,5 olarak hesaplanmıştır. Erkeklerde, kadınlara göre fark az olmakla beraber daha sık görülmektedir (100.000 kişide 5,1 erkeğe karşın 3,4 kadın). Ortalama tanı yaşının 68, ortalama ölüm yaşının 73 olduğu görülmüştür. De novo AML ile ilgili 1980-2017 arası Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Enstitüsü'ne ait çalışmada 4 dekat bölünmüş ve 5 yıllık sağ kalım süreleri 15-39 yaş



arası hastalar için sırayla 24%, 41%, 52% ve 63%; 70yaş ve üzerindeki hastalar için 1%, 2%, 3% ve 5% olarak saptanmıştır. Popülasyon bazlı surveyans ve epidemiyoloji çalışmalarının verileri zaman içinde artan bir iyileşme göstermektedir. 2017'den bu yana yaşlı hastalar arasında hedefe yönelik tedavilerin tanıtımı ve destekleyici bakımdaki optimizasyonların, özellikle yaşlı hastalar arasında AML' deki sonuçları iyileştirmeye devam edeceğini düşündürmektedir [8].

### 2.3. Risk Faktörleri ve Çevresel Nedenler

Radyasyon maruziyeti, kronik benzen maruziyeti, sigara içimi riski artırıcı etkisi bilinen çevresel nedenler arasında yer almaktadır (**Tablo 1.1**). Farklı ölçülerde etkili pek çok genetik ve çevresel faktörün yanında; altta yatan başka bir hematolojik neoplazi (özellikle myelodisplastik sendrom ve myeloproliferatif hastalıklar), non-hematolojik maligniteler ve kemoterapötik kullanımı gerektiren (alkilleyici ajanlar ve topoizomeraz II inhibitörleri gibi) otoimmün ya da malign hastalıklarda da AML gelişme riski artmaktadır. Yapılan bazı vaka kontrol çalışmaları ile petrol ürünleri, pestisit, herbisit, radon maruziyetin riski artırabileceği düşünülse de kesin ve tutarlı sonuçlara ulaşamamıştır [1].

Riski artıran endojen bir faktör de obezitedir. Kuzey Amerika kaynaklı çalışmalar, obesite ile erkeklerde ve kadınlarda AML riskinin arttığını göstermektedir. Yüksek vücut kitle indeksi özellikle Akut Promiyelositik Lösemi için dikkate değerdir. Kesin mekanizmalar hala belirsizdir, yükselmiş leptin seviyelerine, azalmış adiponektin seviyelerinin ilişkili olabileceği düşünülmektedir [9].

**Tablo 2.1** - AML riskini arttıran genetik ve çevresel faktörler

| Etkileyen Faktör       | Açıklama   |
|------------------------|--|
| <b>İleri Yaş</b>       | İleri yaşla birlikte tanı sıklığında artış mevcut. Hastaların yarısından fazlası 65 yaş üzeri tanı almaktadır. |
| <b>Tütün Kullanımı</b> | Özellikle sigara kullanımının riski 1,5-2 kat arttığı ile ilgili çalışmalar mevcuttur.                         |

|  |   |
|--|---|
| <b>Kemoterapi ya da Radyoterapi Öyküsü</b> | Özellikle alkilleyici ajanlar ve topoizomeraaz II inhibitörleri içerikli kemoterapi protokolü almış olan, radyoterapi görmüş olan hastalarda risk artmaktadır.  |
| <b>Kimyasal Maruziyeti</b>                 | Endüstriyel atıklara ve benzen içeren kimyasallara uzun süreli maruziyet AML ile ilişkilendirilmiştir. Solventler, pestisit, herbisit ve saç boyaları gibi kimyasalların ilişkisi gösterilememiştir.  |
| <b>Radyasyon Maruziyeti</b>                | Nükleer savaş mağdurlarında, yetersiz önlemlerle radyoaktif ışınım altında çalışanlarda AML riski artmaktadır. Günlük hayattaki teknolojik aletlerin elektromanyetik dalga yayılımı ve cep telefonlarının AML riski ile ilişkisi gösterilememiştir.   |
| <b>Bazı Genetik Hastalıklar</b>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Down Sendromu (trizomi 21)</li> <li>- Ataksi Telenjiektazi</li> <li>- Kostmann Sendromu</li> <li>- Diamond-Blackfan Sendromu</li> <li>- Dubowitz Sendromu</li> <li>- Diskeratozis Konjenita</li> <li>- Li-Fraumeni Sendromu</li> <li>- Klinefelter Sendromu</li> <li>- Fanconi Anemisi</li> <li>- Wiskott-Aldrich Sendromu</li> <li>- Bloom Sendromu</li> <li>- Nörofibromatozis 1</li> <li>- Schwachman Sendromu</li> </ul> |

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| <b>Bazı Kemik İliği Hastalıkları</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Polisitemia Vera</li> <li>- Myelofibrozis</li> <li>- Esansiyel Trombositoz</li> <li>- Miyelodisplastik sendrom</li> <li>- Aplastik Anemi</li> </ul> |
| <b>Diğer Bazı Hastalıklar</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- İnsan İmmünyetmezlik Virüsü (HIV) Enfeksiyonu</li> <li>- Langerhans Hücreli Histiositoz</li> <li>- Poliendokrin bozukluklar</li> </ul>              |

#### 2.4. Moleküler Patogenez

AML, primitif multipotansiyel hematopoetik progenitör hücrelerdeki veya çok nadiren daha farklılaşmış bazı progenitör hücrelerde bir dizi somatik mutasyondan kaynaklanır. AML vakalarında T lenfositler, B lenfositler ve doğal öldürücü hücreler sıklıkla miyeloid hücrelerde olduğu gibi sitogenetik bir anormallik taşımazlar. AML vakaları, iki baskın CD34+ hücre popülasyonundan birinden kaynaklanır: CD34+CD45RA+CD38–CD90– (çok potansiyelli miyeloid progenitör) veya CD34+CD38+CD45RA+CD110+ (granülosit-monosit progenitör). AML kök hücreleri çoğunlukla bu popülasyonlardan birindeki somatik mutasyonlardan kaynaklanır, ancak bütün vakalarda bu popülasyon hücresi görülmek zorunda değildir [10]. Bazı AML vakalarının normal pluripotent hematopoetik kök hücrelerde genetik ve epigenetik değişikliklerin birikmesinden kaynaklanabileceğine dair deneysel kanıtlar da vardır.

Bazı AML hastalarında tek hücreli analiz yoluyla hematopoetik kök hücrelerde çoklu mutasyonların klonal ilerlemesinin meydana geldiği gösterilmiştir. Bu hücrelere “prelösemik hematopoetik kök hücreler” adı verilmiştir ve AML'nin mutasyonları taşıyan bu hücrelerden ilerlediği öne sürülmektedir. Bu hücrelerin tedavi sonrası nüksetmeye yol açabilen bir rezervuar oluşturduğu da düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda DNA metiltransferaz 3A (DNMT3A) ve izositratdehidrogenaz 1 ve 2

(IDH1-2) ait mutasyonların kazanılmasının prelösemik hücre popülasyonunda klonal genişlemeye yol açtığı gösterilmiştir [11].

Çoklu kromozom aberasyonları olan AML, her zaman kritik derecede kısa telomerler ile karakterizedir. Yaşa bağlı kritik telomer kısalması patolojide rol alabilir. Remisyon döneminde telomer uzunluğunun daha fazla olduğu gösterilmiştir [12].

Somatik mutasyon, büyük oranda kromozomal translokasyondan kaynaklanır. Translokasyon bir protoonkogenin kritik bölgesinin yeniden düzenlenmesi ile sonuçlanır. İki genin bölümlerinin füzyonu genellikle transkripsiyon ve translasyon süreçlerini engellemez ve füzyon onkogeni yapısından dolayı bir füzyon protein kodlar. Anormal yapısı sebebiyle normal hücre yolağını bozar ve malign transformasyona sebep olur. Mutant protein ürünü genellikle bir transkripsiyon faktörü veya transkripsiyon yolundaki bir element olup; progenitör hücrelerin sağ kalım, farklılaşma ve olgunlaşması ile ilgili düzenleyici dizileri bozar [13].

AML heterojen bir hastalıktır, sitogenetik ve moleküler belirteçler ciddiyeti tanımlar ve tedavi kararlarını etkiler. Hastalık seyrini tam anlamıyla tahmin etmek için moleküler belirteçlerin kullanılması karmaşıktır; çünkü tam olarak belirlenememiştir ve sıklıkla etkileşime girer. Kromozomal ve moleküler belirteçlere dayalı ve yaş, nötrofil sayısı gibi değişkenlerin de dahil olduğu çeşitli risk skorlama sistemleri mevcuttur.

## 2.5. Sınıflandırma

Günümüzde AML hastalığı; hücrelerin morfolojik özelliklerine ve histokimyasal reaksiyonlarına göre [14], yüzey belirteçlerinin monoklonal antikorlarına göre [15] veya spesifik kromozom anomalileri ve moleküler değişikliklere göre [16] çeşitli alt tiplerde sınıflandırılmaktadır. 1970'lerde bir grup Fransız, Amerikan ve İngiliz otörün bir araya gelerek oluşturduğu FAB (The French-American-British) sınıflandırma sistemi, morfolojik özelliklere dayanan ve halen yaygın olarak kullanılan sınıflandırma sistemidir [17] (**Tablo 2.1**).

**Tablo 2.2 - FAB Sınıflandırma Sistemi'ne göre morfolojik AML tipleri**

| FAB sınıfı | İsimlendirme                                       | Hastaların yüzdesi (%) |
|------------|--|------------------------|
| M0         | Farklılaşmamış (İndiferansiye) AML                 | 5%                     |
| M1         | Minimal Maturasyon Gösteren AML                    | 15%                    |
| M2         | Maturasyonlu AML                                   | 25%                    |
| M3         | Akut Promyelositik Lösemi (APL)                    | 10%                    |
| M4         | Akut Myelomonositik Lösemi                         | 20%                    |
| M4Eos      | Eozinofili ile birlikte Akut Myelomonositik Lösemi | 5%                     |
| M5         | Akut Monositik Lösemi                              | 10%                    |
| M6         | Akut Eritroid Lösemi (Eritrolösemi)                | 5%                     |
| M7         | Akut Megakaryositik Lösemi                         | 5%                     |

Hastalığın sitogenetik mutasyon ve displazi varlığına dayanan en sık sınıflandırma sistemi ise Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ; World Health Organization, WHO) tarafından önerilen sistemdir [18] (**Tablo 2.3**).

**Tablo 2.3 - Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre AML Sınıflandırması**

| AML  |
|--|
| <p><b>1. Tekrarlayan Genetik Anomalilerle Seyreden AML</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- t(8;21)(q22;q22), (AML1/ETO) ile AML</li> <li>- inv(16)(p13q22) veya t(16;16)(p13;q22), (CBFβ/MYH11) ile AML</li> <li>- Akut promiyelositer lösemi [t(15;17)(q22;q22), (PML/RARα) ile AML]</li> <li>11q23 (MLL) anomalisi ile AML</li> </ul> |

## 2. Çoğul Seri Displazisi ile Seyreden AML

- Önceden myelodisplastik sendrom zemininde
- Önceden myelodisplastik sendrom olmadan

## 3. Tedaviye İkincil AML ve Miyelodisplastik Sendrom

- Alkilleyici ajanlarla ilişkili
- Topoizomeraz II inhibitörleri ile ilişkili

## 4. Tanımlanan Gruplara Girmeyen AML

- Minimal farklılaşma gösteren AML
- Olgunlaşma göstermeyen akut miyeloblastik
- Akut miyelofibrozis ile panmiyelozlösemi
- Granülositik olgunlaşma gösteren akut miyeloblastik lösemi
- RAR $\alpha$  rearanjmanı göstermeyen akut promiyelositer lösemi
- Akut miyelomonositik lösemi
- Akut monoblastik ve monositer lösemi
- Akut eritrolösemi
- Akut megakaryoblastik lösemi
- Akut bazofilik lösemi
- Myeloid sarkom

Bazı hastalarda, hastalığın morfolojik özelliklerine göre sınıflandırılması ile immünolojik fenotiplendirmesi uyum göstermemektedir. Bunun sebebi, morfolojik çok sayıda değişikliğin bir arada olabilmesi ve değerlendiricinin subjektif çıkarımlarına dayanabilmesidir. Hücre yüzeyi belirteçleri ve immünolojik özelliklere göre yapılan sınıflandırmalar ise daha objektif ve takip edilebilir (kantitatif veya semikantitatif) olmaktadır. Histokimyasal ve morfolojik özelliklerin birlikte

değerlendirilmesi, tanısal netliğin iyileştirilmesi için gereklidir [19]. Morfolojik özelliklere göre sık saptanan hücre yüzey belirteçleri **Tablo 2.4**'te gösterilmiştir. Gen ekspresyon profilinin çıkarılması ise yenikullanıma giren, diğer metotlara göre daha spesifik ve detaylı bilgi verici bir sınıflandırma tekniğidir [20]. Hastalığın hangi sistemlerle sınıflandırıldığı genellikle ilgili merkezdeki yöntemlerin kullanılabilir olup olmadığına göre belirlenmektedir. Olası tedavi hedeflerini ve prognozu daha iyi belirleyebilmek adına, kullanılabilir olan tüm yöntemlerin birlikte kullanılması önerilmektedir [18]. Moleküler özelliklere göre sınıflandırmanın giderek ivme kazanacağı, gelecekte yeni tedavi olanaklarına ve klinik karar verme süreçlerine katkı sağlayacağı düşünülmektedir [20].

**Tablo 2.4** - Morfolojik özelliklere göre sık saptanan yüzey belirteçleri

| Fenotip          | Sık Saptanan Pozitif Belirteçler   |
|------------------|--|
| Myeloblastik     | CD11b, CD13, CD15, CD33, CD117, HLA-DR   |
| Myelomonositik   | CD11b, CD13, CD14, CD15, CD32, CD33, HLA-DR  |
| Eritroid         | Glikoforin, spektrin, ABO antijenleri,<br>karbonik anhidraz I, HLA-<br>DR, CD71 (transferrin reseptör) |
| Promyelositik    | CD13, CD33   |
| Monositik        | CD11b, 11c, CD13, CD14, CD33, CD65, HLA-DR   |
| Megakaryoblastik | CD34, CD41, CD42, CD61, anti-von Willebrand faktör   |
| Basofilik        | CD11b, CD13, CD33, CD123, CD203c   |
| Mast hücreli     | CD13, CD33, CD117  |

Konvensiyonel sitogenetik ve moleküler belirteç çalışmaları ile hastalığın prognozu hakkında fikir sahibi olunabilmektedir. Risk sınıflaması yapılarak izlem ve tedavi planları belirlenebilmektedir. Avrupa Lösemi Ağı (ELN) tarafından yapılan son olarak 2017 yılında güncellenmiş genetik sonuçlara göre risk sınıflaması [21] yaygın

biçimde kullanılmaktadır (Tablo 2.5).

**Tablo 2.5** – Genetik özelliklere göre ELN risk sınıflaması

| <b>Risk Grubu</b>      | <b>Genetik Sonuç</b>   |
|------------------------|--|
| <b>İyi Risk Grubu</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1</li> <li>- inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11</li> <li>- FLT3-ITD olmadan NPM1 mutasyonu ya da düşük düzey pozitif FLT3-ITD eşliğinde NPM1 Mutasyonu</li> <li>- Biallel CEBPA mutasyonu</li> </ul>  |
| <b>Orta Risk Grubu</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- NPM1 mutasyonu ve yüksek pozitif FLT3-ITD</li> <li>- FLT3-ITD olmadan ya da düşük pozitif olarak vahşi tip NPM1</li> <li>- t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A</li> <li>- İyi ya da kötü risk grubu olarak sınıflandırılmamış sitogenetik anormallikler</li> </ul>  |
| <b>Kötü Risk Grubu</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214</li> <li>- t(v;11q23.3); KMT2A rearanjmanı</li> <li>- t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1</li> <li>- inv(3)(q21.3q26.2) ya da t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2,MECOM(EVI1)</li> <li>- -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p)</li> <li>- Kompleks karyotip, monozomal karyotip</li> <li>- Vahşi tip NPM1 ve yüksek pozitif FLT3-ITD mutasyonu</li> <li>- RUNX1 mutasyonu</li> <li>- ASXL1 mutasyonu</li> <li>- TP53 mutasyonu</li> </ul> |



## 2.6. Klinik Özellikler

### 2.6.1. Belirti ve bulgular

AML hastalığının başlangıç belirtilerini genellikle solukluk, halsizlik, güçsüzlük, çarpıntı ve efor intoleransı oluşturmaktadır. Bu belirtiler sıklıkla anemi gelişimi ile ilişkilidir; buna karşın ilgili belirtilerin şiddeti, aneminin derinliğiyle ilişkili olmayabilir [22]. Kolay morarmalar, peteşiyal döküntüler, epistaksis, gingival kanamalar, konjonktival kanamalar ve cilt kanamalarının uzaması trombositopeni gelişiminin sonuçlarıdır ve hastalığın erken bulgularındandır. Çok daha nadir olmakla birlikte; gastrointestinal, genitoüriner, bronkopulmoner ve santral sinir sistemine ilişkin problemler de hastalığın erken belirtilerinden olabilmektedir.

Püstüler lezyonlar ve minör pyojenik cilt enfeksiyonları yaygındır. Sinüzit, pnömoni, pyelonefrit ve menenjit gibi majör enfeksiyonlar hastalığın başlangıcında nadirdir. Nitekim kemoterapi kullanımından önce mutlak nötrofil sayısının 500 adet/ $\mu$ L düzeyinin altına inmesi pek beklenmemektedir. Kemoterapiden sonra meydana gelen nötropenik, lenfopenik ve monositopenik dönemlerde majör bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonların meydana gelmesi çok daha olasıdır. Anoreksi ve kilo kaybı hastalarda beklenen bulgulardandır. Hastaların önemli bir kısmında tanı anında yüksek ateş saptanabilmektedir [23]. Palpabl splenomegali ve hepatomegali hastaların yaklaşık  $\frac{1}{4}$ 'ünde saptanabilmektedir [22]. Lenfadenopatiler ise monoblastik lösemi alt tipi dışında son derece nadirdir ve beklenen bulgular arasında yer almaz [22, 24].

### 2.6.2. Spesifik organ - sistem tutulumları ve miyeloid sarkom

Lösemik blast hücreleri dolaşıma katıldıktan sonra çeşitli miktarlarda olmak üzere dokulara infiltre olabilmekte veya agregatlar oluşturabilmektedir. Blastik infiltrasyon, dokularda fonksiyonel ve yapısal hasarlara yol açabilmektedir. Ekstrameduller tutulum, en çok monositik ve myelomonositik alt tiplerde görülmektedir [25].

Cilt tutulumları en sık 3 tipte meydana gelmektedir; nonspesifik lezyonlar, lösemi kutis veya granülositik (myeloid) sarkom [26]. Nonspesifik lezyonlar; makül, papül, vezikül, pyoderma gangrenozum, vaskülit [27], nötrofilik dermatoz (Sweet

sendromu) [28], cutis verticis gyrata [29], eritema multiforme ve eritema nodozum [26] biçimlerinde ortaya çıkabilir.

Sensoryal organ tutulumları oldukça seyrek görülmektedir. Yine de retinal, koroidal, iridial ve optik sinir tutulumları bildirilmiştir [30]. Otitis eksterna ve interna, iç kulak hemorajisi, yedinci kranyal sinir tutulumuyla giden mastoid bölge tümörü de nadiren hastalık prezentasyonu olabilir [31].

Tümöral oluşum ve infiltratlar solunum sistemini etkileyerek laringeal obstrüksiyon, parankimal infiltrasyon, alveolar septal tutulum, plevral tutulum gibi sorunlara yol açabilir. İlgili problemler belirgin radyolojik bulgulara ve ciddi yakınmalara neden olabilir [32]. Kardiyak tutulum sık meydana gelmekle birlikte nadiren semptomatik olmaktadır. Perikardiyal infiltratlar, transmural ventriküler infiltratlar, endokardiyal tutulum ve bununla ilişkili kaviter hematomlar aritmi, kalp yetmezliği gibi ciddi belirtilere yol açabilir [33].

Gastrointestinal sistem tutulumu spesifik değildir, fonksiyonel etkilenim nadirdir [34]. Tutulumlar genellikle ağızda, kolon ve anal kanalda meydana gelmektedir. Oral bulgular, hastaların öncelikle diş hekimlerine başvurmasına yol açabilmektedir. Gingival ve periodontal infiltrasyonlar, dental apseler ise diş ekstraksiyonu gerektirebilmekte; ekstraksiyonu takiben uzamış kanamalar ve ilgili bölgenin enfeksiyonu ile tabloyu komplike hale getirebilmektedir. İleotifilit (enterokolit); terminal ileum, çekum ve çıkan kolonu etkileyen bir nekrotizan inflamasyondur. Hastalığın prezentasyonunda ve tedavi sürecinde meydana gelebilmektedir. Ateş, karın ağrısı, kanlı diyare, ve ileus gibi sorunlara yol açabilir ve apendisiti taklit edebilir. Perforasyona ve enterik bakteriler yoluyla fatal enfeksiyonlara ilerleyebilmektedir [35].

Üriner sistem yapıları da lösemik infiltrasyondan etkilenebilmektedir. Yetmezlik düzeyinde tutulumlar çok nadir olmakla birlikte, böbrekler blastik hücrelerce infiltre edilebilmektedir. Pelvik bölge ve toplayıcı sistem kanamaları görülebilir. Vulva, mesane boynu, prostat ve testis tutulumları da rapor edilmiştir [36, 37].

Osteoartiküler tutulumlar ve ilişkili semptomlar meydana gelebilir. Kemik ve eklem ağrısı ve kemik nekrozu gelişebilmektedir. Gut ve psödogut gibi kristal ilişkili artropatiler görülebilir [38].

