

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA İLK BASAMAK TEDAVİDE  
TAM REMİSYON HEDEFİ OLAN REJİMLERİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Sadık YAVUZ  
**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

ANKARA

2023

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA İLK BASAMAK TEDAVİDE  
TAM REMİSYON HEDEFİ OLAN REJİMLERİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Sadık YAVUZ  
UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır

Tez Danışmanı  
**Doç. Dr. Ümit Yavuz MALKAN**

ANKARA

2023

## TEŞEKKÜR

Tamamladığım tez çalışması s¼recinde bilgi ve deneyimlerini benimle paylaőan, yol g¼steren, her zaman yanımda olan değerli tez danıőmanım Doç. Dr. Ümit Yavuz Malkan'a,

Tez alıőması s¼resince verdikleri kıymetli bilgi ve desteklerden dolayı Dr. Kübra Baba'ya, Dr. Serhat Akpınar'a,

Tez s¼recince yardımını esirgemeyen tüm Hematoloji Bilim Dalı alıőanlarına,

Hayatım boyunca bana sağladıkları destek ve güveni her zaman hissettiğim, karşılaőtıđım zorluklarla yanımda olan ve bug¼nlere gelmemde en büyük katkısı olan sevgili aileme,

İhtiyaç duyduğum her an desteğini hissettiğim, çalışma s¼recim boyunca beni yalnız bırakmayan eőim Merve Yavuz'a

Saygı, sevgi, minnet ve teőekkürlerimi sunarım.

Dr.Sadık Yavuz

ANKARA,2023

## ÖZET

**Yavuz S.; Akut Miyeloid Lösemi Hastalarında İlk Basamak Tedavide Tam Remisyon Hedefi Olan Rejimlerin Karşılaştırılması; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Uzmanlık Tezi; Ankara, 2023.**

Akut miyeloid lösemi (AML), kemik iliği ve periferik kanda miyeloid progenitör hücrelerinin (blastlar) klonal olarak artış gösterdiği, heterojen bir hastalık olarak karakterize edilir. Bu çalışmada amacımız akut miyeloid lösemi ile izlenen hastaların ilk basamak tedavide tam remisyon hedefi ile verilen rejimlerin etkinlik, güvenlik ve yan etki açısından karşılaştırmasını yapmaktır. Bu çalışma, dahil edilme ve dışlama kriterlerine göre seçilen 130 hastanın verilerini değerlendirilmiştir.

Dahil edilme kriterleri olarak, 18 yaşının üzerinde (erişkin) olmak, APL dışı AML tanısı almış olmak ve ilk kür kemoterapi tedavisinin kurumumuzda başlanmış olması seçilmiştir. İndüksiyon tedavisi ile hastalarda hemogloblin düzeyi ( $p<0,001$ ), nötrofil sayısı ( $p<0,001$ ) ve trombosit sayısında ( $p<0,001$ ) anlamlı yükseliş saptandı. Tanı anında daha düşük fibrinojen ( $p=0,047$ ) veya ferritin ( $p=0,01$ ) düzeylerinin remisyon elde edilmesi ile ilişkili olduğu gösterildi. Çalışmamızda ilk kür kemoterapi ile remisyon elde edilen hastaların tanıda ortalama albümin düzeyi  $3,91\pm 0,46$  g/dl iken, remisyona girmeyen hastalara göre ( $3,73\pm 0,48$  g/dl  $p=0,048$ ) anlamlı olarak yüksek çıktı.

Bu çalışmada, yoğun antrasiklin + sitarabin (3+7), azaltılmış yoğunluklu antrasiklin + sitarabin, etoposid+sitarabin ve azasitidin+venetoklaks tedavilerinin remisyon sokma oranlarında birbirlerine üstünlükleri izlenmediği ancak komplikasyon oranları farklılık gösterdiği için optimal indüksiyon tedavisine karar verirken etkililikten ziyade hastanın performans, yaş ve komorbiditeleri göz önüne alınarak komplikasyonları en az seviyeye indirmek ve bu sayede en düşük morbidite ve mortalite oranlarına ulaşmanın mümkün olabileceği gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Akut miyeloid lösemi, prognoz, indüksiyon, komplikasyon

## ABSTRACT

**Yavuz S.; Comparison of regimens with a goal of complete remission in first-line therapy in patients with acute myeloid leukemia; Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Diseases Residency Thesis, Ankara, 2023.**

Acute Myeloid Leukemia (AML) is characterized as a heterogeneous disease in which there is a clonal increase in myeloid progenitor cells (blasts) in the bone marrow and peripheral blood. The objective of this study is to compare the efficacy, safety, and side effects of regimens administered with the goal of achieving complete remission in patients with Acute Myeloid Leukemia. This study evaluated the data of 130 patients selected based on inclusion and exclusion criteria.

Inclusion criteria consisted of being over 18 years old (adult), having a diagnosis of non-APL AML, and initiating the first course of chemotherapy treatment at our institution. Induction treatment resulted in a significant increase in hemoglobin levels ( $p < 0.001$ ), neutrophil count ( $p < 0.001$ ), and platelet count ( $p < 0.001$ ) in patients. It was demonstrated that lower fibrinogen levels ( $p = 0.047$ ) or ferritin levels ( $p = 0.01$ ) at the time of diagnosis were associated with achieving remission. In our study, the average albumin level at diagnosis for patients who achieved remission with the first course of chemotherapy was  $3.91 \pm 0.46$  g/dl, whereas it was significantly higher compared to patients who did not achieve remission ( $3.73 \pm 0.48$  g/dl,  $p = 0.048$ ).

In this study, it was observed that there was no superiority among intensive anthracycline + cytarabine (3+7), reduced-intensity anthracycline + cytarabine, etoposide + cytarabine, and azacitidine + venetoclax regimens in terms of achieving remission. However, the complication rates varied, suggesting that when deciding on the optimal induction treatment, the focus should be on minimizing complications rather than effectiveness, taking into account the patient's performance, age, and comorbidities. This approach may lead to the lowest morbidity and mortality rates achievable.

**Keywords:** Acute myeloid leukemia, prognosis, Induction, Complications

## İÇİNDEKİLER

<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>SİMGELER ve KISALTMALAR.....</b>	<b>viii</b>
<b>TABLolar DİZİNİ .....</b>	<b>x</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ .....</b>	<b>xi</b>
<b>1.GİRİŞ ve AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
1.1. Giriş .....	1
2.1. Amaç.....	3
<b>2.GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>5</b>
2.1. Tarihçe .....	5
2.2 Epidemiyoloji.....	6
2.3 Risk Faktörleri ve Çevresel Nedenler.....	7
2.4. Sınıflandırma.....	8
2.5 Prognoz .....	11
2.6 Klinik Özellikler.....	14
2.6.1 Belirti ve Bulgular.....	14
2.6.2 Laboratuvar bulguları.....	14
2.7 Tedavi .....	16
2.7.1 Remisyon indüksiyon Tedavi .....	18
2.7.2 Re-İndüksiyon Tedavi .....	22
2.7.3 Konsolidasyon tedavisi: .....	23
2.7.4 Sekonder Akut myeloid lösemi tedavisi.....	23
2.8 Komplikasyonlar .....	25
2.8.1 Anemi.....	25
2.8.2 Enfeksiyon .....	25
2.8.3 Kanama.....	26
2.8.4 Hiperlökositoz ve Lökostaz .....	26
2.8.5 Metabolik Anormallikler .....	27
2.8.6 Nötropenik Enterokolit.....	27

2.8.7 Venöz Tromboemboli .....	28
2.8.7 Akut Akciğer Yetmezliği .....	28
2.8.8 Perikardiyal Efüzyon.....	29
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>30</b>
3.1 Bireyler .....	30
3.2 Çalışma Protokolü .....	30
3.2.1 Çalışmanın Türü ve Verilerin Toplanması .....	30
3.2.2 Verilerin Değerlendirilmesi .....	30
3.3 İstatistiksel Analiz .....	31
3.4 Araştırmanın etik yönü .....	32
<b>4.BULGULAR.....</b>	<b>33</b>
4.1. Hasta Özellikleri.....	33
4.1. Tedavi gruplarının karşılaştırılması.....	43
4.2. Tedavi yanıtı ile ilişkili parametreler.....	51
4.3.Genel Sağlıkım .....	54
4.4.Tedavi dönemleri.....	55
<b>5.TARTIŞMA.....</b>	<b>61</b>
<b>6.SONUÇ ve ÖNERİLER.....</b>	<b>69</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>70</b>

## SİMGELER ve KISALTMALAR

%	Yüzde
AHD	Önceki Hematolojik Bozukluk
AML	Akut Myeloid Lösemi
ANC	Mutlak Nötrofil Sayısı
APL	Akut Promyelositik Lösemi
ARA-C	Sitarabin Arabinozid
ATRA	All-Trans Retinoik Asit
Bkz	Bakınız
CBF	Core Binding Factor
CD	Başkalaşım Kümesi (cluster of differentiation)
CEBPa	CCAAT/enhancer-binding protein alpha
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
CR	Tam Remisyon
de novo	Başka bir şeyden dönüşmeyen, kendi başına var olan
del	Delesyon
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ELN	Avrupa Lösemi Ağı (European Leukemia Network)
ETO	Etoposit
FAB	Fransız - Amerikan - İngiliz Sınıflama Sistemi
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü
FDA	Amerika Gıda ve İlaç Dairesi
G-CSF	Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör
Hb, hgb	Hemoglobin



HLA	İnsan Lökosit A
LDAC	Düşük Doz Sitarabin
LDH	Laktat Dehidrogenaz
maks	Maksimum
MDS	Myelodisplastik Sendrom
min	Minimum
MRD	Minimal ölçülebilir hastalık
MYH11	Myosin Heavy Chain 11
NPM1	Nucleophosmin 1
PML	Promiyelositik lösemi
RARa	Retinoik Asit Reseptör alfa
RBC	Kırmızı Kan Hücresi
RUNX1	Runt-related transcription factor 1
RUNX1T1	Runt-related transcription factor 1, translocated to 1
SC	Subkutan
TRM	Tedaviye Bağlı Mortalite
sekonder	İkincil
SS	Standart sapma
WBC	Beyaz Kan Hücresi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
AHKHN (allo-HSCT)	Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 2. 1.</b> AML riskini arttıran genetik ve çevresel faktörler .....	7
<b>Tablo 2. 2.</b> FAB Sınıflandırma Sistemi'ne göre morfolojik AML tipleri .....	9
<b>Tablo 2. 3.</b> Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre Akut Myeloid Lösemi Sınıflandırması.....	9
<b>Tablo 2. 4.</b> Morfolojik özelliklere göre sık saptanan yüzey belirteçleri .....	11
<b>Tablo 2. 5.</b> ELN AML risk sınıflaması .....	13
<b>Tablo 2. 6.</b> European Leukemia Network (ELN) Uluslararası Çalışma Grubu (International Working Group) tarafından tanımlanan remisyon kriterleri .....	20
<b>Tablo 4. 1.</b> Hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri (toplam 130 hasta)....	33
<b>Tablo 4. 2.</b> AML tanısal, klinik ve prognostik özellikleri (toplam 130 hasta) .....	35
<b>Tablo 4. 3.</b> Tanı anında laboratuvar bulguları (toplam 130 hasta).....	36
<b>Tablo 4. 4.</b> Tedavi ve profilakside uygulanan ajanlar (toplam 130 hasta) .....	38
<b>Tablo 4. 5.</b> Tedavi yanıtı ve sağkalım özellikleri (toplam 130 hasta).....	40
<b>Tablo 4. 6.</b> İndüksiyon öncesi ve sonrası kemik iliği ve kan parametrelerinin karşılaştırılması.....	41
<b>Tablo 4. 7.</b> Tedavi komplikasyonları (toplam 130 hasta).....	42
<b>Tablo 4. 8.</b> Tedavi gruplarının bazal demografik, klinik ve prognostik özelliklerinin karşılaştırılması.....	47
<b>Tablo 4. 9.</b> Tedavi gruplarının toksisite ve enfeksiyöz komplikasyonlar açısından karşılaştırılması.....	50
<b>Tablo 4. 10.</b> İlk tedaviye yanıt ile bazal demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması.....	51
<b>Tablo 4. 11.</b> Tanıda laboratuvar bulgularının ilk tedavi sonrası remisyon gruplarına göre karşılaştırılması.....	53
<b>Tablo 4. 12.</b> Tedavi yıllarının karşılaştırılması.....	60

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1 Fagot hücreleri ve içerdği auer rod yapıları .....	16
Şekil 4. 1. Hastaların DSÖ sınıflamasına göre tanıları .....	34
Şekil 4. 2. İndüksiyon tedavi grupları.....	38
Şekil 4. 3. İndüksiyon tedavisi sonrası yanıt değerlendirilmesi .....	40
Şekil 4. 4. İndüksiyon tedavisi öncesi ve sonrasında kemik iliği parametrelerinin karşılaştırılması.....	42
Şekil 4. 5.Yaş gruplarına göre indüksiyon tedavileri.....	44
Şekil 4. 6. ECOG-PS gruplarına göre indüksiyon tedavileri.....	44
Şekil 4. 7. AML tiplerine göre indüksiyon tedavileri .....	45
Şekil 4. 8. Tedavi gruplarına göre tanıdan tedavi başlangıcına kadar geçen süre .....	46
Şekil 4. 9. Tedavi gruplarına göre AHKNH yapılma sıklığı.....	46
Şekil 4. 10. Tedavi gruplarına göre sepsis gelişme sıklığı .....	48
Şekil 4. 11. Tedavi gruplarına göre aplazi sonrası nötropeniden ve trombositopeniden ortanca çıkış süreleri.....	49
Şekil 4. 12. Remisyon varlığına göre tanı anındaki trombosit sayılarının karşılaştırılması.....	52
Şekil 4. 13. Remisyon varlığına göre tanıdaki ürik asit ve albümin düzeylerinin karşılaştırılması.....	52
Şekil 4. 14. Remisyon varlığına göre tanıdaki fibrinojen ve ferritin düzeylerinin karşılaştırılması.....	53
Şekil 4. 15. Genel sağkalım oranları - Kaplan Meier eğrisi .....	54
Şekil 4. 16. Yıllara göre uygulanan tedavi yöntemleri .....	55
Şekil 4. 17. Tedavi yıllarına göre antiviral profilaksi sıklığı.....	56
Şekil 4. 18. Tedavi yıllarına göre genel sağkalım oranları - Kaplan Meier eğrisi .....	56
Şekil 4. 19. 2014-2017 yılları arasında tedavi gruplarının karşılaştırılması.....	57
Şekil 4. 20. 2017-2020 yılları arasında tedavi gruplarının karşılaştırılması.....	58
Şekil 4. 21. 2020-2022 yılları arasında tedavi gruplarının karşılaştırılması.....	58
Şekil 4. 22. 2014-2022 yılları arasında tedavi gruplarının karşılaştırılması.....	59

# 1.GİRİŞ ve AMAÇ

## 1.1. Giriş

Akut miyeloid lösemi (AML), kemik iliği ve periferik kanda miyeloid progenitör hücrelerinin (blastlar) klonal olarak artış gösterdiği, heterojen bir hastalık olarak karakterize edilir (1). AML'nin etiyolojisi, genetik yapısı, immün fenotipi ve morfolojisine bağlı olarak farklı sınıflandırma sistemleri mevcuttur (2). AML için en yaygın risk faktörü miyelodisplastik sendromdur. Ayrıca, miyelofibroz ve aplastik anemi gibi diğer hematolojik bozukluklar da AML riskini artırabilir. Down sendromu gibi doğuştan gelen çeşitli hastalıklar da, genellikle 20'li yaşların başlarında ortaya çıkan AML riskini artırma eğilimindedir. Radyasyon, tütün dumanı ve benzen gibi çevresel maruziyetler de AML için risk faktörleri olarak kabul edilir. Bunun yanı sıra, daha önce kemoterapötik ajanlara maruz kalma da AML için bir risk faktörü olarak öne çıkar. Ancak vakaların büyük bir kısmı, önceden sağlıklı olan kişilerde de novo maligniteler olarak ortaya çıkar. Etiyolojiden bağımsız olarak, AML'nin patogenezi, miyeloid kök hücrelerin anormal bir şekilde çoğalmasını ve farklılaşmasını içeren klonal bir popülasyon oluşturmasını içerir. İnefektif eritropoez ve kemik iliği yetmezliği nedeniyle hastalar çeşitli semptomlar yaşarlar, bunlar tekrarlayan enfeksiyonlar, kansızlık, kolay morarma, kanama, baş ağrıları ve kemik ağrılarını içerebilir. Anemi derecesine bağlı olarak, yaygın zayıflık, yorgunluk, nefes darlığı ve göğüs sıkışması gibi belirtiler ortaya çıkabilir. Fizik muayene sırasında morluklar, solukluk, hepatomegali ve splenomegali fark edilebilir. Lenfadenopati nadir görülür. AML hastalarında dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) yaygın bir durumdur. Lösemik hücre infiltrasyonuna bağlı olarak cilt döküntüleri de bazı durumlarda ortaya çıkabilir.

AML, genetik mutasyonlar, kromozomal translokasyonlar veya moleküler düzeydeki değişiklikler gibi çeşitli nedenlerle ortaya çıkabilir. Heterojenliğine rağmen, sitogenetik özelliklere dayalı olarak olumlu, orta ve olumsuz risk gruplarına ayrılabilir. Bu nedenle AML, değişken prognoza sahip, oldukça heterojen bir hastalıktır (3). Bu kategorilere göre prognoz oldukça farklılık gösterir. Kromozomal translokasyonlar t (8;21), t (15;17) veya inv (16) gibi, genç ve yaşlı hastalarda farklı oranlarda görülen tümör özellikleri, 60 yaşından genç hastalarda yaklaşık %66, 60 yaşından yaşlı hastalarda ise yaklaşık %33 olan 3 yıllık genel sağkalım (OS) oranıyla

olumlu bir prognoza işaret eder (4). t (9;11), monozomi 5 veya 7 gibi kromozomal anormalliklere sahip olanlar ve normal sitogenetiğe sahip olanlar, orta risk taşır. Öte yandan t (6;9), inv (3) veya 11q değişiklikleri gibi özellikler taşıyan bireylerde tedavi başarısızlığı ve ölüm riski daha yüksektir. t (8;21) olan hastalarda ise c-KIT mutasyonlarının varlığı, nüks riskini artırabilir ve genel sağkalımı azaltabilir.

AML tanısı alan hastaların standart tedavisi indüksiyon sonrası konsolidasyon tedavisidir. İlk aşama olan remisyon indüksiyonu ile miyeloblastların büyük kısmının azaltılması amaçlanmaktadır. İndüksiyon, daunorubisin gibi bir antrasiklin ile DNA replikasyonunu bozan bir nükleozid analogu olan sitarabin'in yüksek dozlarını içerir. Remisyon tetiklendikten sonra tedavi konsolidasyon aşamasına geçer. Bu adım tipik olarak birkaç günlük sitarabin kürünü içerir ancak aynı zamanda hematopoietik kök hücre transplantasyonu da bu aşamada yapılabilir (5). Sitarabin ve antrasiklin kombinasyonunun kesin anti-kanser mekanizması hala tam olarak anlaşılmamış olsa da, mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna ve apoptoza yol açan DNA hasarına yol açarak işlev gördüklerine inanılmaktadır (6). İndüksiyon ve konsolidasyon tedavi rejimleri, AML tedavisinde şu anda en etkili yöntemlerden biri olmalarına rağmen, bu tedavi rejimleri yüksek morbidite ve mortalite riski taşımaktadır. Bu durum, özellikle ek hastalık, olumsuz genotipler veya tedaviye dirençli kanserler gibi diğer kontrendikasyonları olan birçok yaşlı hasta için tedaviyi uygunsuz hale getirir.

Bu hastalar için düşük doz indüksiyon tedavisi veya hedefe yönelik tedaviler de dahil olmak üzere çeşitli seçenekler olsa da, bunların çoğu agresif kemoterapiye göre remisyon olasılığının azalması ve daha kısa sağkalım ile ilişkilidir. Sınırlı tedavi seçeneklerine rağmen, 1971 ile 2017 yılları arasında AML için neredeyse hiç yeni tedavi onaylanmadı (7). Sonraki yıllarda yeni tedaviler piyasaya sürülmeye başlandı; bunlar CPX-351 olarak bilinen sitarabin ve daunorubisinin liposomal bir kombinasyonu, isositrat dehidrogenaz inhibitörü ivosidenib, tirozin kinaz inhibitörü gilteritinib, sonic hedgehog inhibitörü glasdegib ve Bcl-2 inhibitörü venetoclax tedavileridir (8). Bu yeni tedavilerin çoğu, tümör hücrelerinin metabolik farklılıklarını hedeflemektedir.

2017 ELN yönergeleri, AML'nin teşhis ve yönetimine yardımcı olmak amacıyla yakın zamanda güncellenmiştir ve prognostik kategorilerde birkaç önemli

değişiklik içermektedir. CEBPA'nın bZIP alanında yer alan çerçeve içi mutasyonlar, artık ikinci bir CEBPA mutasyonunun varlığına bakılmaksızın iyi olarak kabul edilmektedir (9). FLT3 internal tandem duplikasyon (ITD) alelik oranı artık dikkate alınmamakta olup, FLT3 ITD pozitif olan hastalar, alelik oranı veya NPM1'deki eş zamanlı mutasyonlara bakılmaksızın orta risk olarak sınıflandırılmaktadır. Miyelodisplazi ile ilişkili gen mutasyonlarına sahip hastalar (SRSF2, SF3B1, U2AF1, ZRSR2, BCOR, EZH2 ve ASXL1 ve RUNX1) olumlu kabul edilen mutasyonu eşzamanlı yoksa, kötü riskli AML olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, 2 yeni translokasyon (KAT6A::CEBPB ve MECOM(EVI1)) kötü riskli sitogenetik durum olarak dahil edilmiştir (10). AML, açıklanamayan sitopeni (azalmış beyaz kan hücresi, hemoglobin veya trombosit hücre sayısı), periferik kanda dolaşan blast hücrelerinin varlığı, kolay morarma veya kanama, ya da tekrarlayan enfeksiyonlar gibi belirti ve bulgularla ortaya çıkabilir. Bazı vakalarda yüksek LDH ve hiperürisemi gözlenebilir; bu da tümör lizis sendromunu akla getirir ki bu durum tıbbi bir acil durumdur.

Kemik iliğinde veya periferik kanda en az %20 blast hücresi varlığı, AML tanısı için belirleyicidir. AML tanısı, kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi ile konulabilir. Ek tanı yöntemleri arasında akım sitometrisi, sitogenetik analiz ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) bulunur. Auer çubuklarının (uzatılmış iğnelere benzeyen azurofilik granül kümeleri) varlığı, AML için tanısal bir işarettir. Auer çubukları, AML'nin birçok alt tipinde görülebilirken, özellikle APL'de bol miktarda bulunur. AML ile ilişkilendirilen onkolojik acil durumlar arasında lökostaz, özellikle APL tipinde görülen DIC, tümör lizis sendromu ve merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumuna bağlı nörolojik veya solunum zorluğu gibi durumlar yer alır (11).

## 2.1. Amaç

Bu çalışmada amacımız merkezimizde AML tanısı almış hastalara ilk basamak tedavide tam remisyon hedefi ile verilen antrasiklin ve sitarabin kombinasyon tedavisi, oral etoposid ve subkutan sitarabin kombinasyon tedavisi, azasitidin ve oral bcl-2 inhibitör kombine tedavi rejimlerini etkinlik, güvenlik ve yan etki açısından karşılaştırmasını yapmaktır.

AML'nin standart küratif tedavisi, indüksiyon kemoterapisini takiben konsolidasyon kemoterapisi, allojenik kök hücre nakli veya her ikisinden oluşur.

Ancak ileri yaş, komorbid hastalıklar ve olumsuz genomik özellikleri olan hastalar standart tedaviye uygun değildir. Bu hasta grupları için ideal tedavi seçeneği henüz belirlenmemiştir. Venetoklaks ve hipometilasyon ajanı azasitidin kombinasyonu, 75 yaş ve üstü yeni tanı konmuş AML hastalarında, refrakter/relaps AML hastalarında, allojenik kök hücre nakli öncesi remisyon indüksiyonunda, yoğun kemoterapinin verilemeyeceği durumlarda sıkça kullanılmaya başlayan yeni tedavi kombinasyonudur. Oral etoposid, subkutan sitarabin (Ara-C) ile birlikte tam remisyon şansını vaat etmektedir. Oral etoposid, subkutan sitarabin kemik iliği aplazisi elde etmeye yeterli olacak şiddette bir kemoterapi rejimidir. Bu rejimin tam remisyon hedefi olan diğer tedavi rejimleri ile karşılaştırmalı bir çalışması bulunmamaktadır.

Hastaların yeni tedavi rejimleri çıkması ile birlikte yıllara göre sağkalım, tedavi yanıt oranları, tedavi öncesi ve sonrasında enfeksiyon oranlarında anlamlı fark olup olmadığını karşılaştırmak, yeni tanı almış hastalara indüksiyon tedavisi başlarken hastanın özellikleri dikkate alınarak hangi tedavi verilmeli konusunda literatüre katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tarihçe

Lösemilerin patolojik ve anatomik tanımları, tıp literatüründe ilk kez 1800'lerin başında Fransız cerrah Alfred-Armand-Louis-Marie Velpeau tarafından tartışılmaya başlanmıştır. Ancak, Alman patolog Nikolaus Friedreich 1857 yılında ilk akut lösemi vakasını belgelediği için bu konuda öne çıkmıştır. Buna rağmen, terim doktor Wilhelm Ebstein tarafından 1889 yılında kullanılmaya kadar geniş çapta kabul görmemiştir. Ebstein, hızlı ve ölümcül form ile yavaş büyüyen "Kronik Lösemiler" arasındaki ayrımı yapabilmek amacıyla "Akut Lösemi" terimini kullanmıştır (12).

Paul Ehrlich'in 1877 yılında polikromatik boyaların geliştirilmesi, lösemilerin miyeloid ve lenfoid olarak sınıflandırılmasını mümkün kılmıştır. 1878 yılında Ernst Neumann, kemik iliğinin lösemilerin kökeni olduğunu ilk kez önermiş ve myeloid lösemi terimini kullanmıştır. 1900 yılında Otto Naegeli, miyeloblast ile lenfoblast arasındaki ayrımı yapmıştır. Theodor Boveri, 1914 yılında kanserin oluşumunda kromozomal anormalliklerin kritik bir rol oynadığını öne sürmüştür; fakat Philadelphia Kromozomu'nun keşif yılı olan 1960 yılına kadar, sitogenetik anormallikler ile kanserin belirli fenotipleri arasındaki ilişki tam anlamıyla anlaşılammıştır. İnsan Genom Projesi'nin tamamlanmasıyla bilim insanları, tekrarlayan sitogenetik anormalliklere dahil olan genleri ve bunlarla ilişkilendirilen diğer genleri tanımlama yeteneğine sahip oldular (12, 13).

1960'ların sonlarına doğru, Holland, Ellison ve meslektaşlarının çalışmalarıyla, sitozin arabinozid (ARA-C) adında ilk etkili AML ilacı tanıtılmıştır (14). 1970'lerin başlarında, daunorubisin tedavisiyle üç günlük birleştirilmiş şekilde kullanılan ve genellikle "klasik 7+3 rejimi" olarak anılan yaklaşım, etkili akut miyeloid lösemi (AML) tedavisinde önemli bir adım olarak ortaya çıkmıştır. Bu noktadan itibaren, 50 yılı aşkın bir süre boyunca, bu farmasötik ajanların ya tek başlarına ya da alternatif ilaçlarla birleştirilmiş şekilde kullanımı, AML tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Thomas ve ekibinin 1977 tarihli araştırması, allojenik hematopoetik kök hücre naklinin (AHKHN), AML tedavisinde kullanımının yeni dönemin başlangıcını işaret ettiğini ortaya koymuş ve uygun hasta gruplarında küratif bir tedavi yaklaşımının mümkün hale geldiğini göstermiştir (15). Allojenik kök hücre nakli, ilerleyen destek



tedavileri ve güncel izleme-tedavi protokolleriyle birlikte giderek artan bir başarı oranı sergileyerek, alternatifsiz küratif bir seçenek olarak öne çıkmaktadır.

