

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

**AKUT MYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA İNDÜKSİYON KEMOTERAPİSİNİN**  
**LÖSEMİ İLİŞKİLİ ANEMİYE ETKİSİ**

**Araş. Gör. Dr. Olgu Erkin Çınar**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA**  
**2018**



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

**AKUT MYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA İNDÜKSİYON KEMOTERAPİSİNİN**  
**LÖSEMİ İLİŞKİLİ ANEMİYE ETKİSİ**

**Araş. Gör. Dr. Olgü Erkin Çınar**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**Tez Danışmanı**  
**Prof. Dr. İbrahim Celalettin Haznedaroğlu**

**ANKARA**  
**2018**

## TEŞEKKÜR

Sabrı, kolaylaştırıcılığı, yol göstericiliği için tez danışmanım  
Prof.Dr. İbrahim C. Haznedaroğlu'na,

İstatistik okuryazarlığı konusunda yardımları için  
Prof.Dr. Yahya Büyükaşık ve Dr. Nesrin Damla Eyüpoğlu'na,

Tez sürecinin verimli ve keyifli hâle gelmesini sağlayan tüm  
Hematoloji Bilim Dalı çalışanlarına,

Mesleğin tüm zorluklarına karşın anlamlılık ve değerliliğini kendilerinde bulduğumuz, hayatî problemleri ile uğraşırken bu çalışmaya kaynak sağlayan hastalarımıza,

Gerek akran eğitimi, gerek motivasyon paylaşımı ve sosyal destek olmak üzere sayısız katkıları için çalışma arkadaşlarıma,

Hayatımdaki huzur ve güveni tesis ederek ihtiyaç hiyerarşisinde akademik uğraş basamağına çıkmama olanak sağlayan aileme en kalbî teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Olgu Erkin Çınar

Ankara – 2018

## ÖZET

**Çınar, OE. Akut Myeloid Lösemi Hastalarında İndüksiyon Kemoterapisinin Lösemi İlişkili Anemiye Etkisi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara 2018**

**Amaç:** Çalışmanın temel amacı akut myeloid lösemi tanısı ile izlenen hastaların AML alt tiplerine ve aldıkları tedavilere göre lösemi ilişkili anemilerinin nasıl seyrettiği, prediktif değerinin olup olmadığının araştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma kriterlerine uyan 276 hasta ile yapılan araştırma için hastaların elektronik kayıtları kullanılarak retrospektif gözlemsel bir kohort modeli oluşturuldu. Hastalar sekonder AML, APL ve APL dışı olmak üzere üç gruba, verilen tedaviler intensif ve non-intensif indüksiyon kemoterapileri ve destek tedavisi olarak üç gruba ayrıldı. Hastaların tanı anındaki hemoglobin değerleri, ilk kürün bitmesini takiben bir ay içindeki maksimum hemoglobin değerleri ve remisyon durumları kaydedildi.

**Bulgular:** Tanı anındaki hemoglobin değerleri ortalama 8.5 gr/dL (6.4 – 14.4,  $\pm$  1.7) ölçüldü. Hastaların AML tiplerine göre, tanı anındaki hemoglobin değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamakla birlikte sekonder AML alt grubunda tanı anında Hb değerinin daha düşük olduğu görüldü ( $p = 0.082$ ). İndüksiyon kemoterapisi sonrası Hb değerleri açısından tedavi grupları arasında belirgin farklılık saptandı ( $p < 0.001$ ) ve en yüksek değerler sırasıyla intensif rejim alarak tam remisyona giren, intensif rejim alarak remisyon elde edilemeyen ve non-intensif tedavi alan hastalarda elde edildi. Tam remisyona girme durumuna etki eden değişkenler lojistik regresyon yardımıyla çok yönlü incelendiğinde; tanı anındaki Hb değerinin artmasının remisyon olasılığının arttırdığı görüldü [ $p = 0.047$ , OR = 1.13 (%95 GA 1.07 – 1.24)].