Blastik infiltrasyona bağlı santral ve periferik sinir tutulumları az rastlanır bulgulardandır. Meningeal tutulum ise, monositik varyantların tedavi seçiminde rol oynayan önemli bir tutulumdur [39]. Diabetes insipidus, santral tutulumu olan hastalarda bir komplikasyon olarak ortaya çıkabilmektedir.

Myeloid sarkom (alternatif kullanımlar; granülositik sarkom, kloroma, myeloblastoma); myeloblast, monoblast ve megakaryositlerden meydana gelen tümöral oluşumlardır. Klinikte, AML ile birlikte ortaya çıkabilir veya kemik iliği, periferik kan bulguları olmaksızın ekstrameduller bölgede bir kitle olarak saptanan 'alösemik myeloid sarkom' şeklinde saptanabilir. İzole bir lezyon olarak saptandığında, biyopsi bulguları lenfoid hücreler lehine değerlendirilerek ekstranodal lenfomalarla karışabilmektedir [40]. Myeloid sarkom; lenf nodu, sinir sistemi, orbita, sinüsler, cilt dahil herhangi bir bölgede yerleşebilmektedir.

## **2.7. Laboratuvar Bulguları**

### **2.7.1. Periferik kan hücreleri ve plazmaya ilişkin bulgular**

AML hastalarında anemi çok sık görülmektedir [22]. Eritrosit ömrü bir miktar kısalabilmekle beraber, aneminin en önemli sebebi yeterli üretimin olamayışıdır. Retikülosit sayısı genellikle yüzde 0,5 ile 2 arasında değişmektedir. Bazen de AML hastalarında bilinmeyen bir mekanizma ile otolog veya transfüze edilen kırmızı kan hücrelerinin hızlı yıkımı gelişebilmektedir. Periferik yayma değerlendirmesinde eritrosit morfolojisinde hafif bozukluklar, anizositoz ve poikilositoz görülebilir.

Tanı anında hastaların çok büyük bir bölümünde trombositopeni saptanmaktadır. Trombositopeni nedenlerinden en önemli ikisi; kemik iliğinde yetersiz üretim ve trombosit ömrünün kısalmasıdır. Hastaların yarısından fazlasının tanı anında trombosit sayısı 50000 adet/ $\mu$ L düzeyinin altındadır [41]. Düşük sayıda granül içeren ve dev boyutta, fonksiyon bozukluğu gösteren trombositlere rastlanabilir [42].

Anemi ve trombositopeninin yanında lökopeni, dolayısıyla pansitopeni, AML hastalarında sık görülmektedir. Hastaların yaklaşık yarısında toplam beyaz küre sayısı 5000 adet/ $\mu$ L düzeyinin altındadır [22]. Bununla birlikte, tanı anında hastaların yarısından fazlasında mutlak nötrofil sayısı (ANC) 1000 adet/ $\mu$ L'den düşük saptanmaktadır [22]. Lökositöz saptanan hastalarda matür nötrofil oranı düşük olsa da, mutlak nötrofil sayısı düşmeyebilir. Hipersegmente, hiposegmente veya anormal granül morfolojisine sahip nötrofiller görülebilir. Nötrofillerde myeloperoksidaz ve alkalen fosfataz aktivitesi tama yakın düşebilir [43]. Fagositoz ve mikrobiyal öldürme fonksiyonlarında azalma görülebilir [44].

Periferik kanda, ciddi lökopenisi olan hastalar dışında myeloblastların görülmesi beklenir. Klasik lösemik blast hücreleri genellikle agranüler olmakla birlikte, nadir granüler görünümlere rastlanabilir. Auer rod denilen yapılar, azurofilik granüllerden köken alan ve eliptik-iğsi sitoplazmik inklüzyon cisimleri şeklinde izlenebilen yapılardır.

Hastalarda tedavi öncesi dönemde hafif – orta ürik asit ve laktat dehidrogenaz (LDH) yükseklikleri saptanabilir. Her iki bulgu da tedavi ile birlikte artış gösterebilir. Myelomonositik ve monositik AML'de diğer alt tiplere göre her iki test de yüksek seyretmektedir [22]. Sodyum, potasyum, kalsiyum veya asit – baz bozuklukları nadirdir ve genellikle hafif bozulmalar olarak ortaya çıkar [45]. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, proksimal renal tübüler disfonksiyona bağlı olarak kaliürez ve hipokalemi gelişebilmektedir. Ciddi lökositozu olan hastalarda, lizise uğrayan lökositlerden kana geçen potasyum nedeniyle hiperkalemi gelişebilir. Hiperkalsemi gelişen hastalarda çoklu mekanizmalar suçlanmakla birlikte, ektopik parathormon benzeri aktivite artışı tanımlanmıştır [46]. Tedavi öncesi dönemde ciddi laktik asidoz görülen vakalar mevcuttur [45]. Lösemik hücrelerin artmış alımına bağlı olarak hipofosfatemi gelişebilir. Koagülasyon faktör veya faktör inhibitörü düzeylerinde anormalliklere rastlanabilir [47]. APL ve akut monositik lösemi alt tipleri, hipofibrinojenemi ve koagülasyon – fibrinoliz aktivasyon bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir [48].

### 2.7.2. Kemik iliği bulguları

Kemik iliğinde, artmış oranda blastik hücrelerin yerleşimi söz konusudur. WHO sınıflamasına göre, akut lösemide kemik iliğinde %20'den fazla blast görülmesi gerekir. Bu eşiğin belirlenmiş olması, normalden yüksek fakat %20'den düşük oranlarda görülen blastik infiltrasyonun myelodisplastik sendromlar altında sınıflandırılması nedeniyledir. Bununla birlikte; APL, akut monositik lösemi, akut eritroid lösemi başta olmak üzere bazı varyantlarda daha düşük blast yüzdelere rastlanabilmektedir. t(8;21) gibi AML için yüksek spesifite gösteren kromozomal anomaliler saptandığında daha düşük blastik yüzdelere rağmen AML tanısı konulabilir [49].

Kemik iliğindeki myeloblastlar, lenfoblastlardan üç farklı spesifik metot ile ayırt edilebilmektedir. Bunlar; myeloblastlara özgü histokimyasal boyanma paternlerinin izlenmesi, hücrelerde auer rod yapılarının görülmesi ve myeloblastlara özgü antijen belirteçlerinin monoklonal hücrelerde saptanmasıdır (ör. CD13, CD33, CD117, Bkz. Tablo 2.3). Histokimyasal boyalardan myeloperoksidaz, naftol AS-D kloroasetat esteraz ve Sudan Black B myeloblastları göstermede kullanılmaktadır. Blastik hücreler granülositik (CD15, CD65) veya monositik (CD11b, CD11c, CD14, CD64) yüzey antijenleri barındırabilir. Tipik olarak myeloid blastik hücreler, lenfoid yüzey belirteçlerini, membran veya sitoplazmik immunoglobulinlerini taşımazlar. Nadiren, myeloid hücrelerin terminal deoksiniükleotidil transferaz (TdT) gibi lenfoid elemanlar taşıdığı veya hibrid – mikst lösemiler gibi lenfoid öncüllerin de görüldüğü durumlar olabilmektedir.

Blastik hücrelerin infiltrasyonu sonucu normal eritropoez, granülopoez ve megakaryospoez süreçleri kemik iliği aspiratında oldukça azalmış oranda görülmektedir. Nadir görülen alanlarda da ilgili serilerde dismorfik değişikliklere rastlanabilir (mikroçevre etkisi). Retikülin boyasında genellikle düşük veya orta şiddette fibrozis görülür. Megakaryoblastik lösemi bu açıdan diğer lösemi tiplerinden ayrılmakta ve yoğun fibrozis hastalığının bir kuralı olarak yer almaktadır. Kemik iliğinde, sağlıklı insanlara nazaran artmış damarlanmaya rastlanır [50]. Myeloblastların oranıyla korele şekilde vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)

miktarında [51], fibroblastik büyüme faktörü (FGF), angiogenin ve angiopoetin-1 gibi büyüme faktörlerinde artış olmaktadır.

## **2.8. AML'nin Morfolojik Alt Tipleri**

AML'nin morfolojik alt tipleri; de novo veya myeloproliferatif hastalıklar, myelodisplastik sendrom (MDS), kronik myeloid lösemi (KML) veya kronik myeloid hastalıkların klonal transformasyonu sonucu sekonder olarak gelişebilir. Örneğin, KML'nin blastik krizinde her morfolojik alt tipte dönüşüm meydana gelebilmektedir.

### **2.8.1. Akut myeloblastik lösemi**

AML hastalarının yaklaşık %25'i myeloblastik varyant özellikleri göstermektedir. Kemik iliğinde myeloblastik hücrelerinin hakimiyeti göze çarpmaktadır. Akut Myeloblastik Lösemi, FAB sınıflamasına göre M0 ve M1 olarak iki ana tipe karşımıza çıkmaktadır. Her iki ana tipe de zayıf maturasyon bulguları gösteren myeloblastlar kemik iliğini infiltre etmiştir. Hücreler myeloperoksidaz boyası ile ayırt edilmez ve auer rod yapıları gözlenmez. CD13, CD33, CD34 pozitifliği saptanır. Çoğu hastada HLA-DR pozitifdir. Bu fenotipik varyant, kötü prognostik özellikler göstermektedir [52]. WHO'ya göre, akut myeloblastik lösemi üç alt tipe ayrılır; diferansiyasyonsuz AML, maturasyonsuz AML ve maturasyonlu AML. Bu alt tipler arasında klinik veya prognostik özellikler açısından herhangi bir fark gösterilememiştir. Erkeklerde Y kromozom kaybının, kadınlarda X kromozom kaybının eşlik ettiği t(8;21)(q22; q22) translokasyonu bu fenotiple ilişkilidir ve genellikle 30 yaşın altındaki genç hastalarda meydana gelir [53]. t(8;21) translokasyonu olan hastalar, myeloid sarkom geliştirmeye daha eğilimlidir [54].

### **2.8.2. Akut myelomonositik lösemi**

Hastaların yaklaşık %15'ini içeren gruptur. Myelomonositik alt tipteki hastalarda gingiva, cilt ve merkezi sinir sistemi gibi bölgelerde lösemik infiltrasyon daha sıktır [55]. Kan ve kemik iliğinde, myeloblastlarla monoblastlar bir arada bulunur. Myeloblastlar, peroksidaz ve kloroasetat esteraz; monoblast veya promonositler ise monosit nonspesifik esteraz ile boyanma gösterirler. Myelomonositik varyant, FAB klasifikasyonunda M4 ile ifade edilir. Kromozom 3'ü ilgilendiren translokasyonlar, bu alt tip ile ilişkilidir. Kemik iliğinde, eozinofil veya

bazofillerde artış görülebilir. Blastik hücrelerde auer rod yapılarının görüldüğü, kromozom 16 inversiyonu veya rearanjmanı içeren, kemik iliği hücreleri içinde eozinofillerin %10 ilâ %50 oranında saptandığı myelomonositik lösemi özel tipi (AML-M4Eos) tanımlanmıştır [56]. Eozinofiller belirgin büyüktür ve eozinofilik myelositler bazofilik granüller içerirler. Bu hastalarda merkezi sinir sistemi tutulumu riski artmıştır ve ortalama AML prognozuna göre daha iyi bir seyir gösterir.

### **2.8.3. Akut eritroid lösemi (Eritrolösemi)**

Kemik iliğinde belirgin eritroid seri profilerasyonu göze çarpmaktadır. Eritroid Lösemiler, AML hastalarının yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır. FAB sınıflamasına göre AML M6 olarak isimlendirilirler (**Tablo 2.1.**). Familial eritrolösemi antitesi tanımlanmıştır [57]. Hemen hemen her hastada, Periyodik asit – Schiff (PAS) boyası ile boyanan eritroblastlar mevcuttur. Anemi ve trombositopeni tüm hastalarda beklenir. Hastaların bir kısmında lökosit sayımında artış görülebilir. Kırmızı kan hücrelerinde belirgin anizositoz, poikilositoz, anizokromi ve bazofilik noktalanma gözlenir. Çekirdekli kırmızı hücrelere rastlanabilir. Hastaların %70 kadarında sitogenetik anomaliler mevcuttur ve bunların çoğu kompleks sitogenetik anomalilerdir. Eritroid lösemi, benzer yaş gruplarında diğer AML alt tipleri ile benzer prognostik özellikler göstermektedir lakin myeloid hücrelere göre eritroid seri elemanlarının oranı arttıkça tedavi cevabı iyileşmektedir [58].

### **2.8.4. Akut promyelositik lösemi (APL)**

FAB sisteminde AML-M3 olarak, WHO sınıflandırma sisteminde ise APL olarak isimlendirilen bu alt tip, AML vakalarının yaklaşık %7-10'luk bir kısmını içermektedir [59]. Diğer AML alt tiplerinin yaşla birlikte sıklıkları logaritmik olarak artmasına karşın, APL'nin yaşla birlikte sıklığı anlamlı olarak değişmemektedir [60]. Hemoptizi, hematüri, vajinal kanama, melena, hematemez, pulmoner ve intrakranyal kanama gibi hemorajik problemlerle manife olabılır. Lökopenik hastaların periferik kanlarında blastik hücrelere rastlanmayabilir. Hastaların çoğunda orta – ciddi düzeyde trombositopeni mevcuttur. Kemik iliğinde baskın hücreler promyelositlerdir ve genellikle hücrelerin %30 ilâ %90'ını oluştururlar. Hemen hemen tüm hastalarda auer rod yapılarına ve bu yapıların hücre içinde çoklu yerleşimlerine rastlanır. 17. kromozomun q21 bandında bulunan ve 'retinoik asit reseptör alfa (RAR $\alpha$ )' genini

düzenleyen bölge ile başka bir kromozom arasında translokasyon APL hastalarının tümünde mevcuttur. ATRA, erken dönemde hemorajik komplikasyonları ve ölümleri azaltarak uzun vadede hastanın kemoterapi yanıtının artmasını sağlamaktadır. Buna rağmen, hastaların %5-10 kadarı remisyon indüksiyonu sürecinde hayatını kaybetmekte ve buna sıklıkla ciddi hemorajik komplikasyonlar neden olmaktadır [61].

### **2.8.5. Akut monositik lösemi**

Hastaların yaklaşık %8-10 kadarını oluşturan bu lösemi alt tipi, FAB sınıflamasında AML-M5 olarak isimlendirilmektedir. Monositik lösemnin önemli klinik özelliklerinden biri, diğer alt tiplerde %5'in altında olmasına rağmen hastaların yaklaşık yarısında ekstramedüller tümörlerin bulunmasıdır. Ayrıca hepatomegali, splenomegali ve lenfadenopati de bu alt tipte daha sık görülmektedir [62]. Monositik hücrelerin kemik iliğindeki oranı genellikle %75'in üzerindedir. Diğer alt tiplere göre ciddi yükseklikte lökositoz daha sık (hastaların yaklaşık %35'inde) rastlanır. Kanda matür görünümde monositik hücrelerin görüldüğü durumlarda kemik iliğindeki blast oranı daha azdır (%15-50). Kanda büyük, monositik blast hücrelerinin görüldüğü durumlarda ise ilikteki blast yüzdesi %50-90 aralığında yüksektir. Monoblastların baskın olduğu durumlarda auer rod görülmeyebilir fakat promonosit ve monosit hakimiyetinin olduğu durumlarda saptanabilir. Monositik Lösemiler, diğer alt tiplere göre artmış santral sinir sistemi veya meninks tutulumu ile birlikte dir. Ekstramedüller tutulum tanı anında veya relaps hastalıkta ortaya çıkabilir. Bu sebeple, semptom olmasa dahi remisyon sağlandıktan sonra beyin omurilik sıvısı değerlendirmesi önerilmektedir [63].

### **2.8.6. Akut megakaryositik lösemi**

AML hastaları içinde yaklaşık %5'lik kısmı oluşturan bu alt tip, FAB sisteminde AML-M7 olarak adlandırılmaktadır. Down sendromlu hastalarda ise çok daha sık görülen AML alt tiplerindendir [64]. Mediastinal germ hücreli tümörlerle koincidans gösteren AML vakalarında da AML-M7'nin daha sık görüldüğü bilinmektedir [65]. Megakaryositik lösemi vakaları; düşük blast yüzdeleri, ciddi myelofibrozis, splenomegali, lökositoz ve trombositoz gibi özellikler gösterebilmesi nedeniyle önceleri 'malign myeloskleroz' olarak adlandırılırsa da hücre fenotiplendirmesine ilişkin metotlar geliştikçe bu vakaların myelofibrozis değil, akut



megakaryositik lösemi varyantları olduğu anlaşılmıştır[66]. Diğer lösemi alt tiplerinde az sayıda megakaryositik hücelere rastlansa da, AML-M7'de belirgin fibrozis görülmesi ve baskın lösemik hücelerin megakaryositik fenotipte olması ayırt edicidir. Hastaların kemik iliği aspirasyonu, yoğun fibrozis nedeniyle başarısız olabilir ('dry tap'). Kompleks kromozomal anomaliler siktir[67]. Kromozom 3 ilişkili anomalilerde, megakaryositik seriye ait klonal hemopatiler artmaktadır. Myelofibrozis ve esansiyel trombositoz vakalarının AML transformasyonunda M7 alt tipinin gelişmesi olasıdır. Transforme veya de novo AML-M7 vakalarında prognoz genellikle kötüdür [68].

### **2.8.7. Akut eozinofilik lösemi**

Akut eozinofilik lösemi, nadir bir AML varyantıdır. Diğer lösemi alt tiplerinde kemik iliğinde artmış eozinofiller görülebilmekle birlikte, periferik kanda genellikle artmış eozinofil sayısı beklenmez. Akut eozinofilik lösemide ise kemik iliğinde %50-80 aralığında eozinofilik hücre hakimiyeti tipiktir ve periferik kanda da benzer oranlarda eozinofiller görülür [69]. De novo gelişimin yanı sıra, kronik hipereozinofilik sendrom hastalarında da akut eozinofilik lösemi transformasyonu görülebilir. Akut eozinofilik lösemi, WT geninin aşırı ekspresyonunun gösterilmesi ile diğer poliklonal reaktif eozinofililerden ayırt Tedavi, diğer lösemi alt tiplerine göre farklılık göstermez. Tedavi cevabı da diğer alp tiplere benzer oranlardadır [70].

### **2.8.8. Akut bazofilik ve mast hücreli lösemiler**

Bazofilik lösemi, yaklaşık %1 oranında görülmesi ile oldukça nadir AML alt tiplerinden biridir ve hastaların büyük bir kısmı KML'den transforme olmaktadır. Philadelphia kromozomunun negatif olduğu de novo vakalar da mevcuttur. Küme tipi baş ağrısı, cilt döküntüleri ve ürtikeryal bulgular, gastrointestinal yakınmalar meydana gelebilir. Kan ve idrarda artmış histamin, idrarda artmış metilhistamin düzeyleri spesifik bulgulardandır. Bazofilik lösemilerin tedavisi de diğer AML alt tiplerine benzerdir. Mast hücreli lösemiler çok nadir görülmektedir. KIT geninin mutasyonu, mast hücreli lösemi ile ilişkilendirilmiştir [62]. İmmünofenotiplendirme ve histokimyasal çalışmalarda bazofilik ve mast hücreli lösemiler birbirlerinden ayırt edilebilirler. Aralarında tedavi ve prognoz bakımından ise belirgin fark gösteren kanıt bulunmamaktadır.

## 2.9. Hastalığın Yönetimi ve Tedavi

AML hastalığının tedavisi, 'indüksiyon fazı' adı verilen tedavi konsepti ile başlamaktadır. İndüksiyon tedavisi, çoklu kemoterapötik ajanların birlikte uygulanması veya planlanan sekanslarda verilmesi şeklinde olmaktadır. Remisyon sağlandıktan sonra ise korunumuna yönelik idame tedavi seçenekleri gündeme gelmektedir. Remisyon ise genel hatlarıyla; kemik iliği ve periferik kandaki blastların ortadan kalkması, kemik iliğinin beklenen fonksiyonuna kavuşarak periferik kanda hemoglobin, beyaz küre ve platelet seviyelerinin normal veya normale yakın hale gelmesi olarak tanımlanabilir. İndüksiyon tedavisi sonrası hangi tedavi seçeneklerinin (küratif veya non-küratif) kullanılacağı ise hastanın risk faktörleri, beklenen yaşam süresi, performans durumu gibi özelliklerinin değerlendirilmesi ile belirlenir. Relaps durumunda ise alternatif indüksiyon rejimleri, kök hücre transplantasyonu veya yeni klinik çalışmalara dahil edilme gibi seçenekler gündeme gelmektedir.

Hastaya ve yakınlarına eldeki objektif veriler ışığında hastalığın doğası, tedavilerin olası etkinlik ve yan etki durumu, beklenen prognoz hakkında bilgilendirme yapılmalıdır. Sosyoekonomik düzey ve tedavi merkezine uzaklık hastalığın seyrini belirgin olarak etkilememekle birlikte, hastaların performans durumu ve günlük yaşam aktivite skorları hastalığın sonuçları üzerinde etkilidir [71]. Tedavi öncesinde hastaların periferik kan hücre sayımı, kemik iliği veya periferik kandan immünofenotiplendirme çalışmaları yapılmalıdır. Mümkün olduğu sürece kemik iliği örneklerinde FLT3, NPM1, CEBP $\alpha$ , KIT gibi sitogenetik ve moleküler genetik analizler yapılmalıdır. Erken dönemde HLA tiplendirmesinin yapılması allojenik kök hücre nakli adaylarında zaman kazandırmasının yanında, alloimmünize hastalarda uygun platelet donörlerinin tespitine de imkan tanır. Antrasiklin kemoterapisi planlanan veya ilgili semptomu olan hastalarda da tedavi öncesi mutlaka kardiyak evaluasyon ve ejeksiyon fraksiyonu ölçümü yapılmalıdır. Nörolojik semptomu olanlarda kraniyal BT/MRG ve lomber ponksiyon ile beyin omurilik sıvısı incelemesi -bir kontrendikasyon olmadığı sürece- yapılmalıdır.