## 2.2 Epidemiyoloji

AML, düşük bir insidansa sahip olmasına rağmen, kanser mortalite verilerinde önemli bir yer tutmaktadır (16). Hastalığın insidans dağılımı, erken çocukluk ve ileri yaş dönemlerinde iki farklı zirve noktası olan iki ayrı dönemde belirginleşmektedir. Yetişkin dönemi lösemileri arasında en yaygın olanı olup aynı zamanda en düşük sağkalım oranlarına sahip olanıdır. Afrika veya Avrupa kökenli bireyler arasında hastalığın görülme sıklığı açısından çok az fark gözlemlenmektedir. Bununla birlikte, Asya kökenli bireylerde biraz daha düşük insidans oranları gözlenmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Enstitüsü'nün 2023 yılına ilişkin verilerine göre, yıl içinde tahmini olarak 59,610 yeni lösemi vakasının tespit edilmesi beklenmekte ve bunların 20,380'i AML (Akut Miyeloid Lösemi) olması öngörülmektedir. Aynı dönemde AML'ye bağlı olarak toplam 11,310 hastanın yaşamlarını kaybetmesi muhtemel görünüyor. 2023 yılında yeni kanser teşhislerinin %1'ini AML oluştururken, kanserle ilişkili ölümlerin %1.9'unun AML'ye bağlı olarak meydana geleceği tahmin edilmektedir.

2007-2016 dönemi incelendiğinde, AML (Akut Miyeloid Lösemi) insidansının yıllık olarak %2 oranında arttığı görülmüştür. Ancak bu artışa rağmen ölüm oranı sabit kalmıştır. Tıbbi gelişmeler, çoğu lösemi türü için sağkalım oranlarında artışa neden olmuştur. Yaşa göre düzeltilmiş verilere göre, 2014-2018 yılları arasında Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından sunulan verilere göre, her 100,000 kişide yılda 4.3 yeni AML tanısı konulmuştur. AML'ye bağlı ölüm oranı ise her 100,000 kişide yılda 2.8 olarak kaydedilmiştir. AML genellikle yaşlı popülasyonda daha sık görülürken, 45 yaşından önce daha az görülür. AML teşhisi konan hastaların %60'ı 65 yaş ve üstündedir. AML, yetişkinlerde en sık görülen hematolojik malignite olarak öne çıkmakta olup, yaşlı bireylerin vakaların çoğunluğunu oluşturduğu ve AML hastalarının ortalama yaşının yaklaşık 68 olduğu unutulmamalıdır (5). Yaş ilerledikçe mortalite artmaktadır ve ölümlerin %72'si 65 yaş ve üstü yaş grubunda meydana gelmektedir. AML vakalarında ortalama ölüm yaşının 73 olduğu gözlenmektedir.

### 2.3 Risk Faktörleri ve Çevresel Nedenler

Radyasyon maruziyeti, kronik benzen maruziyeti ve sigara içimi gibi çevresel faktörlerin risk artırıcı etkilere sahip olduğu bilinmektedir (Tablo 2.1). Farklı derecelerde etkili birçok genetik ve çevresel faktörün yanı sıra, temelde yatan hematolojik neoplazinin (özellikle myelodisplastik sendrom ve myeloproliferatif hastalıklar), hematolojik olmayan malignitelerin ve kemoterapötik tedavi gerektiren (alkilleyici ajanlar ve topoizomeraz II inhibitörleri gibi) otoimmün veya malign hastalıklarda AML gelişme riskinin arttığı bilinmektedir. Petrol ürünleri, pestisitler, herbisitler ve radon maruziyetine dair bazı vaka kontrol çalışmaları risk artırıcı etkileri olabileceğini öne sürmüş olsa da, kesin ve tutarlı sonuçlar henüz elde edilememiştir (17).

**Tablo 2. 1.** AML riskini arttıran genetik ve çevresel faktörler

Etkileyen Faktör	Açıklama
İleri Yaş	İleri yaşla birlikte tanı sıklığında artış mevcut. Hastaların yarısından fazlası 65 yaş üzeri tanı almaktadır.
Tütün Kullanımı	Özellikle sigara kullanımının riski 1,5-2 kat arttığı ile ilgili çalışmalar mevcuttur.
Kemoterapi ya da Radyoterapi Öyküsü	Özellikle alkilleyici ajanlar ve topoizomeraz II inhibitörleri içerikli kemoterapi protokolü almış olan, radyoterapi görmüş olan hastalarda risk artmaktadır.
Kimyasal Maruziyeti	Endüstriyel atıklara ve benzen içeren kimyasallara uzun süreli maruziyet AML ile ilişkilendirilmiştir. Solventler, pestisit, herbisit ve saç boyaları gibi kimyasalların ilişkisi gösterilememiştir.
Radyasyon Maruziyeti	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.

Bazı Genetik Hastalıklar	Down Sendromu (trizomi 21) Ataksi Telenjektazi Kostmann Sendromu Diamond-Blackfan Sendromu Dubowitz Sendromu Diskeratozis Konjenita Li-Fraumeni Sendromu Klinefelter Sendromu Fanconi Anemisi Wiskott-Aldrich Sendromu Bloom Sendromu Nörofibromatozis 1 Schwachman Sendromu
Bazı Kemik İliği Hastalıkları	Polisitemia Vera Myelofibrozis Esansiyel Trombositoz Miyelodisplastik sendrom Aplastik Anemi
Diğer Bazı Hastalıklar	İnsan İmmünyetmezlik Virüsü (HIV) Enfeksiyonu Langerhans Hücreli Histiyositoz Poliendokrin bozukluklar

#### 2.4. Sınıflandırma

AML hastalığı, hücrelerin morfolojik özellikleri, histokimyasal tepkimeleri, yüzey belirleyici monoklonal antikor profilleri veya özgül kromozom anormallikleri ve moleküler değişikliklerine dayalı olarak farklı alt tiplere ayrılmaktadır (18, 19).

1970'lerde Fransız, Amerikan ve İngiliz araştırmacıların işbirliğiyle oluşturulan FAB (The French-American-British) sınıflandırma sistemi, morfolojik

özelliklere dayalı olarak geliştirilmiş ve günümüzde hala geniş bir kullanım alanına sahip olan bir sınıflandırma sistemidir (20)(**Tablo 2.2**).

**Tablo 2. 2.** FAB Sınıflandırma Sistemi'ne göre morfolojik AML tipleri

FAB sınıfı	İsmlendirme	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%

Akut lösemide sitogenetik ve moleküler genetik anormalliklerin önemi ve prognostik değeri gözetildiğinde, yeni bir sınıflandırma sistemi oluşturma ihtiyacı fark edilmiştir. Son yıllarda artan literatür bilgisi ve immün fenotipleme ile sitogenetik alanındaki ilerlemeler, AML sınıflandırmasının gözden geçirilmesi gerekliliğini vurgulamıştır. Bu bağlamda, güncel verilere dayalı olarak AML sınıflandırması Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yeniden gözden geçirilmiş ve revize edilmiştir (Tablo 2.3).

**Tablo 2. 3.** Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre Akut Miyeloid Lösemi Sınıflandırması

<b>Tekrarlayan genetik anormalliklerle birlikte olan AML</b>
• t(8;21)(q22;q21.1);RUNX1-RUNX1T1 ile birlikte olan AML
• inv(16)(p13.1q22) veya t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ MYH11 ile birlikte olan AML
• PML-RARA ile birlikte olan AML
• t(9;11)(p21.3;q23,3); MLLT3-KMT2A ile birlikte olan AML
• t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 ile birlikte olan AML
• inv(3)(q21.3q26.2) veya t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM ile birlikte olan AML

• t(1;22)(p13.3;q13.3); RBM15-MKL1 ile birlikte olan AML
• BCR-ABL1 ile birlikte olan AML
• NPM1 mutasyonu ile birlikte olan AML
• Biallelik CEBPA mutasyonları ile birlikte olan AML
• RUNX1 mutasyonu ile birlikte olan AML
<b>Myelodisplazi ilişkili değişiklikler ile birlikte olan AML</b>
<b>Tedavi ilişkili miyeloid neoplazmlar</b>
<b>Başka bir şekilde sınıflandırılmayan AML: AML-NOS</b>
• Minimal farklılaşma ile birlikte olan AML
• Maturasyonsuz AML
• Maturasyonlu AML
• Akut myelomonositik lösemi
• Akut monoblastik/monositik lösemi
• Saf eritroid lösemi
• Akut megakaryoblastik lösemi
• Akut bazofilik lösemi
• Myelofibroz ile birlikte olan akut panmiyelozis
<b>Myeloid sarkom</b>
<b>Down sendromu ilişkili myeloid proliferasyonlar</b>
• Down sendromu ilişkili geçici anormal miyelopoez (TAM)
• Down sendromu ilişkili myeloid lösemi

Morfolojik özelliklere dayalı sıkça tanımlanan hücre yüzey belirleyicileri, Tablo 2.4'te sunulmuştur. Gen ekspresyon profilinin tespiti, diğer yöntemlerle kıyaslandığında daha özgün ve detaylı bir sınıflandırma tekniği olarak, daha yenilikçi bir yaklaşım olarak ortaya çıkmıştır (21).AML'nin patogenezi, büyük ölçüde kromozomal translokasyonlara ve gen mutasyonlarına bağlanmaktadır. Bu durum, hematopoietik öncü hücrelerin farklılaşma, çoğalma ve kendi kendini yenileme yeteneklerini engelleyerek, sonucunda kemik iliğinde olgunlaşmamış kan hücrelerinin birikmesine yol açmaktadır (22).Onkojenik füzyon proteinleri, birçok lösemi türünde iyi tanımlanmıştır ve genellikle genomik delesyon, duplikasyon, insersiyon, inversiyon ve translokasyonlardan kaynaklanır (23).

Örneğin, RUNX1/ETO (yani AML1/ETO), TEL/AML1, PML/RAR $\alpha$  ve MLLT3/MLL, belirli AML türlerinin lösemogenezinde ilk olaylardır, ancak tam lösemi gelişimini tamamlamak için, zaman zaman ek genetik mutasyonlar gerekebilir (24). Bu onkojenik füzyon proteinleri veya mutasyonlar, aynı zamanda AML

biyobelirteçleri olarak kullanılabilir; onları hedef almak ve yok etmek, AML tedavisi için umut vadeden bir yaklaşım olarak görülmüştür (25). All-trans-retinoik asit (ATRA) ve arsenik trioksit (ATO), spesifik olarak füzyon onkoprotein PML/RAR $\alpha$ 'yı parçalayarak akut promiyelositik lösemi (APL) hastalığını iyileştiren başarılı örneklerdir. Bu sayede, yüksek hızda sekanslama teknolojileri ve biyoinformatik araçları ile kromozomal anormalliklerin kesin tanımlanması, AML'nin heterojenliğini çözümleyebilir ve lösemi tedavisi için potansiyel moleküler hedefleri sağlayabilir (26).

**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, karbonik anhidraz I, HLA-DR, CD71 (transferrin reseptör)
Promiyelositik	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

## 2.5 Prognoz

Akut miyeloid lösemide (AML), prognozun öngörülmesi, tam remisyonun gerçekleşme olasılığının değerlendirilmesi, hastalığın nüks riskinin tahmin edilmesi ve ortalama yaşam süresinin belirlenmesi büyük bir önem taşır. Yaşın ilerlemesi, olumsuz prognostik faktörler arasında yer almaktadır. İleri yaş ve zayıf fiziksel durum, hem düşük tam remisyon oranlarıyla hem de azalmış genel sağkalım ile

ilişkilendirilmiştir (27). Tedaviye bağlı AML ve sekonder AML, genel olarak daha kötü bir prognoza sahip olduğu gözlenmiştir (28). Bilişsel fonksiyon bozukluğu, yaşlı kanser hastaları arasında yaygın olarak gözlenen bir durumdur. Bu durum, hastaların kanser tedavilerini anlama, tedavi etkilerini ve yan etkilerini kavrama, bu etkilerle başa çıkma becerilerini olumsuz yönde etkileyebilir. Ayrıca, bilişsel fonksiyon bozukluğunun, hastaların tedaviye verdiği yanıtı da değiştirebilen bir etken olduğu bilinmektedir (29). Özellikle yaşlı hastalarda, hastanın genel sağlık durumu ve fiziksel yeteneği, önemli bir prognostik faktör olarak öne çıkmaktadır. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumu 2 veya daha yüksek olan hastalar, yaş faktörüne bakılmaksızın genellikle kötü bir prognoza sahiptir.

Yapılan bir çalışmada, yaşlı AML hastalarında yoğun kemoterapi ile kötü sonuçların öngörüsünde etkili olan olumsuz prognostik faktörlerin, yaşın 75 veya daha fazla olması, olumsuz karyotip, kötü performans durumu, laminar hava akış odası dışında tedavi, anemi, lökositoz, kreatinin seviyesinin  $> 1.3$  mg/dL, önceden var olan hematolojik bozukluk veya önceki diğer kanser tedavisi olduğu bulunmuştur (30). Yukarıda belirtilen olumsuz faktörlerin sayısı 0-1 arasında ise tam yanıt oranı yüksek, 2-3 arasında ise tam yanıt oranı orta, olumsuz faktör sayısı 4 ve üzerinde ise tam yanıt oranı düşük olarak öngörülmüştür (30). Prognozun değerlendirilmesi ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde klinik faktörlerin rolü büyük önem taşımaktadır. Ancak, sitogenetik değişikliklerin tam remisyon oranı ve genel sağkalım üzerinde daha baskın bir etkisi bulunmaktadır. Özellikle CBF (core binding factor) olarak adlandırılan t(8;21), inv(16) ve t(16;16) gibi sitogenetik değişiklikler, iyi sitogenetik risk özelliklerini ifade eder ve prognoz açısından olumlu bir işaret olarak kabul edilir(31).

Akut miyeloid lösemi üzerine yapılan araştırmalar, gün geçtikçe artan sayıda genetik mutasyonun belirlendiğini göstermektedir. Bu mutasyonların bir kısmı, risk sınıflandırmasında kullanılmaktadır. European LeukemiaNet (ELN), AML'deki sitogenetik ve moleküler mutasyonları dikkate alarak üç farklı prognostik risk grubu belirlemiştir (3). AML'nin moleküler ve sitogenetik özelliklere dayalı risk sınıflandırması Tablo 2.5'te sunulmuştur.

**Tablo 2. 5.** ELN 2022 AML risk sınıflaması

Risk grubu	Sitogenetik ve moleküler özellikler
İyi risk grubu	<ul style="list-style-type: none"> <li>t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1</li> <li>inv(16) (p13.1q22) veya t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11</li> <li>FLT3-ITD yokluğunda NPM1</li> <li>bZIP in-frame mutasyon ile CEBPA</li> </ul>
Orta risk grubu	<ul style="list-style-type: none"> <li>Yüksek Pozitif FLT3-ITD+ Mutasyonu ile Birlikte Mutant NPM1</li> <li>FLT3-ITD olmadan ya da düşük pozitif olarak vahşi tip NPM1</li> <li>FLT3-ITD Yokluğunda 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>
Kötü risk grubu	<ul style="list-style-type: none"> <li>t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214</li> <li>t(v;11q23.3); KMT2A reanjanmanı</li> <li>t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1</li> <li>t(8;16)(p11;p13)/KAT6A-CREBBP</li> <li>inv(3)(q21.3q26.2) veya t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM(EVI1)</li> <li>t(3q26.2;v)/MECOM(EVI1)-Rearanjanmanı</li> <li>-5 or del(5q); -7; -17/abn(17p)</li> <li>Kompleks karyotip, monozomal karyotip</li> <li>Mutant ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 veya ZRSR2</li> <li>TP53 mutasyonu</li> </ul>



## 2.6 Klinik Özellikler

### 2.6.1 Belirti ve Bulgular

Akut miyeloid lösemnin klinik özellikleri ve bulguları genellikle hastalığa spesifik değildir. Bu bulgular, genellikle kemik iliğinde olgunlaşmamış miyeloid hücrelerin infiltrasyonu sonucu kan değerlerindeki değişikliklerle ilişkilendirilir. Hastalar genellikle hastalığa özgü olmayan semptomlarla başvurabilirler; iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma gibi yakınmalar buna örnek olarak verilebilir. Hastalarda, anemiye bağlı olarak halsizlik, çabuk yorulma, solukluk, çarpıntı ve eforla artan nefes darlığı gibi belirtiler sıkça gözlenir. Trombositopeni sonucu ise peteşi, ekimoz, burun kanaması ve diş eti kanamaları gibi bulgular sıkça görülebilir. Lökosit sayısı bireyden bireye farklılık gösterebilir; tanı anında bazı hastalar lökopenik iken diğerleri lökositoz ile başvurabilir. Lökosit fonksiyon bozuklukları nedeniyle hastalarda enfeksiyon riski artar, bu durum yüksek ateş atakları ve febril nötropeni durumlarına yol açabilir.

Akut miyeloid lösemi hastaları, olgunlaşmamış miyeloid hücrelerin dokulara yayılması sonucu etkilenen organların fonksiyon bozukluklarına bağlı semptomlarla karşılaşabilirler. Lösemik hücrelerin ciltte infiltrasyonu ise özellikle AML-M4 ve M5 alt tiplerinde daha yaygın bir şekilde gözlemlenebilir(32). Akut miyeloid lösemi tanılı hastalarda, santral sinir sistemi tutulumu genellikle nadir görülen bir durumdur, ancak hastalık süresi boyunca gelişebilir. Bunun yanı sıra, kardiyovasküler ve solunum sistemine ait semptomlar da gözlemlenebilir. Hastaların yaklaşık üçte birinde tanı anında hepatosplenomegali ve lenfadenopati gibi belirtiler saptanabilir. Akut miyeloid lösemide, yüksek tümör yükü veya kemoterapi tedavisi sonucu tümör lizis sendromu gelişebilir. Bu durumda hiperürisemi, hiperkalemi, hiperfosfatemi, hiper veya hipokalsemi gibi elektrolit dengesizlikleri ortaya çıkabilir. Ayrıca akut böbrek yetmezliği ve buna bağlı semptomlar da görülebilir(33).

### 2.6.2 Laboratuvar bulguları

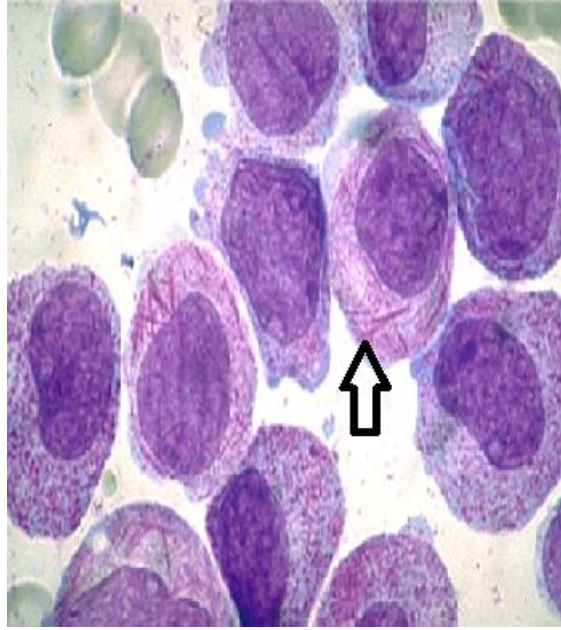
AML tanısı konan hastalarda laboratuvar değerlendirmesi, tam kan sayımı, biyokimya parametreleri (elektrolitler, kreatinin, bilirubin, transaminazlar, ürik asit, laktat dehidrogenaz) ve koagülasyon parametrelerini (protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı, d-dimer ve fibrinojen) içermelidir. AML hastalarında genellikle

normositik ve normokromik anemi gözlenir. İndüksiyon kemoterapisi ile anemi ve trombositopeni daha da derinleşebilir, bu nedenle kan transfüzyonuna ihtiyaç duyulabilir. AML hastalarının tanı anında trombosit sayısının %75'i 100.000/ $\mu$ L'nin altında, %25'inde ise 25.000/ $\mu$ L'nin altında olduğu gözlenir (34).

Beyaz kan hücresi (WBC) sayısı hastalara bağlı olarak düşük veya yüksek seyredebilir. WBC değeri genellikle 5000/ $\mu$ L ile 100.000/ $\mu$ L arasında değişir. Ancak 100.000/ $\mu$ L veya daha yüksek WBC değerleri, hastaların %10 ila %20'sinde gözlenir ve tıbbi bir acil durum olarak kabul edilir. Bu durumun hızlı bir şekilde düzeltilmesi için lökaferez işlemi gerekebilir. Çünkü yüksek WBC değerleri, vasküler yatakta lökostaza yol açarak akciğer ve santral sinir sisteminde ciddi klinik sonuçlara neden olabilir.

AML hastaları genellikle geniş bir yelpazede metabolik ve elektrolit bozuklukları ile karşımıza çıkabilirler, bunların birçoğu hızla çoğalan lösemik hücrelerin yüksek düzeyde aktivitesine bağlıdır. Önemli bir nokta olarak, tümör lizis sendromu hiperfosfatemi, hipokalsemi, hiperürisemi veya hiperkalemi bulunan hastalarda düşünülmesi gereken bir onkolojik acil durumdur.

AML hastalarında görülebilecek diğer metabolik bozukluklar arasında hipokalemi ve laktik asidoz yer alır. Ayrıca, metabolik olarak aktif dolaşan yüksek sayıda lökosit varlığı bazı laboratuvar testlerini etkileyebilir. Örneğin yanıltıcı şekilde yüksek potasyum ve düşük serum glukoz seviyeleri görülebilir. Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), genellikle miyelomonositik AML, akut promiyelositik lösemi ve yüksek WBC değerine sahip AML hastalarında gözlemlenir. Bu nedenle protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) ve fibrinojen düzeyleri yakından takip edilmelidir. Periferik kandaki myeloblast varlığı genellikle ciddi lökopenisi olan hastalarda görülür. Klasik lösemik blast hücreleri genellikle agranüler özellikler sergilerken, nadir durumlarda granüler görünümde gözlemlenebilir. Auer rod olarak adlandırılan yapılar, azurofilik granüllerden kaynaklanan yapılardır ve eliptik içcikli sitoplazmik inklüzyonlar olarak gözlemlenir. Bu yapılar hastaların yaklaşık %15'inde bulunur, ancak akut promiyelositik lösemili (APL) hastalarında çok sayıda Auer rod içeren fagot hücreleri yaygındır (Şekil 2.1).



Şekil 2. 1 Fagot hücreleri ve içerdiği auer rod yapıları

## 2.7 Tedavi

AML'nin standart küratif tedavisi, yoğun indüksiyon kemoterapisi sonrası konsolidasyon kemoterapisi, allojenik kök hücre nakli veya her ikisini içermektedir. Şimdiye kadar, indüksiyon kemoterapisi (örneğin, sitarabin ile antrasiklin kombinasyonu), AML tedavisinde standart rejim olarak kalmıştır ve kemik iliği (Kİ) nakli, uygunluk ve verici bulunabilirlik durumuna göre değerlendirilen hastalar için seçenektir (35). Ancak AML insidansı yaşla birlikte artar ve yaşlı hastaların genç hastalara göre daha fazla komorbiditeye sahip olması veya klinik durumunun daha kötü olması muhtemeldir. Bu nedenle, yukarıda açıklanan tedavi seçeneklerinin yaşlı AML'de uygulanması pek mümkün değildir ve yaşlı AML'nin prognozu kötü olmaya devam etmektedir (36). Klinik uygulamada bir diğer büyük sorun ise relaps veya refrakter (R/R) hastalığın, hastaların %30-40'ında görülmesidir (37). Genel olarak, AML hastalarının konvansiyonel kemoterapiye yanıtı oldukça düşüktür, özellikle yaşlı hastalar genç hastalara göre daha kötü bir prognoza sahip olma eğilimindedir (38).

Ulusal Kanser Enstitüsü SEER(Sürveyans, Epidemiyoloji ve Sonuç Programı) verilerine bakıldığında, AML hastalarının yalnızca %30.5'inin tanıdan beş yıl sonra hayatta kalabildiği bildirilmiştir. Bu nedenle, R/R AML'nin üstesinden gelmek ve yaşlı

hastaların sonuçlarını iyileştirmek için yeni tedavi stratejileri araştırılması acil bir ihtiyaçtır. Bu nedenle AML tedavisi için birçok terapötik yaklaşım son birkaç yılda hızla gelişmiştir. Örneğin, hipometilasyon ajanları (HMAs), anti-apoptotik protein inhibitörü venetoklaks (ABT-199), proteoliz hedefli kimer (PROTAC) teknolojisi, immünoterapi (CAR-T hücre ) tedavileri son birkaç yıldır kullanılmaya başlanmıştır (39).

Venetoklaks ve hipometilasyon ajanı azasitidin kombinasyonu, 75 yaş ve üstü yeni tanı konmuş AML hastaları veya yoğun kemoterapinin kullanımını engelleyen eşlik eden hastalıkları olan hastalar için, bir faz III klinik çalışmanın sonucu kalıcı remisyonlar göstermesi nedeni ile standart tedavi rejimi haline gelmiştir (40). Ayrıca, refrakter/relaps AML hastalarında, allogeneik kök hücre nakli öncesi remisyon indüksiyonunda ve yoğun kemoterapinin verilemeyeceği (lösemik organ infiltrasyonu veya nötropenide ciddi enfeksiyöz komplikasyon) yeni tanı almış hastalarda da venetoklaks + azasitidin kombinasyonunun rolü bulunmaktadır (41). Hangi tedavi rejiminin seçileceği, hastanın yaşına ve sitogenetik riskine bağlı olarak belirlenir. İndüksiyon kemoterapisinin temel hedefi, kemik iliğindeki blast hücrelerinin %5'ten daha az olmasını ve kan değerlerinin normale dönmesini (mutlak nötrofil sayısı  $> 1000/\mu\text{L}$  ve trombosit sayısı  $> 100.000/\mu\text{L}$ ) içeren tam remisyon (CR) durumunu sağlamaktır.

Tam remisyonun (CR) başarısı veya başarısızlığı, uzun dönemli klinik sonuçlar açısından en iyi belirleyici olarak kabul edilir. Kemik iliğindeki yanıt alındığında, kan hücrelerinin hala normale dönmemesi durumu eksik hematolojik iyileşme ile birlikte tam yanıt (CRİ) olarak adlandırılır. Eksik hematolojik iyileşme ile birlikte tam yanıt (CRİ) durumuna sahip olan hastalar, genellikle tam yanıt (CR) elde eden hastalara kıyasla daha kötü bir prognoza sahip olma eğilimindedir. Kemik iliği yanıtı elde eden hastalarda kan hücrelerinin normale dönmesi, indüksiyon kemoterapisine başlandıktan yaklaşık 4 hafta sonra meydana gelir. Tam yanıt (CR), moleküler risk faktörlerine bağlı olarak genç hastaların %60 ile %90'ında ve 60 yaş üstü hastaların yaklaşık %40 ile %60'ında gözlenir. AML tedavisine yanıt kriterleri Tablo 2.6'da açıklanmıştır.

### 2.7.1 Remisyon indüksiyon Tedavi

Remisyon indüklenme amacıyla kullanılan sitotoksik kemoterapilerle, mümkün olduğunca çok sayıda lösemi hücresinden hızlı bir şekilde kurtulma amaçlanmaktadır. Bu tedavinin ilk aşamasıdır. Tedavinin yoğunluğu kişinin yaşına ve sağlık durumuna bağlı olarak değişir. Ancak AML, heterojen özellikler gösteren bir hastalıktır ve farklı alt tiplerin değişen prognozlara sahip olması nedeniyle farklılaşan bir tedavi yaklaşımı gerektirebilir. Gelecekte, her alt tipin patobiyojisi ve tedavi hedefleri daha iyi anlaşıldıkça, özelleştirilmiş tedavilerin geliştirilmesi beklenmektedir. İndüksiyon kemoterapisinin temel hedefi tam remisyon (CR) sağlamaktır.