**Sonuçlar:** Anemi, AML'nin prezentasyon belirtilerinin altında yatan en önemli bulgudur ve pek çok mekanizma ile ortaya çıkmaktadır. AML hastalarında indüksiyon kemoterapisi lösemi ilişkili anemiye olumlu etkilemektedir ve bu etki tam remisyon sağlanamasa dahi kemik iliğdeki lösemik blastların kemoterapötiklerle deplesyonu sayesinde olmaktadır. Hb konsantrasyonundaki artış miktarı tam remisyon sağlanması açısından bilgi vericidir ve tanı anındaki hemoglobin değeri düşüktüğü tam remisyon ihtimali azalmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Akut myeloid lösemi, lösemi ilişkili anemi, indüksiyon kemoterapisi

## ABSTRACT

**Cinar, OE. The Effect of Induction Chemotherapy on Leukemia-related Anemia in Acute Myeloid Leukemia Patients. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Thesis in Internal Medicine Specialty, Ankara - Turkey 2018.**

**Objective:** To investigate the serum hemoglobin levels of AML patients who divided into three different AML subtypes and underwent different treatment approaches.

**Materials and Methods:** A total of 276 AML patients who were administered different treatment approaches at the Hacettepe Hematology Department between Jan 2002 and May 2018 were retrospectively examined. The patients were divided into four groups: intensive treatment achieving complete remission (CR), intensive treatment without CR, non-intensive treatment and supportive treatment.

**Results:** The mean hemoglobin levels at the time of diagnosis were 8.5 g / dL (6.4 – 14.4, ± 1.7). There was no significant difference between the groups according to the AML types in terms of hemoglobin levels at the time of diagnosis but the Hb value was lower in the secondary AML subgroup ( $p = 0.082$ ). Hb values after induction chemotherapy were significantly different between treatment groups ( $p < 0.001$ ). When the variables affecting the state of complete remission are examined by logistic regression; per 1 gr/dL increase Hb level at the time of diagnosis increased the probability of remission significantly ( $p = 0.047$ , OR = 1.13, 95% CI 1.07 - 1.24).

**Conclusion:** Chemotherapy improves anemia in patients with AML after a short-term period of aplasia concomitant with the achievement of CR, which is considered to be a sign of the removal of the suppressive effects of neoplasia on hematopoiesis. As the anemia of AML patients deepens at the time of diagnosis, the likelihood of remission after treatment is reduced.

**Keywords:** Acute myeloid leukemia, induction chemotherapy, leukemia-related anemia

**İÇİNDEKİLER**

<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>ii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iii</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>iv</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>v</b>
<b>SİMGE, TANIM VE KISALTMALAR</b>	<b>viii</b>
<b>TABLolar</b>	<b>x</b>
<b>ŞEKİL VE GRAFİKLER</b>	<b>xi</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Giriş</b>	<b>1</b>
<b>1.2. Amaç</b>	<b>3</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>4</b>
<b>2.1. Tarihçe</b>	<b>4</b>
<b>2.2. Epidemiyoloji</b>	<b>5</b>
<b>2.3. Sınıflandırma</b>	<b>6</b>
<b>2.4. Klinik Özellikler</b>	<b>8</b>
<b>2.4.1. Belirti ve bulgular</b>	<b>8</b>
<b>2.4.2. Spesifik organ – sistem tutulumları</b>	<b>9</b>
<b>2.4.3. Myeloid (granülositik) sarkom</b>	<b>10</b>
<b>2.5. Laboratuvar Bulguları</b>	<b>11</b>
<b>2.5.1. Periferik kan hücrelerine ilişkin bulgular</b>	<b>11</b>
<b>2.5.2. Kemik iliği bulguları</b>	<b>12</b>
<b>2.5.3. Plazmaya ilişkin bulgular</b>	<b>13</b>
<b>2.6. AML'nin Morfolojik Alt Tipleri</b>	<b>14</b>
<b>2.6.1. Akut myeloblastik lösemi</b>	<b>14</b>
<b>2.6.2. Akut myelomonositik lösemi</b>	<b>15</b>
<b>2.6.3. Akut eritroid lösemi</b>	<b>15</b>
<b>2.6.4. Akut promyelositik lösemi (APL)</b>	<b>16</b>
<b>2.6.5. Akut monositik lösemi</b>	<b>17</b>
<b>2.6.6. Akut megakaryositik lösemi</b>	<b>18</b>
<b>2.6.7. Akut eozinofilik lösemi</b>	<b>19</b>
<b>2.6.8. Akut bazofilik ve mast hücreli lösemiler</b>	<b>19</b>
<b>2.7. Hastalığın Yönetimi</b>	<b>20</b>