## 2.10. Remisyon İndüksiyon Kemoterapisi

Remisyon indüklemek için kullanılan sitotoksik kemoterapiler iki temel esasa dayanır; sağlıklı poliklonal popülasyonla yarışa giren monoklonal malign hücreler

kemik iliğini doldurmaktadır ve sağlıklı hücrelerin poliklonal hematopoezi tekrar sağlayabilmesi için monoklonal blastların deplete edilmesi gerekmektedir [72]. Bu iki temel esasa karşın AML heterojen özellikler gösterebilen bir hastalıktır ve prognozu değişkenlik gösteren farklı alt tiplere ayrılmaktadır. Gelecekte, her bir alt tipin patobiyolojisi aydınlatıldıkça ve tedavi hedefleri üzerine çalışıldıkça özelleşmiş tedavilerin gündeme gelmesi beklenmektedir. İndüksiyon kemoterapisinin nihaî amacı tam remisyon (complete remission, CR) elde etmektir. Tam remisyon temel olarak kanda 1000 adet/ $\mu$ L üzerinde mutlak nötrofil sayısının, 100000 adet/ $\mu$ L üzerinde trombosit sayısının elde edilmesi, kan transfüzyonu ihtiyacının olmaması ve kemik iliğinde %5'ten düşük blast oranının görülmesi olarak açıklanabilir. ELN Uluslararası Çalışma Grubu (International Working Group) tarafından tanımlanan remisyon kriterleri **Tablo 2.6.**'da detaylı gösterilmiştir. Tanı anında, hastaların remisyona girip girmeyeceklerini ve elde edilecek remisyonun ne kadar süreceğini öngörmek şimdilik mümkün olmamaktadır. Gelecek dönemde gen ekspresyon profillerinin geliştirilmesi ve yaygın kullanım kazanmasıyla birlikte hastaların prognostik kategorilere ayrılması ve standart tedavilere yanıt alınamayan durumlarda hangi yolların izlenmesi gerektiği ortaya konabilecektir.

İndüksiyon tedavisinde sitotoksik kemoterapi kombinasyonları kullanılır. Sitarabin (Sitozin Arabinozid, ARA-C) ve antrasiklin/antrakınon grubundan bir kemoterapötik ajanın kombine kullanımı, günümüzde APL dışındaki AML tiplerinin standart tedavisini oluşturmaktadır. Çeşitli çalışmalarla, tedavi edilen hasta popülasyonunun özellikleri değişmekle birlikte remisyon oranları %50 ilâ %90 aralığında bildirilmiştir. Bu bilgiler ışığında remisyon şansının en büyük iki belirleyicisinin hasta yaşı ve AML'ye neden olan birincil bir hematolojik hastalık veya kemoterapi kullanma öyküsü olup olmamasıdır. Antrasiklin ve sitarabin kombinasyonu, 40 yılı aşkın bir süredir AML'nin bel kemiği tedavisi olarak kullanılmaktadır [4].

Sitarabin, yüksek dozlarda kullanıldığında konvansiyonel dozlara göre remisyon avantajı sağlamamakta ve yan etkileri özellikle yaşlı hastalarda artmaktadır. Lökopeni, trombositopeni, gastrointestinal yan etkiler ve oküler toksisite belirgin hale gelmektedir. Bazı çalışmalar, 50 yaşın altındaki hastalarda yüksek doz sitarabin kullanılmasının kemik iliğindeki blastların klerensini ve hastalıksız sağkalımı

arttırdığını ileri sürmektedir [73]. Genç hastalarda yapılan bir çalışmada; idarubisin ile birlikte fludarabin, yüksek doz sitarabin ve G-CSF (FLAG rejimi) kullanılması, etoposid ile birlikte veya etoposid olmadan standart idarubisin ve sitarabin içeren rejimlere kıyasla daha yüksek remisyon başarısı ve daha düşük relaps oranı gösterilmiştir [74].

FLT3-ITD ve FLT3-TKD nokta mutasyonu olan AML hastalarının tedavisinde FDA onaylı, çok hedefli bir kinaz inhibitörü olan midostaurin kullanılabilir. Standart tedaviye 8 ilâ 21. günler arasında eklendiğinde plaseboya karşı sağkalım açısından üstünlük sağlamıştır [75].

**Tablo 2.6-** Uluslararası Çalışma Grubu (International Working Group) tarafından tanımlanan kriterler

| Kategori   | Tanım   |
|--|---|
| <b>Yanıt Durumu</b>  |   |
| Ölçülebilir rezidüel hastalık (MRD) olmadan CR (CR <sub>MRD</sub> -) | Tedavi öncesi ölçülmüşse, genetik belirteçlerin RT-qPCR veya MFC ölçümlerinde negatifleştiği tam remisyon   |
| Komplet yanıt ( CR)  | Kemik iliğinde <%5 blast, dolaşımda blast yok ve auer rod içeren hücre yok. Ekstramedüller tutulum yok. ANC > 1000/microL, platelet sayısı >100000/microL, eritrosit transfüzyon ihtiyacı yok |
| İnkomplet hematolojik yanıt CR(CR <sub>i</sub> )                     | Yukarıdaki değerlerin altında nötropeni veya trombositopeninin sebat ettiği, diğer kriterlerin sağlandığı CR durumu   |
| Morfolojik lösemisiz durum (MLFS)                                    | Hematolojik yanıtla bakılmaksızın kemik iliğinde <%5 blast oranının, auer rodların ve ekstramedüller tutulumun olmadığı durum   |
| Parsiyel remisyon (PR)   | Periferik kanda tam yanıt kriterlerinin sağlanması, kemik iliğinde tedavi öncesi blast oranında en az %50'lik azalmayla birlikte blast oranının %5-25 aralığına inmesi                        |
| <b>İndüksiyon Tedavi Başarısızlığı</b>                               |   |
| Refrakter Hastalık   | 2 indüksiyon kemoterapi siklusundan sonra CR veya CR <sub>i</sub> sağlanamaması (aplastik dönemde ölen hastalar hariç)  |

|   |   |
|---|---|
| Aplastik Dönemde Ölüm   | Kemoterapi rejimi tamamlandıktan $\geq 7$ gün içinde, sitopenik dönemde ve ölümden önceki 7 gün içinde alınan kemik iliği örneğinde persistan bulguların olmadığı ölümler                 |
| Belirlenemeyen Nedenle Ölüm   | Kemoterapi siklusu tamamlanamadan veya tamamlandıktan 7 gün önce ölüm veya tedavi bittikten $\geq 7$ gün sonra, periferik kanda blast yok fakat kemik iliği örnekleme yapılamadan ölümler |
| <b>Relaps</b>   |   |
| Hematolojik Relaps<br>(CR, CR <sub>i</sub> veya CR <sub>MRD</sub> 'den sonra) | Kemik iliğinde $>5\%$ blast görülmesi, periferik kanda blastsaptanması veya ekstramedüller hastalık gelişmesi   |
| Moleküler Relaps  | Tedavi öncesi çalışılmışsa, pozitif belirteçlerin RT-qPCR veya MFC ile tekrar ortaya çıkması  |

CR: Tam yanıt; MRD: Ölçülebilir rezidüel hastalık; ANC: Mutlak Nötrofil Sayısı; MLFS: Morfolojik lösemisiz durum; RT-qPCR: Gerçek zamanlı kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu; MFC: Multiparametrik akım sitometrisi

## 2.11. Re-İndüksiyon Tedavisi

İlk indüksiyon rejimi sonrasında remisyon sağlanamamış hastalarda, genellikle 2. kez aynı indüksiyon rejimi uygulanmaktadır. İndüksiyonun etkinliği, genellikle tedavi bitiminden 10-15 gün sonra alınan kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi ile değerlendirilmektedir. Kontrol incelemede rezidüel blast saptanmayan, hiposellülerite gözlenen hastalarda kan tablosunun düzelmesi beklenmektedir. Hiposellüler izlenen fakat az sayıda rezidüel blast saptanan hastalarda ise 2. tedavi için kanda hücre sayılarının artması veya tekrar kemik iliği değerlendirmesi beklenmelidir. Anlamli oranda blastik popülasyonun devam ettiği hastalarda ise yüksek doz sitarabin içeren ikinci indüksiyon rejimi değerlendirilebilir. İlk indüksiyon rejiminden sonra remisyon sağlanmayan hastalarda, ikinci rejimden sonra remisyon sağlansa dahi hastalık prognozu daha kötü seyretmektedir. İlkinde remisyon sağlanamayan hastalar, yaklaşık %40 oranında ikinci indüksiyona yanıt vermektedir [76]. 5 yıllık sağkalım ise yaklaşık %10 dolaylarındadır.

## 2.12. Remisyon Sonrası Tedavi

Remisyon sonrası tedavide esas amaç, remisyon fazını ve sağkalımı uzatmaktır. Konsolidasyon rejimlerinin derin sitopenilere yol açmadan, indüksiyon rejimleri gibi monoklonal malign hücreleri deplete etmesi beklenir. Bu aralığı sağlayan çeşitli yoğunlukta rejimler mevcuttur. Rejimin yoğunluğu arttıkça, özellikle yaşlı hastalarda tolerans sorunları ortaya çıkmaya başlar. İlk remisyon elde edildikten sonra AML hastalarının hangi durumlarda yalnız konsolidasyon tedavisi ile, otolog kök hücre transplantasyonu veya allojenik transplantasyon ile tedavi edileceği konusunda net bir konsensüs bulunmamaktadır. Çeşitli çalışmalarda, bu üç tedavi rejimine ilişkin erken mortalite sonuçları benzer bulunmuştur. Özellikle orta – yüksek risk grubundaki hastalarda allojenik naklin daha iyi sonuçlandığı gösterilmiştir. Son yıllarda transplantasyon ilişkili mortalite sıklığının azalması ve akraba dışı nakillerde de uyumlu donörlerle benzer sonuçların alınmaya başlaması ile, hemen hemen her hastada allojenik kök hücre transplantasyonu önerilmektedir. FLT3 mutasyonu olmaksızın NPM1 mutasyonu saptanan iyi prognozlu hastalar hakkında transplantasyonsuz istisnâ yaklaşımlardan söz edilebilir [77]. Bir meta-analiz çalışmasında allojenik naklin; diğer tedavi seçeneklerine göre orta ve yüksek risk hastalarda relapsız ve tüm nedenlere bağlı sağkalımı arttırdığı, iyi prognozlu hasta grubunda ise üstün olmadığı görülmüştür [78]

## 2.13. Tedavi İlişkili AML ve Tedavisi

Tedavi ilişkili miyeloid lösemi sitotoksik tedaviyi takiben geç bir komplikasyon olarak ortaya çıkan iyi bilinen bir klinik sendromdur. ‘Nedensel bir ilişki ima edilse de, mekanizma tam olarak kanıtlanamamıştır. Bu neoplazmaların, önceki tedavi tarafından indüklenen mutasyon olaylarının doğrudan sonucu olduğu düşünülmektedir. FAB sınıflamasında kategorize edilemese de WHO sınıflaması ayrı bir grup olarak ele alır. Tedavi ilişkili lösemnin özellikleri ve birincil tanıdan sonra gelişiminin zamanlaması, spesifik ajanlara maruz kalmanın yanı sıra önceki sitotoksik tedavinin kümülatif dozuna ve doz yoğunluğuna bağlıdır.

Geçmiş tedavilerin lösemi gelişimine etkisi, kullanılan tedavi ajanına göre değişiklik göstermektedir. Bu sebeple, lösemi riski düşük ajanların geliştirilmesi ve kullanılması önemli hedeflerdendir [79]. Topoizomeraz II inhibitörlerinin kullanımı

(etoposid, mitoksantron, amsakrin gibi), kromozom 11q32 üzerinde MLL gen rearanjmanı gibi pek çok mekanizma ile AML'ye neden olabilir. Topoizomeraz II kullanımından sonra AML gelişimi için gereken süre ortalama olarak 2 yıldır. Daha yüksek kümülatif dozlarla birlikte AML risk artışı tanımlanmamıştır. Düşük doz IV veya oral etoposid kullanımının bile AML'ye yol açabildiği gösterilmiştir.

Alkileyici ajanlar, temelde displazi gelişiminin sıklıkla eşlik ettiği AML'ye neden olabilirler. Tedavi sonrası AML gelişme süresi ortalama 6 yıldır. Kromozom 5 ve 7'nin parsiyel ve tam delesyonu sık rastlanan kromozomal anomalilerdir. Kümülatif dozlarla birlikte risk de artmaktadır.[80].

Romatoid artrit için kullanılan haftalık düşük doz metotreksat tedavisinin [81], etanersept [82], temozolomid [83] ve büyüme hormonu tedavilerinin [84] de AML'ye yol açabileceği bildirilmiştir. Bunun dışında meme kanseri, lenfoma gibi hastalıkların kemoterapi ile tedavisi sonrası, siklofosfamid kullanımı gerektiren otoimmün hastalıkların tedavisi sonrası bildirilen AML vakaları mevcuttur.

Tedavi ilişkili lösemilerin tedavisi, de novo lösemilerin tedavisine benzerdir. Tedaviye yanıt ve uzun dönem prognozu daha kötü olduğundan, klasik tedaviler dışındaki klinik araştırma kapsamındaki tedaviler de göz önünde bulundurulabilir. CPX-351 isimli, sitarabinin 29 daunorubisine göre 5:1 molar oranını içeren ajan tedavide etkin bulunmakla birlikte henüz yaygın kullanıma sunulmamıştır [85]. Bazı hastalarda, erken allojenik kök hücre transplantasyonu ile olumlu sonuçlar alınabilir.

## **2.14. Hastalığın Seyri ve Prognoz**

### **2.14.1. Remisyon oranları**

Remisyon başarısı son dekatlarda belirgin olarak artmakla birlikte, 5-yıllık sağkalım ve kür başarısını en çok belirleyen etmen halen AML'nin tanı yaşıdır [86]. Başlangıç tedavisinden sonra remisyon oranları genç erişkinlerde %70, orta yaş hastalarda %60 ve yaşlılarda %40 dolaylarındadır. Yaş gruplarının yanında, sitogenetik anomalilerin tipleri ve lösemik hücrelerin çoklu ilaç direnç geni profili belirleyicidir fakat bu faktörlerin de hastalığın ortaya çıktığı yaşla korelasyonu bulunmaktadır. Benzer yaş gruplarında hastalığın birincil olarak ortaya çıkmasına göre, altta yatan başka bir klonal hastalık veya kemoterapi kullanım öyküsü sonrasında

gelişmesi daha kötü seyretmektedir. Hastanın komorbid durumları da tedavi toleransını ve dolayısıyla hastalık yönetimini güçleştiren faktörlerdendir. İndüksiyon kemoterapisi esnasında erken dönem ölümler meydana gelebilir. Tedavi ilişkili ölümlerin en önemli belirleyicileri hastanın yaşı ve performans durumudur. Özetle hastanın tanı yaşı arttıkça doğrudan ve dolaylı olarak AML prognozunu kötüleştiren en önemli faktör haline gelmektedir.

#### **2.14.2. Uzun dönem sağkalım**

Yaklaşık 60 yıl kadar önce ortalama sağkalım 6 hafta [87], 1 yıllık sağkalım %3 dolaylarında ve 1 yılın ötesinde %1 dolaylarında idi. 2004 ile 2010 arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından yapılan epidemiyolojik çalışmaya göre; 5 yıllık sağkalım 45 yaşından genç hastalarda %56, 45-54 yaş arasında %39, 55-64 yaş arasında %27, 65-74 yaş arasında %11 ve 75 yaştan sonra %1,8 olarak bulunmuştur [7]. Ortalama sağkalım ise yaklaşık 12 aydır. On bine yakın hasta ile İsveç'te yapılan bir çalışmada da çok benzer sonuçlar alınmıştır [88]. En iyi sonuçların, remisyon elde edildikten hemen sonra allojenik kök hücre transplantasyonu yapılan genç hastalarda olduğu görülmektedir. Diğer alt tiplere karşın, APL'nin insidansı ve ATRA'nın kullanıma girmesi ile beklenen sağkalım artmaktadır. Uzun dönemde sağkalan erişkin hastalarda, 8 yıla varan sürelerden sonra relaps ortaya çıkabilmektedir [89]. Bu sürenin çocuk hastalarda 16 yıla kadar uzadığı bildirilmiştir. Uzun dönemde yaşayan hastaların çok büyük bir kısmı işlerine ve günlük yaşam aktivitelerine dönebilmekte, yaşam kalitesi değerlendirmeleri normal bulunmaktadır [90].

### **3. BİREYLER VE YÖNTEM**

#### **3.1. Bireyler**

Ocak 1999 ile Şubat 2022 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastaneleri'ne başvurarak Hematoloji Bilim Dalı tarafından "AML" tanısı ile izlenen hastalar, hastane otomasyon sisteminin elektronik kayıt sistemi üzerinden belirlenmiş ve çalışmaya uygunlukları açısından değerlendirilmiştir. Dahil edilme kriterleri olarak 18 yaşının üzerinde (erişkin) olmak, AML tanısı almış olmak ve indüksiyon tedavisinin kurumumuzda başlanmış olması seçilmiştir. Çalışmanın dizaynı gereği



değerlendirilmesi gereken bulguların (kan sayımı takipleri, tedavi başlangıcı öncesinde ve indüksiyon kemoterapisi sonrasında kemik iliği bulguları, AML alt tipi, tedavi sonrası kan sayımı takibi) ve tedavi için kullanılan ilaç rejimlerinin tıbbî kayıtlardan belirlenememesi, planlanan tedaviyi herhangi bir problem nedeniyle alamayan, indüksiyon kemoterapisini kurumumuzda alamamış olmak dışlama kriterleri olarak belirlenerek bu hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Dahil edilme ve dışlama kriterlerine göre seçilen 485 hastanın verileri bu çalışmada değerlendirilmiştir.

### **3.2. Çalışma Protokolü**

#### **3.2.1. Çalışmanın türü ve verilerin toplanması**

Bu araştırma; gözlemsel, retrospektif bir kohort çalışmasıdır. Hastaların demografik özellikleri, tanı aldıkları andaki semptomları, fizik muayene özellikleri, tam kan sayımları, biyokimya değerleri, kemik iliğindeki bulgular ve perifer kandaki blast yüzdeleri, komorbiditeleri, ECOG performans skorları, tanı anındaki sitogenetik analiz sonuçları, moleküler genetik belirteç sonuçları, AML tedavisi için kullandıkları ilaçlar, tedavi sonrası kemik iliği aspirasyon ve biyopsi sonuçları, tanı tarihi, tanı yaşı, kurumumuzdaki izlem süresi, kurumumuzda eksitus oldu ise eksitus tarihi, izlemde başarısızlık olup olmadığı, ilk başarısızlık tarihi ve nedeni (indüksiyon mortalitesi, indüksiyon refrakterliği, konsolidasyonda mortalite, relaps, nakil ilişkili mortalite), hastaların en son kontrol tarihi hastane elektronik kayıt sisteminden ve hasta dosyalarından geriye dönük olarak toplanmıştır.

#### **3.2.2. Verilerin değerlendirilmesi**

Toplanan veriler sonucunda hastaların tanımlayıcı özelliklerinin yanı sıra; tanı anındaki kemik iliği ve periferik kan blast oranları, sitogenetik ve moleküler belirteç sonuçlarına göre ELN risk sınıflamasındaki grupları, AML alt tipleri, kullanılan tedavi rejimi (intensif olan ve intensif olmayan), indüksiyon kemoterapisi alan hastalarda tedavi sonrasındaki yanıt değerlendirmeleri değerlendirilmiştir. Remisyon, reindüksiyonda remisyon, refrakter ve indüksiyon mortalitesi olarak gruplandırılmıştır. Tam remisyon hedeflenen hastalara uygulanan “intensif” indüksiyon kemoterapisi rejimleri idarubisin + sitarabin, mitoksantron + sitarabin, daunorubisin + sitarabin, etoposid + mitoksantron + yüksek doz sitarabin, yüksek doz

sitarabin + mitoksantron, idarubisin + all-trans retinoik asit, venetoklaks, yüksek doz sitarabin içeren tüm rejimler olarak tanımlanmıştır. CR hedeflenmeyen hastalarda “non-intensif” rejimler ise hikroksikarbamid, azasitidin ve subkütan uygulanan sitozin-arabinozid olarak tanımlanmıştır. İzlemdeki başarısızlık saptanan hastaların ilk başarısızlıkları; indüksiyon mortalitesi, indüksiyon refrakterliği, konsolidasyonda mortalite, relaps, nakil ilişkili mortalite olarak kategorize edilmiştir. Hastaların izlem süreleri tanı tarihinden en son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak kabul edilmiştir. Sağ kalım süresi tanı tarihinden ölüm veya hastanın son görüldüğü (sansürlenme) tarihine kadar, hastalısız sağkalım süresi ise tam remisyon tarihinden remisyonda ölüm, relaps veya son görüldüğü (sansürlenme) tarihine kadar geçen süreler olarak hesaplanmıştır. Sağ kalım süreleri değerlendirilirken kurumumuzun izlemindeki (ve dolayısıyla kayıt altında olan) mortalite verileri kullanılmıştır. Tanı tarihi, remisyon tarihi, ilk başarısızlık tarihi bilinen remisyona girmiş hastalar için hastalısız sağkalım değerlendirilmesi yapılmıştır. Sitogenetik ve moleküler belirteç sonuçlarıyla risk sınıflamaları yapıldıktan sonra de novo AML olanlar; APL, t(8,21) AML, inv(16) AML, orta riskli de novo AML, kötü riskli de novo AML ve bu gruplara dahil olmayan de novo hastaları için de “diğer de novo AML” olarak gruplama yapılmıştır. Tedavi ilişkili AML ve sekonder AML de ayrı gruplar olarak değerlendirilmiştir. Toplamda sekiz alt grup olarak ayrı değerlendirmeler yapılmıştır. Gruplara göre başarısızlık tipleri, remisyon durumu, indüksiyon mortalitesi, dirençli hastalık ve sağ kalım değerlendirmeleri yapılmıştır. AML alt gruplarına göre ilk tedavi başarısızlığı tipi analizi, remisyon sağlama hedefiyle (intensif) tedavi verilen hastalarda yapıldı. Her grup için tanı yaşı, cinsiyet, nakil olma durumu gibi temel demografik ve klinik özellikler de incelenmiştir.