İndüksiyon tedavisi, sitotoksik kemoterapi kombinasyonlarının kullanıldığı bir aşamayı ifade etmektedir. Bu bağlamda, Sitarabin (Sitozin Arabinozid, ARA-C) ile antrasiklin veya antrakinin grubundan bir kemoterapötik ajanın birlikte kullanımı, günümüzde Akut Promiyelositik Lösemi (APL) dışındaki Akut Miyeloid Lösemi (AML) tiplerinin standart tedavi protokolünü oluşturmaktadır. Farklı araştırmaların incelendiği hasta gruplarına bağlı olarak, remisyon oranları %50 ila %90 arasında değişkenlik göstermektedir. Bu bağlamda, remisyon olasılığını en fazla etkileyen faktörler, hastanın yaşı ile AML'ye yol açan birincil hematolojik hastalığın varlığı veya daha önce kemoterapi kullanma geçmişi şeklinde sıralanabilir. Antrasiklin ve sitarabin kombinasyonu, AML tedavisinde 40 yılı aşkın bir süredir temel bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir (14).

Yüksek doz sitarabinin kullanımı, konvansiyonel dozlara göre remisyon avantajı sağlamamakta ve yan etkileri özellikle yaşlı hastalarda artmaktadır. Bu yan etkiler arasında lökopeni, trombositopeni, gastrointestinal semptomlar ve oküler toksisite öne çıkar. 50 yaş altı hastalarda yüksek doz sitarabin kullanımının, kemik iliğindeki blast hücrelerinin temizlenmesini ve hastalıksız sağkalımı artırabileceğini öne süren çalışmalar bulunmaktadır (42). Genç hastalarda yapılan bir çalışmada, idarubisin ile fludarabin, yüksek doz sitarabin ve G-CSF'nin (FLAG rejimi) kullanılması, standart idarubisin ve sitarabin içeren rejimlere kıyasla daha yüksek remisyon oranları ve daha düşük nüks oranları göstermiştir (43). FLT3-ITD ve FLT3-TKD nokta mutasyonuna sahip AML hastalarının tedavisinde, FDA onaylı çok hedefli

bir kinaz inhibitörü olan midostaurin kullanılmaktadır. Bu ilaç, standart tedaviye eklenerek kullanıldığında plaseboya göre sağkalım avantajı sağlamıştır (44).

AML, 60 yaş ve üzeri hastalarda tedavi sonuçları açısından genellikle başarılı olmayan bir tabloya neden olmaktadır. AML tanısı konan genç hastaların tedavisindeki ilerlemeler, yoğun yüksek dozlu kemoterapi ve allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) ile elde edilmiştir(45) . Bununla birlikte, AML insidansı yaşla birlikte artmakta olup, yaşlı hastaların genç hastalara göre daha fazla eşlik eden hastalığı veya daha kötü kliniksel bir durumu olma olasılıkları daha yüksektir. Dolayısıyla, yukarıda tarif edilen tedavi seçenekleri yaşlı AML vakalarında neredeyse uygulanamaz durumdadır ve yaşlı AML'nin prognozu kötü kalmaktadır (46).

Yaşlı AML vakalarında, yalnızca %30-50 oranındaki hastaya standart yoğun kemoterapi uygulanabilir (sitaraabin artı antrasisiklin, 7+3 rejimi), yaklaşık %30-70'lik bir tam remisyon (CR) oranı elde etmek için birkaç yoğun kemoterapi rejimi uygulanır (30). Bununla birlikte, kemoterapinin faydası hala tartışmalıdır; kemoterapiye zayıf tolerans, hastaların %25-80'inde erken ölüm ve kötü sitogenetik anormalliklerin yüksek insidansı nedeniyle kemoterapinin yararı tartışılmaya devam etmektedir (47).Hipometilleyici ajanlar (HMA) gibi daha düşük yoğunluktaki tedavi yaklaşımları, orta düzeyde remisyon oranları sağlar (yaklaşık %18-%20) ve ortalama 9-10 aylık bir sağkalım süresi sağlar (48).

Klasik LDAC(düşük doz sitarabin) tek başına palyatif bakımdan üstün olmasına rağmen (49) , bu hasta popülasyonu için daha etkili ve daha az toksik tedavilere açıkça ihtiyaç vardır. Bu nedenle, desitabin, azasitidin , gemtuzumab ozogamisin (GO) veya klofarabin gibi yeni ajanlara dayanan diğer düşük yoğunluklu tedaviler değerlendirilmiştir, ancak yaşlı AML hastaları için en iyi tedavi seçeneği henüz belirlenmemiştir.

Venetoklaks + HMA'nın  $\geq 65$  yaşındaki tedavi almamış AML hastalarında yoğun indüksiyon kemoterapisi için uygun olmayanlarda genel yanıt oranının %68.3 olduğu görülmüştür (50). Benzer şekilde, Faz III VIALE-A çalışması, yoğun indüksiyon kemoterapisi için uygun olmayan, yaşlı ( $\geq 75$  yaş) yeni tanı almış AML hastalarında ortalama sağ kalımı iyileştirdiğini gösterdi (40). Klinik çalışmalarda gösterilen etkinlik sonrasında, yeni teşhis edilmiş AML hastalarında, yaşlı veya yoğun

indüksiyon kemoterapisini engelleyen eşlik eden hastalıkları olan hastalar için venetoklaks + HMA tedavisi artık standart tedavi olarak kabul edilmeye başlandı (51). European Leukemia Network (ELN) Uluslararası Çalışma Grubu (International Working Group) tarafından tanımlanan remisyon kriterleri Tablo 2.6.'da detaylı gösterilmiştir.

**Tablo 2. 6.** European Leukemia Network (ELN) Uluslararası Çalışma Grubu (International Working Group) tarafından tanımlanan remisyon kriterleri

Kategori	Tanım	Açıklama
<b>Yanıt Durumu</b>		
Ölçülebilir rezidüel hastalık (MRD) olmadan CR (CRMRD-)	Tedavi öncesi ölçülmüşse, genetik belirteçlerin RT-qPCR veya MFC ölçümlerinde negatifleştiği tam remisyon	Ölçümlerin sensitivitesi, ölçüm metodu ve bakılan belirtece göre değişkenlik göstermektedir. Kullanılan 'cut-off' değerleri belirtilmelidir. Bu sebeple MRD ölçümleri donanımlı ve deneyimli laboratuvarlarda yapılmalıdır
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	MRD'nin bilinemediği durumlarda
İnkomplet hematolojik yanıt CR (CRi)	Yukarıdaki değerlerin altında nötropeni veya trombositopeninin sebat ettiği, diğer kriterlerin sağlandığı CR durumu	
Morfolojik lösemisiz durum (MLFS)	Hematolojik yanıt bakılmaksızın kemik iliğinde <%5 blast oranının, auer rodların ve ekstramedüller tutulumun olmadığı durum	Kemik iliğinin 'aplastik' durumda olmaması, en az 200 hücre sayılabilmesi ve sellülaritenin en az %10 olması gerekir

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	Klinik pratikte çok kullanılmamakla birlikte, faz 1 ve 2 klinik çalışmalarda tanımlanmaktadır
<b>Tedavi Başarısızlığı</b>		
Refrakter Hastalık	2 indüksiyon kemoterapi siklusundan sonra CR veya CRi sağlanamaması (aplastik dönemde ölen hastalar hariç)	İlk 7+3 rejimi ile remisyonla girmeyen hastalarda yüksek doz sitarabin en iyi seçeneklerdendir
Aplastik Dönemde Ölüm	Kemoterapi rejimi tamamlandıktan 7 gün içinde, sitopenik dönemde ve ölümden önceki 7 gün içinde alınan kemik iliği örneğinde persistan bulguların olmadığı ölümler	
Belirlenemeyen Nedenle Ölüm	Kemoterapi siklusu tamamlanmadan veya tamamlandıktan 7 gün önce ölüm veya tedavi bittikten 7 gün sonra, periferik kanda blast yok fakat kemik iliği örnekleme yapılamadan ölümler	
<b>Relaps</b>		
Hematolojik Relaps (CR, CRi veya CRMRD-'den sonra)	Kemik iliğinde >%5 blast görülmesi, periferik kanda blast saptanması veya ekstramedüller hastalık gelişmesi	
Moleküler Relaps	Tedavi öncesi çalışılmışsa, pozitif belirteçlerin RT-qPCR veya MFC ile tekrar ortaya çıkması	Ölçümlerin sensitivitesi, ölçüm metodu ve bakılan belirtece göre değişkenlik göstermektedir. Kullanılan 'cut-off' değerleri belirtilmelidir. Bu sebeple MRD ölçümleri donanımlı ve deneyimli laboratuvarlarda yapılmalıdır.

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 sitometri



### 2.7.2 Re-İndüksiyon Tedavi

En az iki kür yoğun indüksiyon tedavisi sonrasında tam remisyon (CR) elde edemeyen hastalar, sınırlı terapötik protokollere ve kötü bir prognoza sahip olarak refrakter olarak kabul edilir. Bu nedenle, ilk kür sonrasında CR'ye ulaşmayan hastalar için tekrar indüksiyon rejiminin seçimi son derece önemlidir. Ancak, optimal kurtarma rejimi standartları konusunda tam bir uzlaşma sağlanmamıştır.

İndüksiyon tedavisini takiben AML hastalarının rutin yönetiminde 14. gün kemik iliği yayması yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yaklaşım, kemik iliğindeki kalıntı hastalığın morfolojik değerlendirmesinin kolayca yapılabilmesi nedeniyle tercih edilmektedir. Aynı zamanda maliyeti düşüktür. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN), kemik iliğinin morfolojik değerlendirmesinin indüksiyon tedavisinin tamamlanmasını takiben yedi ila on gün içinde yapılmasını önermektedir. Eğer bir hastanın 14. gün kemik iliği hipoplastikse (<10%-20% selülarite) ve düşük rezidü blast sayısına (<5%-10%) sahipse, ilave indüksiyon önerilmez. Hasta, hematolojik iyileşme sonrasında remisyon durumunu değerlendirmek için tekrar kemik iliği yapılır. 14. gün kemik iliği yaymasında %10'dan fazla rezidü blast hücre sayısı olan hastalarda, ilk indüksiyon başarısızlığı sonrası hastayı kurtarmak ve hastalığın tam remisyonunu indüklemek için erken bir indüksiyon tedavisi daha verilmesi önerilir.

İlk kemoterapi döngüsü ile remisyonun elde edilmesinin önemli olup olmadığı konusu halen tartışmalıdır. Çift indüksiyon kemoterapileri ile ilgili eski ve yeni çalışmalardan elde edilen veriler, birinci indüksiyon döngüsüyle tam remisyon (CR) sağlayan hastaların, CR'ye ulaşmak için 2 kür tedavi gereken hastalara göre daha az nüks olasılığına sahip olduğunu gösterdi (52, 53). Ancak bu bulguların aksine, 1983 ile 1993 yılları arasında yürütülen bir çalışmada 1 veya 2 indüksiyon kemoterapisi döngüsü sonrasında CR elde eden hastaların benzer prognostik sonuçlara sahip olduğunu gösterdi (54).

### 2.7.3 Konsolidasyon tedavisi:

Konsolidasyon, AML için uygulanan tedavinin ikinci aşamasıdır. Konsolidasyon tedavisi, remisyon elde edildikten sonra uygulanır. Konsolidasyon tedavisi aynı zamanda remisyon sonrası tedavi olarak da adlandırılır. AML için konsolidasyon tedavisinin amacı, vücutta kalan lösemi hücrelerini öldürmek ve lösemnin geri gelmesini önlemektir. Bu, tam remisyonun sürdürülmesi ve nüksün önlenmesi amacıyla yapılır.

Konsolidasyon tedavisinin yoğunluğu ve türü genellikle ELN risk kategorizasyonuna dayanmaktadır. Bu çerçevede, nüks riskinin daha yüksek olduğu durumlarda, allojenik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN) gibi tedavi stratejileri öne çıkmaktadır (55). Bununla birlikte, tanı anındaki yaş ortalaması 70 olan hastaların yalnızca küçük bir azınlığı AHKHN için uygun kabul edilmekte ve özellikle yaşlı hastalarda konsolidasyon kemoterapisi için en iyi strateji hala belirsiz bir konu olarak kalmaktadır (3, 56)

AHKHN, hem ilk remisyon sonrası hem de nüks sonrası kurtarma durumunda uzun vadeli sağkalım olanağı sunmaktadır(3, 56). Ancak tedavi rejimlerindeki gelişmelere rağmen, AHKHN sonrası nüks, tedavi başarısızlığının temel nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Bu, hastalığın özelliklerine ve kullanılan hazırlık rejiminin türüne bağlı olarak değişebilir. Dahası, AHKHN sonrası nüks yaşayan AML hastalarının 2 yıllık genel sağkalım (OS) oranı düşüktür; son yıllarda genç erişkinlerde düzelme olmasına rağmen, bu oran genellikle %20'nin altında rapor edilmektedir(57). Bu, AML tedavisinin bir zorluğunu daha ekler, özellikle erken nüks yaşayan hastaların önemli bir kısmının, önceki nakil tedavisinin toksisitesi sonrası yoğun tedaviyi tolere edemeyebileceği veya tedaviye dirençli olabileceği bir gerçektir.(58)

### 2.7.4 Sekonder Akut myeloid lösemi tedavisi

Akut miyeloid lösemi (AML) için standart tedavi yöntemi yıllar içinde nispeten değişmezken, yeni tedavi yöntemine olan ihtiyaç, özellikle sekonder AML (sAML) hastalarında daha da belirgin hale gelmiştir. Bir önceki hematolojik bozukluktan (AHD) veya önceki lökomojenik kemoterapi/radyoterapiden kaynaklanan sAML, AML vakalarının %25 ila %35'ini oluşturan bir alt kümesidir (59, 60).

Kanser tedavilerinde sağ kalımın artması, kemoterapideki değişen stratejiler (örneğin meme kanserli düşük riskli hastalara da adjuvan tedavinin verilmesi) ve artık daha kesin epidemiyolojik belgelendirme yapılması nedeni ile , sAML'nin görülme sıklığı artıyor gibi görünmektedir (61, 62). De novo AML'ye kıyasla, sAML'li hastalar genellikle daha kötü klinik sonuçlar gösterme eğilimindedir. Bu kötü sonuçlar, düşük tam remisyon oranları, nüksüz sağkalım ve genel sağkalım içerir (63, 64). Sekonder AML hastalarında remisyon süresi genellikle kısadır ve geleneksel kemoterapi rejimi ile az sayıda hasta iyileşir. Bu nedenle, sekonder AML hastaları genellikle yaş, donör mevcudiyeti ve tıbbi durum uygunsu allojenik kök hücre nakli için yönlendirilirler (65).

Yeni tanı almış de novo AML hastalarına, allojenik kök hücre nakli düşünülmeyen önce remisyon indüksiyon kemoterapisi uygulansa da, sekonder AML tanısını takiben nakil öncesi sitoreduksiyon tedavisinin kullanımını tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar, sekonder AML hastalarının nakil öncesi remisyon indüksiyon kemoterapisi alması gerektiğini önerirler ve tam remisyon elde edenlerin, remisyon indüksiyon tedavisi almadan nakledilen hastalara göre nakil sonrası daha uzun süre hastaliksız sağkalıma sahip olduğunu belirtirler (66). Diğer araştırmacılar ise tam tersini öne sürer; yani sekonder AML için nakil öncesinde indüksiyon kemoterapisi uygulamanın belirgin bir faydasının olmadığı savunmaktadırlar (67).

Buna rağmen, AML indüksiyon tedavisindeki standart yöntemler, yüksek morbidite ve mortaliteye rağmen şaşırtıcı bir şekilde yıllar içinde neredeyse değişmeden kalmıştır. Bu standart tedavi genellikle hem de novo hem de ikincil AML için 7+3 üzerine kurulmuş olup, küçük farklılıklarla uygulanmaktadır. Ancak bu durum 2017 yılında, liposomal sitarabin ve daunorubisinin (CPX-351) sAML için FDA onayının yanı sıra, belirli mutasyonlara sahip hastalar için midostaurin ve enasidenib, ve gemtuzumab ozogamicin (GO) ile değişmiştir.

## 2.8 Komplikasyonlar

AML'nin klinik seyri oldukça karmaşıktır ve bu nedenle AML hastalarının yönetimi, uzmanlık ve deneyim gerektiren merkezlerde gerçekleştirilmelidir. Anemi, enfeksiyon ve kanama gibi semptomlar, hem tedavi hem de hastalığın doğal seyri sonucunda ortaya çıkar. Lökostaz, metabolik anormallikler ve merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu gibi diğer komplikasyonlar da yaşamı tehdit edebilir ve lösemi tedavisine engel olabilir.

### 2.8.1 Anemi

AML hastaları genellikle değişken şiddette normositik, normokromik anemi ile başvururlar. Bu anemi, indüksiyon kemoterapisi sırasında kötüleşir ve öncelikle kan transfüzyonları ile tedavi edilir. AML'nin indüksiyon tedavisi sürecinde, eritropoietik uyarıcı ajanların kullanımının faydası bulunmamaktadır.

Eritrosit süspansiyonu transfüzyonuna karar verirken hastanın yaşı, semptomları ve tıbbi eşlik eden durumları göz önünde bulundurulur. Genel olarak, birçok merkez, asemptomatik hastalarda hemoglobin düzeyi  $\leq 8$  g/dL (5 mmol/litre) ise transfüzyon önermektedir. Kan ürünlerinde lökositlerin arındırılması, alloimmünizasyon ve sitomegalovirüs (CMV) bulaşma riskini azaltmak için gereklidir (68). Graft versus host hastalığı, geleneksel kemoterapi alan lösemili hastalarda nadir görülse de, birçok merkez bu tür hastalarda kan ürünlerini ışınlama işlemine rutin olarak tabi tutmaktadır.

### 2.8.2 Enfeksiyon

AML hastalarında kemoterapinin yol açtığı uzun süreli nötropeni dönemi, sıklıkla nötropenik ateşlere, bakteri veya mantarlarla yüksek enfeksiyon riskine ve viral reaktivasyona yol açar. Antibiyotik ve antifungal profilaksisi, nötropenik hastalarda enfeksiyonla ilişkili ölümleri önemli ölçüde azaltmaktadır.

Antibiyotik ve antifungal profilaksisinin, nötropenik hastalarda enfeksiyon kaynaklı ölüm riskini büyük ölçüde azalttığı gözlemlenmiştir. İndüksiyon tedavisi alacak hastalar arasında, herpes simpleks virüsü (HSV) seropozitif olanlara, nükleozid analogu tabanlı antiviral profilaksi (örneğin asiklovir) verilmesi gerekmektedir. Aynı

şekilde, hepatit B virüsü reaktivasyon riski yüksek olan hastalar için entekavir veya tenofovir gibi nükleozid ters transkriptaz inhibitörleri ile tedavi önerilmektedir (69).

### 2.8.3 Kanama

AML hastalarında, kanama, trombositopeni, trombosit bozuklukları veya pıhtılaşma bozukluklarına bağlı olarak meydana gelebilir. AML hastalarının yaklaşık %75'inde tanı anında trombosit sayıları  $100 \times 10^9/L$  (100,000/mikroL) altında ve yaklaşık %25'inde trombosit sayısı  $25 \times 10^9/L$  (25,000/mikroL) altındadır. Hem morfolojik hem de fonksiyonel trombosit anormallikleri gözlemlenebilir. Bir dizi yapılan çalışmaların sonuçlarına dayanarak trombositler, genellikle 10,000/mikroL'nin altındaki sayılarda kanamayı önlemek amacıyla profilaktik olarak transfüze edilir; ancak aktif kanama, hiperlökostaz, ateş, ciddi enfeksiyon, pulmoner sorunlar veya koagülopati gibi klinik sorunları olan hastalarda daha yüksek trombosit değerlerinde de transfüzyon yapılabilir (34).

Yaygın damar içi pıhtılaşma (DİK), tüm lösemi alt tiplerinde görülebilen bir durumdur. Özellikle akut promyelositik lösemi hastalarında belirgin bir özellik olarak ortaya çıkabilir. Akut miyelomonositik veya akut monositik lösemi hastalarında ise, DİK sıklıkla hiperlökositoz ile birlikte görülebilir. Bu nedenle lösemi teşhisi konurken, pıhtılaşma profilleri ve fibrin yıkım ürünleri gibi parametreler incelenmelidir. Özellikle premenopozal kadınlar, indüksiyon tedavisi sırasında şiddetli ve uzun süreli menoraji riski altındadır.

### 2.8.4 Hiperlökositoz ve Lökostaz

Hiperlökositoz, farklı şekillerde tanımlanmış olup genellikle  $50 \times 10^9 / L$  (50,000/mikroL) üzeri veya  $100 \times 10^9 / L$  (100,000/mikroL) üzeri toplam beyaz kan hücresi sayımını içerir. Yeni teşhis edilen AML hastalarının %10 ila %20'sinde görülebilir. Semptomatik hiperlökositoz, genellikle solunum veya nörolojik sıkıntılarla kendini gösterir ve tıbbi bir acil durum oluşturur. Hatta 100,000/mikroL'ye yaklaşan miyeloblast sayıları, asemptomatik hastalarda bile acil tıbbi müdahale gerektiren bir durumdur.

Lökostaz durumunda, tümör lizis sendromu profilaksisi ile birlikte uygulanan indüksiyon kemoterapisi ile hızlı bir sitoredüksiyon sağlanabilir. Klinik durumun hızla kötüleşebileceği göz önünde bulundurularak, birçok klinisyen asemptomatik

hiperlökositoza sahip hastalarda sitoredüktif tedavinin hemen başlatılmasını savunur. Ayrıca, dehidrasyonu önlemek ve iyi idrar çıkışını sağlamak için yeterli sıvı resüsitasyonunun sağlanması önemlidir.

### **2.8.5 Metabolik Anormallikler**

AML hastaları, genellikle antibiyotik veya kemoterapinin yan etkileri nedeniyle kusma, ishal, yetersiz beslenme, aşırı sıvı alımı, diüretik kullanımı veya böbrek fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan çeşitli metabolik sorunlarla karşılaşabilirler. Diğer metabolik bozukluklar genellikle lösemik sürecin doğasından kaynaklanır.

Tümör lizis sendromu, kemoterapinin başlamasını takiben lösemi hücrelerinin hızla ölmesi nedeniyle özellikle hiperlökositoz, başlangıçta böbrek fonksiyon bozukluğu veya tanı anında hiperürisemi bulunan AML hastalarında görülebilir (70). Tümör lizis sendromu, hiperfosfatemi, hipokalsemi, hiperürisemi, hiperkalemi ve böbrek yetmezliği gibi durumlarla kendini gösterir. Bu sendromun tetikleyici faktörü, böbreklerde kalsiyumla birleşerek çöken ve hipokalsemiye, zaman zaman da oligürik böbrek yetmezliğine yol açabilen yüksek miktarlarda fosfatın serbest kalmasıdır.

### **2.8.6 Nötropenik Enterokolit**

Nötropenik enterokolit (tiflit), genellikle nötrofil sayısının en düşük olduğu dönemde, özellikle kemoterapi sonrasında görülen bir durumdur ve yüksek ölüm oranları ile ilişkilendirilmektedir (71).

Nötropenik enterokolit, genellikle sağ alt kadranda görülen ve ateşle veya ateşsiz karın ağrısı ile kendini gösteren ciddi derecede nötropenik hastaların (mutlak nötrofil sayısı <500/mikroL) ayırıcı tanısında düşünülmelidir. Ek semptomlar arasında karın şişliği, mide bulantısı, kusma ve sulu veya kanlı ishal bulunabilir. Peritoneal irritasyon ve şok belirtileri, bağırsak duvarı perforasyonu ihtimalini düşündürebilir. Semptomları olan hastalarda, mümkün olan en kısa sürede görüntüleme yöntemleri uygulanmalıdır. Özellikle belirgin ishali olan hastalarda, Clostridium difficile enfeksiyonunu dışlamak için testler yapılmalıdır.

Tiflit yönetimi genellikle destekleyici tedaviyi içerir. Ancak bağırsak duvarı perforasyonu, nekroz veya kontrol edilemeyen kanama gibi durumlar söz konusu ise

cerrahi müdahale gerekebilir. Nötropeni süresinin uzaması beklenen seçilmiş hastalarda miyeloid koloni uyarıcı faktörlerin kullanımını da düşünülebilir.

### **2.8.7 Venöz Tromboemboli**

AML hastalarında, özellikle tedavinin ilk üç ayında, venöz tromboembolizm (VTE) gelişme riski artmıştır(72). Retrospektif analizlere göre, AML hastalarında venöz tromboemboli (VTE) insidans oranları yüzde 2 ila 13 aralığında değişmektedir. Özellikle akut promyelositik lösemili hastalarda ise bu oran yüzde 6 ila 43 arasında daha yüksek olarak gözlenmektedir. Trombozlar genellikle tedavinin başlangıcından itibaren ilk ay içinde meydana gelmektedir (73). Trombozların çoğunluğu, kalıcı santral venöz kateterlerin varlığı ile ilişkilidir.

AML hastalarında, VTE profilaksisi veya tedavisi ile ilgili kararlar için herhangi bir kontrollü çalışma veya resmi kılavuz bulunmamaktadır. İndüksiyon tedavisi sırasında, uzamış trombositopeni ve buna bağlı kanama riski nedeniyle AML hastalarına genellikle VTE profilaksisi uygulanmaz; ancak, bu popülasyonda ciddi trombositopeni dahi VTE riskini tamamen ortadan kaldırmaz.

VTE, indüksiyon tedavisi sırasında uzun süreli hareketsizlik ve yatak istirahatine bağlı olarak oluşan venöz staz ile ilişkilendirilebilir. Bu nedenle, tedavinin indüksiyon aşamasında hastaların mümkün olduğunca yataktan kalkmaları teşvik edilmelidir. Ayrıca, hareket etmek, indüksiyon tedavisini zorlaştıran bacak ödeminin azaltılmasına da yardımcı olabilir.

### **2.8.7 Akut Akciğer Yetmezliği**

AML'nin indüksiyon tedavisi sırasında akut pulmoner yetmezlik (APY), nadir ancak ciddi bir komplikasyondur. Bu durumun olası nedenleri arasında akciğer kanaması, tümör lizis veya sıvı yüklemesi sonucu gelişen kapiller sızıntı, enfeksiyonlar, sepsis ve ATRA ile tedavi edilen akut promiyelositik lösemi (APL) hastalarında görülen farklılaşma sendromu bulunmaktadır (74).

### 2.8.8 Perikardiyal Efüzyon

AML hastalarında perikardiyal efüzyonların insidansı ve komplikasyonları hakkında sınırlı veri mevcuttur. Akut lösemi veya miyelodisplastik sendromlu 2592 hastanın retrospektif bir çalışmasında, 1600 hastaya ait ekokardiyografi verileri analiz edilmiştir. Bu verilere göre, AML hastalarının %21'inde perikardiyal efüzyon saptanmıştır ve bu efüzyonların %70'i minimal veya eser boyutta olduğu görülmüş. Orta veya büyük boyuttaki efüzyonlar ise sırasıyla yalnızca %5 ve %0.5 olarak görülmüş. Tespit anında tamponad nedeniyle perikardiyosentez gerektiren efüzyonlar ise sadece %3 olduğu görülmüş(75).

Perikardiyal efüzyonu olan hastalar ile efüzyonu olmayan hastalar arasında sağkalım oranları benzer olarak görülmüş. Bu veriler, AML hastalarında perikardiyal efüzyonların genellikle minimal veya eser boyutta olduğunu ve genellikle ciddi komplikasyonlarla ilişkili olmadığını göstermektedir (75).



## 3.GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1 Bireyler

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'na 1 Ocak 2014 – 31 Aralık 2022 tarihleri arasında başvurarak Akut Myeloid Lösemi tanısı ile takip edilen 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 ilk kür kemoterapi tedavisinin kurumumuzda başlanmış olması belirlenmiştir.

Çalışmanın dizaynı gereği değerlendirilmesi gereken bulguların (kan sayımı takipleri, tedavi öncesinde ve indüksiyon kemoterapisi sonrasındaki kemik iliği sonuçları, tedavi için kullanılan kemoterapi rejimleri) tıbbî kayıtlardan belirlenememesi, indüksiyon kemoterapisini kurumumuzda almamış olmak , APL tipi akut myeloid lösemi tanısına sahip olmak bu çalışmada dışlama kriterleri olarak belirlenmiştir.

Bu çalışma, dahil edilme ve dışlama kriterlerine göre seçilen 130 hastanın verilerini değerlendirilmiştir.