2.7.1. Tedavi planı ile ilgili genel bilgiler	20
2.7.2. Tedavi hazırlığı	20
<b>2.8. Remisyon İndüksiyon Kemoterapisi</b>	<b>21</b>
2.8.1. Genel ilkeler	21
2.8.2. Sitotoksik rejimler	24
2.8.2.1. Sitarabin-antrasiklin/antrakınon kombinasyonu	24
2.8.2.2. FLT3 mutasyonu pozitif hastalarda tedavi	24
2.8.2.3. Antrasiklin seçimi	25
2.8.2.4. Yüksek doz – standart doz sitarabin	25
<b>2.9. Hematopoetik Sitokinlerin Kemoterapiye Etkisi</b>	<b>25</b>
<b>2.10. Re-indüksiyon Kemoterapisi</b>	<b>26</b>
<b>2.11. Remisyon Sonrası Tedavi</b>	<b>26</b>
<b>2.12. Sekonder AML ve Tedavisi</b>	<b>28</b>
<b>2.13. Hastalığın Seyri ve Prognoz</b>	<b>29</b>
2.13.1. Tedavi sonuçları	29
2.13.1.1. Remisyon tanımları	29
2.13.1.2. Remisyon oranları	29
2.13.2. Uzun dönem sağkalım	30
<b>2.14. Kanserlerin ve Tedavilerinin Komplikasyonu Olarak Anemi</b>	<b>30</b>
2.14.1. Eritropoetin yanıtı ve lösemi	31
2.14.2. Hipoksik ve lösemik mikroçevre	32
2.14.3. Lösemik mikroçevrenin eritroid seriye defektif etkisi	32
2.14.4. Tedavilerin anemi ilişkili etkileri	33
<b>3. BİREYLER VE YÖNTEM</b>	<b>34</b>
3.1. Bireyler	34
3.2. Çalışma Protokolü	34
3.2.1. Çalışmanın türü ve verilerin toplanması	34
3.2.2. Verilerin değerlendirilmesi	35
3.3. İstatistiksel Analizler	35
3.4. Araştırmanın Etik Yönü	36
<b>4. BULGULAR</b>	<b>36</b>
4.1. Hasta Karakteristikleri ve Temel Bulgular	36
4.2. Farklı Hasta Gruplarında Hb İlişkili Değişkenlerin Analizleri	38



<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>44</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>47</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>48</b>
<b>8. EKLER</b>	<b>58</b>
<b>8.1. Ek – 1 : Etik Kurul Onayı</b>	<b>58</b>

## SİMGE, TANIM VE KISALTMALAR

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

LDH	Laktat Dehidrogenaz
maks	Maksimum
MDS	Myelodisplastik Sendrom
min	Minimum
MLL	Myeloid/lenfoid lösemi geni
MPO	Myeloperoksidaz
MRD	Minimal ölçülebilir hastalık
MYH11	Myosin Heavy Chain 11
NPM1	Nucleophosmin 1
OR	Odd's ratio, tahmini rölatif risk
p	Kromozomun kısa kolu
PML	Promyelocytic leukemia
q	Kromozomun uzun kolu
QoL	Yaşam Kalitesi
r	Korelasyon katsayısı
RARa	Retinoic Acid Receptor alpha
RBC	Kırmızı Kan Hücresi
RUNX1	Runt-related transcription factor 1
RUNX1T1	Runt-related transcription factor 1, translocated to 1
sekonder	İkincil
SD	Standart sapma
t	Translokasyon
VEGF	Vasküloendotelyal Büyüme Faktörü
WBC	Beyaz Kan Hücresi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
$\mu$	Mikro