### 3.3. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analiz testleri için, “Statistical Packages for the Social Sciences v25” (SPSS, IBM Inc. Chicago, IL) yazılımı kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov / Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler; normal dağılan değişkenler için “ortalama (mean)” ve “standart sapma (standard deviation, SD)” veya normal dağılıma uymayan değişkenler için tercih sebebi olarak “ortanca (median)” ve “minimum-maksimum” ile “çeyrekler

açıklığı (Interquartile Range, IQR)”, nominal ve ordinal değişkenler için ise “frekans tabloları” kullanılarak verilmiştir. Normallik değerlendirmeleri sonrası bağımsız iki grubun kıyaslanması için “Mann Whintey U” testi ya da “Student T” testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerde 2’den fazla alt grup olması durumunda, sürekli değişkenlerle karşılaştırılması normallik varsayımını karşılıyorsa “One way ANOVA”, karşılamıyorsa “Kruskal-Wallis” testleri ile yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi “ $p < 0.05$ ” olarak kabul edilmiştir. Sağ kalım analizi Kaplan-Meier testi ile yapıldı. Sağkalım süreleri ortanca $\pm$ standart hata (%95 güven aralığı) şeklinde ifade edildi. Grup sağ kalımları log rank testi ile kıyaslandı.

### 3.4. Araştırmanın Etik Yönü

Tüm hastalardan hastaneye yatışları öncesinde kurum politikası gereği, tıbbi kayıtlarının klinik araştırmalarda kullanılabileceği yönünde aydınlatılmış onam alınmaktadır. Araştırmanın etik açıdan uygunluğu için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan onay alındı. Araştırmaya ait etik kurul onayı GO 22/429 etik kurul numarası ile 19.04.2022 tarihinde verildi. (Bkz. Ek-1)

### 3.5. Araştırma Bütçesi

Araştırma bütçesi için herhangi bir kişi veya kurumdan ek destek alınmamıştır. Çalışma için gereken teknik olanaklar bizzat araştırmacılarca karşılandı.

## 4. BULGULAR

Ocak 1999 ile Şubat 2022 yılları arasında merkezimizde AML tanısıyla takip edilen 655 hastanın bilgilerine ulaşıldı. Dışlama kriterleri ile değerlendirilip uygun olmayan hastalar dışlandıktan sonra 485 hasta bulunmaktaydı. Çalışmaya alınan 485 hastanın 277 tanesi (57,1%) erkek, 208 tanesi (42,9%) kadındır (**Tablo 4.1**). Hastaların ortanca yaşı 53,2 yıl olarak bulundu. Hastaların temel demografik ve klinik karakteristikleri **Tablo 4.1**’de özetlenmiştir.

AML hastalarının alt tiplere göre dağılımları incelendiğinde; de novo AML tanısı alan 369 kişi (76,1%), sekonder AML tanısı alan 87 kişi (17,9%), tedavi ilişkili AML tanısı alan 29 kişi (6%) olduğu görüldü. 405 hastaya (83,5%) intensif tedavi verildiği bulundu.

ELN risk sınıflamasına uygun olabilecek sitogenetik sonuç ve moleküler belirteçlere sahip olan 237 hasta mevcuttu. İyi risk grubunda 97 kişi (40,9%), orta risk grubunda 92 kişi (38,8%) ve kötü risk grubunda 48 kişi (20,3%) olduğu görüldü.

**Tablo 4.1-** Hastaların temel demografik ve klinik karakteristikleri

|  |   |
|--|---|
| <b>Toplam hasta(n=485)</b>                                 |   |
| <b>Tam Yaşı (yıl)</b> , ortalama ve ortanca (IQR/min-maks) | 51,76±17,139<br>53,2 (38,7-66/ 18-86,9) |
| <b>Cinsiyet, n (%)</b>                                     |   |
| Erkek  | 277 (57,1%)                             |
| Kadın  | 208 (42,9%)                             |
| <b>ECOG, n (%)</b>   |   |
| ECOG 0   | 187 (38,6%)                             |
| ECOG 1   | 149 (30,7%)                             |
| ECOG 2   | 111 (22,9%)                             |
| ECOG 3   | 33 (6,8%)                               |
| ECOG 4   | 5 (1%)                                  |
| <b>AML tipi, n (%)</b>                                     |   |
| De novo (n=369)  |   |
| APL  | 32 (6,6%)                               |
| t (8,21)   | 21 (4,3%)                               |
| inv (16)   | 20 (4,1%)                               |
| Orta risk de novo  | 70 (14,4%)                              |
| Kötü risk de novo  | 33 (6,8%)                               |
| Diğer de novo  | 193 (39,8%)                             |
| Toplam   | 369 (76,1%)                             |
| Sekonder (n=87)  |   |
| MDS ikincil  | 71 (14,6%)                              |
| MPH ikincil  | 6 (1,2%)                                |
| MDS/MPH ikincil  | 10 (2,1%)                               |
| Toplam   | 87 (17,9%)                              |
| Tedavi ilişkili (n=29)                                     |   |
|  | 29 (6%)                                 |
| <b>ELN Prognostik Risk Sınıflaması (n=237), n (%)</b>      |   |
| İyi grup   | 97 (40,9%)                              |
| Orta grup  | 92 (38,8%)                              |
| Kötü grup  | 48 (20,3%)                              |
| <b>Tedavi tipi, n (%)</b>                                  |   |
| İntensif   | 405 (83,5%)                             |
| Non-intensif   | 55 (11,3%)                              |
| Protokol belli değil                                       | 25 (5,2%)                               |

n: Hasta sayısı; %: Yüzde; IQR: Çeyrekler açıklığı, MDS: Myelodisplastik Sendrom, MPH: Myeloproliferatif Hastalık

Kurumumuz izleminde yaşayan hastaların ortanca izlem süresi 27 ay olarak görüldü (**Tablo 4.2**). Hastaların %51,1 i izleminde eksitus olduğu, 321 kişinin (66,2%) tedavisinde başarısızlık yaşandığı saptandı. Hastaların yaşadıkları ilk başarısızlık tipleri değerlendirildiğinde; indüksiyon mortalitesi 90 kişi (18,6%), indüksiyon refrakterliği 103 kişi (21,2%), konsolidasyonda mortalite 13 kişi (2,7%), relaps 102 kişi (21%) ve geri kalan 13 kişinin (2,7%) nakil ilişkili mortalite ya da tedavi almadan eksitus olduğu görüldü (**Tablo 4.2**).

İntensif tedavi alan hastaların indüksiyon yanıtları değerlendirildiğinde 405 hastadan 244' ünde (60,2%) ilk indüksiyonla remisyon sağlandığı, 42 kişinin (10,4%) tekrarlayan indüksiyon tedavileriyle remisyonla girdiği, geriye kalan 119 hastanın refrakterlik ya da indüksiyon mortalitesi sebebiyle remisyonla girmediği saptandı (**Tablo 4.2**). İntensif tedavi alan hastaların yaşadıkları ilk başarısızlık tipleri değerlendirildiğinde; 70 kişide (26,7%) indüksiyon mortalitesi, 91 kişide (34,7%) indüksiyon refrakterliği, 11 kişide (4,2%) konsolidasyon mortalitesi, 87 kişide (33,2%) ve 3 kişide (1,1%) nakil ilişkili mortalite ilk başarısızlık tipi olarak saptanmıştır.

**Tablo 4.2-** Ortanca izlem süresi, başarısızlık ve indüksiyon yanıtları değerlendirilmesi

|   |                      |
|---|----------------------|
| Toplam hasta(n=485)   |                      |
| <b>Yaşayanlarda izlem süresi (ay) ortanca (IQR/min-maks)</b>      | 27 (6,1-27/ 0,1-225) |
| <b>İzleminde eksitus, n (%)</b>                                   |                      |
| Exitus olan   | 248 (51,1%)          |
| Eksitus olmayan   | 237 (48,9%)          |
| <b>Başarısızlık durumu, n (%)</b>                                 |                      |
| Var   | 321 (66,2%)          |
| Yok   | 164 (33,8%)          |
| <b>İlk başarısızlık tipi, n (%)</b>                               |                      |
| İndüksiyonda mortalite  | 90 (18,6%)           |
| İndüksiyon refrakterliği  | 103 (21,2%)          |
| Konsolidasyonda mortalite   | 13 (2,7%)            |
| Relaps  | 102 (21%)            |
| Nakil ile ilişkili mortalite                                      | 3 (0,6%)             |
| Tedavi alamadan exitus  | 10 (2,1%)            |
| <b>İntensif tedavi alanlarda indüksiyon sonucu (n=405), n (%)</b> |                      |
| Remisyon  | 244 (60,2%)          |
| Reindüksiyon ile remisyon   | 42 (10,4%)           |
| Refrakter   | 49 (12,1%)           |
| İndüksiyon mortalitesi  | 70 (17,3%)           |

---

**İntensif tedavi alanlarda ilk başarısızlık tipi**  
**(n=405), n (%)**

|                              |            |
|------------------------------|------------|
| İndüksiyonda mortalite       | 70 (26,7%) |
| İndüksiyon refrakterliği     | 91 (34,7%) |
| Konsolidasyonda mortalite    | 11 (4,2%)  |
| Relaps                       | 87 (33,2%) |
| Nakil ile ilişkili mortalite | 3 (1,1%)   |

---

n: Hasta sayısı; %: Yüzde; IQR: Çeyrekler açıklığı

De novo grubunda olan hastaların sitogenetik ve moleküler belirteç sonuçları değerlendirilerek ve ELN risk sınıflamasından da yararlanılarak alt gruplara ayrıldı. Literatürde prognozları belirgin daha iyi olan APL ve CBF (Core Binding Factor) - t(8,21), inv(16)- grupları yanında orta ve kötü risk grupları da belirlendi. APL grubuna sitogenetik ve patolojik sonuçla kesin tanı almış gruplar dahil edildi. APL, CBF, orta risk ve kötü risk gruplarının dışında kalan ya da sitogenetik sonucuna ulaşılammış grup “Diğer De Novo” olarak belirlendi. De novo grupları dışındaki hastalar “Tedavi İlişkili” ve “Sekonder” AML olarak ayrı gruplarda incelendi. İntensif tedavi alan; “APL” grubunda 31 hasta, “t(8,21)” grubunda 19 hasta, “inv(16)” grubunda 19 hasta, “Orta Risk De Novo” grubunda 64 hasta, “Kötü Risk De Novo” grubunda 29 hasta, “Diğer De Novo” grubunda 166 hasta, “Tedavi İlişkili” grubunda 22 hasta ve “Sekonder” grubunda 55 hasta olduğu görüldü (**Tablo 4.3**).

İntensif tedavi almış AML hastalarının tanı yaşlarını gruplara göre incelediğimizde tedavi ilişkili (57,11±15,35) ve sekonder (62,5±10,36) AML grubunun diğer gruplara göre ortalama tanı yaşının daha yüksek olduğu görüldü. Tanı yaşlarını daha anlaşılır bir şekilde değerlendirilmek için 60 yaş altı ve 60 yaş üstü olarak grupladığımızda, alt gruplar arasında anlamlı bir fark çıkmaktadır (p<0,001). Sekonder (63,6%) ve tedavi ilişkili (54,5%) grupta 60 yaş üstü tanı alanların sayısı, 60 yaş altı tanı alanlardan daha fazla bulundu. Özellikle APL (93,5%) ve inv(16) (94,7%) grubunda yüksek oranda 60 yaş altı tanı yaşı mevcuttur (**Tablo 4.3**).

Alt gruplara göre cinsiyet dağılımı incelediğinde **Tablo 4.3**'te belirtildiği üzere, inv(16) grubunda %73,7 oranında erkek hasta olduğu görülmektedir. Kadın oranının en yüksek olduğu grup %54,7 ile orta risk de novo grubu olarak görüldü. İntensif tedavi alan 405 hasta incelendiğinde; 238 erkek (58,8%), 167 kadın olduğu

fakat ki kare testi ile incelendiğinde gruplar arası farklılıkların anlamlı olmadığı sonucuna ulaşıldı (p=0,135).

**Tablo 4.3-** İntensif tedavi alan AML hastaların alt gruplarına göre; tanı yaşı, cinsiyet, ilk indüksiyon ile remisyon, dirençli hastalık, indüksiyon mortalitesi, başarısızlık durumu ve nakil yapılma durumlarının değerlendirilmesi

|  | APL<br>n=31   | t<br>(8,21)<br>n=19                                   | inv<br>(16)<br>n=19                                  | Orta<br>risk<br>de<br>novo<br>n=64                    | Kötü<br>risk<br>de<br>novo<br>n=29                    | Diğer<br>de<br>novo<br>n=166                         | Teda-<br>vi<br>ilişkili<br>n=22                       | Sekon-<br>-der<br>n=55                              | p                 | X <sup>2</sup>   |
|--|---|---|--|---|---|--|---|---|-------------------|------------------|
| <b>Tanı Yaşı, ortalama± SD ve ortanca (IQR)</b>          | 40.38<br>±<br>11.86<br>41,86<br>(33.17<br>-<br>49.36) | 48.64<br>±<br>17.03<br>47.08<br>(37.21<br>-<br>61.27) | 42.72<br>±<br>9.35<br>43,27<br>(37.88<br>-<br>49.79) | 46,46<br>±<br>16.92<br>48.44<br>(31.85<br>-<br>58.72) | 46.18<br>±<br>15.61<br>48.63<br>(32.82<br>-<br>62.72) | 49.37<br>±<br>16.19<br>49.2<br>(37.60<br>-<br>60.79) | 57.11<br>±<br>15.35<br>60.21<br>(50.37<br>-<br>67.86) | 62.5<br>±<br>10.36<br>63.78<br>(55.9<br>-<br>70.18) | -                 | -                |
| <b>Cinsiyet (erkek/kadın), n (%)</b>                     | 16<br>(51.6)<br>/<br>15<br>(48.4)                     | 11<br>(57.9)<br>/<br>8<br>(42.1)                      | 14<br>(73.7)<br>/<br>5<br>(26.3)                     | 29<br>(45.3)<br>/<br>35<br>(54.7)                     | 19<br>(65.5)<br>/<br>10<br>(34.5)                     | 103<br>(62)<br>/<br>63<br>(38)                       | 10<br>(45.5)<br>/<br>12<br>(54.5)                     | 36<br>(65,5)<br>/<br>19<br>(34.5)                   | 0.135             | 11.0             |
| <b>Tanı Yaşı Grubu (60 yaş altı/ 60 yaş üstü), n (%)</b> | 29<br>(93.5)<br>/<br>2<br>(6.5)                       | 14<br>(73.7)<br>/<br>5<br>(26.3)                      | 18<br>(94.7)<br>/<br>1<br>(5.3)                      | 50<br>(78.1)<br>/<br>14<br>(21.9)                     | 21<br>(72.4)<br>/<br>8<br>(27.6)                      | 124<br>(74.7)<br>/<br>42<br>(25.3)                   | 10<br>(45.5)<br>/<br>12<br>(54.5)                     | 20<br>(36.4)<br>/<br>35<br>(63.6)                   | <b>0.000</b>      | <b>54.2</b>      |
| <b>İlk İndüksiyon ile Remisyon Görülenler, n (%)</b>     | 26<br>(83.9)  | 15<br>(78.9)  | 14<br>(73.7)   | 45<br>(70.3)  | 12<br>(41.4)  | 90<br>(54.2)   | 11<br>(50)  | 31<br>(56.4)  | <b>0.000</b>      | <b>22.2</b>      |
| <b>İzlemde Başarısızlık Görülenler, n (%)</b>            | 7<br>(22.6)   | 7<br>(36.8)   | 12<br>(63.2)   | 36<br>(56.3)  | 22<br>(75.9)  | 125<br>(75.3)  | 12<br>(54.5)  | 41<br>(74.5)  | <b>0.000</b>      | <b>45.6</b>      |
| <b>İndüksiyon Mortalitesi, n (%)</b>                     | 5<br>(16.1)   | 2<br>(10.5)   | 3<br>(15.8)  | 5<br>(7.8)  | 5<br>(17.2)   | 42<br>(25.3)   | 2<br>(9.1)  | 6<br>(10.9)   | <b>0.039</b>      | <b>14.7</b>      |
| <b>Dirençli Hastalık (refrakter-relaps), n (%)</b>       | 1<br>(3.8)  | 4<br>(23.5)   | 9<br>(56.3)  | 31<br>(52.5)  | 17<br>(70.8)  | 75<br>(60.5)   | 10<br>(50)  | 31<br>(63.3)  | <b>0.000</b>      | <b>39.2</b>      |
| <b>HKHN, n (%)</b>                                       | 0<br>(0)  | 0<br>(0)  | 5<br>(26.3)  | 25<br>(39.1)  | 7<br>(24.1)   | 29<br>(17.5)   | 6<br>(27.3)   | 9<br>(16.4)   | <b>0.000</b><br>* | <b>29.6</b><br>* |

n: Kişi Sayısı, %: Yüzde, IQR: Çeyrekler açıklığı, SD: Standart deviasyon, p: p değeri,  $\chi^2$ : ki kare sonucu, HKHN: Hematopetik Kök Hücre Nakli

\*Monte Carlo yöntemi ile p değeri hesaplanmıştır.

AML grupları ve tanı yaşları ilişkisi One-Way ANOVA testi ile incelendiğinde  $p < 0,001$  olarak sonuçlandı ve anlamlı bir ilişki olduğu görüldü. Sonrasında grupların birbiriyle karşılaştırılması amacıyla yapılan “Post Hoc” test sonuçları incelendiğinde anlamlılığın kaynağının sekonder grup ile APL, inv(16), orta risk de novo, kötü risk de novo ve diğer de novo gruplarının karşılaştırmalarıyla elde edildiği görüldü. Sekonder AML grubunun tanı yaşı ortalamasının; APL grubundan 22,1 yıl, inv(16) grubundan 19,7 yıl, orta risk de novo grubundan 16 yıl, kötü risk de novo grubundan 16,3 yıl ve diğer de novo grubundan 13,1 yıl daha fazla olduğu görüldü (**Tablo 4.4**).

**Tablo 4.4-** AML gruplarındaki tanı yaşının ANOVA ve Post Hoc analizler

|                       | ANOVA      |                |                 |       |      |                 |
|-----------------------|------------|----------------|-----------------|-------|------|-----------------|
|                       | N          | X              | SD              | F     | p    | Anlamlılık*     |
| APL (1)               | 31         | 40,3875        | 11,86855        | 9,393 | ,000 | 8-1, 3, 4, 5, 6 |
| t(8,21) (2)           | 19         | 48,6492        | 17,03371        |       |      |                 |
| inv(16) (3)           | 19         | 42,7201        | 9,35885         |       |      |                 |
| Orta risk de novo (4) | 64         | 46,4627        | 16,92967        |       |      |                 |
| Kötü risk de novo (5) | 29         | 46,1817        | 15,61111        |       |      |                 |
| Diğer de novo (6)     | 166        | 49,3776        | 16,19060        |       |      |                 |
| Tedavi ilişkili (7)   | 22         | 57,1113        | 15,35782        |       |      |                 |
| Sekonder (8)          | 55         | 62,5002        | 10,36654        |       |      |                 |
| <b>Toplam</b>         | <b>405</b> | <b>49,8557</b> | <b>16,10656</b> |       |      |                 |

N: kişi sayısı, X: ortalama, SD: standart deviasyon

\*Anlamlılık değerlendirilirken, Post Hoc analizde 8 gruba yönelik yapılacak adet 28 ikili karşılaştırma sebebiyle anlamlılık seviyesi için Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır.



İntensif tedavi alan hastaların tedavi sonucu ve başarısızlık durumları incelendiğinde; ilk indüksiyon tedavisi ile remisyona girme durumu arasında gruplar arasında anlamlı bir fark mevcuttur ( $p<0,001$ ). APL grubunda 26 hastada (83,9%), t(8,21) grubunda 15 hastada (78,9%), inv(16) grubunda 14 hastada (73,7%) ve orta risk de novo grubunda 45 hastada (70,3%) ilk indüksiyon sonucu ile remisyona sağlandığı görüldü. Diğer gruplarda ilk indüksiyon ile remisyona oranları daha düşük olup; kötü risk de novo grubunda 12 hasta (41,4%), diğer de novo grubunda 90 hasta (54,2%), tedavi ilişkili AML grubunda 11 hasta (50%) ve sekonder AML grubunda 31 hastanın (56,4%) ilk indüksiyon tedavileri ile remisyona girmiş olduğu saptandı. (**Tablo 4.3**).

İndüksiyon mortaliteleri incelendiğinde APL grubunda 5 kişi (16,1%), t(8,21) grubunda 2 kişi (10,5%), inv(16) grubunda 3 kişi (15,8%), orta risk de novo grubunda 5 kişi (7,8%), kötü risk de novo grubunda 5 kişi (17,2%), diğer de novo grubunda 42 kişi (25,3%), tedavi ilişkili AML grubunda 2 kişi (9,1%), sekonder AML grubunda 6 kişi (10,9%) indüksiyon tedavisi sonrasında remisyona sağlanamadan eksitus olmuştur, gruplar arasında ki kare testi ile incelendiğinde  $p=0,039$  olarak sonuçlandı ve anlamlı fark görüldü. (**Tablo 4.3**).