### 3.2 Çalışma Protokolü

#### 3.2.1 Çalışmanın Türü ve Verilerin Toplanması

Bu araştırma; gözlemsel, retrospektif bir kohort çalışmasıdır.Bu çalışmada AML'li hastalar(akut promyelositik lösemi hariç) için yaş, demografik veriler, tam kan sayımı, laktat dehidrojenaz (LDH), sitogenetik analiz, ECOG Performans Skoru, moleküler genetik analizler, verilen tedavi rejimleri, tedavi yanıtları, gelişen komplikasyonlar, mortalite oranları, nüks durumu, enfeksiyon durumu, minimal kalıntı hastalık durumu, kemik iliği biyopsi sonucu Hacettepe Üniversitesi Hastanesi otomasyon sisteminden elde edilmiştir.

#### 3.2.2 Verilerin Değerlendirilmesi

Toplanan verilere göre, hastaların tanımlayıcı özelliklerinin yanı sıra tanı anındaki kemik iliği blast oranları, hemoglobin seviyeleri, lökosit sayıları, nötrofil sayıları, trombosit sayıları, ürik asit seviyeleri, laktat dehidrojenaz (LDH) düzeyleri, potasyum seviyeleri, sodyum seviyeleri, kalsiyum seviyeleri, fosfor seviyeleri,

kreatinin düzeyleri, kan üre azotu(BUN), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), bilirubin düzeyleri, albümin seviyeleri, D-dimer, fibrinojen seviyeleri, ferritin seviyeleri, kan ürünü transfüzyonu alıp almadıkları ve kullanılan tedavi rejimi kaydedilmiştir.

Tam remisyon hedefi ile hastalara verilen kemoterapi rejimleri idarubisin ve sitarabin, mitoksantron ve sitarabin, daunorubisin ve sitarabin, oral etoposid ve subkutan sitarabin ve son olarak azasitidin ve venetoklaks içeren rejimler olarak tanımlanmıştır.

Tam remisyon (Complete remission, CR) değerlendirmesi için, hastaların planlanan tedavi rejimini takiben kemik iliği örneklerindeki blast yüzdeleri, kemik iliğinin morfolojik özellikleri, varsa sitogenetik analiz sonuçları, akım sitometri sonuçları ve hastaların tam kan sayım verileri kullanılmıştır. Kemoterapi ile CR sağlanmış ve kemoterapi ile CR sağlanamamış olarak hastalar iki gruba ayrılmıştır.

### 3.3 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM® SPSS sürüm 25.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı analizler kategorik değişkenlerde sıklık ve yüzde, sürekli değişkenlerde ise ortalama±standart sapma (SS) veya ortanca (minimum-maksimum) değerleri ile sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Kategorik değişkenlerde bağımsız grup karşılaştırmaları  $\chi^2$  veya Fisher testleri kullanılarak yapıldı. Tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar bulgularının karşılaştırılmasında yerine göre bağımlı örneklem T testi veya Wilcoxon testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerde 2 bağımsız grup karşılaştırılmasında Student-t testi veya Mann Whitney *U* testinden;  $\geq 3$  bağımsız grup karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis testinden yararlandı. Parametrelerin genel sağkalım ile ilişkisi *log rank* testi kullanılarak incelendi. Sağkalım hızları Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık için tip-1 hata düzeyi %5 olarak belirlendi.

### **3.4 Araştırmanın etik yönü**

Tüm hastalar, hastaneye yatışları öncesinde, kurum politikası gereği, tıbbi kayıtlarının klinik araştırmalarda kullanılabileceği konusunda aydınlatılmış onam alınmaktadır.

Araştırma, etik açıdan uygunluğunu sağlamak amacıyla Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Araştırmanın etik kurul onayı, 24 Ocak 2023 tarihinde GO 23/17 etik kurul numarası ile verildi.

## 4.BULGULAR

### 4.1. Hasta Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen toplam 130 [78 (%60) erkek ve 52 (%40) kadın] hastanın yaş ortalaması  $53,6\pm 16,1$  yıl olup, 39 (%30) hasta 65 yaş ve üzerinde idi. Hastaların ortalama vücut yüzey alanı  $1,81\pm 0,17$  m<sup>2</sup> idi. ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group- Performance Status) 56 (%43,1) hastada 0; 53 (%40,8) hastada 1; 21 (%16,2) hastada ise 2 idi. Toplam 58 (%44,6) hastanın bilinen sigara kullanım öyküsü vardı. Bu hastaların ortanca sigara kullanım süresi 20 (1-153) paket yılı idi. Hastalarda en sık görülen komorbid hastalık hipertansiyon (%21,5) olup, diğerleri sırası ile diyabet (%13,8), malignite (%10,8), koroner arter hastalığı (%8,5), atriyal fibrilasyon (%3,8), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (%3,8), kronik böbrek yetmezliği (%2,3) ve hiperlipidemi (%1,5) idi (Tablo 4.1).

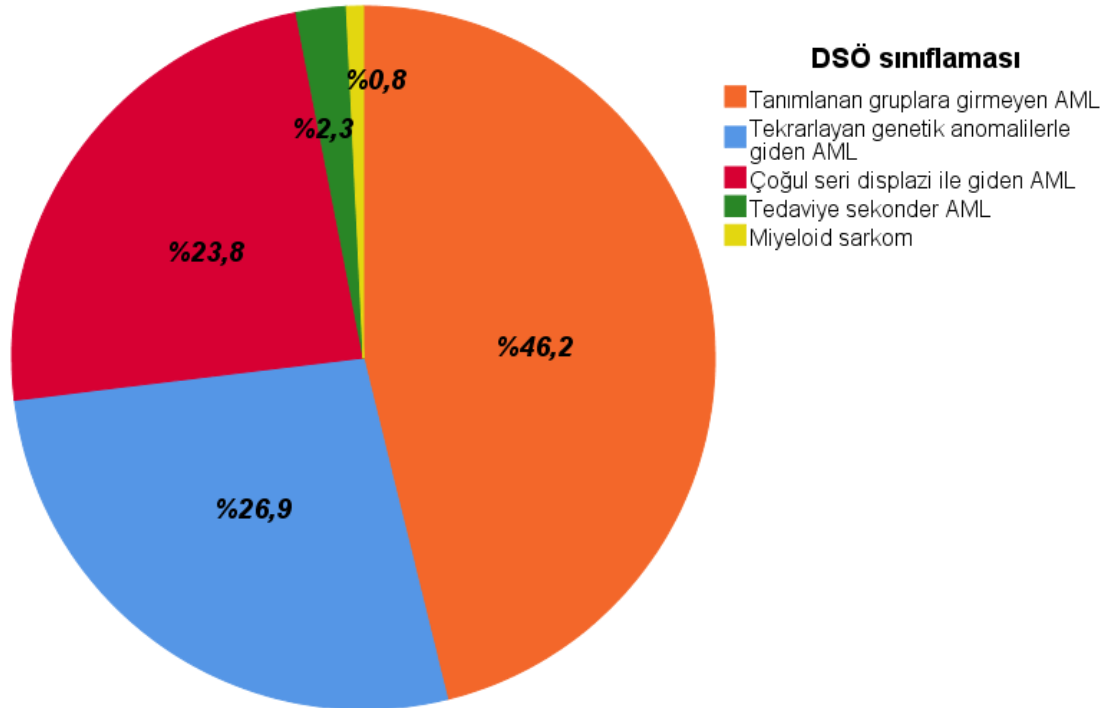
**Tablo 4. 1.** Hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri (toplam 130 hasta)

Özellikler	Sıklık, n (%)
Tanı yaşı, ortalama $\pm$ SS, yıl	53,6 $\pm$ 16,1
<65 yaş	91 (70)
$\geq$ 65 yaş	39 (30)
Cinsiyet	
Erkek	78 (60)
Kadın	52 (40)
Vücut yüzey alanı, ortalama $\pm$ SS, m <sup>2</sup>	1,81 $\pm$ 0,17
ECOG-PS	
0	56 (43,1)
1	53 (40,8)
2	21 (16,2)
Sigara kullanımı	
Var	58 (44,6)
Yok	45 (34,6)
Bilinmiyor	27 (20,8)
Sigara kullanım süresi, ortanca (minimum-maksimum), paket yılı, n=58	20 (1-153)

Komorbid hastalıklar	
Hipertansiyon	28 (21,5)
Diyabet	18 (13,8)
Malignite	14 (10,8)
Koroner arter hastalığı	11 (8,5)
Atriyal fibrilasyon	5 (3,8)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	5 (3,8)
Kronik böbrek yetmezliği	3 (2,3)
Hiperlipidemi	2 (1,5)
Diğer	49 (37,7)

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status, SS: standart sapma.

Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre 60 (%46,2) hastada “tanımlanan gruplara girmeyen AML”, 35 (%26,9) hastada “tekrarlayan genetik anomalilerle giden AML”, 31 (%23,8) hastada “çoğul seri displazisi ile giden AML”, 3 (%2,3) hastada “tedaviye sekonder AML”, 1 (%0,8) hastada ise “miyeloid sarkom” tanısı vardı (Şekil 4.1).



Şekil 4. 1. Hastaların DSÖ sınıflamasına göre tanıları

Hastalık 90 (%69,2) hastada *de novo*, 40 (%30,8) hastada ise sekonder AML şeklinde ortaya çıkmıştı. Sekonder AML grubunda 29 (%22,3) hastada miyelodisplastik

sendrom ilişkili, 7 (%5,4) hastada miyeloproliferatif hastalık ilişkili, 4 (%3,1) hastada ise tedavi ilişkili AML vardı. Tanı anında 6 (%4,6) hastada ekstramedüller tutulum, 42 (%32,3) hastada ise aktif enfeksiyon mevcuttu. ELN (European LeukemiaNet) sitogenetik risk kategorisi 15 (%11,5) hastada iyi, 68 (%52,3) hastada orta, 21 (%16,2) hastada kötü olup; 26 (%20) hastada değerlendirilememiştir. Tanıda kemik iliği blast oranı 116 hastada sağlıklı değerlendirilmiş, ortanca %80 (20-100); CD34 boyaması ise 44 hastada sağlıklı değerlendirilmiş, ortanca %35 (0-100) idi. Moleküler sitogenetik incelemelerde pozitiflik oranları t(8;21) için %2,3 (2/87), inv(16)/t(16;6) için %6,1 (2/82), FLT3 için %15 (12/80), NPM1 için %18,6 (13/70), t(9;22) için ise %3,4 (2/58) saptandı (Tablo 4.2).

**Tablo 4. 2.** AML tanısal, klinik ve prognostik özellikleri (toplam 130 hasta)

Özellikler	Sıklık n (%)
DSÖ sınıflaması	
Tanımlanan gruplara girmeyen AML	60 (46,2)
Tekrarlayan genetik anomalilerle giden AML	35 (26,9)
Çoğul seri displazisi ile giden AML	31 (23,8)
Tedaviye sekonder AML	3 (2,3)
Miyeloid sarkom	1 (0,8)
AML tipi	
De novo	90 (69,2)
Sekonder	40 (30,8)
<i>MDS ilişkili</i>	29 (22,3)
<i>MPH ilişkili</i>	7 (5,4)
<i>Tedavi ilişkili</i>	4 (3,1)
Ekstramedüller tutulum	6 (4,6)
Tanıda aktif enfeksiyon	42 (32,3)
ELN sitogenetik risk kategorisi	
İyi	15 (11,5)
Orta	68 (52,3)
Kötü	21 (16,2)
Değerlendirilemedi	26 (20)

Kemik iliği blast oranı, ortanca (minimum-maksimum), %, <i>n=116</i>	80 (20-100)
CD34 boyanma oranı, ortanca (minimum-maksimum), %, <i>n=44</i>	35 (0-100)
Moleküler incelemelerde pozitiflik oranı	
t(8;21), <i>n=87</i>	2 (2,3)
inv(16)/t(16;6), <i>n=82</i>	5 (6,1)
<i>FLT3</i> , <i>n=80</i>	12 (15)
<i>NPM1</i> , <i>n=70</i>	13 (18,6)
t(9;22), <i>n=58</i>	2 (3,4)

AML: akut miyeloblastik lösemi, DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, ELN: European LeukemiaNet, MDS: miyelodisplastik sendrom, MPH: miyeloproliferatif hastalık.

Tanı esnasında ortalama hemoglobin (9,3±2,1 g/dl) düzeyi ve ortanca nötrofil [0,8 (0-368) x10<sup>3</sup>/mcl] ve trombosit [56,5 (4-410) x10<sup>3</sup>/ml] sayıları normalin altında idi. Ortanca laktat dehidrogenaz düzeyi ise 373 (65-1850) U/l olup, normalden yüksek izlendi. Hastaların tanıdaki laboratuvar bulguları tablo 4.3'te sunulmuştur.

**Tablo 4. 3.** Tanı anında laboratuvar bulguları (toplam 130 hasta)

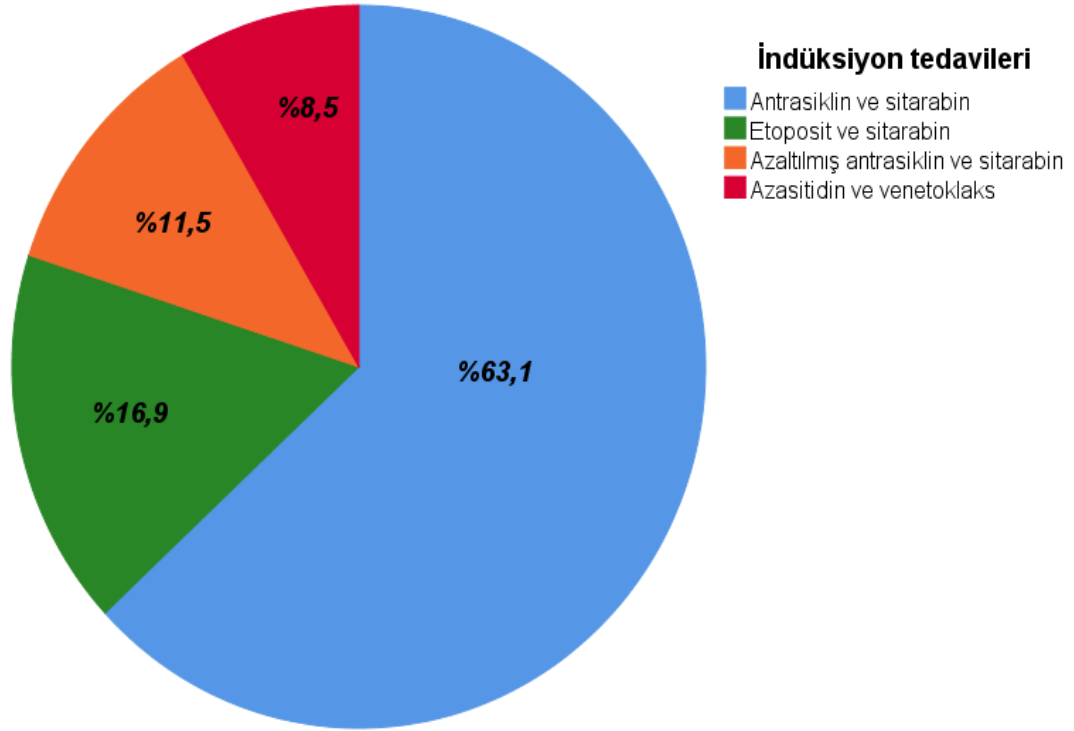
Parametreler, ortalama±SS	Bulgular
Hemoglobin, g/dl	9,3±2,1
Lökosit sayısı*, x10 <sup>3</sup> /mcl	7,2 (0,5-420)
Nötrofil sayısı*, x10 <sup>3</sup> /mcl	0,8 (0-368)
Trombosit sayısı*, x10 <sup>3</sup> /ml	56,5 (4-410)
Ürik asit, mg/dl	5,6±2
LDH*, U/l	373 (65-1850)
Potasyum, mEq/l	3,9±0,5
Sodyum, mEq/l	137,2±3,2
Kalsiyum, mg/dl	9±0,56
Fosfor, mg/dl	3,41±0,96
Kreatinin, mg/dl	0,85±0,29
Kan üre azotu, mg/dl	16,23±7,7
ALT*, U/l	18 (5-194)

AST*, U/l	21,5 (7-113)
Total bilirubin*, mg/dl	0,67 (0,18-6,3)
Albumin, g/dl	3,8±0,48
INR*	1,15 (0,84-3,38)
D-dimer*, mg/l	1,99 (0,17-80)
Fibrinojen, mg/dl	399±166,6
Ferritin*, ng/ml	383 (7,7-3130)

\*Ortanca (minimum-maksimum) ile ifade edilmiştir. ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartat aminotransferaz, INR: international normalized ratio, LDH: laktat dehidrogenaz, SS: standart sapma.

Tanı anından ilk indüksiyon tedavisinin başlanmasına kadar geçen ortanca süre 4 (0-72) gün idi. İndüksiyonda 82 (%63,1) hastaya antrasiklin ve sitarabin (70 idarubisin, 10 daunorubisin, 2 mitoksantron), 22 (%16,9) hastaya etoposid ve sitarabin, 15 (%11,5) hastaya azaltılmış doz antrasiklin ve sitarabin (9 idarubisin, 6 mitoksantron), 11 (%8,5) hastaya ise azasitidin ve venetoklaks tedavileri uygulandı (Şekil 4.2). Tedavi başlangıcından itibaren 123 (%94,6) hasta antibiyotik, 117 (%90) hasta antifungal, 86 (%66,2) hasta ise antiviral profilaksi (veya aktif enfeksiyon tedavisi) aldı. Toplam 127 (%97,7) hastaya eritrosit süspansiyonu, 125 (%96,2) hastaya trombosit süspansiyonu, 66 (%50,8) hastaya ise granülosit koloni uyarıcı faktör ile destek tedavisi uygulandı. Elli dört (%41,5) hastaya allojenik hematopietik kök hücre nakli yapıldı (Tablo 4.4).





Şekil 4. 2. İndüksiyon tedavi grupları

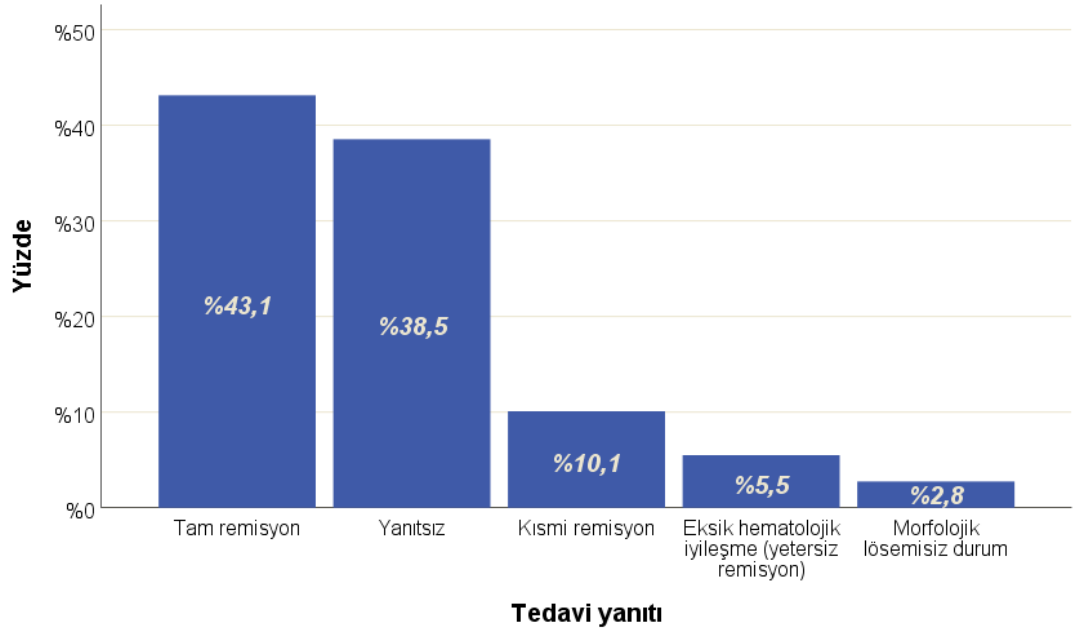
**Tablo 4. 4.** Tedavi ve profilakside uygulanan ajanlar (toplam 130 hasta)

Parametreler	Sıklık, n (%)
Tanıdan indüksiyona kadar süre, ortanca (minimum-maksimum), gün	4 (0-72)
Tedaviler	
Antrasiklin ve sitarabin	82 (63,1)
<i>İdarubisin</i>	70 (53,8)
<i>Daunorubisin</i>	10 (7,7)
<i>Mitoksantron</i>	2 (1,5)
Etoposit ve sitarabin	22 (16,9)
Azaltılmış antrasiklin ve sitarabin	15 (11,5)
<i>İdarubisin</i>	9 (6,9)
<i>Mitoksantron</i>	6 (4,6)
Azasitidin ve venetoklaks	11 (8,5)
Profilaksi/aktif enfeksiyon tedavisi	
Antibiyotik	123 (94,6)
<i>Levofloksasin ve TMP-SMX</i>	46 (35,4)

<i>Levofloksasin</i>	44 (33,8)
<i>Diğer</i>	33 (25,4)
Antifungal	117 (90)
<i>Posakonazol</i>	97 (74,6)
<i>Flukonazol</i>	16 (12,3)
<i>Diğer</i>	4 (3,1)
Antiviral	86 (66,2)
<i>Valasiklovir</i>	83 (63,8)
<i>Asiklovir</i>	3 (2,3)
Destek tedavisi	
Eritrosit süspansiyonu	127 (97,7)
Trombosit süspansiyonu	125 (96,2)
G-CSF	66 (50,8)
Allojenik hematopoietik kök hücre nakli	54 (41,5)

G-CSF: granülosit koloni uyarıcı faktör, TMP-SMX: trimetoprim-sulfametoksazol.

İndüksiyon tedavisi sonrası 47 (%36,2) hastada tam remisyon, 11 (%8,5) hastada kısmi remisyon, 6 (%4,6) hastada eksik hematolojik iyileşme, 3 (%2,3) hastada morfolojik lösemisiz durum elde edilirken; 42 (%32,3) hastada tedaviye yanıt alınamadı (Şekil 4.3). Toplam 21 (%16,2) hastada ise erken eksitus veya diğer sebeplerden dolayı yanıt değerlendirilmesi yapılamadı. Ortanca 16,4 (0,4-98,7) aylık takip süresinde 77 (%59,2) hastada eksitus gerçekleşti. En sık ölüm nedenlerini enfeksiyon ve kanama teşkil etti (Tablo 4.5). On (%7,7) hastada tedaviye bağlı mortalite, 26 (%20) hastada yoğun bakım ihtiyacı, 28 (%21,5) hastada ise solunum desteği ihtiyacı gerçekleşti.



Şekil 4. 3. İndüksiyon tedavisi sonrası yanıt değerlendirilmesi

Tablo 4. 5. Tedavi yanıtı ve sağkalım özellikleri (toplam 130 hasta)

Parametreler	Sıklık, n (%)
Tedavi yanıtı	
Remisyon var	56 (43,1)
<i>Tam remisyon</i>	47 (36,2)
<i>Eksik hematolojik iyileşme</i>	6 (4,6)
<i>Morfolojik lösemisiz durum</i>	3 (2,3)
Remisyon yok	53 (40,8)
<i>Yanıt yok</i>	42 (32,3)
<i>Kısmi remisyon</i>	11 (8,5)
Değerlendirilemedi	21 (16,2)
Eksitus	77 (59,2)
Eksitus nedeni	
Enfeksiyon	35 (26,9)
Enfeksiyon ve kanama	21 (16,2)
Nefrotoksisite	2 (1,5)
Kanama	1 (0,8)
Bilinmiyor (diğer merkez)	11 (8,5)

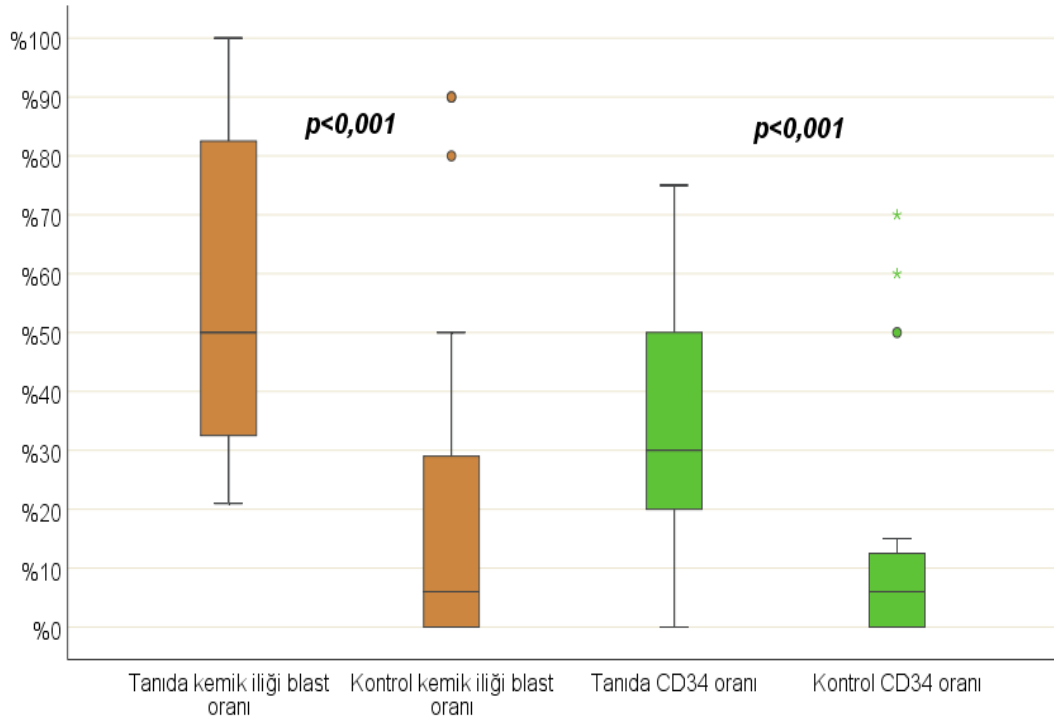
Tedaviye bağı mortalite	10 (7,7)
Yoğun bakım ihtiyacı	26 (20)
Solunum desteği gereksinimi	28 (21,5)

İndüksiyon öncesinde kemik iliği blast oranı %80 (20-100), sonrasında %4 (0-100); indüksiyon öncesinde CD34 boyanma oranı %35 (0-100), sonrasında ise %5 (0-90) saptandı (Şekil 4.4). İndüksiyon tedavisi ile hastalarda hemogloblin düzeyi ( $p<0,001$ ), nötrofil sayısı ( $p<0,001$ ) ve trombosit sayısında ( $p<0,001$ ) anlamlı yükseliş saptandı. Bununla birlikte, tedavi ile kreatinin ( $p<0,001$ ), kan üre azotu ( $p<0,001$ ), ALT ( $p<0,001$ ) ve AST ( $p<0,001$ ) değerlerinde de anlamlı derecede artış meydana geldi (Tablo 4.6).

**Tablo 4. 6.** İndüksiyon öncesi ve sonrası kemik iliği ve kan parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler, ortalama±SS	İndüksiyon öncesi	İndüksiyon sonrası	<i>p değeri</i>
Kemik iliği blast oranı, %, <i>n=116</i>	80 (20-100)	4 (0-100)	<b>&lt;0,001</b>
CD34 boyanma oranı, %, <i>n=44</i>	35 (0-100)	5 (0-90)	<b>&lt;0,001</b>
Hemogloblin, g/dl	9,3±2,1	10,2±1,2	<b>&lt;0,001</b>
Lökosit sayısı*, $\times 10^3/\text{mcl}$	7,2 (0,5-420)	6,6 (0-85,1)	<b>0,001</b>
Nötrofil sayısı*, $\times 10^3/\text{mcl}$	0,8 (0-368)	3,7 (0-49,5)	<b>&lt;0,001</b>
Trombosit sayısı*, $\times 10^3/\text{ml}$	56,5 (4-410)	216 (4-1754)	<b>&lt;0,001</b>
Kreatinin, mg/dl	0,85±0,29	1,2±0,97	<b>&lt;0,001</b>
Kan üre azotu, mg/dl	16,23±7,7	32,5±32	<b>&lt;0,001</b>
ALT*, U/l	18 (5-194)	48 (8-2125)	<b>&lt;0,001</b>
AST*, U/l	21,5 (7-113)	36 (12-7995)	<b>&lt;0,001</b>

\*Ortanca (minimum-maksimum) ile ifade edilmiştir. ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartat aminotransferaz, SS: standart sapma.



**Şekil 4. 4. İndüksiyon tedavisi öncesi ve sonrasında kemik iliği parametrelerinin karşılaştırılması**

İndüksiyon tedavisi ile hastaların tamamında nötropeni, tamamına yakınında ise trombositopeni (%99,2) ve nötropenik ateş (%97,7) gelişti. Kemoterapi sonrası 57 (%43,8) hastada diyare, 3 (%2,3) hastada nefrotoksisite, 1 (%0,8) hastada alerjik reaksiyon ve 1 (%0,8) hastada venöz embolizm meydana geldi. Toplam 95 (%73,1) hastada enfeksiyöz komplikasyonlar gelişmiş olup, bunlardan en sık görüleni yumuşak doku enfeksiyonu/sellülit oldu (%31,5). Diğer enfeksiyöz komplikasyonlar ise, sırası ile; pnömoni (%25,4), bakteriyemi (%20,8), mukozit (%20,8), sepsis (%20), gastroenterit/kolit (%10) ve fungemi (%2,3) idi. Aplazi sonrasında 76 (%58,5) hastanın nötrofil değerleri >1000/mcl; 77 (%59,2) hastanın ise trombosit değerleri >100.000/ml'ye ulaştı. Aplazi sonrası nötropeniden ve trombositopeniden ortalanca çıkış süreleri sırası ile, 25 (8-102) gün ve 24 (10-61) gün oldu (Tablo 4.7).

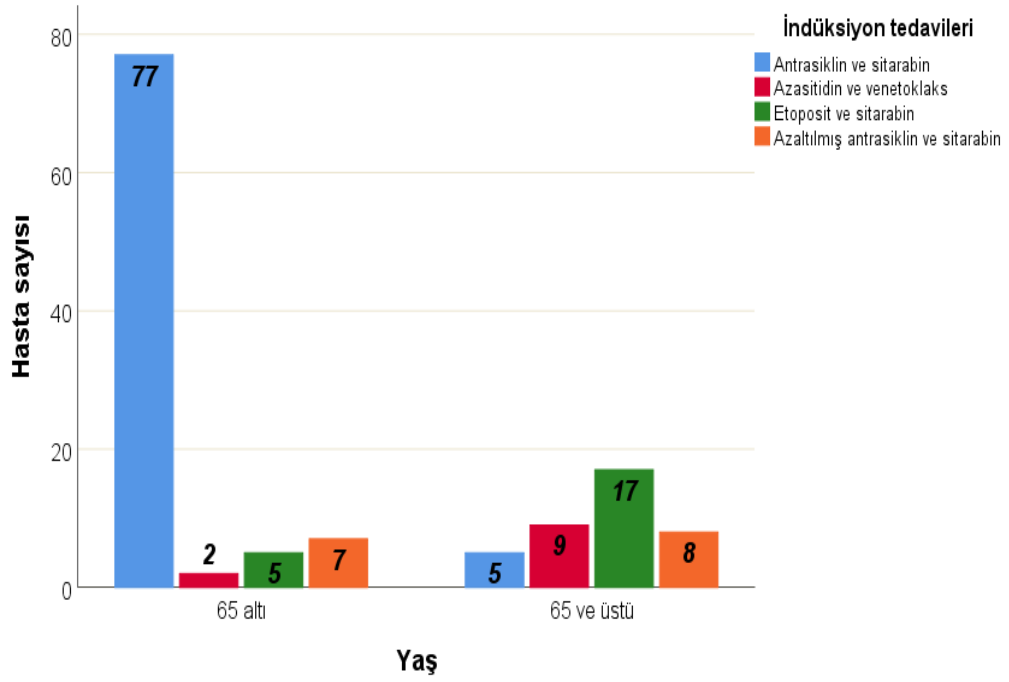
**Tablo 4. 7. Tedavi komplikasyonları (toplam 130 hasta)**

Parametreler	Sıklık, n (%)
Kemoterapi yan etkileri	
Nötropeni	130 (100)
Trombositopeni	129 (99,2)

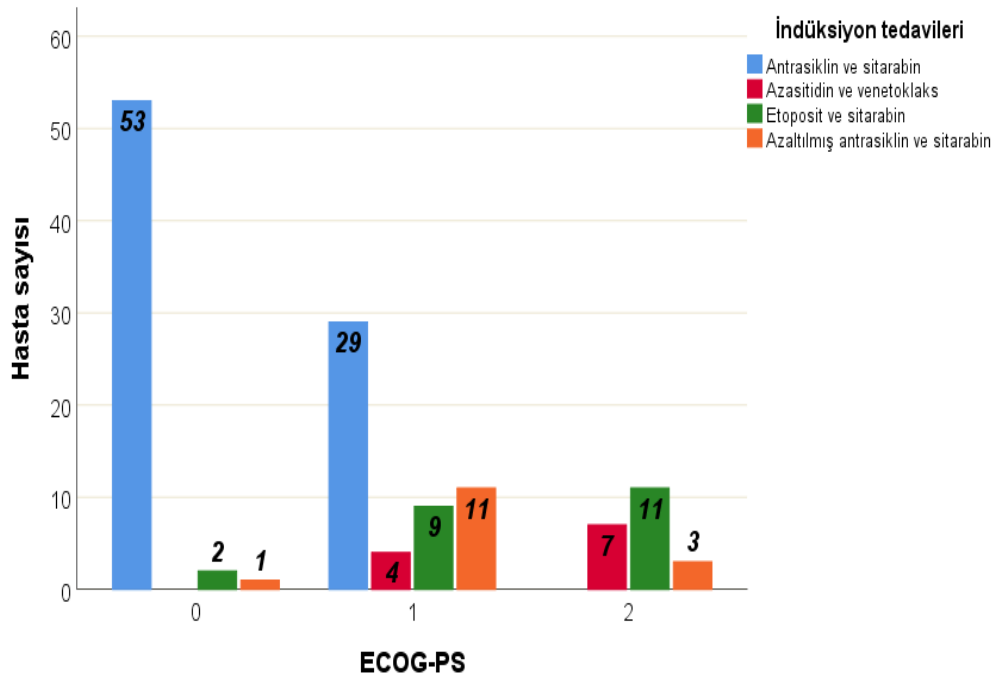
Febril nötropeni	127 (97,7)
Diyare	57 (43,8)
Nefrotoksisite	3 (2,3)
Alerjik reaksiyon	1 (0,8)
Venöz emboli	1 (0,8)
Enfeksiyöz komplikasyonlar	95 (73,1)
Yumuşak doku enfeksiyonu/sellülit	41 (31,5)
Pnömoni	33 (25,4)
Bakteriyemi	27 (20,8)
Mukozit	27 (20,8)
Sepsis	26 (20)
Gastroenterit/kolit	13 (10)
Fungemi	3 (2,3)
Aplazi sonrası nötropeniden çıkış (>1000/mcl)	76 (58,5)
<i>Süre, ortanca (minimum-maksimum), gün</i>	25 (8-102)
Aplazi sonrası trombositopeniden çıkış (>100.000/ml)	77(59,2)
<i>Süre, ortanca (minimum-maksimum), gün</i>	24(10-61)

#### 4.1. Tedavi gruplarının karşılaştırılması

Çalışmamızda indüksiyon tedavi grupları bazal demografik, klinik, prognostik özelliklerine ve tedavi komplikasyonlarına göre karşılaştırıldı. Antrasiklin ve sitarabin grubunda %6,1; azasitidin ve venetoklaks grubunda %77,3; etoposit ve sitarabin grubunda %68,2; azaltılmış antrasiklin ve sitarabin grubunda ise %53,3 hasta 65 yaş ve üzerinde idi ( $p<0,001$ , Şekil 4.5). Tedavi grupları ile cinsiyet arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p=0,361$ ). ECOG-PS, antrasiklin ve sitarabin alan hastaların %64,6'sında 0 iken; azasitidin ve venetoklaks alan hastaların tamamı, etoposit ve sitarabin alan hastaların %90,9'u, azaltılmış antrasiklin ve sitarabin alan hastaların ise %93,3'ü ECOG-PS 1-2 idi (Şekil 4.6).

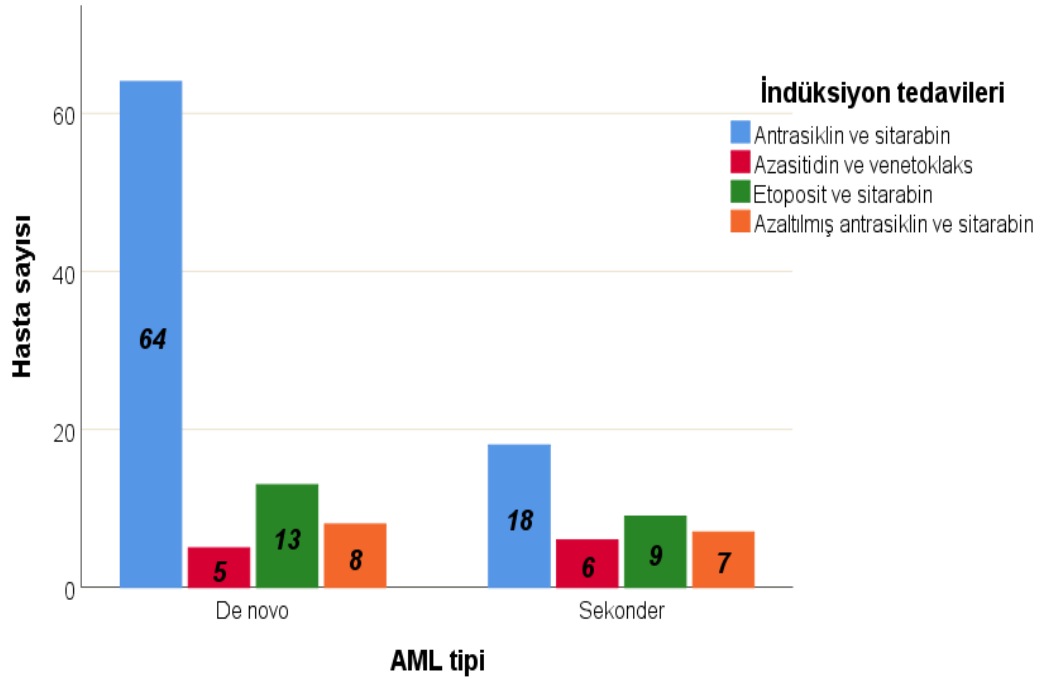


Şekil 4. 5.Yaş gruplarına göre indüksiyon tedavileri



Şekil 4. 6. ECOG-PS gruplarına göre indüksiyon tedavileri

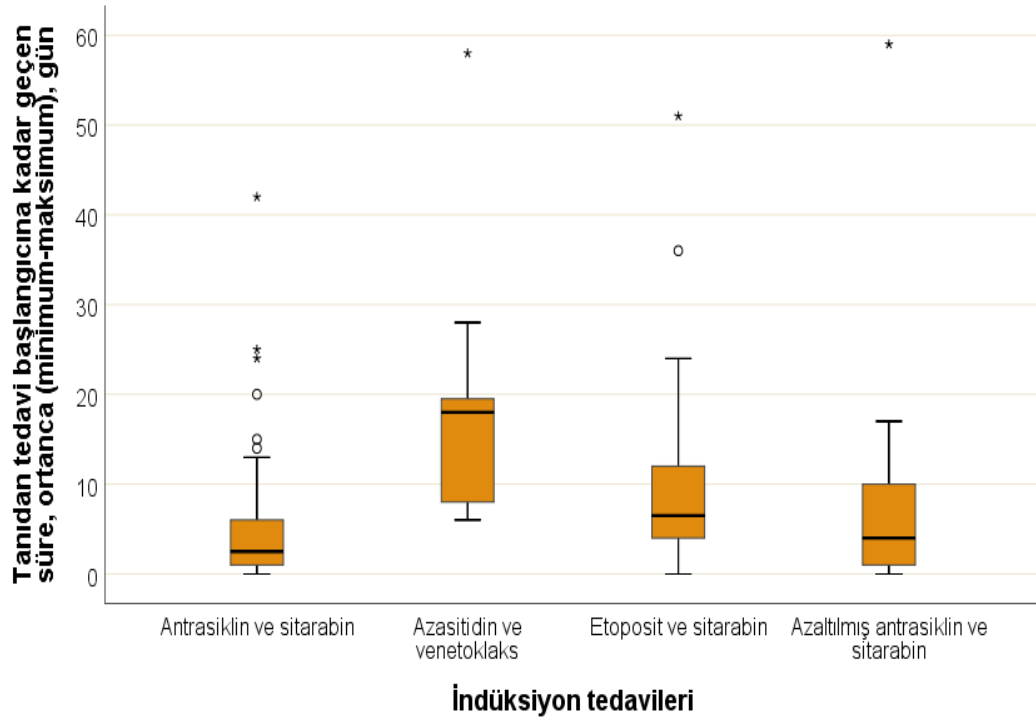
Antrasiklin ve sitarabin tedavisi %22 oranında sekonder AML hastalarına uygulanmış iken; bu oran azasitidin ve venetoklaks grubunda %54,5; etoposit ve sitarabin grubunda %40,9; azaltılmış antrasiklin ve sitarabin grubunda ise %46,7 olmuştur ( $p=0,033$ ; Şekil 4.7).



Şekil 4. 7. AML tiplerine göre indüksiyon tedavileri

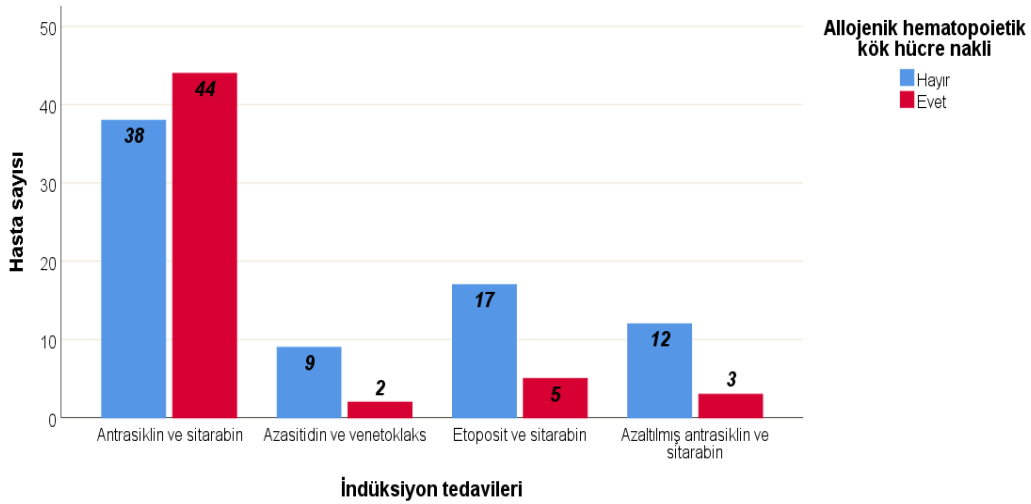
Tedavi grupları ile ELN sitogenetik risk kategorileri ( $p=0,32$ ) veya tanıda aktif enfeksiyon varlığı ( $p=0,37$ ) arasında anlamlı farklılık yoktu. Tedavi gruplarının remisyon oranları benzer bulundu ( $p=0,751$ , Tablo 4.8). Bununla birlikte, tanıdan ilk indüksiyon tedavisinin başlanmasına kadar geçen ortalama süre azasitidin ve venetoklaks alan hastalarda diğer tedavi gruplarına göre anlamlı ölçüde yüksekti ( $p<0,001$ ). Azasitidin ve venetoklaks grubunda hastalar tanıdan ortalama 18 (6-58) gün sonra tedaviye başlamışken, antrasiklin ve sitarabin grubunda bu süre 2,5 (0-72) gün, etoposit ve sitarabin grubunda 6,5 (0-51) gün, azaltılmış antrasiklin ve sitarabin grubunda ise 4 (0-59) gün olmuştur (Şekil 4.8).





Şekil 4. 8. Tedavi gruplarına göre tanıdan tedavi başlangıcına kadar geçen süre

Antrasiklin ve sitarabin grubunda allojenik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN) yapılma sıklığı %53,7 iken, azasitidin ve venetoklaks grubunda bu oran %18,2; etoposit ve sitarabin grubunda %22,7; azaltılmış antrasiklin ve sitarabin grubunda ise %20 bulundu ( $p=0,004$ ; Şekil 4.9).



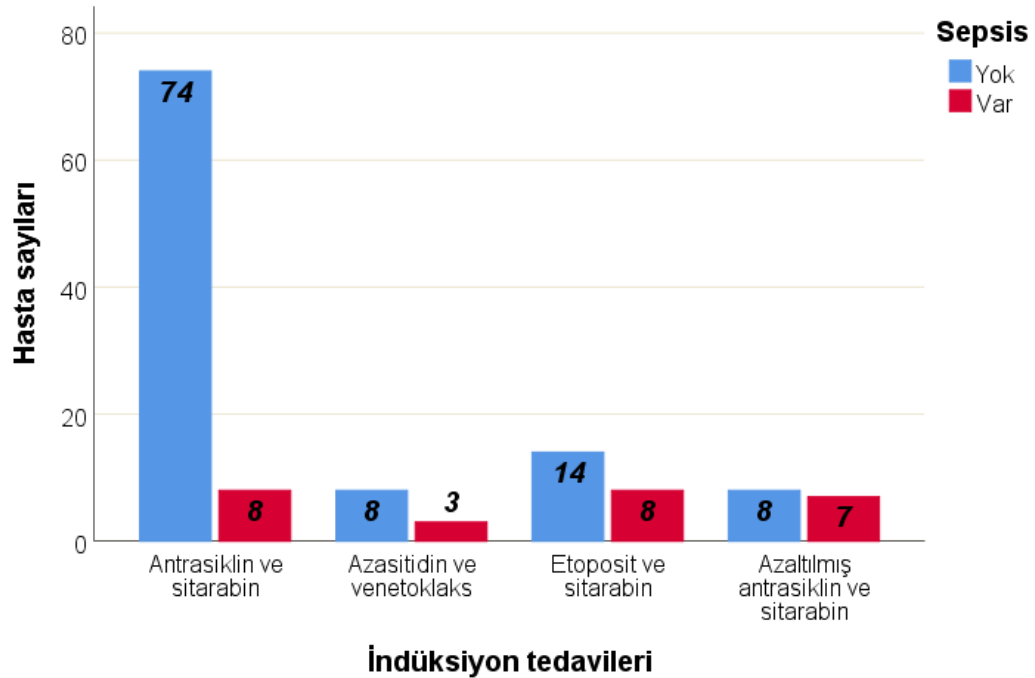
Şekil 4. 9. Tedavi gruplarına göre AHKHN yapılma sıklığı

**Tablo 4. 8.** Tedavi gruplarının bazal demografik, klinik ve prognostik özelliklerinin karşılaştırılması

Parametreler, n (%)		Antrasiklin ve sitarabin, n=82 (%)	Azasitidin ve venetoklaks, n=11(%)	Etoposit ve sitarabin, n=22 (%)	Azaltılmış antrasiklin ve sitarabin, n=15(%)	p değeri
Tanı yaşı ≥65		5 (6,1)	9 (81,8)	17 (77,3)	8 (53,3)	<b>&lt;0,001</b>
Erkek cinsiyet		50 (61)	7 (63,6)	15 (68,2)	6 (40)	0,361
ECOG-PS	0	53 (64,6)	0 (0)	2 (9,1)	1 (6,7)	<b>&lt;0,001</b>
	1	29 (35,4)	4 (36,4)	9 (40,9)	11 (73,3)	
	2	0 (0)	7 (63,6)	11 (50)	3 (20)	
AML tipi	De novo	64 (78)	5 (45,5)	13 (59,1)	8 (53,3)	<b>0,033</b>
	Sekonder	18 (22)	6 (54,5)	9 (40,9)	7 (46,7)	
ELN sitogenetik risk kategorisi	İyi	12 (16,7)	1 (16,7)	2 (13,3)	0 (0)	0,320
	Orta	42 (58,3)	5 (83,3)	11 (73,3)	10 (90,9)	
	Kötü	18 (25)	0 (0)	2 (13,3)	1 (9,1)	
Tanıda aktif enfeksiyon		22 (26,8)	5 (45,5)	9 (40,9)	6 (40)	0,370
Tanıdan indüksiyona kadar süre, ortanca (min-maks), gün		2,5 (0-72)	18 (6-58)	6,5 (0-51)	4 (0-59)	<b>&lt;0,001</b>
Remisyon		40 (54,1)	4 (44,4)	6 (40)	6 (54,5)	0,751
AHKHN		44 (53,7)	2 (18,2)	5 (22,7)	3 (20)	<b>0,004</b>

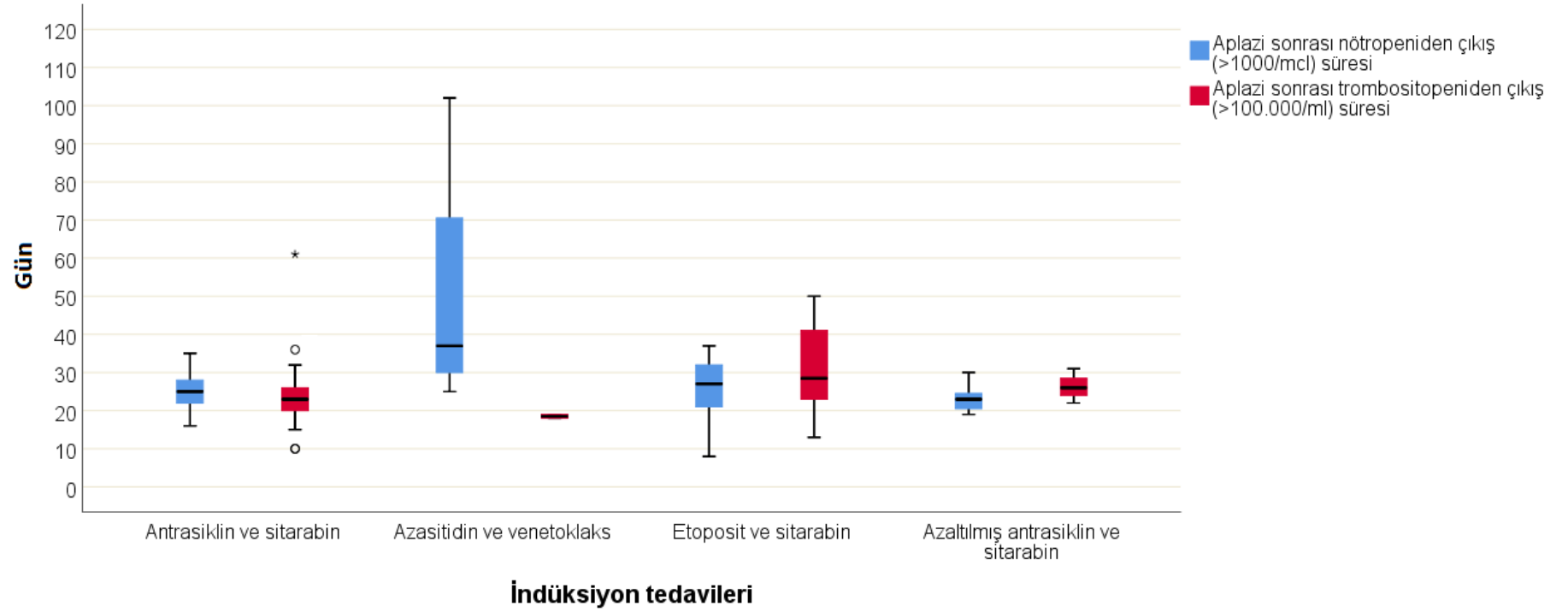
AHKHN: allojenik hematopoietik kök hücre nakli, AML: akut miyeloblastik lösemi, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status, ELN: European LeukemiaNet.

Çalışmamızda indüksiyon tedavi grupları kemoterapi yan etkileri ve enfeksiyöz komplikasyon oranları açısından karşılaştırıldı. Tedavi gruplarının febril nötropeni ( $p=0,486$ ), diyare ( $p=0,449$ ), hepatotoksisite ( $p=0,487$ ) ve nefrotoksisite ( $p=0,142$ ) gelişme oranları benzerdi. Enfeksiyöz komplikasyonlara bakıldığında ise gruplar arasında YDE/sellülit ( $p=0,941$ ), pnömoni ( $p=0,218$ ), bakteriyemi ( $p=0,648$ ), mukozit ( $p=0,085$ ), gastroenterit/kolit ( $p=0,611$ ) veya fungemi ( $p=0,615$ ) sıklığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Bununla birlikte, antrasiklin ve sitarabin grubunda sepsis gelişme oranı %9,8 olup, diğer tedavi gruplarına göre anlamlı derecede düşüktü ( $p=0,001$ ; Şekil 4.10).



Şekil 4. 10. Tedavi gruplarına göre sepsis gelişme sıklığı

Aplazi sonrası nötropeniden ve trombositopeniden ortanca çıkış süreleri, sırası ile; antrasiklin ve sitarabin grubunda 25 (16-35) ve 23 (10-61) gün; azasitidin ve venetoklaks grubunda 37 (25-102) ve 18,5 (18-19) gün; etoposit ve sitarabin grubunda 27 (0-37) ve 28,5 (13-50) gün; azaltılmış antrasiklin ve sitarabin grubunda ise 23 (19-30) ve 26 (22-31) gün oldu (Şekil 4.11; Tablo 4.9)



**Şekil 4. 11. Tedavi gruplarına göre aplazi sonrası nötropeniden ve trombositopeniden ortalanca çıkış süreleri**

**Tablo 4. 9.** Tedavi gruplarının toksisite ve enfeksiyöz komplikasyonlar açısından karşılaştırılması

Parametreler, n (%)	Antrasiklin ve sitarabin, n=82 (%)	Azasitidin ve venetoklaks, n=11(%)	Etoposit ve sitarabin, n=22 (%)	Azaltılmış antrasiklin ve sitarabin, n=15(%)	p değeri
Febril nötropeni	81 (98,8)	11 (100)	21 (95,5)	14 (93,3)	0,486
Diyare	36 (43,9)	6 (54,5)	11 (50)	4 (26,7)	0,449
Hepatotoksosite	17 (20,7)	1 (9,1)	7 (31,8)	3 (20)	0,487
Nefrotoksosite	2 (2,4)	0 (0)	0 (0)	1 (6,7)	0,142
Enfeksiyöz komplikasyonlar					
YDE/sellülit	25 (30,5)	3 (27,3)	8 (36,4)	5 (33,3)	0,941
Pnömoni	18 (22)	2 (18,2)	6 (27,3)	7 (46,7)	0,218
Bakteriyemi	20 (24,4)	1 (9,1)	4 (18,1)	2 (13,3)	0,648
Mukozit	19 (23,2)	0 (0)	7 (31,8)	1 (6,7)	0,085
Sepsis	8 (9,8)	3 (27,3)	8 (36,4)	7 (46,7)	<b>0,001</b>
Gastroenterit/kolit	9 (11)	0 (0)	3 (13,6)	1 (6,7)	0,611
Fungemi	3 (3,7))	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,615
Aplazi sonrası nötropeniden çıkış (>1000/mcl) süresi, ortanca (minimum-maksimum), gün	25 (16-35)	37 (25-102)	27 (0-37)	23 (19-30)	<b>0,041</b>
Aplazi sonrası trombositopeniden çıkış (>100.000/ml) süresi, ortanca (minimum-maksimum), gün	23 (10-61)	18,5 (18-19)	28,5 (13-50)	26 (22-31)	<b>0,010</b>

YDE: yumuşak doku enfeksiyonu.

#### 4.2. Tedavi yanıtı ile ilişkili parametreler

Çalışmamızda tedavi yanıtı ile ilişkili olabilecek parametreler araştırıldı. Tanı yaşı (< vs.  $\geq 65$  yaş;  $p=0,975$ ), cinsiyet ( $p=0,072$ ), ECOG-PS ( $p=0,256$ ), AML tipi (*de novo* vs. sekonder;  $p=0,058$ ), ELN sitogenetik risk kategorisi ( $p=0,402$ ), tanıda aktif enfeksiyon varlığı ( $p=0,151$ ) veya tedavi sonrası enfeksiyöz komplikasyon gelişimi ( $p=0,144$ ) arasında anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 4.10).