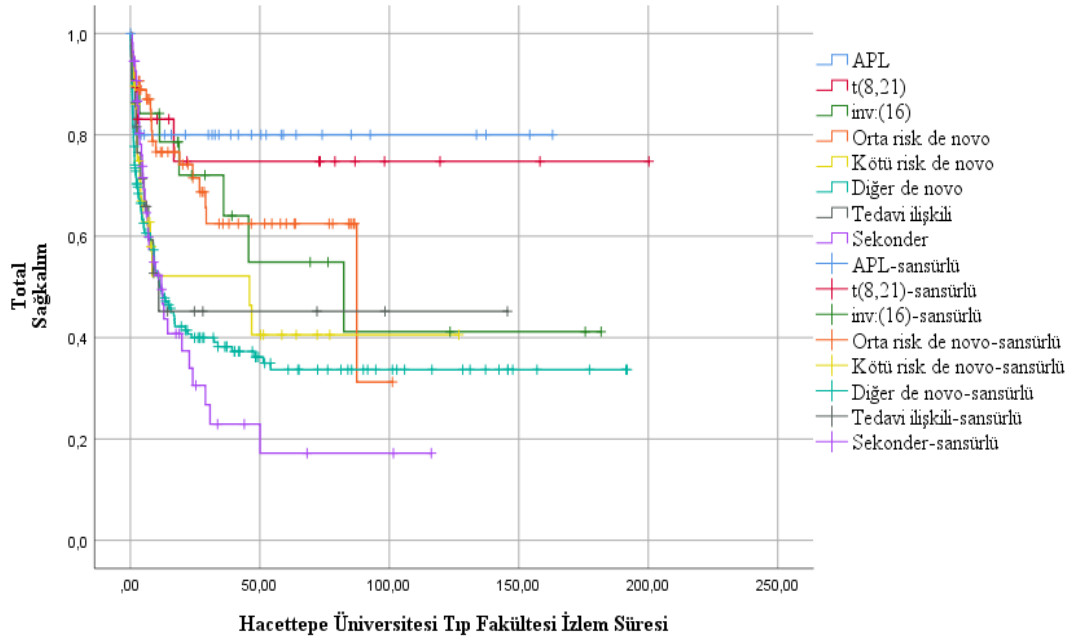
İndüksiyon mortalitesi yaşanmamış ve değerlendirmeye uygun hastalarda relaps ve refrakterlik olması durumu dirençli hastalık olarak kabul edildi. Uygun hastalar değerlendirildiğinde dirençli hastalık saptanan hastalar arasında gruplar arası anlamlı fark görüldü ( $p<0,001$ ). Dirençli hastalığın en yüksek oranda görüldüğü grup kötü risk de novo grubu olup, 17 kişide (70,8%) dirençli hastalık saptandı. Dirençli hastalık oranının en az görüldüğü grup 1 kişi (3,8%) ile APL grubu olarak sonuçlandı. t(8,21) grubunda 4 kişide (23,5%), inv(16) grubunda 9 kişide (56,3%), orta risk grubunda 31 kişide (52,5%), diğer de novo grubunda 75 kişide (60,5%), tedavi ilişkili AML grubunda 10 kişide (50%) ve sekonder AML grubunda 31 kişide (63,3%) dirençli hastalık saptandı (**Tablo 4.3**).

İntensif tedavi sonrası hematopoetik kök hücre nakli yapılma durumları incelendiğinde APL ve t(8,21) grubunda nakil yapılmadığı; inv(16) grubunda 5 hasta (26,3%), orta risk de novo grubunda 25 hasta (39,1%), kötü risk grubunda 7 hasta (24,1%), diğer de novo grubunda 29 hasta (17,5%), tedavi ilişkili AML grubunda 6

hasta (27,3%) ve sekonder AML grubunda 9 hastaya (16,4%) nakil yapıldığı görüldü.  $p<0,001$  olup gruplar arası anlamlı fark saptandı. (**Tablo 4.3**).

İntensif tedavi alan 405 hastanın tümüne bakıldığında 262 kişide (64,7%) izlemde en az bir kez başarısızlık olduğu ve alt gruplara göre incelendiğinde gruplar arası anlamlı fark olduğu görüldü ( $p<0,001$ ). Kötü de novo (75,9%), diğer de novo (75,3%) ve sekonder (74,5%) AML gruplarının başarısızlık görülme oranının yüksek olup, APL grubu %22,6 ile en düşük başarısızlık oranı saptanan gruptur (**Tablo 4.3**).

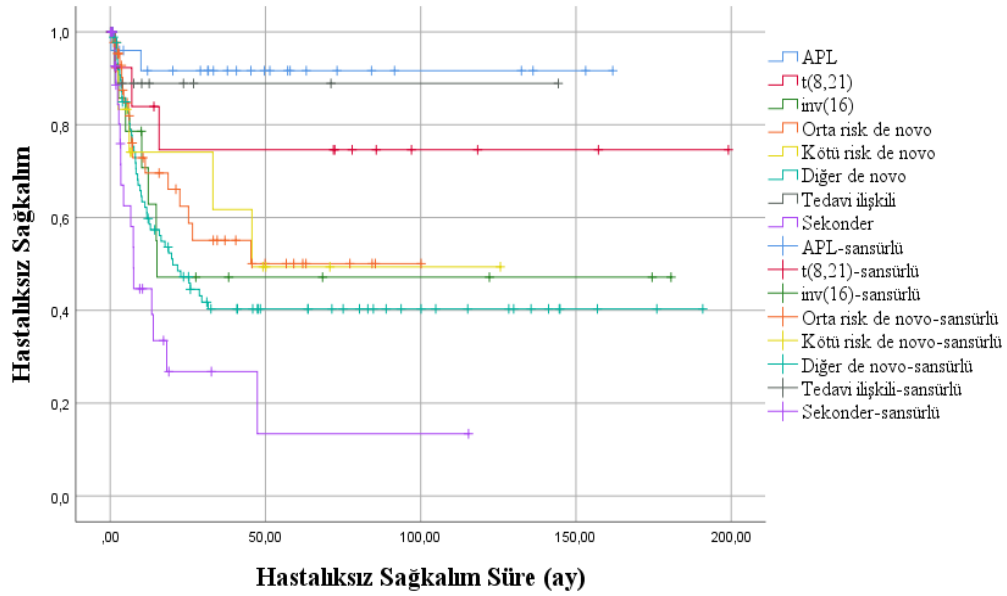
Alt gruplara göre total sağkalım ve hastaliksız sağkalım verileri değerlendirildi. Hacettepe Üniversite Tıp Fakültesi takibindeki izlem süreleri ve eksitus bilgileri kullanıldı. APL ve t(8,21) gruplarının ortanca sağkalım değerine ulaşamamış olup 2 yıllık sağkalım, APL grubunda %80, t(8,21) grubunda %74,8 olarak görüldü. Diğer gruplardaki ortanca sağkalım süreleri incelendiğinde; inv(16) grubunda 82,4 ay, orta risk de novo grubunda 87,4 ay, kötü risk de novo grubunda 46 ay, diğer de novo grubunda 11,4 ay, tedavi ilişkili AML grubunda 10,9 ay ve sekonder AML grubunda 12 ay olarak bulundu (**Grafik 4.1**, **Tablo 4.4**). Gruplar arası Log Rank (Mantel-Cox) testi ile değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık olduğu saptandı ( $p<0,001$ ). Bütün hastaların ortanca sağkalım süresi ise 29,3 ay olarak görüldü (60 yaş altı grubun ortanca sağkalım süresi 82,4 ay, 60 yaş üstü 8,2 ay,  $p<0,001$ ). 3 yıllık sağ kalım oranına bakıldığında %48,1 olarak bulundu. Hastaliksız sağkalım değerlendirilmesi yapılırken, ilk indüksiyon tedavisi ile remisyona girmiş hastaların, remisyon tarihinden ilk başarısızlık görülme tarihine kadar geçen süreler değerlendirilmiştir. Uygun olan 242 kişinin 100 tanesinde sonrasında başarısızlık görüldü. Ortanca hastaliksız sağkalım süresi 47,3 ay olarak saptandı. **Grafik 4.2**'de Kaplan-Meier ile değerlendirilmiş hastaliksız sağkalım grafiği görülmektedir. APL, t(8,21), orta risk de novo ve tedavi ilişkili AML gruplarında ortanca sağkalım değerlerine ulaşamamış olup, 2 yıllık hastaliksız sağ kalım; APL grubunda %91,6, t(8,21) grubunda %74,6, orta risk de novo grubunda %62,4 ve tedavi ilişkili AML grubunda %88,9 olarak görüldü. Diğer grupların ortanca hastaliksız sağkalım süreleri incelendiğinde; inv(16) grubu 15 ay, kötü risk de novo grubu 45,6 ay, diğer de novo grubu 20,1 ay ve sekonder AML grubu 7,5 ay olarak bulundu (**Tablo 4.6**). Gruplar arası Log Rank (Mantel-Cox) testi ile değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık olduğu saptandı ( $p<0,001$ ).

**Grafik 4.1-** İntensif tedavi alan hastalarda gruplara göre total sağkalım grafiği**Tablo 4.5-** İntensif tedavi alan hastalarda gruplara göre total sağkalım sonuçları

|                   | Gözleme Alınan Birey Sayısı | Olayın Görüldüğü Birey Sayısı | Ortanca        | Standart Hata | 95% Güven Aralığında |               |              | p değeri     | Test |
|-------------------|-----------------------------|-------------------------------|----------------|---------------|----------------------|---------------|--------------|--------------|------|
|                   |                             |                               |                |               | Alt Sınır            | Üst Sınır     |              |              |      |
| APL               | 31                          | 6                             | Ulaşılamadı *  | -             | -                    | -             |              | Log Rank     |      |
| t(8,21)           | 19                          | 4                             | Ulaşılamadı ** | -             | -                    | -             |              | (Mantel-Cox) |      |
| inv(16)           | 19                          | 8                             | 82,433         | 31,632        | 20,434               | 144,433       |              |              |      |
| Orta risk de novo | 64                          | 19                            | 87,433         | 41,685        | 5,730                | 169,137       | <b>0,000</b> | 33,467       |      |
| Kötü risk de novo | 29                          | 14                            | 46,000         | 24,236        | ,000                 | 93,502        |              |              |      |
| Diğer de novo     | 166                         | 100                           | 11,400         | 2,585         | 6,333                | 16,467        |              |              |      |
| Tedavi ilişkili   | 22                          | 10                            | 10,967         | -             | -                    | -             |              |              |      |
| Sekonder          | 55                          | 32                            | 12,000         | 3,214         | 5,701                | 18,299        |              |              |      |
| <b>Toplam</b>     | <b>405</b>                  | <b>193</b>                    | <b>29,300</b>  | <b>8,746</b>  | <b>12,157</b>        | <b>46,443</b> |              |              |      |

\* APL grubunun ortanca sağkalım değerine ulaşamamış olup 2 yıllık sağkalım %80 olarak görülmüştür.

\*\* t(8,21) grubunun ortanca sağkalım değerine ulaşamamış olup 2 yıllık sağkalım %74,8 olarak görülmüştür.

**Grafik 4.2-** Hastaliksız sağkalım grafiği**Tablo 4.6-** AML gruplarına göre hastaliksız sağkalım değerlendirilmesi

|                   | Gözleme Alınan Birey Sayısı | Olayın Görüldüğü Birey Sayısı | Ortanca             | 95% Güven Aralığında |           |           | p değeri     | Test                     |
|-------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------------|----------------------|-----------|-----------|--------------|--------------------------|
|                   |                             |                               |                     | Standart Hata        | Alt Sınır | Üst Sınır |              |                          |
| APL               | 26                          | 2                             | Ulaşılamadı<br>*    | -                    | -         | -         |              | Log Rank<br>(Mantel-Cox) |
| t(8,21)           | 15                          | 3                             | Ulaşılamadı<br>**   | -                    | -         | -         |              |                          |
| inv(16)           | 14                          | 7                             | 15,033              | -                    | -         | -         |              |                          |
| Orta risk de novo | 44                          | 16                            | Ulaşılamadı<br>***  | ,000                 | -         | -         | <b>0,000</b> | 31,697                   |
| Kötü risk de novo | 12                          | 5                             | 45,667              | -                    | -         | -         |              |                          |
| Diğer de novo     | 90                          | 49                            | 20,167              | 4,718                | 10,920    | 29,413    |              |                          |
| Tedavi ilişkili   | 11                          | 1                             | Ulaşılamadı<br>**** | -                    | -         | -         |              |                          |
| Sekonder          | 31                          | 17                            | 7,500               | ,726                 | 6,078     | 8,922     |              |                          |
| <b>Toplam</b>     | <b>243</b>                  | <b>100</b>                    | <b>47,367</b>       | <b>-</b>             | <b>-</b>  | <b>-</b>  |              |                          |

\* APL grubunda ortanca sağkalım değerine ulaşılamamış olup 2 yıllık hastaliksız sağ kalım %91,6 olarak görülmüştür.

\*\* t(8,21) grubunda ortanca sağkalım değerine ulaşlamamış olup 2 yıllık hastalısız sağ kalım %74,6 olarak görülmüştür.

\*\*\* Orta risk de novo grubunda ortanca sağkalım değerine ulaşlamamış olup 2 yıllık hastalısız sağ kalım %62,4 olarak görülmüştür.

\*\*\*\* Tedavi ilişkili AML grubunda ortanca sağkalım değerine ulaşlamamış olup 2 yıllık hastalısız sağ kalım %88,9 olarak görülmüştür. Olay gerçekleşen 1 kişi mevcuttur.

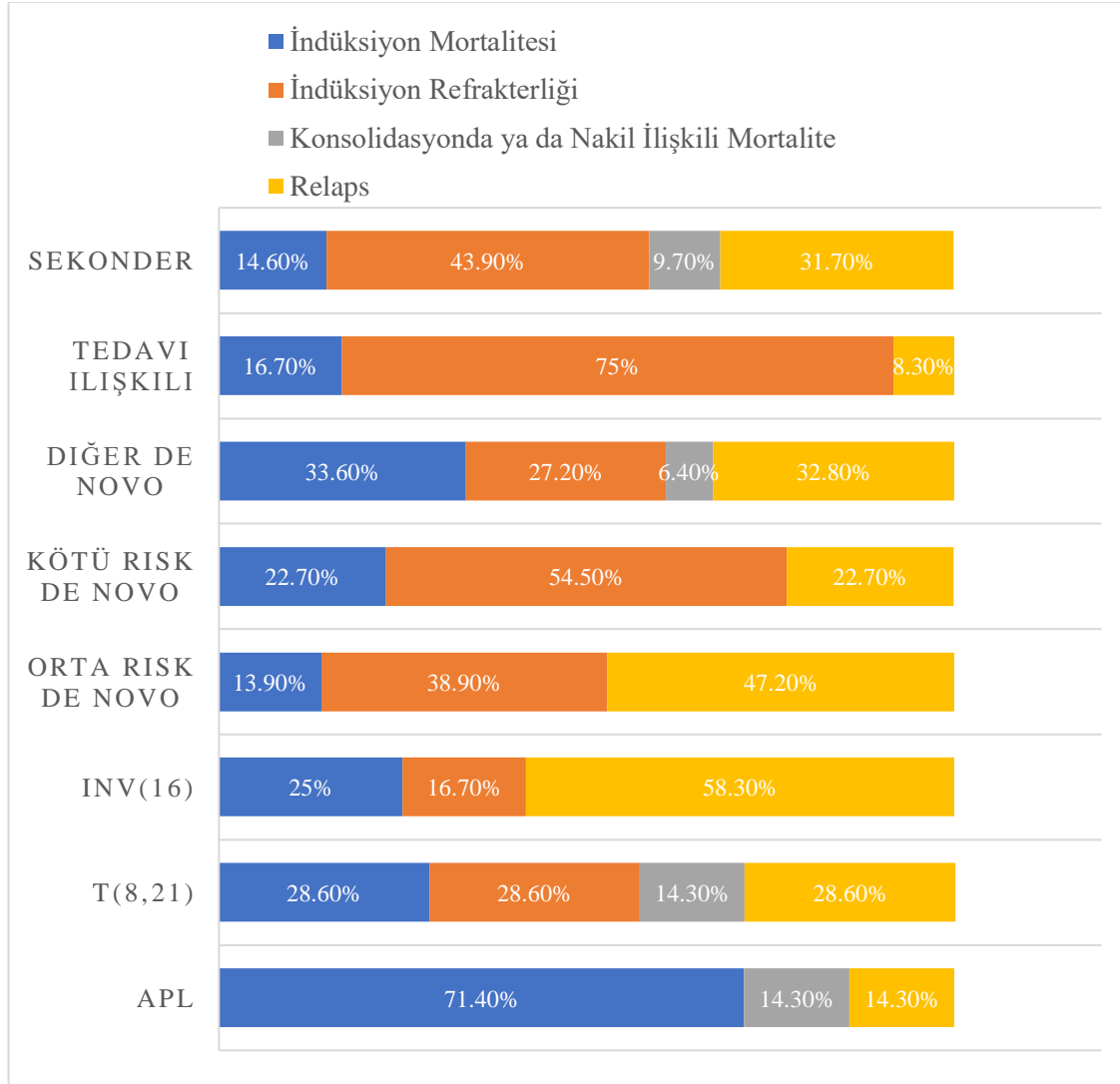
Çalışmanın da asıl hedeflediği intensif tedavi alan hastalarda, AML grupları ile yaşanan ilk başarısızlık tipi ilişkisi değerlendirildi. **Tablo 4.7'**de gruplara göre ilk başarısızlık tiplerinin incelenmesi görülmektedir. Test sonucunda  $p=0,008$  çıkmış ve anlamlılık olduğu görülmüştür. APL grubunda görülen en sık ilk başarısızlık indüksiyon mortalitesidir (71,4%). t(8,21) grubunda indüksiyon mortalitesi, indüksiyon refrakterliği ve relaps aynı oranda (28,6%) gözlendiği bulundu. Orta risk de novo grubunda (47,2%) ve inv(16) grubunda (58,3%) en sık ilk başarısızlığın relaps sebebiyle meydana geldiği görüldü. Kötü risk de novo (54,5%), tedavi ilişkili AML (75%) ve sekonder AML (43,9%) gruplarında en sık görülen ilk başarısızlık tipinin indüksiyon refrakterliği olduğu bulundu. Diğer de novo grubu ilk başarısızlık tipleri oranları incelendiğinde; indüksiyon mortalitesi %33,6, indüksiyon refrakterliği %27,2, konsolidasyonda mortalite %4,8, relaps %32,8 ve nakil ilişkili mortalite %1,6 olarak bulundu. **Grafik 4.3'**te AML alt gruplarının ilk başarısızlık tipi görülme oranları belirtilmiştir. Çapraz tablodaki anlamlılığın kaynağını bulmak amacıyla yapılan “z test” sonucunda gruplar ikili şekilde karşılaştırıldı. İndüksiyon mortalitesi, indüksiyon refrakterliği ve relaps tiplerinde anlamlılık sağlayan farklar olduğu bulundu. İndüksiyon mortalitesi incelendiğinde; APL grubunun t(8,21) dışındaki diğer tüm gruplarla anlamlı fark oluşturduğu görüldü. Diğer de novo grubunun da orta risk de novo ve sekonder AML gruplarıyla arasında anlamlı fark olduğu saptandı. İndüksiyon refrakterliği değerlendirildiğinde; tedavi ilişkili AML grubunun APL, t(8,21), inv(16), orta risk de novo ve diğer de novo gruplarıyla anlamlı farklılık oluşturduğu, kötü risk grubunun APL, inv(16) ve diğer de novo grubuyla farklılık oluşturduğu, sekonder AML grubunun APL ve diğer de novo grubuyla anlamlı farklılık oluşturduğu, orta risk ve kötü risk de novo gruplarının APL ile anlamlı fark oluşturduğu görüldü. Relaps durumu incelendiğinde; inv(16) grubunun kötü risk de novo ve tedavi ilişkili AML, orta risk de novo grubunun da tedavi ilişkili AML grubuyla arasında anlamlı düzeyde fark oluşturduğu saptandı.

**Tablo 4.7-** İntensif tedavi almış hastalarda AML alt grupları ve ilk başarısızlık tipleri ilişkisi

|             |                   | İlk Başarısızlık Tipi  |                          |                           |               |                          |               | p değeri     | Exact Test * |
|-------------|-------------------|------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------|--------------------------|---------------|--------------|--------------|
| AML Gruplar |                   | İndüksiyon Mortalitesi | İndüksiyon Refrakterliği | Konsolidasyonda Mortalite | Relaps        | Nakil İlişkili Mortalite | Toplam        |              |              |
|             | APL               | 5<br>(71,4%)           | 0<br>(0,0%)              | 1<br>(14,3%)              | 1<br>(14,3%)  | 0<br>(0,0%)              | 7<br>(100%)   | <b>0,008</b> | 43,939       |
|             | t(8,21)           | 2<br>(28,6%)           | 2<br>(28,6%)             | 1<br>(14,3%)              | 2<br>(28,6%)  | 0<br>(0,0%)              | 7<br>(100%)   |              |              |
|             | inv(16)           | 3<br>(25,0%)           | 2<br>(16,7%)             | 0<br>(0,0%)               | 7<br>(58,3%)  | 0<br>(0,0%)              | 12<br>(100%)  |              |              |
|             | Orta risk de novo | 5<br>(13,9%)           | 14<br>(38,9%)            | 0<br>(0,0%)               | 17<br>(47,2%) | 0<br>(0,0%)              | 36<br>(100%)  |              |              |
|             | Kötü risk de novo | 5<br>(22,7%)           | 12<br>(54,5%)            | 0<br>(0,0%)               | 5<br>(22,7%)  | 0<br>(0,0%)              | 22<br>(100%)  |              |              |
|             | Diğer de novo     | 42<br>(33,6%)          | 34<br>(27,2%)            | 6<br>(4,8%)               | 41<br>(32,8%) | 2<br>(1,6%)              | 125<br>(100%) |              |              |
|             | Tedavi ilişkili   | 2<br>(16,7%)           | 9<br>(75,0%)             | 0<br>(0,0%)               | 1<br>(8,3%)   | 0<br>(0,0%)              | 12<br>(100%)  |              |              |
|             | Sekonder          | 6<br>(14,6%)           | 18<br>(43,9%)            | 3<br>(7,3%)               | 13<br>(31,7%) | 1<br>(2,4%)              | 41<br>(100%)  |              |              |
|             | Toplam            | 70<br>(26,7%)          | 91<br>(34,7%)            | 11<br>(4,2%)              | 87<br>(33,2%) | 3<br>(1,1%)              | 262<br>(100%) |              |              |

\* Monte Carlo yöntemiyle 10000 örneklem ve %99 güven aralığında Exact Test p değeri elde edilmiştir.