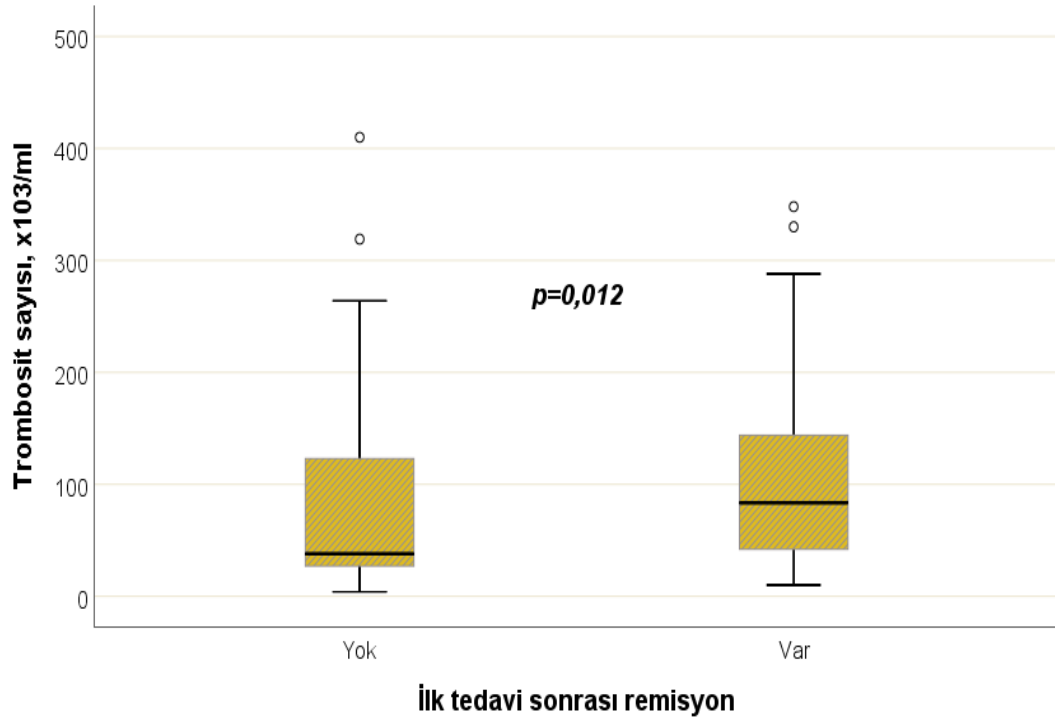
**Tablo 4. 10.** İlk tedaviye yanıt ile bazal demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

Parametreler, n (%)		İlk tedavi ile remisyon		p değeri
		Hayır, n=53	Evet, n=56	
Tanı yaşı $\geq 65$		15 (28,3)	16 (28,6)	0,975
Erkek cinsiyet		26 (49,1)	37 (66,1)	0,072
ECOG-PS	0	22 (41,5)	32 (57,1)	0,256
	1	21 (39,6)	17 (30,4)	
	2	10 (18,9)	7 (12,5)	
AML tipi	De novo	34 (64,2)	45 (80,4)	0,058
	Sekonder	19 (35,8)	11 (19,6)	
ELN sitogenetik risk kategorisi	İyi	4 (8,9)	8 (17,8)	0,402
	Orta	30 (66,7)	29 (64,4)	
	Kötü	11 (24,4)	8 (17,8)	
Tanıda aktif enfeksiyon		20 (37,7)	14 (25)	0,151
Enfeksiyöz komplikasyonlar		40 (75,5)	35 (62,5)	0,144

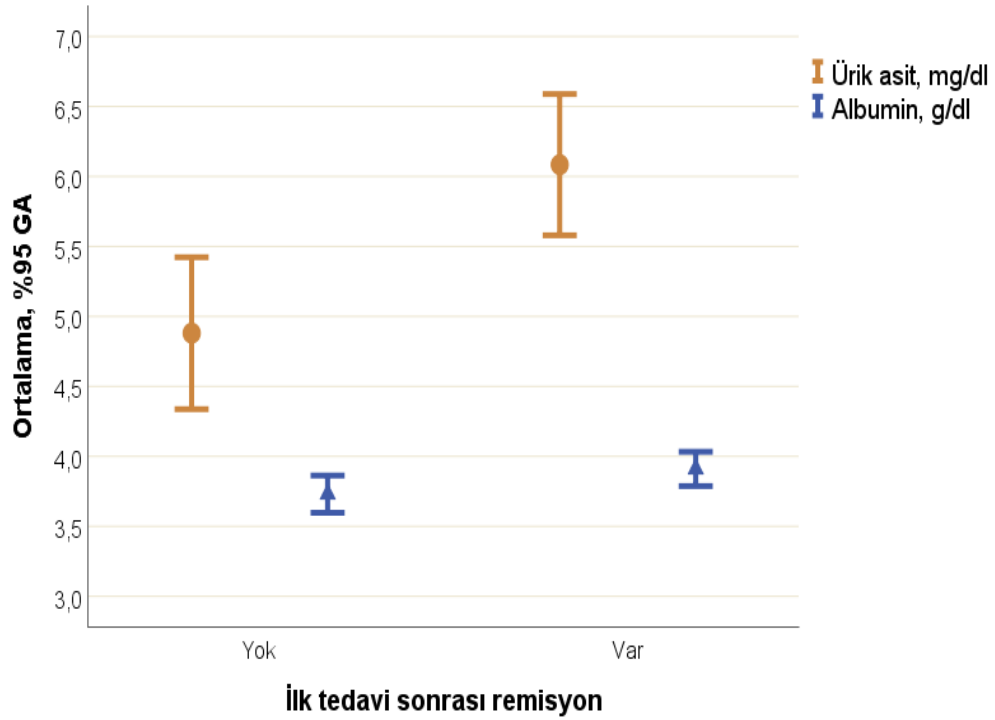
AML: akut miyeloblastik lösemi, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status, ELN: European LeukemiaNet.

Tanı anındaki trombosit sayısı remisyon elde edilen hastalarda remisyona girmeyen hastalara göre daha yüksekti (ortanca 78,5 ve 39  $\times 10^3$ /ml;  $p=0,012$ ; Şekil 4.12). Benzer şekilde, remisyon sağlanan hastalarda tanıda ürik asit düzeyi, remisyon elde edilemeyen hastalara göre yüksek bulundu (ortalama 4,9 ve 6 mg/dl;  $p=0,001$ ). İlk tedavi ile remisyon elde edilen hastaların tanıda ortalama albümin düzeyi  $3,91 \pm 0,46$  g/dl iken, remisyona girmeyen hastalarda  $3,73 \pm 0,48$  g/dl idi ( $p=0,048$ ; Şekil 4.13). Tanı anında daha düşük fibrinojen ( $p=0,047$ ) veya ferritin ( $p=0,01$ ) düzeylerinin

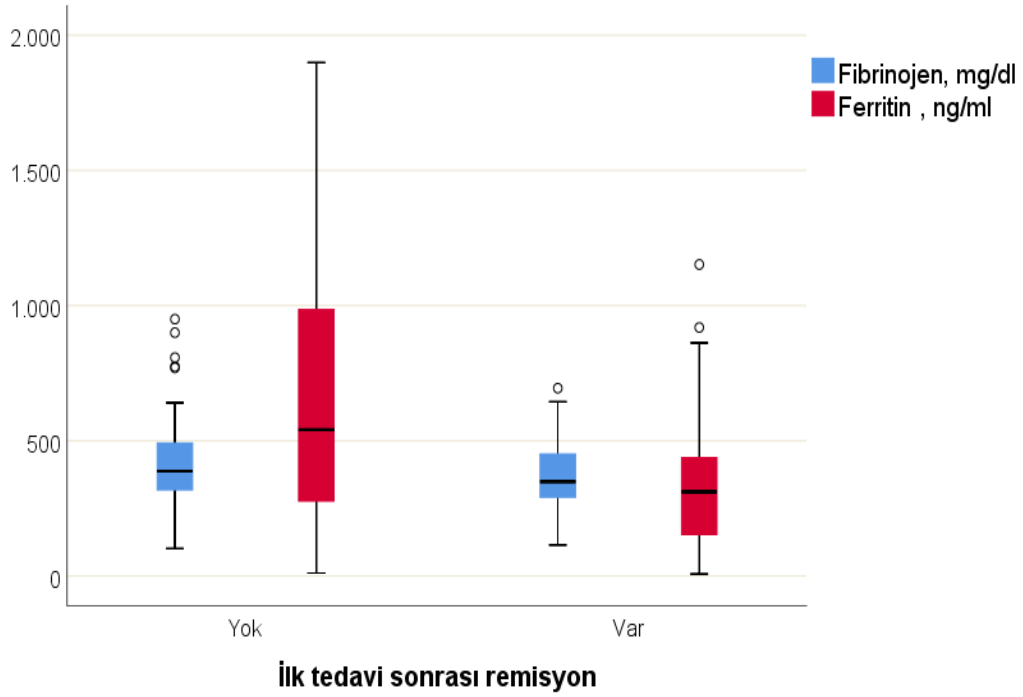
remisyon elde edilmesi ile ilişkili olduğu gösterildi (Şekil 4.14). Diğer laboratuvar testleri ile remisyon arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 4.11).



Şekil 4. 12. Remisyon varlığına göre tanı anındaki trombosit sayılarının karşılaştırılması



Şekil 4. 13. Remisyon varlığına göre tanıdaki ürik asit ve albümin düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 4. 14. Remisyon varlığına göre tanıdaki fibrinojen ve ferritin düzeylerinin karşılaştırılması

**Tablo 4. 11.** Tanıda laboratuvar bulgularının ilk tedavi sonrası remisyon gruplarına göre karşılaştırılması

Parametreler, ortalama±SS	İlk tedavi ile remisyon		p değeri
	Hayır, n=53	Evet, n=56	
Hemoglobin, g/dl	9,3±2,2	9,5±1,9	0,502
Lökosit sayısı*, x10 <sup>3</sup> /mcl	5,2 (0,6-117,7)	9,7 (0,5-315,5)	0,283
Nötrofil sayısı*, x10 <sup>3</sup> /mcl	0,75 (0-57,6)	0,7 (0-205)	0,743
Trombosit sayısı*, x10 <sup>3</sup> /ml	39 (4-410)	78,5 (10-348)	<b>0,012</b>
Ürik asit, mg/dl	4,9±1,9	6±1,9	<b>0,001</b>
LDH*, U/l	309 (65-1694)	393 (96-1496)	0,370
Potasyum, mEq/l	3,9±0,4	3,87±0,4	0,137
Sodyum, mEq/l	136,9±3,5	137,3±3,2	0,403
Kalsiyum, mg/dl	9±0,62	9,1±0,5	0,995
Fosfor, mg/dl	3,4±0,76	3,5±1,17	0,827
Kreatinin, mg/dl	0,77±0,27	0,89±0,28	0,071
Kan üre azotu, mg/dl	14,5±5,2	16,9±8,4	0,216
ALT*, U/l	19 (7-152)	17 (5-173)	0,402

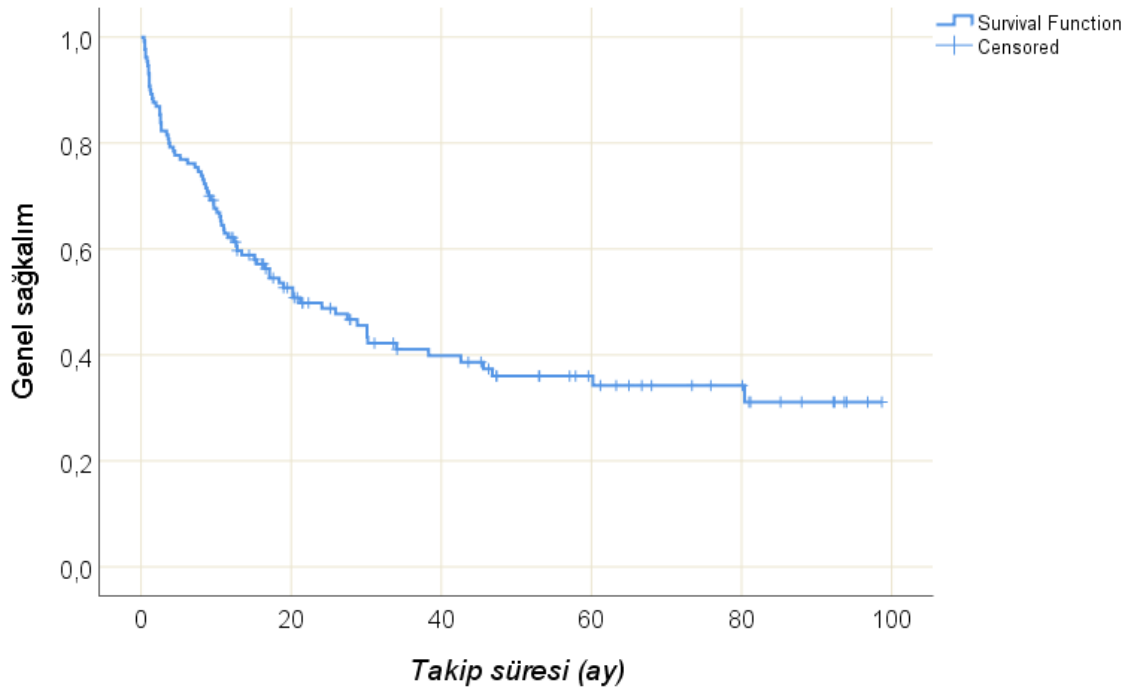


AST*, U/l	22 (7-113)	20 (7-70)	0,510
Total bilirubin*, mg/dl	0,61 (0,18-2,3)	0,68 (0,22-1,73)	0,243
Albumin, g/dl	3,73±0,48	3,91±0,46	<b>0,048</b>
INR*	1,09 (0,84-1,71)	1,16 (0,94-3,38)	0,117
D-dimer*, mg/l	2,6 (0,26-73,5)	1,7 (0,17-80)	0,283
Fibrinojen, mg/dl	438,3±191	367,5±135,3	<b>0,047</b>
Ferritin*, ng/ml	541 (11-2588)	311 (7,7-2964)	<b>0,010</b>

\*Ortanca (minimum-maksimum) ile ifade edilmiştir. ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartat aminotransferaz, INR: international normalized ratio, LDH: laktat dehidrogenaz, SS: standart sapma.

### 4.3.Genel Sağkalım

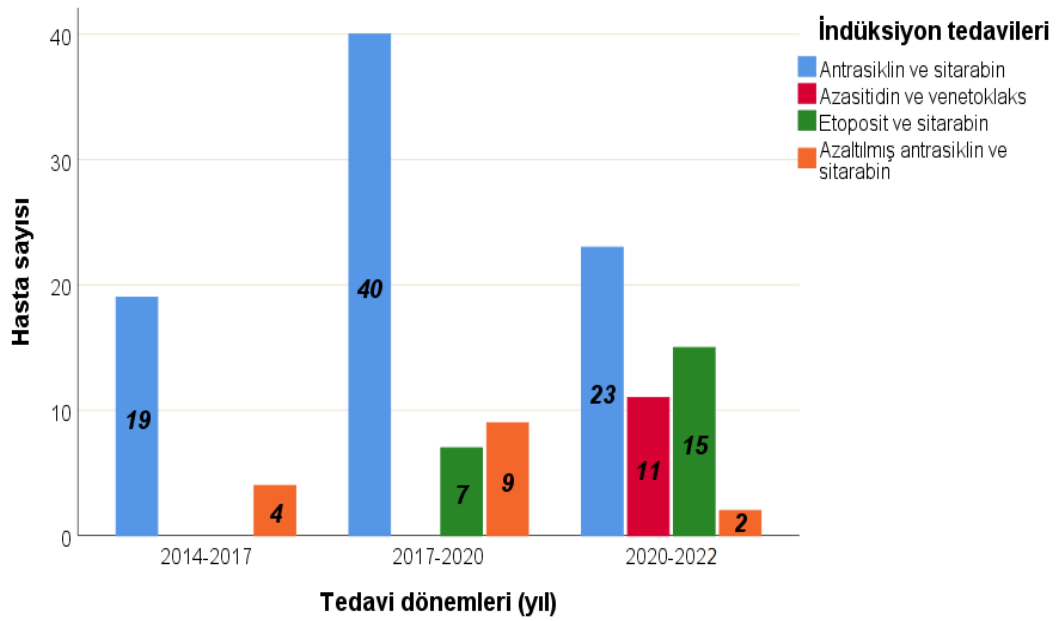
Ortanca 16,4 (0,4-98,7) aylık takip süresinde 77 (%59,2) hastada eksitus gerçekleşti. Hastaların genel sağkalım oranı %31,1 (%95 GA: 20,7-41,5) olup, tahmini ortanca sağkalım 21,1 (%95 GA: 11,9-30,5) ay saptandı. Bir yıllık ve 3 yıllık genel sağkalım oranları ise, sırası ile; %62,1±4,3 ve %41,1±4,7 bulundu (Şekil 4.15).



Şekil 4. 15. Genel sağkalım oranları - Kaplan Meier eğrisi

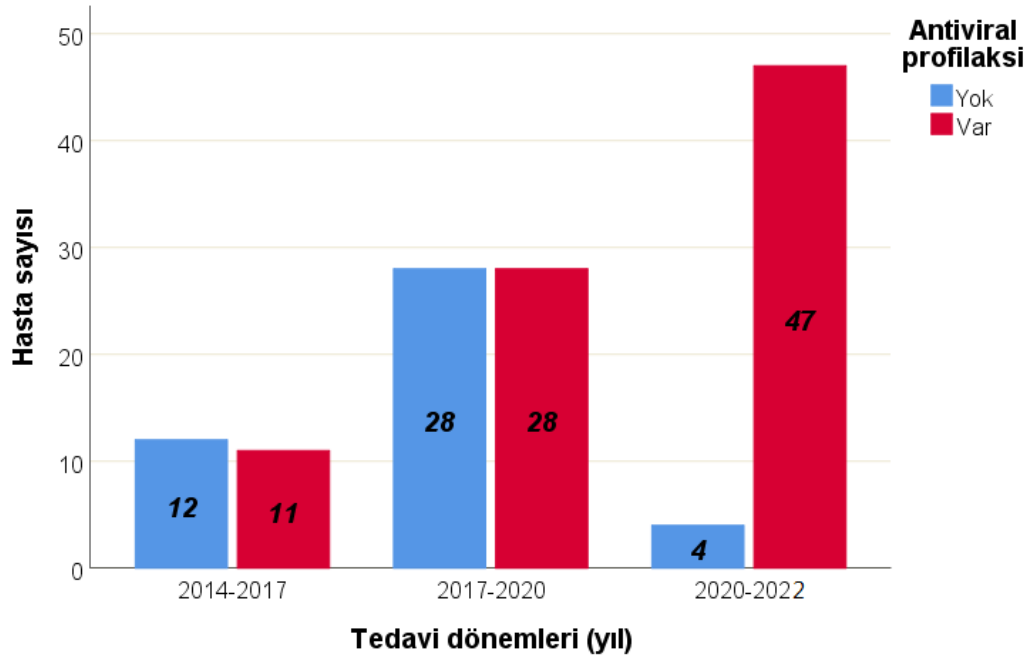
#### 4.4.Tedavi dönemleri

Çalışmamıza dahil edilen 23 (%17,7) hasta 2014-2017; 56 (%43,1) hasta 2017-2020; 51 (%39,2) hasta ise 2020-2022 yılları arasında tanı almıştı. 2014-2017 yılları arasında tanı alan hastaların tamamı antrasiklin ve sitarabin (standart veya azaltılmış doz) alırken, 2017-2020 yılları arasında 7 (%12,5) hastaya etoposit ve sitarabin, 2020-2022 tarihleri arasında ise 15 (%29,4) hastaya etoposit ve sitarabin, 11 (%21,6) hastaya azasitidin ve venetoklaks tedavileri uygulandı (Şekil 4.16).



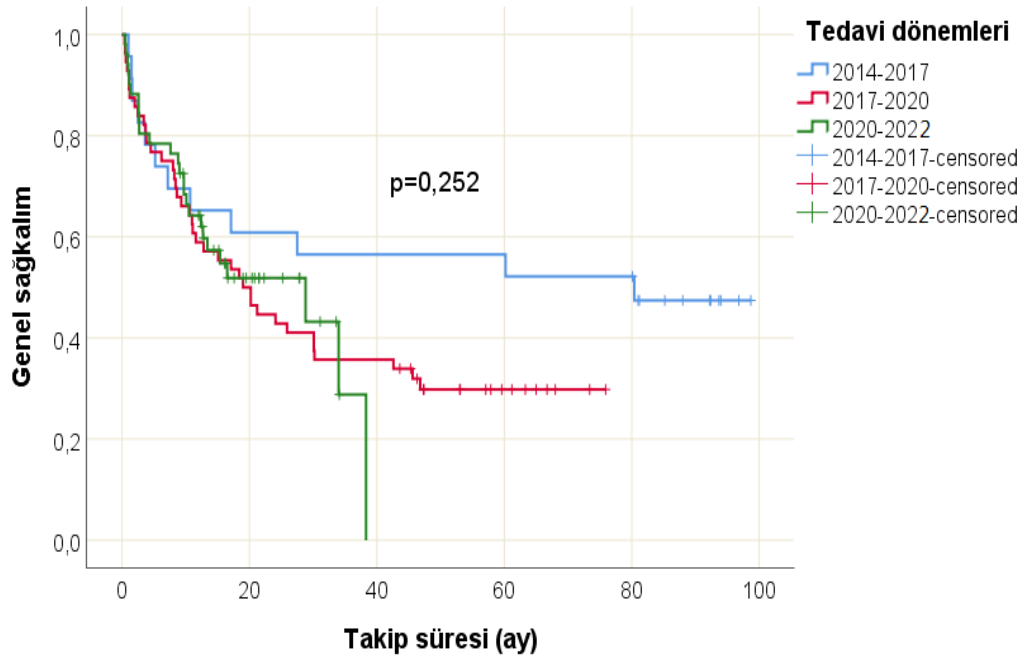
Şekil 4. 16. Yıllara göre uygulanan tedavi yöntemleri

Tedavi yılları arasında antibiyotik ve antifungal profilaksi uygulanma oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (sırası ile,  $p=0,053$  ve  $p=0,052$ ). Bununla birlikte, 2014-2017 yılları arasında %47,8 hastaya antiviral profilaksi uygulanmışken, 2017-2020 yılları arasında bu oran %50; 2020-2022 yılları arasında ise %92,2'ye yükseldi ( $p<0,001$ ; Şekil 4.17). Dönemler arasında tedaviye bağlı enfeksiyöz komplikasyonlar ( $p=0,6$ ), tedaviye bağlı mortalitesi ( $p=0,702$ ), yoğun bakım ihtiyacı ( $p=0,403$ ), solunum desteği gereksinimi ( $p=0,340$ ), remisyon ( $p=0,077$ ) ve AHKHN yapılma ( $p=0,062$ ) oranları açısından anlamlı farklılık yoktu (Tablo 4.12).



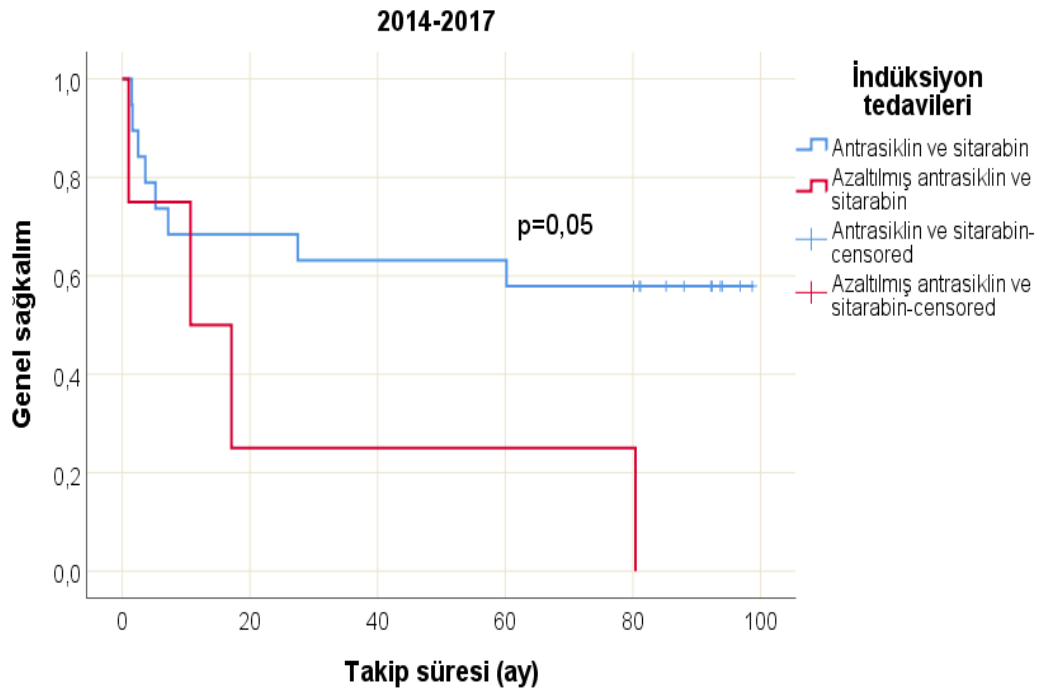
Şekil 4. 17. Tedavi yıllarına göre antiviral profilaksi sıklığı

Benzer şekilde, tedavi yıllarına göre hastaların genel sağkalım oranları farklılık göstermiyordu ( $p=0,252$ ; Şekil 4.18). Bir yıllık ve 3 yıllık genel sağkalım oranları, sırası ile; 2014-2017 arasında  $\%65,2 \pm 9,9$  ve  $\%56,5 \pm 10,3$ ; 2017-2020 arasında  $\%58,9 \pm 6,6$  ve  $\%35,7 \pm 6,4$ ; 2020-2022 arasında ise  $\%64,3 \pm 6,8$  ve  $\%28,8 \pm 12,5$  saptandı.

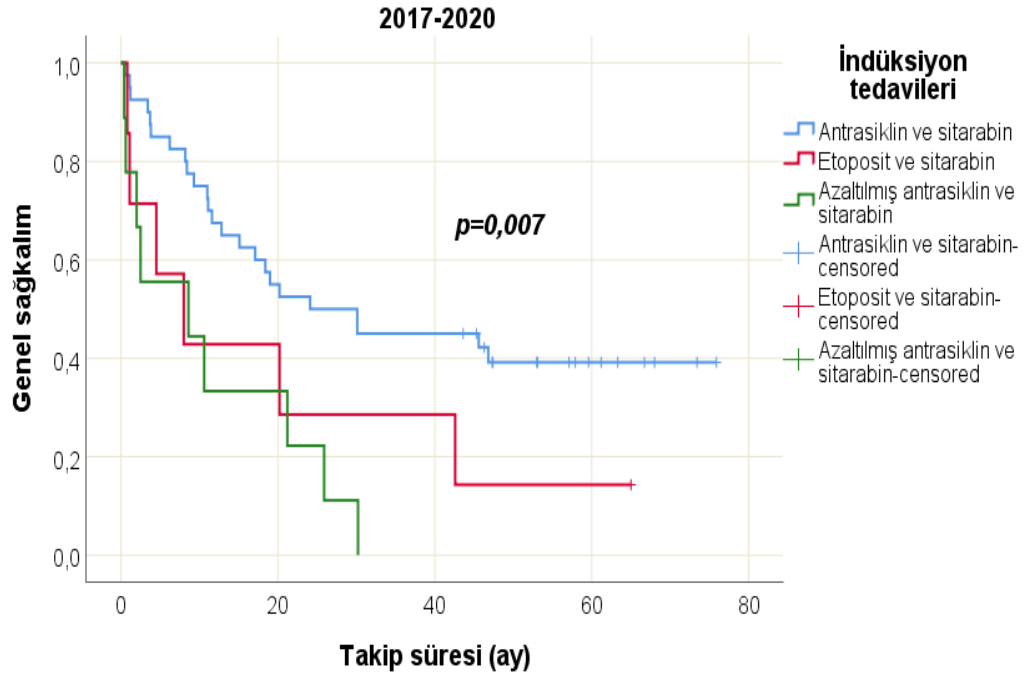


Şekil 4. 18. Tedavi yıllarına göre genel sağkalım oranları - Kaplan Meier eğrisi

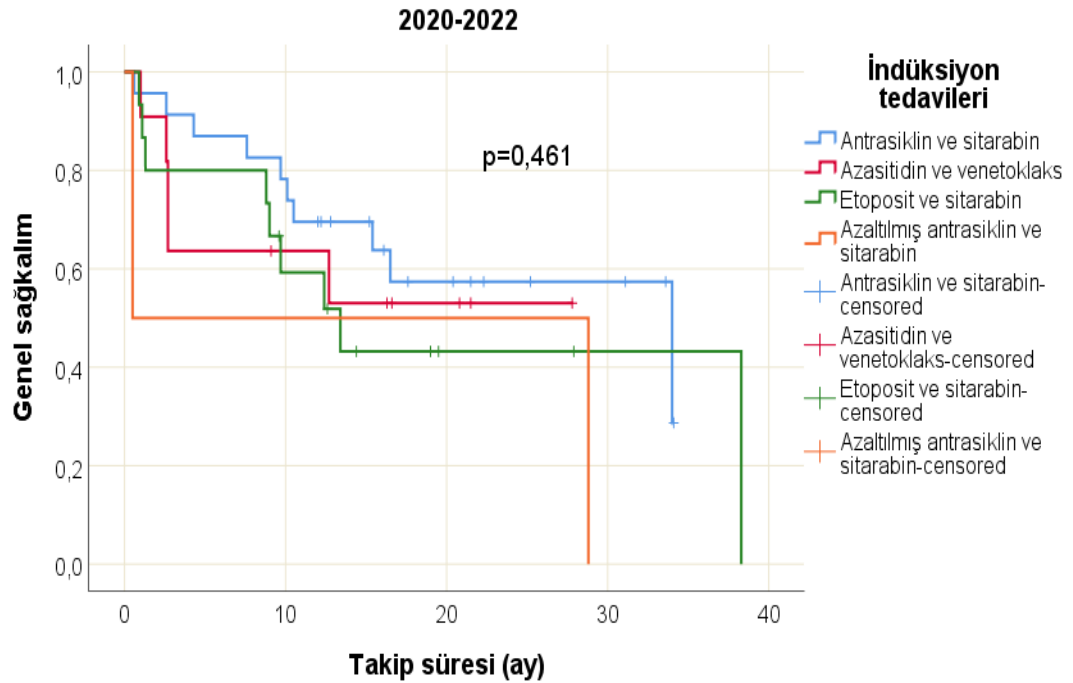
Çalışmamızda indüksiyon tedavilerinin genel sağkalıma etkileri tedavi yıllarına göre uyarlanarak incelendi. 2014-2017 yılları arasında indüksiyon tedavisi alan hastalarda 1 yıllık genel sağkalım antrasiklin ve sitarabin tedavisinin standart doz uygulandığı grupta  $68,4 \pm 10,7$ ; azaltılmış doz grubunda ise  $50 \pm 25$  bulundu ( $p=0,05$ ; Şekil 4.19). Benzer şekilde 2017-2020 yılları incelendiğinde, antrasiklin ve sitarabin alan hastaların sağkalım oranı etoposid + sitarabin ve azaltılmış antrasiklin + sitarabin gruplarına göre yüksek saptandı (sırası ile;  $67,5 \pm 7,4$ ,  $42,9 \pm 18,7$  ve  $33,3 \pm 15,7$ ;  $p=0,007$ , Şekil 4.20). 2020-2022 yılları arasında tedavi grupları arasında bir yıllık genel sağkalım açısından anlamlı farklılık saptanmadı (sırası ile,  $69,6 \pm 9,6$ ;  $63,6 \pm 14,5$ ;  $59,3 \pm 12,9$ ;  $p=0,461$ ; Şekil 4.21). 2014-2022 yıllarının tamamı ele alındığında ise, antrasiklin ve sitarabin uygulanan hastaların genel sağkalım oranı diğer gruplara göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırası ile;  $68,3 \pm 5,1$ ;  $63,6 \pm 14,5$ ;  $54,2 \pm 10,7$ ;  $40 \pm 12,6$ ;  $p=0,001$ ; Şekil 4.22).



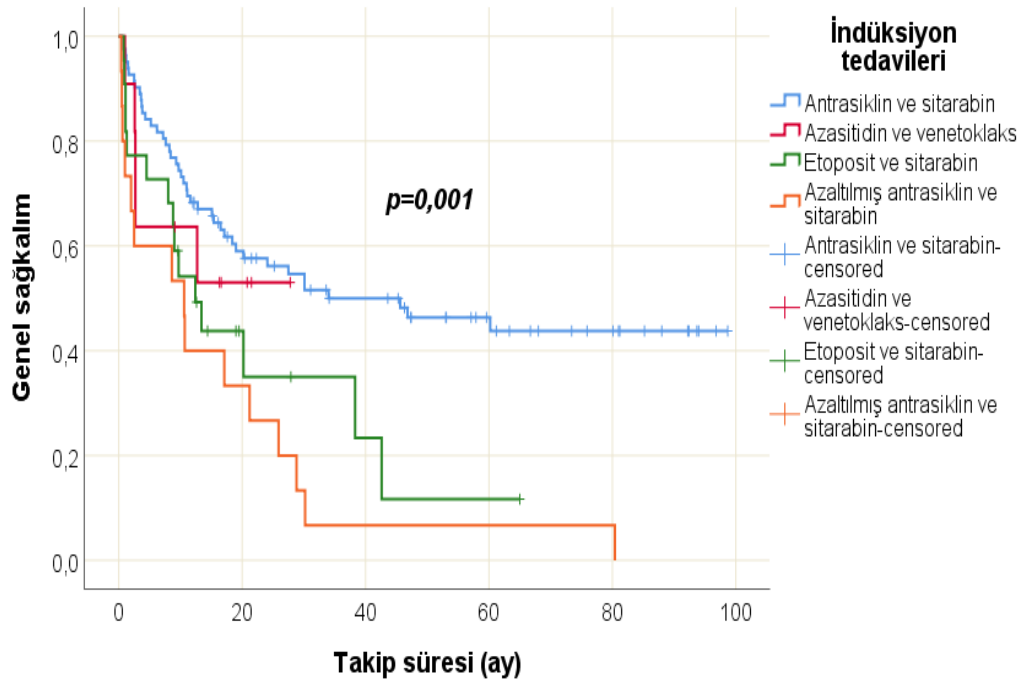
Şekil 4. 19. 2014-2017 yılları arasında tedavi gruplarının karşılaştırılması



Şekil 4. 20. 2017-2020 yılları arasında tedavi gruplarının karşılaştırılması



Şekil 4. 21. 2020-2022 yılları arasında tedavi gruplarının karşılaştırılması



Şekil 4. 22. 2014-2022 yılları arasında tedavi gruplarının karşılaştırılması

**Tablo 4. 12.** Tedavi yıllarının karşılaştırılması

Parametreler	Tedavi yılları, n (%)			p değeri
	2014-2017, n=23	2017-2020, n=56	2020- 2022, n=51	
Tedaviler				
Antrasiklin ve sitarabin	19 (82,6)	40 (71,4)	23 (45,1)	<b>&lt;0,001</b>
Azasitidin venetoklaks	0 (0)	0 (0)	11 (21,6)	
Etoposit ve sitarabin	0 (0)	7 (12,5)	15 (29,4)	
Azaltılmış antrasiklin ve sitarabin	4 (17,4)	9 (16,1)	2 (3,9)	
Profilaksi kullanımı				
Antibiyotik	20 (87)	52 (92,9)	51 (100)	0,053
Antifungal	21 (91,3)	54 (96,4)	42 (82,4)	0,052
Antiviral	11 (47,8)	28 (50)	47 (92,2)	<b>&lt;0,001</b>
Enfeksiyöz komplikasyonlar	15 (65,2)	41 (73,2)	39 (76,5)	0,600
İndüksiyon mortalitesi	1 (4,3)	4 (7,1)	5 (9,8)	0,702
Yoğun bakım ihtiyacı	3 (13)	10 (17,9)	13 (25,5)	0,403
Solunum desteği gereksinimi	3 (13)	11 (19,6)	14 (27,5)	0,340
Remisyon	9 (42,9)	30 (63,8)	17 (41,5)	0,077
AHKHN	10 (43,5)	29 (51,8)	15 (29,4)	0,062

AHKHN: allojenik hematopoietik kök hücre nakli.

## 5.TARTIŞMA

Akut miyeloid lösemi (AML), çoğunlukla yaşlı bireylerde görülen bir lösemidir ve tanı anında ortalama yaş 67'dir(76). Tedavi genellikle genç erişkinler için standartlaştırılmış olup sitarabin (ARA-C) ve antrasiklin kombinasyonu, "7 + 3" olarak bilinen bir remisyon indüksiyon tedavisi ile gerçekleştirilir (77). Bu tedavi sonucunda olguların %60-70'inde tam remisyon (CR) elde edilirken, 5 yıllık genel sağkalım oranı yalnızca %20-30'dur (78).

Hastalığın prognozu 60 yaş ve üstü hastalarda daha kötüdür; bu yaş grubundaki hastaların yalnızca %50'sinde indüksiyon sonrası remisyon gerçekleşirken, uzun vadeli sağkalım oranı <10%'dur.

Yoğun tedaviye uygun olmayan yaşlı AML hastalarının tedavisine standart bir yaklaşım bulunmamaktadır. Düşük doz etoposid (Eto), sitarabin (ARA-C), hidroksiüre (HU) veya bu ilaçların kombinasyonları, klinik deneyimlere dayanarak on yıllardır kullanılmaktadır. Son yıllarda, hipometilasyon ajanları olan azasitidin ve desitabin, AML hastalarında alternatif başlangıç ve kurtarma tedavileri olarak önerilmektedir. Azasitidin'in AML hastalarında sağkalımı uzattığına dair birçok çalışma bulunmaktadır (79, 80).

Hipometile edici ajanların ARA-C gibi kemoterapilerle kombinasyonunun birlikte kullanıldığı birkaç çalışma bulunmaktadır(81). Diğer yandan, Etoposid, yaşlı AML hastaları arasında kombinasyon tedavilerinde yaygın olarak tercih edilen bir ajandır(82). Hipometilasyon ajanları kullanılmaya başladığından beri, bu kötü prognozlu hastaların sağkalımını uzatmak amacıyla, klinisyenlerin tercihlerine göre zaman içinde non-intensif tedaviler farklılık göstermiştir.

Venetoklaks kombinasyon tedavisi, Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşlı veya yoğun tedaviye uygun olmayan yetişkinlerde yeni teşhis edilen AML tedavisi için onaylanmıştır. Venetoklaks, hipometilasyon ajanları (HMAs) azasitidin ve desitabin ile, ayrıca düşük doz sitarabin ile kombinasyon halinde etkileyici yanıt oranları gösterdiği, tek kollu 1b/2 fazlı deneylerde görülmüştür(50, 83). Azasitidin-venetoklaks kombinasyonu, azasitidine karşı yapılan geniş katılımlı bir faz 3 çalışmasında sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir (40). Bu nedenle, venetoklaks kombinasyon



rejimleri, yaşlı veya yoğun tedaviye uygun olmayan yetişkinlerde AML'nin ilk tedavisi için yeni bir standart tedavi yaklaşımı olarak benimsenmiştir.

Son birkaç yıldır FDA tarafından onaylanan ilaçlarla birlikte AML tedavi seçenekleri önemli ölçüde gelişti. Tüm bu iyileştirmelere rağmen, başlangıç tedavisine karşı primer direnç ve hastalık nüksü, AML tedavisinde büyük karşılanmamış bir ihtiyaç olarak kalmaya devam etmektedir. AML hastalarının çoğunluğu nihayetinde hastalığa yenik düşmektedir. AML hastalarının sağkalımını daha da iyileştirmek için hala uzun bir yol alınması gerekmektedir; bu nedenle, birçok deneysel ilaç, AML hastalarında primer ve sekonder tedavi direncini yenmek amacıyla araştırılmaktadır.

Bu çalışmanın amacı merkezimizde AML'nin ilk basamak tedavide tam remisyon hedefi ile verilen rejimleri; hastaların yaş, komorbidite, ECOG performans skoru, hemogram ve biyokimyasal parametrelerindeki dikkate alarak karşılaştırmaktır. Çalışmaya dahil edilen toplam 130 hastanın tanı anındaki yaş ortalaması  $53,6 \pm 16,1$  yıl olup, 39 (%30) hasta 65 yaş ve üzerinde idi. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ortalama tanı yaşının 65 civarında olduğu görülmektedir (84). Ortalama tanı yaşının düşük çıkmasının nedeni, merkezimizin 3. Basamak bir referans hastane oluşu, aktif çalışan kemik iliği transplantasyon ünitesinin olması nedeni ile genç komorbiditesi daha az hastaların uzak mesafelerden gelerek hastanemize başvurmalarının etkili olduğu düşünülebilir.

Çalışmaya dahil edilen toplam 130 hastanın 78'i (%60) erkek ve 52'si (%40) kadındır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda da erkek oranının kadın oranından bir miktar daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu nedenle çalışmamız literatürdeki çalışmalarla uyumludur (85). ECOG-PS 56 (%43,1) hastada 0; 53 (%40,8) hastada 1; 21 (%16,2) hastada ise 2 idi. ECOG 3 ve ECOG 4 hastaların bulunmamasının nedeni, karşılaştırılan tedavi rejimlerinin tam remisyon hedefi ile uygulanmasıdır. Çok düşük performans skoruna sahip hastaların tedavi yaklaşımları genellikle düşük yoğunluklu tedaviler veya palyatif bakım tedavisi şeklinde olduğu için, bu gruptaki hastalar çalışmamızda bulunmamıştır.

Toplam 58 (%44,6) hastanın bilinen sigara kullanım öyküsü vardı. Bu hastaların ortanca sigara kullanım süresi 20 (1-153) paket yılı idi. Sigara içmenin AML gelişme riskini arttırması ile ilgili literatürde çalışmalar bulunmaktadır (86).

Türkiye’de sigara kullanım prevalansı yapılan bir çalışmada %31,6 olarak bulunmuştur (87). Çalışmamızda, AML tanısı alan hasta grubunun toplum ortalamasına göre daha yüksek bir sigara kullanım oranına sahip olduğu tespit edilmiştir.

Hastalarda en sık görülen komorbid hastalık hipertansiyon (%21,5) olup, diğerleri sırası ile diyabet (%13,8), malignite (%10,8), koroner arter hastalığı (%8,5), atriyal fibrilasyon (%3,8), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (%3,8), kronik böbrek yetmezliği (%2,3) ve hiperlipidemi (%1,5) idi. Geçmiş çalışmaların incelenmesi sonucunda, en sık görülen komorbid hastalığın hipertansiyon olduğu tespit edildi (88). Sık görülen ek hastalık oranı açısından çalışmamızın literatür ile uyumlu olduğu görüldü. Tarihsel olarak AML, morfoloji ve immünofenotipine göre sınıflandırılmış olsa da, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Hematopoetik ve Lenf tümörlerinin sınıflandırılmasında genetik anormallikleride AML'nin tanı algoritmalarına dahil etmiştir (89). WHO sınıflamasına göre 60 (%46,2) hastada “tanımlanan gruplara girmeyen AML”, 35 (%26,9) hastada “tekrarlayan genetik anomalilerle giden AML”, 31 (%23,8) hastada “çoğul seri displazisi ile giden AML”, 3 (%2,3) hastada “tedaviye sekonder AML”, 1 (%0,8) hastada ise “miyeloid sarkom” tanısı vardı. Merkezimizde en sık görülen grup tanımlanan gruplara girmeyen AML, ikinci olarak tekrarlayan genetik anomalilerle giden AML olduğu görüldü. Bu sonuç, yapılan benzer literatür çalışmalarıyla tutarlılık göstermektedir (90).

AML hastalarında anemi genellikle %60-80 oranında görülmektedir (91). Ancak hemoglobin (Hb) değerlerini geniş çaplı bir şekilde inceleyen bir araştırma bulunmamaktadır. Merkezimize başvuran hastaların tanı anındaki ortalama Hb değeri ise  $(9,3 \pm 2,1 \text{ g/dl})$  olarak bulunmuş olup Dünya Sağlık Örgütü (WHO) anemi sınıflamasına göre anemilerin çoğunun orta düzeyde olduğu görülmüştür. Yine tanı anında hastaların anemiye ek olarak, çoğu nötropenik  $[0,8 (0-368) \times 10^3/\text{mcl}]$  ve trombositopenik  $[56,5 (4-410) \times 10^3/\text{ml}]$  yani pansitopenikti. AML de kemik iliği infiltrasyonuna bağlı tanı anında pansitopeni tablosu sık görülmektedir. Özellikle ileri yaşta görülen pansitopeni tabloları malignite açısından değerlendirilmesi gerekir.

Ortanca laktat dehidrogenaz düzeyi ise 373 (65-1850) U/l olup, normalden yüksek izlendi. LDH birçok farklı hücre sisteminde bulunur, doku veya hücre

hasarının ardından serum LDH seviyeleri yükselebilir. Hem insan hem de hayvan tümörlerinde neoplazi ile artan LDH seviyeleri arasındaki ilişki birçok araştırmacı tarafından rapor edilmiştir (92). Serum laktat dehidrogenaz (LDH) seviyeleri sıklıkla AML, myelodisplastik sendromlar (MDS) veya multipl miyelom gibi hematolojik malignitelerin teşhisinde ve prognozunun belirlenmesinde kullanılmaktadır (93, 94). AML'li hastalarda LDH düzeyi prognozla ters ilişkilidir (95).

Çalışmamızda, ELN Uluslararası Çalışma Grubu tarafından tanımlanan tam remisyon kriterleri esas alınarak remisyon değerlendirmesi yapılmıştır. İlk indüksiyon tedavisi sonrası, 56 hastada (%43,1) remisyon elde edilmiştir. 53 hastada (%40,8) remisyon sağlanmamıştır. 21 hastada (%16,2) ise tedaviye bağlı mortalite veya diğer nedenlerle (kontrol kemik iliği yapılamaması, kemik iliği sonucunun yetersiz gelmesi) tedavi yanıt değerlendirmesi gerçekleştirilememiştir. Günümüzde AML tedavi başarı oranı genellikle %40 ile %60 arasında değişmektedir (96).

Bu çalışmada, APL tipi AML hastalarının dışlanması ve 1. indüksiyon kemoterapisi sonrası remisyon kriterlerinin değerlendirilmesi yapılması nedeniyle, mevcut literatüre göre tam yanıt oranının biraz daha düşük olduğu gözlenmiştir. En sık ölüm nedeni enfeksiyon ve kanama olarak belirlenmiştir (%43,1). Bu sonuç, literatürde sıkça tespit edilmektedir. Kanamanın eşlik ettiği veya kanamanın eşlik etmediği enfeksiyonlar, ölümlerin en yaygın sebebidir (97). İndüksiyon öncesinde kemik iliği blast oranı %80 (20-100), sonrasında ise %4 (0-100) olarak saptandı. İndüksiyon tedavisi ile hastalarda hemoglobin düzeyi ( $p<0,001$ ), nötrofil sayısı ( $p<0,001$ ) ve trombosit sayısında ( $p<0,001$ ) anlamlı yükseliş saptandı. Bu artışın temel sebebi, kemik iliğini infiltre etmiş olan lösemik blast hücrelerinin eliminasyonu ile birlikte, sağlıklı hematopoezi yeniden başlatacak hücrelerin çoğalma fırsatı bulmasıdır. İndüksiyon tedavisi ile hastaların tamamında grade 3 ve üzeri nötropeni, tamamına yakınında ise trombositopeni (%99,2) ve izlemde nötropenik ateş (%97,7) gelişti. Toplam 95 (%73,1) hastada enfeksiyöz komplikasyonlar gelişmiş olup, bunlardan en sık görüleni yumuşak doku enfeksiyonu/sellülit oldu (%31,5). İkinci olarak en sık görülen ise pnömoni (%25,4) oldu. Pnömoni sıklığı yapılan benzer çalışmalarda da %25 civarında bulunmuştur (98). Bu bakımdan, çalışmamız literatürle benzer sonuçlar elde etmiştir.

Akut lösemili hastalarda remisyonun induksiyonu için kemoterapi sonrası erken mortalite, destekleyici bakımdaki ilerlemelere rağmen önemli olmaya devam etmektedir (46, 99). Akut miyeloid lösemi (AML) için induksiyon kemoterapisi sırasında otuz günlük ölüm oranları, hastanın yaşına ve performans durumuna bağlı olarak %5 ila %60 arasında değişmektedir (100). Merkezimizde induksiyon kemoterapisi aldıktan sonra 30 günlük tedaviye bağlı mortalite (TRM) oranı (%7,7) hastada görülmüştür. Yapılan benzer çalışmalarda tedaviye bağlı mortalite oranı %10 civarında görülmüştür (28). Daha önceki yıllarda yapılan çalışmalarda da benzer oranlar gözlemlenmiştir; tedaviye bağlı ölüm oranları yıllar boyunca belirgin şekilde değişmemiştir. Ancak günümüzde tedavi alan hastalar daha yaşlı olduğu için, yeni çalışmalarda TRM oranının daha yüksek olması beklenirdi. Benzer TRM oranları, tedavi yöntemlerindeki değişikliklerin ve destekleyici bakımın zaman içinde TRM riskini azalttığını göstermektedir.

Çalışmamızda tedavi grupları 65 yaş üzeri hasta karşılaştırmasında, antrasiklin ve sitarabin grubunda %6,1; azasitidin ve venetoklaks grubunda %77,3; etoposid ve sitarabin grubunda %68,2; azaltılmış antrasiklin ve sitarabin grubunda ise %53,3 idi ( $p < 0,001$ ). ECOG-PS, antrasiklin ve sitarabin alan hastaların %64,6'sında 0 iken; azasitidin ve venetoklaks alan hastaların tamamı, etoposid ve sitarabin alan hastaların %90,9'u, azaltılmış antrasiklin ve sitarabin alan hastaların ise %93,3'ü ECOG-PS 1-2 idi. Bu durumun nedeni, Akut Myeloid Lösemi (AML) için standart tedavi protokolü olan antrasiklin+sitarabin (3+7) rejiminin genç, komorbidite skoru düşük ve ECOG-PS iyi olan hastalarda kullanılmasıdır. (101).

Antrasiklin ve sitarabin tedavisi %22 oranında sekonder AML hastalarına uygulanmış iken; bu oran azasitidin ve venetoklaks grubunda %54,5; etoposid ve sitarabin grubunda %40,9; azaltılmış antrasiklin ve sitarabin grubunda ise %46,7 olmuştur ( $p = 0,033$ ). Bu durumun nedeni, sekonder AML'nin yüksek yaş ve kötü sitogenetik özelliklerle birlikte sıkça görülmesidir. Bu da hastaların bir kısmının yoğun kemoterapi rejimine uygun olmadığı anlamına gelir. (63, 102). Tedavi yanıtı olarak değerlendirmesinde AML tipinde (*de novo* vs. sekonder;  $p = 0,058$ ) anlamlı fark saptanmadı. Yakın zamanda yapılan bir çalışma AML yaş, sitogenetik risk, performans durumu ve WBC gibi faktörleri düzeltildiğinde sekonder AML'nin prognostik etkisinin olmadığı bulunmuştur (103).

Tanıdaki trombosit sayısı remisyona elde edilen hastalarda remisyona girmeyen hastalara göre daha yüksekti (ortanca 78,5 ve 39 x10<sup>3</sup>/ml; p=0,012). Bu sonuç, gelecekteki AML prognoz değerlendirmelerine rehberlik edebilecek ilgi çekici bir durumu göstermektedir. AML teşhisi konan bireylerde trombosit sayısı geniş bir şekilde değişebilir(104). Solid karsinomlarda hem trombositopeni hem de trombositoz kötü prognostik risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Örneğin mide karsinomu ve nazofaringeal karsinomda trombositoz, daha yüksek bir nüksetme veya uzak metastaz olasılığına yol açtığı için prognoz açısından bağımsız bir olumsuz faktör olarak kabul edilir(104).AML hastalarında yapılan bir çalışmada indüksiyon kemoterapi sonrası rebound trombositoz bağımsız bir iyi prognoz belirteci olarak bulunmuştur(105). Ürik asit, nükleotit metabolizmasının döngüsünde yer alan son üründür ve nükleik asitlerin parçalanma sürecini, serbest purin nükleotitleri, hipoksantin ve ksantini ile birlikte gösterir. Daha önceki bilgilerimize göre, ürik asit, antioksidan özelliği nedeniyle önemli bir moleküldür(106).

Ürik asit düzeyi, remisyona elde edilen grupta remisyona ulaşamayan hastalara göre daha yüksek bulundu (ortalama 4,9 ve 6 mg/dl; p=0,001). Bu durum hücresel döngü hızı yüksek olan hastaların tedaviye daha iyi cevap vermesi ile yorumlanabilir, ancak serum ürik asit ile kanser arasındaki ilişki hala net değildir ve bu konuda yapılan çalışmalar literatürde oldukça sınırlıdır (107). Rutin bir laboratuvar ögesi olan serum albümini, klinik olarak hastaların beslenme durumunu veya fiziksel durumunu değerlendirmek için sıklıkla kullanılır (108). Bizim çalışmamızda ilk kür kemoterapi ile remisyona elde edilen hastaların tanıda ortalama albümin düzeyi 3,91±0,46 g/dl iken, remisyona girmeyen hastalara göre( 3,73±0,48 g/dl p=0,048) anlamlı olarak yüksek çıktı.Albümin düzeyinin sağ kalım ve prognoza olumlu etkisi olması ile ilgili çok sayıda çalışma vardır(109, 110). Çalışmamızda, güncel literatürle uyumlu bir şekilde, başlangıçtaki albümin düzeyinin hastalar için prognostik bir faktör olarak kullanılabileceğini gösterdik. Serum ferritini, akut ve kronik inflamasyondan önemli ölçüde etkilenir; çeşitli kanserlerde tanı anında sıklıkla artar (111). Bu yükselmelerin vücut demir depolarındaki değişikliklerden bağımsız olduğu ve daha yüksek düzeylerin yüksek riskli özellikler ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(112). Yaptığımız çalışma tanı anında düşük ferritin düzeyi ile remisyona elde edilmesi arasında anlamlı ilişki olduğunu gösterdi(P=0,01). Fibrinojen, fibrin

pıhtı oluşumu için bir substrat olarak ve trombosit agregasyonunu tetiklemek üzere trombositlere bağlanarak hemostazda anahtar rol oynar. Yüksek fibrinojen düzeylerinin tümör hastalarında artmış kardiyovasküler hastalık ve mortalite riskiyle ilişkili olduğu rapor edilmiştir (113). Çalışmamızda, tanı anında daha düşük fibrinojen düzeyinin ( $p=0,047$ ), remisyon elde edilmesi ile anlamlı bir ilişki taşıdığı gözlemlendi. Bu durum, literatürde az sayıda bulunan AML prognozu ile fibrinojen düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmaları destekler niteliktedir(114).

Ortanca 16,4 (0,4-98,7) aylık takip süresinde 77 (%59,2) hastada eksitus gerçekleşti. Hastaların genel sağkalım oranı %31,1 (%95 GA: 20,7-41,5) olup, tahmini ortanca sağkalım 21,1 (%95 GA: 11,9-30,5) ay saptandı. Bir yıllık ve 3 yıllık genel sağkalım oranları ise, sırası ile; %62,1±4,3 ve %41,1±4,7 olarak bulundu.AML tedavisindeki ilerlemeler, tam remisyon (CR) oranlarında önemli ölçüde iyileşme ile sonuçlanmıştır. AML'nin tahmini ortalama genel sağkalım süresi (OS) 8,5 aydır(115). Literatürde yapılan çalışmalarda 2 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalım (OS) oranları %32 ve %24'tür (115). Merkezimizde takip edilen hastaların daha uzun sağ kalıma sahip olmasının nedeni, ortanca tanı yaşlarının düşük olması ve merkezimizin aktif bir nakil ünitesine sahip olmasının etkisiyle, sağkalım beklentisi yüksek olan hastaların merkezimize uzaktan başvurmasının daha kolay olması şeklinde düşünülebilir.