**Grafik 4.3-** AML gruplarına göre intensif tedavi almış hastalarda görülen ilk başarısızlık tipleri



Başarısızlık tipleri prognozu belirgin olarak iyi olan ve hastalık seyri nispeten daha iyi bilinen APL ve t(8,21) gruplarını değerlendirme dışı tutulduğunda geriye kalan grupların ilişkisinde anlamlı farklılık olup olmadığını saptamak amacıyla tekrar çapraz tablo ve ki kare değerlendirmesi yapıldı. APL ve t(8,21) grubu dışlandıktan sonra da anlamlı farklılık olduğu görüldü ( $p=0,029$ ). **Tablo 4.8**'de çapraz tablo görülmektedir. Anlamlılığın büyük ölçüde, indüksiyon refrakterliği dağılımı sebebiyle olduğu z test değerlendirmeleriyle saptandı. İlk indüksiyon tedavisi ile remisyona giren grupta APL ve t(8,21) grupları dışlandıktan sonra dirençli hastalık için ki kare testi ile değerlendirme yapıldığında anlamlı bir sonuç elde edilmedi ( $p=0,577$ ).

**Tablo 4.8-** İntensif tedavi almış, APL ve t(8,21) dışı gruplardaki hastalarda ilk başarısızlık tipleri ilişkisi

| AML Gruplar       | Başarısızlık Tipleri   |                          |                           |               |                          |               | p değeri     | Exact Test* |
|-------------------|------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------|--------------------------|---------------|--------------|-------------|
|                   | İndüksiyon Mortalitesi | İndüksiyon Refrakterliği | Konsolidasyonda Mortalite | Relaps        | Nakil İlişkili Mortalite | Toplam        |              |             |
| inv(16)           | 3<br>(25,0%)           | 2<br>(16,7%)             | 0<br>(0,0%)               | 7<br>(58,3%)  | 0<br>(0,0%)              | 12<br>(100%)  |              |             |
| Orta risk de novo | 5<br>(13,9%)           | 14<br>(38,9%)            | 0<br>(0,0%)               | 17<br>(47,2%) | 0<br>(0,0%)              | 36<br>(100%)  |              |             |
| Kötü risk de novo | 5<br>(22,7%)           | 12<br>(54,5%)            | 0<br>(0,0%)               | 5<br>(22,7%)  | 0<br>(0,0%)              | 22<br>(100%)  |              |             |
| Diğer de novo     | 42<br>(33,6%)          | 34<br>(27,2%)            | 6<br>(4,8%)               | 41<br>(32,8%) | 2<br>(1,6%)              | 125<br>(100%) | <b>0,029</b> | 30,36       |
| Tedavi ilişkili   | 2<br>(16,7%)           | 9<br>(75,0%)             | 0<br>(0,0%)               | 1<br>(8,3%)   | 0<br>(0,0%)              | 12<br>(100%)  |              |             |
| Sekonder          | 6<br>(14,6%)           | 18<br>(43,9%)            | 3<br>(7,3%)               | 13<br>(31,7%) | 1<br>(2,4%)              | 41<br>(100%)  |              |             |
| Toplam            | 70<br>(25,4%)          | 89<br>(35,9%)            | 9<br>(3,6%)               | 84<br>(33,9%) | 3<br>(1,2%)              | 248<br>(100%) |              |             |

\* Monte Carlo yöntemiyle 10000 örneklem ve %99 güven aralığında Exact Test p değeri elde edilmiştir.

Alt gruplar oluştururken, hastanemizde 2006 yılından sonra NPM1 ve FLT3 mutasyonları çalışılmaya başlandığı, ayrı grup olarak değerlendirmeye uygun yeterli sayıda vaka saptanmaması ve FLT-3 değerlendirmelerinin allel oranlarının yüksek ya da düşük olarak belirtilmesinin her zaman mümkün olamaması sebeplerinden ötürü ana değerlendirmede NPM1 ayrı bir grup yapılmadı. Fakat elde edilen verilerle kendi içinde NPM1 ve FLT3 açısından uygun hastalar ele alındı. NPM1 ve FLT3 mutasyonları olup olmasına göre “NPM1 + ve FLT3 -”, “NPM1 + ve FLT3 +”, “NPM1 - ve FLT3 +”ve “NPM1 - ve FLT3 -” olarak dört grup gruba ayrıldı. İndüksiyon mortalitesi, ilk başarısızlık tipi, dirençli hastalık açısından ki kare değerlendirmeleri yapıldı. İlk başarısızlık tipi (p=0,127) ve indüksiyon mortalitesi (p=0,188) açısından bu 4 grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Dirençli hastalık yönünden değerlendirildiğinde z test ile çapraz tablo hücreleri incelendiğinde; NPM1 mutasyonu pozitif olup FLT3 mutasyonu olmayan grupta, NPM1 mutasyonu negatif olup FLT3



mutasyonu pozitif olan gruba göre daha az dirençli hastalık görüldüğü saptandı (p=0,011). **Tablo 4.9** ve **4.10**'da grupların başarısızlık tipi, indüksiyon mortalitesi ve dirençli hastalık açısından ki kare ile değerlendirilme sonuçları mevcuttur.

**Tablo 4.9-** NPM1 ve FLT3 mutasyonlarına göre gruplarda ilk başarısızlık tipi

| NPM1 ve FLT3 Durumu  |        | İndüksiyon  | İndüksiyon    | Konsolidasyonda | Relaps  | Nakil    | Toplam    | p      | Exact  |
|--|--------|-------------|---------------|-----------------|---------|----------|-----------|--------|--------|
|  |        | Mortalitesi | Refrakterliği | Mortalite       |         | İlişkili | Mortalite | değeri | Test*  |
| NPM1 +<br>FLT3 –<br>NPM1 +<br>FLT3 +<br>NPM1 –<br>FLT3 +<br>NPM1 –<br>FLT3 –<br>Toplam | NPM1 + | 3           | 0             | 1               | 4       | 0        | 8         |        |        |
|  | FLT3 – | (37,5%)     | (0,0%)        | (12,5%)         | (50%)   | (0,0%)   | (100%)    |        |        |
|  | NPM1 + | 0           | 0             | 0               | 1       | 0        | 1         |        |        |
|  | FLT3 + | (0,0%)      | (0,0%)        | (0,0%)          | (100%)  | (0,0%)   | (100%)    |        |        |
|  | NPM1 – | 2           | 4             | 0               | 2       | 0        | 8         |        |        |
|  | FLT3 + | (25%)       | (50%)         | (0,0%)          | (25%)   | (0,0%)   | (100%)    | 0,127  | 17,436 |
|  | NPM1 – | 6           | 24            | 0               | 18      | 2        | 50        |        |        |
| FLT3 –   | (12%)  | (48%)       | (0,0%)        | (36%)           | (4%)    | (100%)   |           |        |        |
| Toplam   | 11     | 28          | 1             | 25              | 2       | 67       |           |        |        |
|  |        | (16,4%)     | (41,8%)       | (1,5%)          | (37,3%) | (3%)     | (100%)    |        |        |

\* Monte Carlo yöntemiyle 10000 örneklem ve %99 güven aralığında Exact Test p değeri elde edilmiştir.

**Tablo 4.10-** NPM1 ve FLT3 mutasyonlarına göre gruplarda indüksiyon mortalitesi ve dirençli hastalık değerlendirilmesi

| NPM1 ve FLT3 Durumu  |         | İndüksiyonda Mortalite |         |        |       |       | Dirençli Hastalık |         |        |              |       |
|--|---------|------------------------|---------|--------|-------|-------|-------------------|---------|--------|--------------|-------|
|  |         | Yok                    | Var     | Toplam | p     | Exact | Yok               | Var     | Toplam | p            | Exact |
|  |         | değeri                 |         |        |       |       | değeri            |         |        |              |       |
|  |         | Test                   |         |        |       |       | Test              |         |        |              |       |
| NPM1 +<br>FLT3 –<br>NPM1 +<br>FLT3 +<br>NPM1 –<br>FLT3 +<br>NPM1 –<br>FLT3 –<br>Toplam | NPM1+   | 13                     | 3       | 16     |       |       | 9                 | 4       | 13     |              |       |
|  | FLT3 –  | (81,3%)                | (18,8%) | (100%) |       |       | (69,2%)           | (30,8%) | (100%) |              |       |
|  | NPM1+   | 4                      | 0       | 4      |       |       | 3                 | 1       | 4      |              |       |
|  | FLT3 +  | (100%)                 | (0,0%)  | (100%) |       |       | (75%)             | (25%)   | (100%) |              |       |
|  | NPM1–   | 6                      | 2       | 8      |       |       | 0                 | 6       | 6      |              |       |
|  | FLT3 +  | (75%)                  | (25%)   | (100%) | 0,188 | 4,784 | (0,0%)            | (100%)  | (100%) | <b>0,011</b> | 9,906 |
|  | NPM1–   | 59                     | 4       | 63     |       |       | 28                | 42      | 70     |              |       |
| FLT3 –   | (93,7%) | (6,3%)                 | (100%)  |        |       | (40%) | (60%)             | (100%)  |        |              |       |
| Toplam   | 82      | 9                      | 91      |        |       | 40    | 53                | 93      |        |              |       |
|  |         | (90,1%)                | (9,9%)  | (100%) |       |       | (43%)             | (57%)   | (100%) |              |       |

\* Monte Carlo yöntemiyle 10000 örneklem ve %99 güven aralığında Exact Test p değeri elde edilmiştir.

## 5. TARTIŞMA

AML son derece heterojen bir hastalıktır ve bu heterojen hastalıkta, en iyi prognozlu alt gruplarda bile mortalite sık izlenmektedir [7]. Bu hastalıkta mortalite ve mortalite ile ilişkili diğer başarısızlık tiplerinin ne olduğunu bilmek, hasta izlemi açısından önem arz etmektedir. Deneyimli bir hemato-onkolog hangi alt gruplarda hangi tip başarısızlık olabileceğini klinik tecrübeleriyle tahmin edebilmektedir ancak; bu durumun istatistiksel olarak ifade edilmesi gerekli ve önemli bir husustur. Hastalığın belirli alt gruplara ayrılarak spesifik olarak incelenip, başarısızlık tipi ile ilgili yapılan değerlendirmeler sonucu; hasta izlemi ve hekimin izlemde karşılaşılabileceği durumlara yönelik farkındalık ile hastalık yönetimine sağlayacakları düşünüldüğünde, literatüre katkı sunacak bir çaba gerekliliği ortadadır. Ancak literatürde bu duruma yönelik spesifik bir çaba görülmemektedir.

AML tedavisi uzun süredir dünyanın her yerinde genel geçer biçimde uygulanmaktadır. Günümüzde yeni yaklaşımlar ve hedefe yönelik tedaviler geliştirilse de ya da protokoller ile ilgili doz bağımlı değişiklikler yapılsa da tedavi temel olarak; sitotoksik kemoterapi kombinasyonları ile indüksiyon tedavisi, izlemde konsolidasyon tedavisi ve uygun gruplarda hematopoetik kök hücre nakli şeklindedir [62]. Hastaların izleminde tedaviye ait belirtilen bu basamakların her birinde başarısızlık görülebilmektedir. Başarısızlıkları bu bağlamda anlaşılır bir şekilde değerlendirmek için; indüksiyon mortalitesi, indüksiyon refrakterliği, konsolidasyon ve nakil ilişkili mortalite ve hastalığın relapsı olarak sınıflamak uygun olacaktır. Literatürde belirtilen bu başarısızlık tiplerinin tanımları net bir şekilde yapılmıştır. Mortaliteye yönelik olarak da belirsiz nedenle ölüm ya da aplazide ölüm şeklinde sınıflamalar da mevcuttur [3].

AML daha önce de belirtildiği üzere heterojen bir hastalıktır. Alt grupların prognozu ve izleminde karşılaşılabilen klinik durumlar arasında farklar görülmektedir. Daha sağlıklı değerlendirme ve sonuçlar elde edilmesi için literatürde tanımlanmış morfolojik, sitogenetik ve moleküler alt tip ve risk sınıflamaları mevcuttur [18, 21]. Başarısızlık ve mortalite oranı yüksek olan heterojen bir hastalık için alt gruplara göre izlemde görülebilecek ilk başarısızlık durumunu ve sebebini göz önünde bulundurarak planın çizilmesi; tedavi, takipteki kontrol sıklığı, tetkik düzenlenmesi ve

gerekirse profilaktik yaklaşımların uygulanması gibi yaklaşımlar oluşturabilecektir. Bu durumun hem mortalite ve morbiditenin azalması hem de kaynakların doğru kullanılmasına yönelik sağlayabileceği katkı açıktır.

Bu çalışmada farklı AML hastalarının incelenmesi, alt gruplara göre ayrı değerlendirmeler yapılması ve görülen ilk başarısızlık tiplerinin araştırılması hedeflenmiştir. Çalışma sonuçlarında değişik alt gruplarda değişik başarısızlık tiplerinin anlamlı şekilde farklılık gösterdiği saptanmıştır.

Ocak 1999 ile Şubat 2022 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastaneleri'ne başvurarak Hematoloji Bilim Dalı tarafından "AML" tanısı ile izlenen dışlama kriterleri ile değerlendirildikten sonra 485 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların genel demografik ve klinik özellikleri alt gruplara ayırmadan incelendiğinde; ortanca tanı yaşının 53,2 yıl olduğu görülmüştür. Epidemiyolojik çalışmalarda ortalama yaşın 6. ve 7. dekat dolaylarında olduğu görülmektedir.[7] Kurumumuzun takibinde intensif tedavi alan hastaların ortanca sağkalım süresi 29,3 ay olup 36 aylık sağ kalım yaklaşık %48,1 oranında izlenmektedir. Literatürde tüm yaş grupları dahil edildiğinde 5 yıllık sağ kalım oranları %30 civarında izlenmektedir [7]. Bu durum göz önüne alındığında; hastanemizin 3. basamak bir referans merkez oluşu, genç ve komorbiditesi az, sağkalım beklentisi yüksek hastaların ikamet ettikleri adresten uzakta olan merkezimize başvurabilmesinin daha kolay olmasının etkili olduğu düşünülebilir. Ayrıca genç yaş başvurusunun yanı sıra nakil merkezi olarak çalışması da sağkalım sürelerini etkilemektedir. Cinsiyet dağılımına baktığımızda erkek oranının (57,1%) kadın oranına (42,9%) göre bir miktar daha yüksek olduğu görülmektedir. Literatürde fark fazla olmamakla birlikte, erkeklerde kadınlara göre daha fazla görüldüğü bilinmektedir [7].

Hastalar temel olarak de novo, sekonder ve tedavi ilişkili olacak şekilde sınıflandırıldıktan sonra de novo grup alt sınıflara ayrılmıştır. De novo grup %76,1, sekonder grup %14,6 ve tedavi ilişkili grup %6 oranındadır. De novo alt tipleri içinde APL oranı %8,7, inv(16) ve t(8,21) diğer bir deyişle CBF (Core Binding Factor) grubu %11,1 oranında görülmüştür. Literatür incelediğinde APL %10-12, CBF içeren AML %12-20 civarında görülmektedir [91, 92]. Bazı hastaların sitogenetik verilerine

ulaşılamadığı da göz önüne alındığında literatürle ile fark olduğunu söylemek doğru olamayacaktır.

İzlemdeki hastalarda %66,2 oranında tedavinin herhangi bir döneminde başarısızlık gelişmiştir. Çalışmaya dahil edilen 485 hastanın 405 tanesi tam remisyona amaçlanarak intensif tedavi aldığı görülmüştür. İntensif tedavi alan 244 hastada (60,2%) ilk indüksiyon sonucunda remisyona sağlanmış, 70 hastada (17,3%) indüksiyon mortalitesi izlenmiştir. Tüm hasta grupları değerlendirildiğinde indüksiyon mortalitesi görülen 90 hasta (18,6%) mevcuttur. Literatüre bakıldığında indüksiyon mortalitesi ile yapılan çalışmalarda %16,9 (6,15%-43%) olup kurumumuz takibindeki hastalardaki sonuçlar da benzerdir [93]. Wahlin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada [94] tedavi protokolünden ve yaş grubundan bağımsız olarak, total remisyona oranları %47,8 civarındadır ve çalışmalarındaki kohortta ortanca tanı yaşı 63'tür. Düşük doz tedavi alanlarda %14, intensif tedavi alanlarda oranlar %64 e kadar ulaşmaktadır. 60 ve 70 yaş üstü grupta bu oranlar %35 ve %24 civarında izlenmektedir. Bizim çalışmamızdaki remisyona oranı sonucu daha yüksek olup ortanca tanı yaşı 53,2'dir. Daha genç popülasyonlu bir çalışma olması sebebiyle remisyona oranlarının daha yüksek olması beklenen bir sonuçtur. Alt gruplarda değerlendirme yapılırken intensif tedavi uygulanmış hasta grubundaki sonuçlar dikkate alınmıştır. Günümüzde AML seyriinde spontan remisyona gibi bir kavram yoktur.

İntensif tedavi almış hastaları alt gruplara ayırıp incelemeler yapıldığında; de novo grubundakilerin sekonder ve tedavi ilişkili AML'ye göre daha erken yaşta tanı aldığı görülmektedir. Varyans analizi ve Post Hoc test yapıldığında tanı yaşı için anlamlı fark saptanmakta ( $p < 0,001$ ) ve bu anlamlılık araştırıldığında sekonder AML grubunun; APL, inv(16), orta risk de novo, kötü risk de novo ve diğer de novo grubuyla arasındaki farktan kaynaklanmaktadır. Sekonder AML tanı yaşının, de novo gruplardan daha yüksek olması literatür ile uyumludur [95]. Alt gruplarda cinsiyet dağılımları izlendiğinde anlamlı fark saptanmamıştır. Kurumumuzun takibinde yapılan nakil vakaları değerlendirildiğinde APL ve t(8,21) grubuna nakil yapılmadığı, en çok nakil vakası oranının orta risk de novo grubunda olduğu görülmüştür. Diğer gruplardaki nakil oranları benzer bulunmuştur. Literatürde AML hastalarının hangi durumlarda yalnız konsolidasyon tedavisi ile, olog kök hücre transplantasyonu veya allojenik transplantasyon ile tedavi edileceği konusunda net bir konsensus

bulunmamaktadır. Çeşitli çalışmalarda, bu üç tedavi rejimine ilişkin erken mortalite sonuçları benzer bulunmuştur. Bir meta-analiz çalışmasında allojenik naklin; diğer tedavi seçeneklerine göre orta ve yüksek risk hastalarda relapssız ve tüm nedenlere bağlı sağkalımı arttırdığı, iyi prognozlu hasta grubunda ise üstün olmadığı görülmüştür [78].

İntensif tedavi alanlarda ilk indüksiyon rejimi ile remisyon sağlanması açısından alt gruplar değerlendirildiğinde sırayla APL (83,9%), t(8,21) (78,9%), inv(16) (73,7%) ve orta risk de novo (70,3%) gruplarının remisyon oranları diğer gruplara göre literatürle uyumlu olarak daha yüksek saptanmıştır [91, 92, 94].

İntensif tedavi alanlarda total sağkalım verileri değerlendirilirken Hacettepe Üniversite Tıp Fakültesi takibindeki izlem süreleri ve eksitus bilgileri kullanıldı. APL ve t(8,21) gruplarının ortanca sağkalım değerine ulaşamamış olup 2 yıllık sağkalım, APL grubunda %80, t(8,21) grubunda %74,8 olarak görülmüş olup diğer gruplardaki ortanca sağkalım süreleri incelendiğinde; inv(16) grubunda 82,4 ay, orta risk de novo grubunda 87,4 ay, kötü risk de novo grubunda 46 ay, diğer de novo grubunda 11,4 ay, tedavi ilişkili AML grubunda 10,9 ay ve sekonder AML grubunda 12 ay olarak bulunmuştur. Gruplar arası anlamlı fark mevcuttur ( $p < 0,001$ ). Kötü hastalık ve prognoz grubundaki hastaların beklenildiği üzere sağkalım süreleri daha düşük olmaktadır. Çalışmanın primer amacı sağkalım sonuçlarına ulaşmak olmayıp; değerlendirmenin daha sağlıklı yapılabilmesi için daha çok katılımcılı ve heterojenitenin daha az olduğu gruplara ihtiyaç vardır. Literatür incelendiğinde iyi risk gruplarında ve tanı yaşının düşük olduğu gruplarda sağkalım sürelerinin daha uzun olduğu bilinmektedir [21].

Sonuçlarda dikkat çekici olarak 2 yıllık hastalısız sağ kalım değerlendirildiğinde; tedavi ilişkili AML grubunda %88,9 olarak saptanmıştır. Literatürde tedavi ilişkili AML hastalısız-relapssız sağkalım oranları için kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir [96]. Bizim çalışmamızda hastalısız sağkalım süresi değerlendirilmesi primer olarak amaçlanmamış olup; değerlendirme için daha fazla sayıda hasta ve olay görülmesi gerekmektedir. Tedavi ilişkili AML tanımı daha net değerlendirme ve bulgulara ihtiyaç duymaktadır. Sitotoksik tedavi alan her hastada gelişen AML sitotoksik tedaviyle ilişkili olmayabilir. Bu hastalık heterojen

bir gruptur. Bu kapsamda normal karyotipli birçok vaka olabilmektedir. Hatta APL ve CBF tipi vakalar da vardır. Son yıllarda tedavi ile ilişkili AML'nin genetik özellikleri ile ilgili önemli bilgiler elde edilmiştir. Bu ve benzeri araştırmalar ışığında ileri yıllarda bu hastalık grubunun tanımı ile ilgili değişiklikler olması beklenebilir.

Herhangi bir başarısızlık olup olmadığı incelendiğinde, gruplar arası anlamlı bir fark mevcuttur ( $p < 0,001$ ). APL ve t(8,21) gruplarında en düşük başarısızlık oranları olduğu; kötü risk de novo, diğer de novo ve sekonder AML grubunda ise yüksek oranda başarısızlık görüldüğü saptanmıştır. Diğer de novo için sitogenetik-moleküler belirteçlere ulaşamaması ve risk sınıflamasının tam anlamıyla yapılamaması sebebiyle daha heterojen bir grup olduğu düşünülebilir. NPM1 ve FLT3 mutasyonlarına yönelik değerlendirme ile ilgili kurumumuzun kısıtlılıklarının olması sebebiyle ayrı gruplar olarak değerlendirmek mümkün olmamıştır. CBF grubu olan t(8,21) ve inv(16) incelendiğinde kurumumuz takibindeki hastalar için başarısızlık görülme oranının inv(16) grubunda (63,2%) t(8,21) grubuna (36,8%) göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Literatür incelendiğinde CBF özelinde yapılan değerlendirmelerde inv(16) prognozunun, t(8,21) grubuna göre daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar [92] olmakla birlikte inv(16)'ya ait yavaş seyirli relaps, hematolojik relaps saptanmadan moleküler relapsın fark edilebileceğini yönelik çalışmalar [97] da mevcuttur. APL grubunun daha iyi prognozlu olması, sekonder AML grubunun daha kötü prognozlu olması ise literatür ile uyumludur [21].

İndüksiyon mortalitesi ve dirençli hastalık açısından alt gruplar değerlendirildiğinde anlamlı farklılık görülmektedir. Risk sınıfı kötüye gittikçe beklenildiği üzere dirençli hastalık oranı artmaktadır. Gruplar arası değerlendirmede indüksiyon mortalitesi açısından en yüksek oranın diğer de novo grubunda olduğu görülmektedir. Bu grup daha önce de belirtildiği gibi çalışmamızdaki gruplar arasında en heterojen olandır. Bu gruptan sonra indüksiyon mortalite oranının en yüksek olduğu grup kötü risk de novo grubudur ve hemen sonrasında APL gelmektedir. Çalışmada indüksiyon mortalitesi oranı en düşük olan grup orta risk de novo grubudur.

Bu çalışmanın asıl hedefi olan intensif tedavi alan hastalarda, alt gruplardaki ilk başarısızlık tiplerini incelediğimizde anlamlı fark görülmüştür ( $p=0,008$ ). Anlamlılığın kaynağını bulmak amacıyla yapılan "z test" sonucunda gruplar ikili

şekilde karşılaştırılmış olup indüksiyon mortalitesi, indüksiyon refrakterliği ve relaps oranlarının anlamlılık sağlayan farklar olduğu görülmüştür. İndüksiyon mortalitesi incelendiğinde APL; indüksiyon refrakterliği değerlendirildiğinde tedavi ilişkili AML, kötü risk de novo ve sekonder AML; relaps durumu incelendiğinde inv(16) gruplarının belirtilen başarısızlık tiplerinde oransal olarak daha yüksek ve anlamlı farklılığı oluşturan ana gruplar olduğu görülmüştür.

Her grubu kendi içinde numerik olarak değerlendirdiğimizde; alt gruba ait hangi aşamada, ne tip bir başarısızlıkla karşılaşılabileceğini ön görmek daha kolay olacaktır. Literatürde spesifik olarak alt gruplardaki başarısızlık tiplerinin dağılımları inceleyen geniş çaplı bir çalışma görülmemektedir.

APL grubu için izlemde görülen ilk başarısızlık tipleri dağılımı incelendiğinde en sık indüksiyon mortalitesi olarak saptanmıştır. Bu durum APL'nin kendi patofizyolojisi ve sonucunda koagülopatiye yatkınlık, ciddi kanamalar, tanı gecikmesi ya da tedaviye geç kalınması durumunda koagülopatinin dissemine duruma gelmesi ölümcül sonuçlar doğurmaktadır [59]. Diferansiyasyon sendromu da bu alt gruba özgü, yüksek mortalite riski olan bir komplikasyondur [97]. APL spesifik klinik özellikleri (koagülopati ve diferansiyasyon sendromu) nedeniyle indüksiyon mortalitesi yüksek olan, bu komplikasyonlar iyi yönetilirse remisyon oranı yüksek olan ve relaps nadiren gelişen bir AML tipidir. Yüksek Sanz skorlu [98] hastalar, indüksiyonda daha fazla komplikasyon yaşarlar; fakat bu hastalar indüksiyonu atlatırlarsa remisyon ve relaps hakkındaki genellemeler onlar için de geçerlidir. APL grubu için tanı zamanı ve indüksiyon dönemi en kritik dönemdir. Ancak günümüzde ATRA ile birlikte kombine tedaviler ve erken tanı ile birlikte APL'deki indüksiyon mortalitesi oranları azalmıştır. Kurumumuz takibinde intensif tedavi almış APL hastalarının indüksiyon mortalitesi oranı %16,1 olarak bulunmuştur. Literatürdeki çalışmalarda erken ölüm ve indüksiyon mortalitesi oranları %14-65 arasında değişkenlik göstermektedir. Türkiye'den 49 APL hastasının incelendiği çalışmada indüksiyon mortalitesi %40,8 olarak saptanmıştır [99]. Kurumumuzun 3. basamak bir referans merkezi oluşu, multidisipliner yaklaşımlar, erken tanı ve tedavi imkanlarının varlığı APL'deki indüksiyon mortalitesi oranının daha düşük olmasını sağladığı düşünülebilir.

t(8,21) grubu için izlemde başarısızlık yaşanması durumunda görülecek ilk başarısızlık tipi dağılımları incelendiğinde; indüksiyon mortalitesi, indüksiyon refrakterliği ve relaps dağılımının aynı seviyede olduğu görülmektedir. İzlemde spesifik bir başarısızlık tipi ön plana çıkmamaktadır. Literatürde başarısızlık tipleri dağılımı ile ilgili bir değerlendirme mevcut değildir. İyi prognozlu olduğu bilinen bu grupta kurumumuz takibinde herhangi bir başarısızlık tipi görülmesi oranı %36,8 olarak bulunmuştur.

inv(16) grubu için görülen ilk başarısızlık tiplerinin dağılımı değerlendirildiğinde; en sık görülen başarısızlık tipi relaps olarak saptanmıştır. Her ne kadar iyi prognozlu bir alt grup olsa da nüks açısından dikkatli olunması gerektiği sonucu ortaya çıkmaktadır. Literatür incelendiğinde de inv(16) hastalarında özellikle yaşlı hastalarda daha sık olmakla birlikte, %30-35 oranında relaps yaşanabileceği bilinmektedir [100]. Ayrıca KIT genindeki mutasyonlar CBF grubunda dirençli hastalıklar görülmesine sebep olabilmektedir. Özellikle ekzon 8 ve 17'deki mutasyonlar hastalık nüksü oranlarını artırmaktadır. KIT geni mutasyonları inv(16) grubunda %30, t(8,21) grubunda %20-25 civarında görülebilmektedir ve yaş ile c-KIT mutasyonlarının aktivitesinin artabileceği bilinmektedir [101]. Kurumumuz takibindeki CBF mutasyonları olan hastalarda inv(16) grubundaki dirençli hastalık oranı, t(8,21) grubundakilere göre daha yüksek saptanmıştır. Bu durum düşünüldüğünde; bütün hastaların sitogenetik verilerine ulaşılamamış olması, KIT geni mutasyon durumlarının değerlendirilememesi ve hasta sayısının yeterli olmaması iki grupta arasında farklılığa sebep olduğu düşünülebilir.

Orta risk de novo, kötü risk de novo ve diğer de novo grubu için başarısızlık tipleri dağılımı değerlendirildiğinde; orta risk için relaps ve refrakterlik dağılımının yakın olup en sık görülen ilk başarısızlık tipi relaps, kötü risk için indüksiyon refrakterliği olduğu görüldü. Diğer de novo grubu için dağılımda belirgin farkların olmadığı, en sık olarak indüksiyon mortalitesi ve relaps olduğu görüldü. Diğer de novo grubu heterojen bir grup olduğu için dağılımların yakın olduğu düşünülebilir. Bu grup ile ilgili spesifik başarısızlık tipi değerlendirmesi yapılması mümkün olmayabilir. Orta risk de novo grubu için izlemde nüks açısından dikkat edilmesi önemlidir. Çalışmadaki orta risk de novo hastalarının %70 oranında ilk indüksiyon tedavi ile remisyona sağlandığı görülmüştür. Genel yaklaşımda orta risk hastalarının tedavi ve takibinde



nakil düşünül­düğü göz önüne alınırsa relaps ihtimali sebebiyle remisyon sağlandıktan sonra zaman kaybetmeden nakil açısından değerlendirmek uygun olacaktır. Literatürdeki bu grup ile ilgili benzer remisyon oranları mevcut olup progresyonsuz sağkalım süreleri açısından nakil yapılması ve FLT3 mutasyon durumlarının etkili olduğu bilinmektedir [102].

Kötü risk de novo için de indüksiyon döneminde yakın takip ve reindüksiyon gerekebileceği düşünülerek erken yanıt değerlendirmesi yapılması uygun olacaktır. Dağılımlara bakıldığında görülen ilk başarısızlık tiplerinin değerlendirildiği düşünül­düğünde kötü risk grubunda relaps görülmesinden önce refrakterlik görülmesi sebebiyle daha göreceli olarak düşük sıklıkta relaps saptandığı düşünülebilir. Bu dizaynda sadece görülecek ilk başarısızlık tipi ele alınmıştır. İlk indüksiyon rejimi sonucunda remisyonla girmiş hastalar için başarısızlık görülüp görülmediği değerlendirildiğinde ise kötü risk de novo grubu için sonraki aşamada başarısızlık görülmeyen hasta sayısının başarısızlık görülen hasta sayısından daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu sebeple kötü risk grubu için refrakterlik durumunun relapstan daha sık karşılaşılabilecek bir başarısızlık tipi olduğunu düşünmek yanlış olmayacaktır. Çalışmamızda diğer gruplarla kıyaslandığında indüksiyon mortalitesi oranı yüksek gruplardan olmasına rağmen grup içi değerlendirildiğinde refrakterlik dağılımı indüksiyon mortalitesinden daha fazladır. Sonuçlar literatür ile uyumlu olup, literatür incelendiğinde kötü risk grubu hastalarda indüksiyon refrakterliği görülme sıklığının fazla olduğu bilinmektedir ve bu hastaların yönetiminde karar vermek güç olabilmektedir. Bazı hasta gruplarında kurtarıcı rejimler, hedefe yönelik tedaviler, hipometile edici ajanlar ya da direkt olarak nakil açısından değerlendirilebilmektedir [103].

Tedavi ilişkili AML grubu için başarısızlık tipleri dağılımı incelendiğinde en sık indüksiyon refrakterliği görüldüğü saptanmıştır. Ancak izlemde başarısızlık görülüp görülmediği değerlendirildiğinde; sekonder AML ve kötü riskli de novo gruplarından daha az oranda başarısızlık görüldüğü bulunmuştur. Çalışmamızda dirençli hastalık ve indüksiyon mortalitesi açısından diğer gruplarla kıyaslandığında da kötü risk de novo ve sekonder AML'ye göre daha iyi izlediği ortaya çıkmıştır. İndüksiyon mortalitesini etkileyebilecek nötropeni süresinin uzunluğu, yaş gibi faktörlerin yanında; bu hastalarda refrakterlik sıklığının indüksiyon mortalitesi

sıklığından daha fazla olduğu göz önüne alındığında; doz bağımlı tedavilerin de etkisi olabileceği düşünülebilir. Literatür incelendiğinde tedavi ilişkili AML seyrinin ve prognozunun daha kötü olacağı düşünülmektedir [104]. Çalışmamızdaki vaka sayıları düşünüldüğünde; bu değerlendirmelerinin daha sağlıklı yapılabilmesi için daha fazla sayıda hasta ve daha detaylı genetik değerlendirmeye ihtiyaç duyulduğu ortadadır. Tedavi ilişkili AML'de genel olarak kompleks ve kötü risk yaratacak sitogenetik sonuçların olduğu bilinmekle birlikte; tüm hastalar için bu durum söz konusu değildir. Tedavi ilişkili AML hastalarının yaklaşık %17 oranında normal karyotipe sahip olduğunu gösteren Samra ve arkadaşlarının yaptığı çalışma [105] mevcuttur. Yaptıkları retrospektif çalışmada, tedavi ilişkili olan ve olmayan hastaların benzer mutasyon profiline sahip hastalar karşılaştırıldığında tedavi ilişkili grubun daha kötü seyrettiği, normal karyotipe sahip tedavi ilişkili olan ve olmayan gruplar arasında benzer nüks oranlarının olduğu fakat asıl farkın remisyondaki ölümler sebebiyle meydana geldiğini belirtmişlerdir. Bunun dışında Nardi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, modern radyoterapi uygulamaları sonrası gelişen tedavi ilişkili miyeloid neoplazilerin prognozunun (hematopoetik dokuların eski uygulamalara kıyasla korunmaları sebebiyle) sitotoksik kemoterapi sonrası gelişenlere göre daha iyi olduğu, kompleks karyotip görülme sıklığının daha az olduğu ve de novo hastalığa benzediğini ileri sürmüştür [106]. Tedavi ilişkili AML antitesi düşünüldüğünde pek çok değişik yolak; halihazırda bulunan genetik alt yapı, önceki ve mevcut hastalık ile ilgili sitotoksik ilaç ve radyoterapinin etkisi mevcuttur. İlerleyen yıllarda çalışma sayıları arttıkça hastalığa yaklaşım değişebilecektir. Çalışmamızın sonuçları göz önüne alındığında, aynı mutasyon profiline sahip tedavi ilişkili olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması mümkün olmadığından gruplar arası değerlendirme için daha sayıda genetik sonuç ve vaka ihtiyacı olduğu düşünülebilir.

Sekonder AML grubu incelendiğinde; grup içi ilk başarısızlık tipi dağılımında en sık görülen indüksiyon refrakterliği olarak bulunmuştur. Çoğunlukla altta yatan displazi zemini sebebiyle kemik iliği ve periferik kan yanıtları gecikmeli ya da başarısız olabilmektedir. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak daha iyi prognozlu de novo gruplara göre remisyon oranları daha düşük, dirençli hastalık oranları izlemektedir [107]. İndüksiyon mortalitesi oranı literatüre göre daha düşük bulunmuştur. Bu durum göz önüne alındığında kurumumuzun 3.basamak referans

merkez oluşu ve deneyimli hekim ve çalışma ekibi ile multidisipliner yaklaşımlar sağlanması, hastalarının tanı yaşının daha yüksek olması ve performans durumları göz önünde tutularak doz düzenlenmesi yapılmış tedavi seçenekleri uygulanmış olması ve genetik açıdan ayrı alt tiplere ayrılıp değerlendirilme yapılmamış olması düşünülebilir.

Alt gruplar oluştururken, hastanemizde 2006 yılından sonra NPM1 ve FLT3 mutasyonları çalışılmaya başlandığı, ayrı grup olarak değerlendirmeye uygun yeterli sayıda vaka saptanmaması ve FLT-3 değerlendirmelerinin allel oranlarının yüksek ya da düşük olarak belirtilmesinin her zaman mümkün olamaması sebeplerinden ötürü ana değerlendirmede NPM1'i temsilen ayrı bir grup yapılamamıştır. Fakat elde edilen verilerle kendi içinde NPM1 ve FLT3 açısından uygun hastalar ele alınmış olup NPM1 ve FLT3 mutasyonları olup olmasına göre “NPM1 + ve FLT3 -”, “NPM1 + ve FLT3 +”, “NPM1 - ve FLT3 +”ve “NPM1 - ve FLT3 -” olarak dört grup oluşturulmuştur. İndüksiyon mortalitesi, ilk başarısızlık tipi, dirençli hastalık açısından değerlendirildiğinde ilk başarısızlık tipi ve indüksiyon mortalitesi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Dirençli hastalık yönünden NPM1 mutasyonu pozitif olup FLT3 mutasyonu olmayan grupta, NPM1 mutasyonu negatif olup FLT3 mutasyonu pozitif olan gruba göre daha az dirençli hastalık görüldüğü saptanmıştır. Bu durum literatür ile uyumludur [21].

Çalışmanın birtakım öne çıkan kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bunlardan ilki ve en önemlisi çalışmanın retrospektif yapıda oluşudur. İkincisi sitogenetik verilere tüm hastalar için ulaşılabilmiş olmasıdır. Sitogenetik verilerine ulaşılabilen hastalar sebebiyle “diğer de novo” grubu daha heterojen bir alt grup olmuştur. NPM1 ve FLT3 sonuçlarına erişimdeki kısıtlılıklar da ayrı bir NPM1 grubu oluşturmaya izin vermemiştir. Diğer bir kısıtlayıcı basamak bazı alt gruplar için yeterli sayıda vaka olmamasıdır. AML alt tiplerinin sayıca dağılımlarının farklı olması ve kohortumuzda bazı grupların literatürde mevcut olan dağılımlarından daha düşük oranda olması sebebiyle literatürle birebir örtüşmeyen sonuçlar ortaya çıkabilmektedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

AML son derece heterojen bir hastalıktır ve izlemde başarısızlıkla karşılaşılma oranları yüksektir. Bu çalışmanın temel hedefi olan başarısızlık tipleri incelenmesini iki ayrı perspektifte incelemek mümkündür. Birincisi gruplar arası incelemenin anlamlı yaratıp yaratmadığı, ikincisi de grup içi dağılımların nasıl olduğudur.

Alt gruplar incelendiğinde gruplar arasında indüksiyon mortalitesi, indüksiyon refrakterliği ve relaps açısından anlamlılık oluşturacak fark mevcuttur. İlk başarısızlık tipleri için konsolidasyon ve nakil ilişkili mortaliteler için anlamlı fark yoktur. İndüksiyon mortalitesi incelendiğinde APL; indüksiyon refrakterliği değerlendirildiğinde tedavi ilişkili AML, kötü risk de novo ve sekonder AML; relaps durumu incelendiğinde inv(16) gruplarının belirtilen başarısızlık tiplerinde oransal olarak daha yüksek ve anlamlı farklılığı oluşturan ana gruplardır.

Grup içi değerlendirmeler yapıldığında APL açısından indüksiyon mortalitesi başlıca başarısızlık sebebi olup, hastalık sürecindeki en kritik dönem olarak yaklaşmak doğru olacaktır. Bunun yanında indüksiyon mortalitesi yaşamamış olan gruplar için relaps ya da refrakterlik oranları çok düşüktür.

Kurumumuz takibindeki inv(16) vakalarındaki relaps oranları literatüre göre daha yüksek bulunmuştur. Çalışmada c-KIT mutasyon değerlendirmesi bulunmamaktadır. Literatürde yavaş seyirli relaps gelişebileceği bilinen iyi prognozlu bu grup için hasta bazında nakil açısından değerlendirme ve izlemde hematolojik relapstan önce moleküler relaps gelişebileceği için moleküler değerlendirme ve kontrol sıklığı düzenlenmelidir. t(8,21) de anlamlı fark yaratacak spesifik bir başarısızlık tipi dağılımı görülmemiştir.

Orta risk de novo grubunda en sık görülen ilk başarısızlık tipi relaps olup, eğer hastada nakil planı olacaksa remisyon sağlandıktan sonra planı bir an önce çizilmeli ve takiplerinde hastalığın nüks ihtimali göz önünde bulundurularak ilk aşamada kontrol sıklığı artırılmalıdır.

Kötü risk de novo, tedavi ilişkili AML ve sekonder AML gruplarında en sık görülen ilk başarısızlık tipi refrakterliktir. Bizim çalışmamızda tedavi ilişkili AML için başarısızlık oranları literatüre göre daha iyi sonuçlanmıştır. Bu sonuçları sağlayan

birçok etkenin olabildiği ve normal karyotipe sahip hastaların da olabildiğini düşünmek gerekmektedir.

Tüm bu değerlendirmeler ışığında başarısızlık tiplerinin hastalığın belirli alt gruplara ayrılarak spesifik olarak inceleyen literatürde bir çalışma olamadığı görülmektedir. Başarısızlık tipi ile ilgili yapılan değerlendirmeler sonucu; hasta izlemi ve hekimin izlemde karşılaşılabileceği durumlara yönelik farkındalık ile hastalık yönetimine sağlayacakları düşünüldüğünde tüm kısıtlılıklarına rağmen bu çalışma yeni bir perspektif sunması açısından önem arz etmektedir.