Çalışmamıza dahil edilen 23 (%17,7) hasta 2014-2017; 56 (%43,1) hasta 2017-2020; 51 (%39,2) hasta ise 2020-2022 yılları arasında tanı almıştı. 2014-2017 yılları arasında tanı alan hastaların tamamı antrasiklin ve sitarabin (standart veya azaltılmış doz) alırken, 2017-2020 yılları arasında 7 (%12,5) hastaya etoposit ve sc. sitarabin, 2020-2022 tarihleri arasında ise 15 (%29,4) hastaya etoposit ve sc. sitarabin, 11 (%21,6) hastaya azasitidin ve venetoklaks tedavileri uygulandı. Dönemler arasında tedaviye bağlı enfeksiyöz komplikasyonlar , tedaviye bağlı mortalite, yoğun bakım ihtiyacı , solunum desteği gereksinimi , remisyon ve AHKHN yapılma oranları açısından anlamlı farklılık yoktu.

2014-2022 yıllarının tamamı ele alındığında ise, antrasiklin ve sitarabin uygulanan hastaların genel sağkalım oranı diğer gruplara göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu.Bu günümüz literatürü ile de uyumludur (116, 117).Tedavi yılları arasında antibiyotik ve antifungal profilaksi uygulanma oranları arasındaki fark istatistiksel

olarak anlamlı saptanmadı (sırası ile,  $p=0,053$  ve  $p=0,052$ ). Bununla birlikte, 2014-2017 yılları arasında %47,8 hastaya antiviral profilaksi uygulanmışken, 2017-2020 yılları arasında bu oran %50; 2020-2022 yılları arasında ise %92,2'ye yükseldi ( $p<0,001$ ).Yıllara göre antiviral profilaksi verme oranında anlamlı derecede artış saptandı. Profilaktik antiviral tedavilerle ilgili literatür bilgilerinin sürekli olarak artıyor olması, antiviral profilaksi tedavisi farkındalığını arttırmış olabilir.AML'nin enfeksiyöz komplikasyonlarının iyileştirilmiş yönetimi, son 50 yılda tedavi başarısına önemli ölçüde katkıda bulunmuştur (118).Viral enfeksiyonlar, indüksiyon tedavisi gören AML hastalarında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (119).

Aplazi sonrası nötropeniden ve trombositopeniden ortanca çıkış süreleri, sırası ile; antrasiklin ve sitarabin grubunda 25 (16-35) ve 23 (10-61) gün; azasitidin ve venetoklaks grubunda 37 (25-102) ve 18,5 (18-19) gün; etoposit ve sitarabin grubunda 27 (0-37) ve 28,5 (13-50) gün; azaltılmış antrasiklin ve sitarabin grubunda ise 23 (19-30) ve 26 (22-31) gün oldu.Bu literatürde yapılan çalışmalarla benzerdi(120). Vidaza venetoklaks grubunda nötropeni süresi uzamış olarak görüldü. Bcl-2 inhibitörü olan venetoklaksın bcl-2 ilişkili apoptoz inhibisyonunu inhibe eder.Literatüre bakıldığında venetoklaks tedavisi en çok uzamış nötropeni nedeni ile kesilmektedir(121).Uzamış nötropeni venetoklaks tedavisinin sık görülen bir yan etkisidir.

Çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bu kısıtlılıkların en önemlisi çalışmanın retrospektif bir tasarım ile yürütülmüş olmasıdır. Bunun yanı sıra, hasta sayısının az olması da bir diğer önemli sınırlayıcıdır. Tedavi alan gruplar arasında yer alan oral etoposit+sc sitarabin ve azasitidin+venetoklaks gibi tedavilerin son zamanlarda kullanılmaya başlanmış olması, hastaların dağılımının heterojen olmasına yol açmıştır. Bu noktada, benzer çalışmaların daha geniş bir örnekleme dayalı olarak yapılmasının gerekliliği vurgulanmalıdır.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Tanı anındaki trombosit düzeyinin yüksek olması olumlu prognostik faktör olarak dikkat çekmektedir.LDH düzeyinin yüksekliği ise olumsuz prognostik faktör olarak görülmüştür.
2. Yine tanı anında bakılan albumin düzeyinin düşüklüğü ile kötü prognoz arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.Fibrinojen ve ferritin düzeyinin düşüklüğü ise olumlu prognostik faktör olarak görülmüştür.
3. Genel sağkalım oranı en yüksek tedavi rejiminin antrasiklin+sitarabin(3+7) grubu olduğu görüldü.
4. Profilaktik antiviral kullanım sıklığı son yıllarda giderek artmaktadır.
5. Tedaviler arasında remisyona sokma açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.
6. Sepsis en az antrasiklin+sitarabin(3+7) grubunda görülmüştür.
7. Venetoklaks+azasitidin tedavisi alanlarda nötropeniden çıkış süresi uzun, trombositopeniden çıkış süresi daha kısadır.
8. Venetoklaks+azasitidin tedavisi sırasında nötropeni süresinin, diğer tedavilere kıyasla anlamlı bir şekilde daha uzun olması, uzamış nötropeni komplikasyonlarının yönetimi açısından önemlidir. Bu konuda daha fazla sayıda çalışmanın yapılması gereklidir.
9. Merkezimizde takip edilen hastalara yapılan Allojenik Hematopoitik Kök Hücre Nakli oranı %41,5 olduğu görüldü. Merkezimizde nakile taşınabilen hasta oranının literatüre göre daha yüksek oranda olduğu tespit edildi.
10. En yüksek mortalite sebebinin enfeksiyon olduğu saptandı. Bu durum, profilaksi ve enfeksiyon tedavisi yönetimi alanında yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu işaret etmektedir.
11. Bu çalışmada, yoğun antrasiklin + sitarabin (3+7), azaltılmış yoğunluklu antrasiklin + sitarabin, etoposid+ sc. sitarabin ve azasitidin+venetoklaks tedavilerinin remisyona sokma oranlarında birbirlerine üstünlükleri izlenmediği ancak komplikasyon oranları farklılık gösterdiği için optimal indüksiyon tedavisine karar verirken etkililikten ziyade hastanın performans, yaş ve komorbiditeleri göz önüne alınarak komplikasyonları en az seviye indirmek ve bu sayede en düşük morbidite ve mortalite oranlarına ulaşmanın mümkün olabileceği gösterilmiştir.



## 7. KAYNAKLAR

1. Saultz JN, Garzon R. Acute Myeloid Leukemia: A Concise Review. *J Clin Med*. 2016;5(3).
  2. Hartmann L, Metzeler KH. Clonal hematopoiesis and preleukemia-Genetics, biology, and clinical implications. *Genes Chromosomes Cancer*. 2019;58(12):828-38.
  3. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2017;129(4):424-47.
  4. Vakiti A, Mewawalla P. Acute Myeloid Leukemia. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
5. Dombret H, Gardin C. An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. *Blood*. 2016;127(1):53-61.
  6. Li Y, Wang Y, Zhou Y, Li J, Chen K, Zhang L, et al. Cooperative effect of chidamide and chemotherapeutic drugs induce apoptosis by DNA damage accumulation and repair defects in acute myeloid leukemia stem and progenitor cells. *Clin Epigenetics*. 2017;9:83.
  7. Pollyea DA, Jordan CT. Why are hypomethylating agents or low-dose cytarabine and venetoclax so effective? *Curr Opin Hematol*. 2019;26(2):71-6.
  8. Alfayez M, Kantarjian H, Kadia T, Ravandi-Kashani F, Daver N. CPX-351 (vyxeos) in AML. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(2):288-97.
  9. Taube F, Georgi JA, Kramer M, Stasik S, Middeke JM, Röllig C, et al. CEBPA mutations in 4708 patients with acute myeloid leukemia: differential impact of bZIP and TAD mutations on outcome. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2022;139(1):87-103.
  10. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2022;140(12):1345-77.
  11. Nabhan C, Kamat S, Karl Kish J. Acute myeloid leukemia in the elderly: what constitutes treatment value? *Leuk Lymphoma*. 2019;60(5):1164-70.
  12. Lichtman M, Liesveld J. Acute myelogenous leukemia. *Williams Hematology*. New York: McGraw-Hill; 2001.
  13. Freireich EJ, Wiernik PH, Steensma DP. The leukemias: a half-century of discovery. *J Clin Oncol*. 2014;32(31):3463-9.
  14. 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.
  15. 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.
  16. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin*. 2006;56(2):106-30.
  17. Poynter JN, Richardson M, Roesler M, Blair CK, Hirsch B, Nguyen P, et al. Chemical exposures and risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in a population-based study. *Int J Cancer*. 2017;140(1):23-33.

18. 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. *Chronic and acute leukemias in adults*: Springer; 1985. p. 147-74.
19. Paietta E. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. *Leukemia*. 1995;9(12):2147-8.
20. 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. *British journal of haematology*. 1976;33(4):451-8.
21. 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, The Journal of the American Society of Hematology*. 2012;120(15):2963-72.
22. Lübbert M, Müller-Tidow C, Hofmann WK, Koeffler HP. Advances in the treatment of acute myeloid leukemia: from chromosomal aberrations to biologically targeted therapy. *Journal of cellular biochemistry*. 2008;104(6):2059-70.
23. Wu RH, Zhu CY, Yu PH, Ma Y, Hussain L, Naranmandura H, et al. The landscape of novel strategies for acute myeloid leukemia treatment: Therapeutic trends, challenges, and future directions. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2023;473:116585.
24. Swart LE, Heidenreich O. The RUNX1/RUNX1T1 network: translating insights into therapeutic options. *Experimental hematology*. 2021;94:1-10.
25. Bedard PL, Hyman DM, Davids MS, Siu LL. Small molecules, big impact: 20 years of targeted therapy in oncology. *The Lancet*. 2020;395(10229):1078-88.
26. Umeda M, Ma J, Huang BJ, Hagiwara K, Westover T, Abdelhamed S, et al. Integrated genomic analysis identifies UBTF tandem duplications as a recurrent lesion in pediatric acute myeloid leukemia. *Blood cancer discovery*. 2022;3(3):194-207.
27. Shah A, Andersson TML, Racht B, Björkholm M, Lambert PC. Survival and cure of acute myeloid leukaemia in England, 1971-2006: a population-based study. *British journal of haematology*. 2013;162(4):509-16.
28. Walter RB, Othus M, Borthakur G, Ravandi F, Cortes JE, Pierce SA, et al. Prediction of early death after induction therapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia with pretreatment risk scores: a novel paradigm for treatment assignment. *Journal of clinical oncology*. 2011;29(33):4417.
29. Flood KL, Carroll MB, Le CV, Ball L, Esker DA, Carr DB. Geriatric syndromes in elderly patients admitted to an oncology-acute care for elders unit. *J Clin Oncol*. 2006;24(15):2298-303.
30. Kantarjian H, O'brien S, Cortes J, Giles F, Faderl S, Jabbour E, et al. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2006;106(5):1090-8.
31. Liersch R, Müller-Tidow C, Berdel WE, Krug U. Prognostic factors for acute myeloid leukaemia in adults—biological significance and clinical use. *British journal of haematology*. 2014;165(1):17-38.
32. Baer MR, Barcos M, Farrell H, Raza A, Preisler HD. Acute myelogenous leukemia with leukemia cutis. Eighteen cases seen between 1969 and 1986. *Cancer*. 1989;63(11):2192-200.
33. Montesinos P, Lorenzo I, Martín G, Sanz J, Pérez-Sirvent ML, Martínez D, et al. Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model. *Haematologica*. 2008;93(1):67-74.
34. Schiffer CA, Bohlke K, Delaney M, Hume H, Magdalinski AJ, McCullough JJ, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(3):283-99.

35. Short NJ, Konopleva M, Kadia TM, Borthakur G, Ravandi F, DiNardo CD, et al. Advances in the treatment of acute myeloid leukemia: new drugs and new challenges. *Cancer discovery*. 2020;10(4):506-25.
36. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Möllgård L, Stockelberg D, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*. 2009;113(18):4179-87.
37. Kropp EM, Li Q. Mechanisms of resistance to targeted therapies for relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Experimental Hematology*. 2022;111:13-24.
38. Abdallah M, Xie Z, Ready A, Manogna D, Mendler JH, Loh KP. Management of acute myeloid leukemia (AML) in older patients. *Current oncology reports*. 2020;22:1-14.
39. Yu J, Jiang PY, Sun H, Zhang X, Jiang Z, Li Y, et al. Advances in targeted therapy for acute myeloid leukemia. *Biomarker research*. 2020;8(1):1-11.
40. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2020;383(7):617-29.
41. Stahl M, Menghrajani K, Derkach A, Chan A, Xiao W, Glass J, et al. Clinical and molecular predictors of response and survival following venetoclax therapy in relapsed/refractory AML. *Blood Adv*. 2021;5(5):1552-64.
42. Löwenberg B, Pabst T, Vellenga E, van Putten W, Schouten HC, Graux C, et al. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(11):1027-36.
43. 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*. 2013;31(27):3360-8.
44. 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. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(5):454-64.
45. Burnett A, Wetzler M, Löwenberg B. Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2011;29(5):487-94.
46. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, Slovak ML, Willman CL, Godwin JE, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2006;107(9):3481-5.
47. Stone RM, Berg DT, George SL, Dodge RK, Paciucci PA, Schulman P, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after initial chemotherapy for elderly patients with primary acute myelogenous leukemia. *Cancer and Leukemia Group B. N Engl J Med*. 1995;332(25):1671-7.
48. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with > 30% blasts. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2015;126(3):291-9.
49. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, Goldstone AH, McMullin MF, Hills RK, et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer*. 2007;109(6):1114-24.
50. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, Jonas BA, Arellano M, Becker PS, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2019;133(1):7-17.
51. Pollyea DA, Bixby D, Perl A, Bhatt VR, Altman JK, Appelbaum FR, et al. NCCN guidelines insights: acute myeloid leukemia, version 2.2021: featured updates to the NCCN guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2021;19(1):16-27.

52. Wheatley K, Burnett AK, Goldstone AH, Gray RG, Hann IM, Harrison CJ, et al. A simple, robust, validated and highly predictive index for the determination of risk-directed therapy in acute myeloid leukaemia derived from the MRC AML 10 trial. *British journal of haematology*. 1999;107(1):69-79.
53. Terwijn M, van Putten WL, Kelder A, van der Velden VH, Brooimans RA, Pabst T, et al. High prognostic impact of flow cytometric minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia: data from the HOVON/SAKK AML 42A study. *J Clin Oncol*. 2013;31(31):3889-97.
54. Rowe JM, Kim HT, Cassileth PA, Lazarus HM, Litzow MR, Wiernik PH, et al. Adult patients with acute myeloid leukemia who achieve complete remission after 1 or 2 cycles of induction have a similar prognosis: a report on 1980 patients registered to 6 studies conducted by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer*. 2010;116(21):5012-21.
55. Schlenk RF. Post-remission therapy for acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2014;99(11):1663-70.
56. de Lima M, Porter DL, Battiwalla M, Bishop MR, Giralt SA, Hardy NM, et al. Proceedings from the National Cancer Institute's second international workshop on the biology, prevention, and treatment of relapse after hematopoietic stem cell transplantation: part III. Prevention and treatment of relapse after allogeneic transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2014;20(1):4-13.
57. Bazarbachi A, Schmid C, Labopin M, Beelen D, Wolfgang Blau I, Potter V, et al. Evaluation of trends and prognosis over time in patients with AML relapsing after allogeneic hematopoietic cell transplant reveals improved survival for young patients in recent years. *Clinical Cancer Research*. 2020;26(24):6475-82.
58. Schmid C, De Wreede LC, Van Biezen A, Finke J, Ehninger G, Ganser A, et al. Outcome after relapse of myelodysplastic syndrome and secondary acute myeloid leukemia following allogeneic stem cell transplantation: a retrospective registry analysis on 698 patients by the Chronic Malignancies Working Party of the European Society of Blood and Marrow Transplantation. *haematologica*. 2018;103(2):237.
59. Granfeldt Østgård LS, Medeiros BC, Sengeløv H, Nørgaard M, Andersen MK, Dufva IH, et al. Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2015;33(31):3641-9.
60. Hulegårdh E, Nilsson C, Lazarevic V, Garelius H, Antunovic P, Rangert Derolf Å, et al. Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting: a report from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Am J Hematol*. 2015;90(3):208-14.
61. Valentini CG, Fianchi L, Voso MT, Caira M, Leone G, Pagano L. Incidence of acute myeloid leukemia after breast cancer. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2011;3(1):e2011069.
62. Craig BM, Rollison DE, List AF, Cogle CR. Underreporting of myeloid malignancies by United States cancer registries. *Cancer Epidemiology, biomarkers & prevention*. 2012;21(3):474-81.
63. Kayser S, Döhner K, Krauter J, Köhne CH, Horst HA, Held G, et al. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood*. 2011;117(7):2137-45.
64. Borthakur G, Lin E, Jain N, Estey EE, Cortes JE, O'Brien S, et al. Survival is poorer in patients with secondary core-binding factor acute myelogenous leukemia compared with de novo core-binding factor leukemia. *Cancer*. 2009;115(14):3217-21.
65. Levine E, Bloomfield C, editors. Leukemias and myelodysplastic syndromes secondary to drug, radiation, and environmental exposure. *Seminars in oncology*; 1992.

66. De Witte T, Zwaan F, Hermans J, Vernant J, Kolb H, Vossen J, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for secondary leukaemia and myelodysplastic syndrome: a survey by the Leukaemia Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group (EBMTG). *Br J Haematol*. 1990;74(2):151-5.
67. Longmore G, Guinan EC, Weinstein HJ, Gelber RD, Rapoport JM, Antin JH. Bone marrow transplantation for myelodysplasia and secondary acute nonlymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 1990;8(10):1707-14.
68. Bowden RA, Slichter SJ, Sayers MH, Mori M, Cays MJ, Meyers JD. Use of leukocyte-depleted platelets and cytomegalovirus-seronegative red blood cells for prevention of primary cytomegalovirus infection after marrow transplant. *Blood*. 1991;78(1):246-50.
69. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial prophylaxis for adult patients with cancer-related immunosuppression: ASCO and IDSA clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(30):3043-54.
70. Flombaum CD. Metabolic emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol*. 2000;27(3):322-34.
71. Schnoll-Sussman F, Kurtz RC. Gastrointestinal emergencies in the critically ill cancer patient. *Semin Oncol*. 2000;27(3):270-83.
72. Falanga A, Marchetti M. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. *J Clin Oncol*. 2009;27(29):4848-57.
73. Melillo L, Grandone E, Colaizzo D, Cappucci F, Valvano MR, Cascavilla N. Symptomatic venous thromboembolism and thrombophilic status in adult acute leukemia: a single-center experience of 114 patients at diagnosis. *Acta Haematol*. 2007;117(4):215-20.
74. Al Ameri A, Koller C, Kantarjian H, Ravandi F, Verstovsek S, Borthakur G, et al. Acute pulmonary failure during remission induction chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 2010;116(1):93-7.
75. Sampat K, Rossi A, Garcia-Gutierrez V, Cortes J, Pierce S, Kantarjian H, et al. Characteristics of pericardial effusions in patients with leukemia. *Cancer*. 2010;116(10):2366-71.
76. Erba HP. Finding the optimal combination therapy for the treatment of newly diagnosed AML in older patients unfit for intensive therapy. *Leukemia research*. 2015;39(2):183-91.
77. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2010;115(3):453-74.
78. Tallman MS, Gilliland DG, Rowe JM. Drug therapy for acute myeloid leukemia. *Blood*. 2005;106(4):1154-63.
79. Fenau P, Mufti G, Hellström-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Sanz G, et al. Azacitidine prolongs overall survival and reduces infections and hospitalisations in patients with WHO-defined acute myeloid leukaemia compared with conventional care regimens: an update. 2008.
80. Fenau P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(4):562-9.
81. Borthakur G, Huang X, Kantarjian H, Faderl S, Ravandi F, Ferrajoli A, et al. Report of a phase 1/2 study of a combination of azacitidine and cytarabine in acute myelogenous leukemia and high-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia & lymphoma*. 2010;51(1):73-8.

82. Goldstone AH, Burnett AK, Wheatley K, Smith AG, Hutchinson RM, Clark RE. Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: the results of the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2001;98(5):1302-11.
83. Wei AH, Strickland Jr SA, Hou J-Z, Fiedler W, Lin TL, Walter RB, et al. Venetoclax combined with low-dose cytarabine for previously untreated patients with acute myeloid leukemia: results from a phase Ib/II study. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(15):1277.
84. Forman D, Stockton D, Møller H, Quinn M, Babb P, De Angelis R, et al. Cancer prevalence in the UK: results from the EUROPREVAL study. *Ann Oncol*. 2003;14(4):648-54.
85. Yi M, Li A, Zhou L, Chu Q, Song Y, Wu K. The global burden and attributable risk factor analysis of acute myeloid leukemia in 195 countries and territories from 1990 to 2017: estimates based on the global burden of disease study 2017. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):72.
86. Fircanis S, Merriam P, Khan N, Castillo JJ. The relation between cigarette smoking and risk of acute myeloid leukemia: an updated meta-analysis of epidemiological studies. *Am J Hematol*. 2014;89(8):E125-32.
87. Summers AD, Sirin H, Palipudi K, Erguder T, Ciobanu A, Ahluwalia IB. Changes in prevalence and predictors of tobacco smoking and interest in smoking cessation in Turkey: Evidence from the Global Adult Tobacco Survey, 2008-2016. *Tob Prev Cessat*. 2022;8:35.
88. Wass M, Hitz F, Schaffrath J, Müller-Tidow C, Müller LP. Value of different comorbidity indices for predicting outcome in patients with acute myeloid leukemia. *PLoS one*. 2016;11(10):e0164587.
89. Jaffe ES. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues: IARC; 2001.
90. Mahmood H, Abdullah WZ, Yong AC, Ahmed SA, Abdullah AD, Baba AA, et al. A review of AML classification: a single institution experience in a developing country. *Journal of Hematopathology*. 2014;7(1):3-8.
91. Marsà A, Ascanio M, Diaz-García J, Darbà J. Epidemiology, management, and economic impact of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in Spain at the hospital level: a claims database analysis. *J Med Econ*. 2020;23(12):1477-84.
92. Kornberg A, Polliack A. Serum lactic dehydrogenase (LDH) levels in acute leukemia: marked elevations in lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1980;56(3):351-5.
93. Sorror ML, Storer BE, Fathi AT, Gerds AT, Medeiros BC, Shami P, et al. Development and validation of a novel acute myeloid leukemia-composite model to estimate risks of mortality. *JAMA oncology*. 2017;3(12):1675-82.
94. Wulaningsih W, Holmberg L, Garmo H, Malmstrom H, Lambe M, Hammar N, et al. Serum lactate dehydrogenase and survival following cancer diagnosis. *Br J Cancer*. 2015;113(9):1389-96.
95. Xiao Z, Gong R, Chen X, Xiao D, Luo S, Ji Y. Association between serum lactate dehydrogenase and 60-day mortality in Chinese Hakka patients with acute myeloid leukemia: A cohort study. *J Clin Lab Anal*. 2021;35(12):e24049.
96. Helman R, Santos FP, Simões B, Atta EH, Callera F, Dobbin Jde A, et al. Acute myeloid leukemia: update in diagnosis and treatment in Brazil. *Einstein (Sao Paulo)*. 2011;9(2):179-83.
97. Radhakrishnan VS, Pattnaik SA, Bhadhuri A, Raina V, Mandal P, Bhawe SJ, et al. Induction Mortality in Acute Myeloid Leukemia: A 9 Year Retrospective Study from a Tertiary Care Centre in a Low-Middle Income Country Setting. *Blood*. 2021;138:4388.
98. Garcia JB, Lei X, Wierda W, Cortes JE, Dickey BF, Evans SE, et al. Pneumonia during remission induction chemotherapy in patients with acute leukemia. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10(5):432-40.

99. de Witte T, Suci S, Verhoef G, Labar B, Archimbaud E, Aul C, et al. Intensive chemotherapy followed by allogeneic or autologous stem cell transplantation for patients with myelodysplastic syndromes (MDSs) and acute myeloid leukemia following MDS. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2001;98(8):2326-31.
100. Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, Schouten HC, Graux C, Ferrant A, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(13):1235-48.
101. Estey E, Smith TL, Keating MJ, McCredie KB, Gehan EA, Freireich EJ. Prediction of survival during induction therapy in patients with newly diagnosed acute myeloblastic leukemia. *Leukemia*. 1989;3(4):257-63.
102. Schoch C, Kern W, Schnittger S, Hiddemann W, Haferlach T. Karyotype is an independent prognostic parameter in therapy-related acute myeloid leukemia (t-AML): an analysis of 93 patients with t-AML in comparison to 1091 patients with de novo AML. *Leukemia*. 2004;18(1):120-5.
103. Ostgård LS, Kjeldsen E, Holm MS, Brown Pde N, Pedersen BB, Bendix K, et al. Reasons for treating secondary AML as de novo AML. *Eur J Haematol*. 2010;85(3):217-26.
104. Lin CC, Hsu YC, Li YH, Kuo YY, Hou HA, Lan KH, et al. Higher HOPX expression is associated with distinct clinical and biological features and predicts poor prognosis in de novo acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2017;102(6):1044-53.
105. Malkan UY, Gunes G, Isik A, Eliacik E, Eteul S, Aslan T, et al. Rebound Thrombocytosis following Induction Chemotherapy is an Independent Predictor of a Good Prognosis in Acute Myeloid Leukemia Patients Attaining First Complete Remission. *Acta Haematol*. 2015;134(1):32-7.
106. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant-and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1981;78(11):6858-62.
107. Fini MA, Elias A, Johnson RJ, Wright RM. Contribution of uric acid to cancer risk, recurrence, and mortality. *Clin Transl Med*. 2012;1(1):16.
108. Akirov A, Masri-Iraqi H, Atamna A, Shimon I. Low albumin levels are associated with mortality risk in hospitalized patients. *The American journal of medicine*. 2017;130(12):1465. e11-. e19.
109. Wang N, Desai A, Ge B, Li W, Jin X, Bai H, et al. Prognostic value of hypoalbuminemia at diagnosis in de novo non-M3 acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(3):641-9.
110. Doucette K, Percival ME, Williams L, Kandahari A, Taylor A, Wang S, et al. Hypoalbuminemia as a prognostic biomarker for higher mortality and treatment complications in acute myeloid leukemia. *Hematological Oncology*. 2021;39(5):697-706.
111. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti SV, Torti FM. Ferritin for the clinician. *Blood Rev*. 2009;23(3):95-104.
112. Alkhateeb AA, Connor JR. The significance of ferritin in cancer: anti-oxidation, inflammation and tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1836(2):245-54.
113. Danesh J, Lewington S, Thompson SG, Lowe GD, Collins R, Kostis JB, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *Jama*. 2005;294(14):1799-809.
114. Berger MD, Heini AD, Seipel K, Mueller B, Angelillo-Scherrer A, Pabst T. Increased fibrinogen levels at diagnosis are associated with adverse outcome in patients with acute myeloid leukemia. *Hematol Oncol*. 2017;35(4):789-96.
115. Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Zeidan AM. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood reviews*. 2019;36:70-87.

116. Mandelli F, Vignetti M, Suci S, Stasi R, Petti M-C, Meloni G, et al. Daunorubicin versus mitoxantrone versus idarubicin as induction and consolidation chemotherapy for adults with acute myeloid leukemia: the EORTC and GIMEMA Groups Study AML-10. *Journal of clinical oncology*. 2009;27(32):5397.
117. Burnett AK, Hills RK, Milligan DW, Goldstone AH, Prentice AG, McMullin M-F, et al. Attempts to optimize induction and consolidation treatment in acute myeloid leukemia: results of the MRC AML12 trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(4):586-95.
118. Baden LR. Prophylactic antimicrobial agents and the importance of fitness. *N Engl J Med*. 2005;353(10):1052-4.
119. Sandherr M, Hentrich M, von Lilienfeld-Toal M, Massenkeil G, Neumann S, Penack O, et al. Antiviral prophylaxis in patients with solid tumours and haematological malignancies--update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2015;94(9):1441-50.
120. Rosinski SL, Ravandi F, Faderl S, Garcia-Manero G, Pierce S, Kantarjian HM, et al. Count Recovery in AML Patients Achieving a Complete Response. *American Society of Hematology*; 2009.
121. Pratz KW, Wei AH, Pollyea DA, Jonas BA, Fiedler W, Recher C, et al. Management of neutropenia during venetoclax-based combination treatment in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019;134:3897.