Sonuç olarak, AML alt tiplerindeki başarısızlık dağılımlarında farklılıklar mevcuttur. Tedavi ve takipte karşılaşılabilecek durumların yönetimi açısından hangi alt tipte hangi başarısızlık olduğunu bilmek önemlidir. Literatüre katkı sunmayı hedefleyen daha çok katılımcılı ve risk sınıflaması yapmaya imkan tanıyacak sitogenetik sonuçların olduğu kohortlara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Liesveld JL, Lichtman MA. Acute Myelogenous Leukemia. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ, et al., editors. Williams Hematology, 9e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015.
2. Yang JJ, Park TS, Wan TS. Recurrent Cytogenetic Abnormalities in Acute Myeloid Leukemia. *Methods in molecular biology* (Clifton, NJ). 2017;1541:223-45.
3. Döhner, H., Estey, E. H., Amadori, S., Appelbaum, F. R., Büchner, T., Burnett, A. K. & Bloomfield, C. D. (2010). European LeukemiaNet (2010) Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*, 115(3), 453-474.
4. Ellison RR, Holland JF, Weil M, Jacquillat C, Boiron M, Bernard J, et al. Arabinosyl cytosine: a useful agent in the treatment of acute leukemia in adults. *Blood*. 1968;32(4):507-23.
5. Thomas ED, Buckner CD, Banaji M, Clift RA, Fefer A, Flournoy N, et al. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood*. 1977;49(4):511-33.
6. Ahmedin J, Rebecca S, Elizabeth W, Taylor M, Jiaquan X, Carol S, et al. Cancer Statistics, 2006. CA: a cancer journal for clinicians. 2006;56(2):106-30.
7. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER): Myeloid leukemia: 5-Year relative and period survival by race, sex, diagnosis year and age, 1975-2017 [Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>]
8. Sasaki, K., Ravandi, F., Kadia, T. M., DiNardo, C. D., Short, N. J., Borthakur, G. & Kantarjian, H. M. (2021). De novo acute myeloid leukemia: A population-based study of outcome in the United States based on the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database, 1980 to 2017. *Cancer*, 127(12), 2049-2061.
9. Lichtman MA: Obesity and the risk for a hematological malignancy: Leukemia, lymphoma, or myeloma. *Oncologist* 15:1083, 2010.
10. Shlush LI, Zandi S, Mitchell A, et al: Identification of pre-leukaemic haematopoietic stem cells in acute leukaemia. *Nature* 506:328, 2014.
11. Chan SM, Majeti R: Role of DNMT3A, TET2, and IDH-1/2 mutations in pre-leukemic stem cells in acute myeloid leukemia. *Int J Hematol* 98:648, 2013.
12. Swiggers SJJ, Kuijpers MA, de Cort MJM, et al: Critically short telomeres in acute myeloid leukemia with loss or gain of parts of chromosomes. *Genes Chromosomes Cancer* 45:247, 2006.

13. Pabst T, Mueller BU: Transcriptional dysregulation during myeloid transformation in AML. *Oncogene* 26:6829, 2007.
14. Stanley M, McKenna RW, Ellinger G, Brunning RD. Classification of 358 Cases of Acute Myeloid Leukemia by FAB Criteria: Analysis of Clinical and Morphologic Features. In: Bloomfield CD, editor. *Chronic and Acute Leukemias in Adults*. Boston, MA: Springer US; 1985. p. 147-74.
15. Paietta E. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. *Leukemia*. 1995;9(12):2147-8.
16. Patel JP, Gonen M, Figueroa ME, Fernandez H, Sun Z, Racevskis J, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2012;366(12):1079-89.
17. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol*. 1976;33(4):451-8.
18. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114(5):937-51.
19. Kheiri SA, MacKerrell T, Bonagura VR, Fuchs A, Billett HH. Flow cytometry with or without cytochemistry for the diagnosis of acute leukemias. *Cytometry*. 1998;34(2):82-6.
20. Grossmann V, Schnittger S, Kohlmann A, Eder C, Roller A, Dicker F, et al. A novel hierarchical prognostic model of AML solely based on molecular mutations. *Blood*. 2012;120(15):2963-72.
21. Döhner, H., Estey, E., Grimwade, D., Amadori, S., Appelbaum, F. R., & Ebert, B. L. (2017). Global acute myeloid leukemia epidemiology and patient flow analysis 2016. *Blood*, 129(4), 424-448
22. Burns CP, Armitage JO, Frey AL, Dick FR, Jordan JE, Woolson RF. Analysis of the presenting features of adult acute leukemia: the French-American-British classification. *Cancer*. 1981;47(10):2460-9.
23. Burke PJ, Braine HG, Rathbun HK, Owens AH, Jr. The clinical significance and management of fever in acute myelocytic leukemia. *Johns Hopkins Med J*. 1976;139(1):1-12.
24. Tobelem G, Jacquillat C, Chastang C, Auclerc MF, Lechevallier T, Weil M, et al. Acute monoblastic leukemia: a clinical and biologic study of 74 cases. *Blood*. 1980;55(1):71-6.
25. Sepp N, Radaszkiewicz T, Meijer CJ, Smolle J, Seewann H, Fritsch P, et al. Specific skin manifestations in acute leukemia with monocytic differentiation. A morphologic and immunohistochemical study of 11 cases. *Cancer*. 1993;71(1):124-32.
26. Kaiserling E, Horny HP, Geerts ML, Schmid U. Skin involvement in myelogenous leukemia: morphologic and immunophenotypic heterogeneity of skin infiltrates. *Mod Pathol*. 1994;7(7):771-9.

27. Bourantas K, Malamou-Mitsi VD, Christou L, Filippidou S, Drosos AA. Cutaneous vasculitis as the initial manifestation in acute myelomonocytic leukemia. *Annals of internal medicine*. 1994;121(12):942-4.
28. Cohen PR. Sweet's syndrome--a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:34.
29. Cheson BD, Christiansen RM. Cutis verticis gyrata: unusual chloromatous disease in acute myelogenous leukemia. *Am J Hematol*. 1980;8(4):415-8.
30. Kincaid MC, Green WR. Ocular and orbital involvement in leukemia. *Surv Ophthalmol*. 1983;27(4):211-32.
31. Paparella MM, Berlinger NT, Oda M, el-Fiky F. Otological manifestations of leukemia. *Laryngoscope*. 1973;83(9):1510-26.
32. Maile CW, Moore AV, Ulreich S, Putman CE. Chest radiographic-pathologic correlation in adult leukemia patients. *Invest Radiol*. 1983;18(6):495-9.
33. Roberts WC, Bodey GP, Wertlake PT. The heart in acute leukemia. A study of 420 autopsy cases. *Am J Cardiol*. 1968;21(3):388-412.
34. Hunter TB, Bjelland JC. Gastrointestinal complications of leukemia and its treatment. *AJR Am J Roentgenol*. 1984;142(3):513-8.
35. Ahsan N, Sun CC, Di John D. Acute ileotyphlitis as presenting manifestation of acute myelogenous leukemia. *American journal of clinical pathology*. 1988;89(3):407-9.
36. Quien ET, Wallach B, Sandhaus L, Kidd P, Strair R, Saidi P. Primary extramedullary leukemia of the prostate: case report and review of the literature. *Am J Hematol*. 1996;53(4):267-71.
37. Russo A, Vasquez E, Russo G, Schiliro G. Testicular relapse in acute myelogenous leukaemia after 3 1/2 years of complete remission. *Acta Haematol*. 1981;65(2):131-3.
38. Weinberger A, Schumacher HR, Schimmer BM, Myers AR, Brogadir SP. Arthritis in acute leukemia. Clinical and histopathological observations. *Arch Intern Med*. 1981;141(9):1183-7.
39. Pavlovsky S, Eppinger-Helft M, Sackmann Muriel F. Factors that influence the appearance of central nervous system leukemia. *Blood*. 1973;42(6):935-8.
40. Menasce LP, Banerjee SS, Beckett E, Harris M. Extra-medullary myeloid tumour (granulocytic sarcoma) is often misdiagnosed: a study of 26 cases. *Histopathology*. 1999;34(5):391-8.
41. Rowe JM. Clinical and laboratory features of the myeloid and lymphocytic leukemias. *The American journal of medical technology*. 1983;49(2):103-9.
42. Woodcock BE, Cooper PC, Brown PR, Pickering C, Winfield DA, Preston FE. The platelet defect in acute myeloid leukaemia. *J Clin Pathol*. 1984;37(12):1339-42.



43. Hofmann WK, Stauch M, Hoffken K. Impaired granulocytic function in patients with acute leukaemia: only partial normalisation after successful remission- inducing treatment. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1998;124(2):113-6.
44. Suda T, Onai T, Maekawa T. Studies on abnormal polymorphonuclear neutrophils in acute myelogenous leukemia: clinical significance and changes after chemotherapy. *Am J Hematol*. 1983;15(1):45-56.
45. O'Regan S, Carson S, Chesney RW, Drummond KN. Electrolyte and acid-base disturbances in the management of leukemia. *Blood*. 1977;49(3):345-53.
46. Palva IP, Salokannel SJ. Hypercalcaemia in acute leukaemia. *Blut*. 1972;24(4):209-14.
47. Bratt G, Blomback M, Paul C, Schulman S, Tornebohm E, Lockner D. Factors and inhibitors of blood coagulation and fibrinolysis in acute nonlymphoblastic leukaemia. *Scand J Haematol*. 1985;34(4):332-9.
48. Weltermann A, Pabinger I, Geissler K, Jager U, Gisslinger H, Knobl P, et al. Hypofibrinogenemia in non-M3 acute myeloid leukemia. Incidence, clinical and laboratory characteristics and prognosis. *Leukemia*. 1998;12(8):1182-6.
49. Bacher U, Kern W, Alpermann T, Schnittger S, Kohlmann A, Klein HU, et al. Prognosis in patients with MDS or AML and bone marrow blasts between 10% and 30% is not associated with blast counts but depends on cytogenetic and molecular genetic characteristics. *Leukemia*. 2011;25(8):1361-4.
50. Moehler TM, Ho AD, Goldschmidt H, Barlogie B. Angiogenesis in hematologic malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003;45(3):227-44.
51. Ghannadan M, Wimazal F, Simonitsch I, Sperr WR, Mayerhofer M, Sillaber C, et al. Immunohistochemical detection of VEGF in the bone marrow of patients with acute myeloid leukemia. Correlation between VEGF expression and the FAB category. *American journal of clinical pathology*. 2003;119(5):663-71.
52. Roumier C, Eclache V, Imbert M, Davi F, MacIntyre E, Garand R, et al. M0 AML, clinical and biologic features of the disease, including AML1 gene mutations: a report of 59 cases by the Groupe Francais d'Hematologie Cellulaire (GFHC) and the Groupe Francais de Cytogenetique Hematologique (GFCH). *Blood*. 2003;101(4):1277-83.
53. Schoch C, Haase D, Haferlach T, Gudat H, Buchner T, Freund M, et al. Fifty-one patients with acute myeloid leukemia and translocation t(8;21)(q22;q22): an additional deletion in 9q is an adverse prognostic factor. *Leukemia*. 1996;10(8):1288-95.
54. Byrd JC, Weiss RB, Arthur DC, Lawrence D, Baer MR, Davey F, et al. Extramedullary leukemia adversely affects hematologic complete remission rate and overall survival in patients with t(8;21)(q22;q22): results from Cancer and Leukemia Group B 8461.

*Journal of clinical oncology* : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1997;15(2):466-75.

55. Huhn D, Twardzik L. Acute myelomonocytic leukemia and the French-American-British classification. *Acta Haematol.* 1983;69(1):36-40.
56. Haferlach T, Winkemann M, Loffler H, Schoch R, Gassmann W, Fonatsch C, et al. The abnormal eosinophils are part of the leukemic cell population in acute myelomonocytic leukemia with abnormal eosinophils (AML M4Eo) and carry the pericentric inversion 16: a combination of May-Grunwald-Giemsa staining and fluorescence in situ hybridization. *Blood.* 1996;87(6):2459-63.
57. Novik Y, Marino P, Makower DF, Wiernik PH. Familial erythroleukemia: a distinct clinical and genetic type of familial leukemias. *Leuk Lymphoma.* 1998;30(3-4):395-401.
58. Davey FR, Abraham N, Jr., Brunetto VL, MacCallum JM, Nelson DA, Ball ED, et al. Morphologic characteristics of erythroleukemia (acute myeloid leukemia; FAB-M6): a CALGB study. *Am J Hematol.* 1995;49(1):29-38.
59. Avvisati G, Lo Coco F, Mandelli F. Acute promyelocytic leukemia: clinical and morphologic features and prognostic factors. *Seminars in hematology.* 2001;38(1):4-12.
60. Vickers M, Jackson G, Taylor P. The incidence of acute promyelocytic leukemia appears constant over most of a human lifespan, implying only one rate limiting mutation. *Leukemia.* 2000;14(4):722-6.
61. Melnick A, Licht JD. Deconstructing a disease: RARalpha, its fusion partners, and their roles in the pathogenesis of acute promyelocytic leukemia. *Blood.* 1999;93(10):3167-215.
62. Fenaux P, Vanhaesbroucke C, Estienne MH, Preud'homme C, Pagniez D, Facon T, et al. Acute monocytic leukaemia in adults: treatment and prognosis in 99 cases. *Br J Haematol.* 1990;75(1):41-8.
63. Fung H, Shepherd JD, Naiman SC, Barnett MJ, Reece DE, Horsman DE, et al. Acute monocytic leukemia: a single institution experience. *Leuk Lymphoma.* 1995;19(3-4):259-65.
64. Zipursky A, Brown E, Christensen H, Sutherland R, Doyle J. Leukemia and/or myeloproliferative syndrome in neonates with Down syndrome. *Seminars in perinatology.* 1997;21(1):97-101.
65. Ladanyi M, Samaniego F, Reuter VE, Motzer RJ, Jhanwar SC, Bosl GJ, et al. Cytogenetic and immunohistochemical evidence for the germ cell origin of a subset of acute leukemias associated with mediastinal germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst.* 1990;82(3):221-7.
66. Huang MJ, Li CY, Nichols WL, Young JH, Katzmann JA. Acute leukemia with megakaryocytic differentiation: a study of 12 cases identified immunocytochemically. *Blood.* 1984;64(2):427-39.
67. Dastugue N, Lafage-Pochitaloff M, Pages MP, Radford I, Bastard C, Talmant P, et al. Cytogenetic profile of childhood and adult megakaryoblastic leukemia (M7): a study of the Groupe Francais de Cytogenetique Hematologique (GFCH). *Blood.* 2002;100(2):618-26.

68. Pagano L, Pulsoni A, Vignetti M, Mele L, Fianchi L, Petti MC, et al. Acute megakaryoblastic leukemia: experience of GIMEMA trials. *Leukemia*. 2002;16(9):1622-6.
69. Lichtman MA, Segel GB. Uncommon phenotypes of acute myelogenous leukemia: basophilic, mast cell, eosinophilic, and myeloid dendritic cell subtypes: a review. *Blood Cells Mol Dis*. 2005;35(3):370-83.
70. Gabbas AG, Li CY. Acute nonlymphocytic leukemia with eosinophilic differentiation. *Am J Hematol*. 1986;21(1):29-38.
71. Wedding U, Rohrig B, Klippstein A, Fricke HJ, Sayer HG, Hoffken K. Impairment in functional status and survival in patients with acute myeloid leukaemia. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2006;132(10):665-71.
72. Lichtman MA. The stem cell in the pathogenesis and treatment of myelogenous leukemia: a perspective. *Leukemia*. 2001;15(10):1489-94.
73. Lowenberg B, Pabst T, Vellenga E, van Putten W, Schouten HC, Graux C, et al. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1027-36.
74. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Hunter AE, Kjeldsen L, Yin J, et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(27):3360-8.
75. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(5):454-64.
76. Schlenk RF, Benner A, Hartmann F, del Valle F, Weber C, Pralle H, et al. Risk-adapted postremission therapy in acute myeloid leukemia: results of the German multicenter AML HD93 treatment trial. *Leukemia*. 2003;17(8):1521-8.
77. Stone RM. Acute myeloid leukemia in first remission: to choose transplantation or not? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(10):1262-6.
78. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, Honda S, Sierra J, Djulbegovic BJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *Jama*. 2009;301(22):2349-61.
79. Ng A, Taylor GM, Eden OB. Treatment-related leukaemia--a clinical and scientific challenge. *Cancer Treat Rev*. 2000;26(5):377-91.
80. Reed E, Evans MK. Acute leukemia following cisplatin-based chemotherapy in a patient with ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1990;82(5):431-2.
81. Kolte B, Baer AN, Sait SN, O'Loughlin KL, Stewart CC, Barcos M, et al. Acute myeloid leukemia in the setting of low dose weekly methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Leuk Lymphoma*. 2001;42(3):371-8.

82. Bakland G, Nossent H. Acute myelogenous leukaemia following etanercept therapy. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2003;42(7):900-1.
83. Noronha V, Berliner N, Ballen KK, Lacy J, Kracher J, Baehring J, et al. Treatment-related myelodysplasia/AML in a patient with a history of breast cancer and an oligodendroglioma treated with temozolomide: case study and review of the literature. *Neuro Oncol*. 2006;8(3):280-3.
84. Aktan M, Tanakol R, Nalcaci M, Dincol G. Leukemia in a patient treated with growth hormone. *Endocr J*. 2000;47(4):471-3.
85. Lancet JE, Cortes JE, Hogge DE, Tallman MS, Kovacsovics TJ, Damon LE, et al. Phase 2 trial of CPX-351, a fixed 5:1 molar ratio of cytarabine/daunorubicin, vs cytarabine/daunorubicin in older adults with untreated AML. *Blood*. 2014;123(21):3239-46.
86. Wahlin A, Markevarn B, Golovleva I, Nilsson M. Improved outcome in adult acute myeloid leukemia is almost entirely restricted to young patients and associated with stem cell transplantation. *European journal of haematology*. 2002;68(1):54-63.
87. Macmahon B, Forman D. Variation in the duration of survival of patients with acute leukemia. *Blood*. 1957;12(8):683-93.
88. Derolf AR, Kristinsson SY, Andersson TM, Landgren O, Dickman PW, Bjorkholm M. Improved patient survival for acute myeloid leukemia: a population-based study of 9729 patients diagnosed in Sweden between 1973 and 2005. *Blood*. 2009;113(16):3666-72.
89. Grunwald HW. The cure of acute myeloblastic leukemia in adults. *Jama*. 1982;247(12):1698.
90. Redaelli A, Stephens JM, Brandt S, Botteman MF, Pashos CL. Short- and long-term effects of acute myeloid leukemia on patient health-related quality of life. *Cancer Treat Rev*. 2004;30(1):103-17.
91. Chen, Y., Kantarjian, H., Wang, H., Cortes, J., & Ravandi, F. (2012). Acute promyelocytic leukemia: A population-based study on incidence and survival in the United States, 1975-2008. *Cancer*, 118(23), 5811-5818.
92. Borthakur, G., & Kantarjian, H. (2021). Core binding factor acute myelogenous leukemia-2021 treatment algorithm. *Blood cancer journal*, 11(6), 1-5.
93. Kayal, S., Sengar, M., Jain, H., Bonda, A., George, B., Kulkarni, U. P., ... & Kapoor, R. (2019). Induction related mortality in acute myeloid leukemia: multivariate model of predictive score from the Indian Acute Leukemia Research Database (INwARD) of the Hematology Cancer Consortium (HCC). *Blood*, 134, 2615.
94. Wahlin, A., Hörnsten, P., & Jonsson, H. (1991). Remission rate and survival in acute myeloid leukemia: impact of selection and chemotherapy. *European journal of haematology*, 46(4), 240-247.

95. Juliusson, G., Antunovic, P., Derolf, Å., Lehmann, S., Möllgård, L., Stockelberg, D., ... & Höglund, M. (2009). Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 113(18), 4179-4187.
96. Strickland, S. A., & Vey, N. (2022). Diagnosis and treatment of therapy-related acute myeloid leukemia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 103607.
97. Montesinos, P., & Sanz, M. A. (2011). The differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia: experience of the pethema group and review of the literature. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*, 3(1).
98. Lou, Y., Ma, Y., Sun, J., Suo, S., Tong, H., Qian, W., ... & Jin, J. (2017). Effectivity of a modified Sanz risk model for early death prediction in patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Annals of hematology*, 96(11), 1793-1800.
99. Serefhanoglu, S., BÜYÜKAŞIK, Y., GÖKER, H., SAYINALP, N., HAZNEDAROĞLU, İ., Aksu, S., ... & Ozdemir, E. (2010). Clinical features and outcomes of 49 Turkish patients with acute promyelocytic leukemia who received ATRA and anthracyclines (PETHEMA protocol) therapy. *Leukemia Research*, 34(12).
100. Clozel, T., Renneville, A., Venot, M., Gardin, C., Kelaidi, C., Leroux, G., ... & Adès, L. (2009). Slow relapse in acute myeloid leukemia with inv (16) or t (16; 16). *haematologica*, 94(10), 1466.
101. Ayatollahi, H., Shajiei, A., Sadeghian, M. H., Sheikhi, M., Yazdandoust, E., Ghazanfarpour, M., ... & Shakeri, S. (2017). Prognostic importance of C-KIT mutations in core binding factor acute myeloid leukemia: a systematic review. *Hematology/oncology and stem cell therapy*, 10(1), 1-7.
102. Mañó, L. G., Pérez, S., Andrade, B. L., Pastor, M. A. D., Novo, A., Gutierrez, A., & Sampol, A. (2019). Survival Outcomes in Patients with Intermediate Risk Acute Myeloid Leukemia: A Single-Center Retrospective Review. *Blood*, 134, 5112.
103. McMahon, C. M., & Perl, A. E. (2019). Management of primary refractory acute myeloid leukemia in the era of targeted therapies. *Leukemia & lymphoma*, 60(3), 583-597
104. Godley, L. A., & Larson, R. A. (2008, August). Therapy-related myeloid leukemia. In *Seminars in oncology* (Vol. 35, No. 4, pp. 418-429). WB Saunders.
105. Samra, B., Richard-Carpentier, G., Kadia, T. M., Ravandi, F., Daver, N., DiNardo, C. D., ... & Short, N. J. (2020). Characteristics and outcomes of patients with therapy-related acute myeloid leukemia with normal karyotype. *Blood cancer journal*, 10(5), 1-9.

106. Nardi, V., Winkfield, K. M., Ok, C. Y., Niemierko, A., Kluk, M. J., Attar, E. C., ... & Hasserjian, R. P. (2012). Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes after radiation therapy are similar to de novo disease and differ from other therapy-related myeloid neoplasms. *Journal of clinical oncology*, *30*(19), 2340.
107. Szotkowski, T., Rohon, P., Zapletalová, J., Sicova, K., Hubacek, J., & Indrak, K. (2010). Secondary acute myeloid leukemia—a single center experience. *Neoplasma*, *57*(2), 170.