**TABLolar**

<b>Tablo 1.1</b>	AML riskini arttıran genetik ve çevresel faktörler	<b>2</b>
<b>Tablo 2.1</b>	FAB Sınıflandırma Sistemi'ne göre morfolojik AML tipleri	<b>6</b>
<b>Tablo 2.2</b>	Dünya Sağlık Örgütü'ne göre Akut Myeloid Lösemi Sınıflandırması	<b>7</b>
<b>Tablo 2.3</b>	Morfolojik özelliklere göre sık saptanan yüzey belirteçleri	<b>8</b>
<b>Tablo 2.4</b>	Uluslararası Çalışma Grubu tarafından tanımlanan remisyon kriterleri	<b>22</b>
<b>Tablo 4.1</b>	Hastaların temel karakteristikleri, tedavi ve remisyon durumu	<b>37</b>
<b>Tablo 4.2</b>	AML tiplerine göre hastaların aldığı tedavi tiplerinin dağılımı	<b>38</b>
<b>Tablo 4.3</b>	AML tiplerine göre yaş ve Hb değişkenlerinin dağılımı	<b>39</b>
<b>Tablo 4.4</b>	Verilen tedavi tiplerine göre Hb değişkenlerinin dağılımı	<b>39</b>
<b>Tablo 4.5</b>	Hasta yaşı ve Hb değişkenlerinin remisyon durumuna göre dağılımı	<b>42</b>
<b>Tablo 4.6</b>	AML tipi, cinsiyet ve tedavi tipine göre remisyon durumları	<b>43</b>

**ŞEKİL VE GRAFİKLER**

<b>Şekil 2.1</b>	Faggot hücreleri ve içerdiği <i>auer rod</i> yapıları	12
<b>Şekil 2.2</b>	Lösemi ilişkili Anemide Mikroçevrenin Bozulması	33
<b>Grafik 1.1</b>	Kök Hücre Transplantasyonları	5
<b>Grafik 4.1</b>	Hastaların aldıkları tedavi türlerine göre Hb değişimleri	41
<b>Grafik 4.2</b>	AML tiplerine göre hastaların yaş dağılımları	41

# AKUT MYELOİD HASTALARINDA İNDÜKSİYON KEMOTERAPİSİNİN LÖSEMİ İLİŞKİLİ ANEMİYE ETKİSİ

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

### 1.1. Giriş

Akut Myeloid Lösemi (AML), primitif multipotent hematolojik kök hücrede meydana gelen birtakım somatik mutasyonlar sonucu myeloid hücre serisinde ortaya çıkan ve hayatı tehdit edici bir hematolojik malignitedir. Radyasyon maruziyeti, kronik benzen maruziyeti, sigara içimi riski arttırıcı etkisi bilinen çevresel nedenler arasında yer almaktadır (**Tablo 1.1**). Çeşitli derecelerde etkili pek çok genetik ve çevresel faktörün yanında; altta yatan başka bir hematolojik neoplazi (özellikle myelodisplastik sendrom ve myeloproliferatif hastalıklar), non-hematolojik maligniteler ve kemoterapötik kullanımı gerektiren (alkilleyici ajanlar ve topoizomeraz II inhibitörleri gibi) otoimmün hastalıklarda da AML gelişme riski artmaktadır [1]. *De novo* veya sekonder etkilerle lösemik özellik kazanan mutant hemotopoetik kök hücre kontrolsüz çoğalmaya başlar ve diferansiyasyon, maturasyon gibi süreçlerde hücre serisi defektleri meydana gelir. Kontrolsüz çoğalmaya başlayan ve teorik olarak 'ölümsüz' hale gelen malign hücreler, poliklonal ve sağlıklı hematopoetik kök hücrelere göre sayı ve sağkalım avantajı elde etmeye ve bunun sonucunda kemik iliğini infiltre etmeye başlar. 10 ilâ 100 milyar kopya oluşturabilen bu hücreler normal kırmızı kan hücresi (Red Blood Cell, RBC), nötrofil ve trombosit üretiminde birçok mekanizma üzerinden (sağlıklı hematopoetik hücrelerin yerleşim alanlarının azalması ve mikroçevrenin bozulması gibi) azalmaya neden olur. Bunların majör sonuçları olarak ortaya çıkan anemi; halsizlik, efor intoleransı ve solukluğa, trombositopeni; sıklıkla mukoz membranlar ve ciltte olmak üzere peteşiyal döküntü ve kolay kanamalara, lökositler seri elemanlarındaki azalma ise yara iyileşmesinde gecikmelere ve enfeksiyona yatkınlığa sebep olmaktadır. Hastalığın tanısı periferik kan ve kemik iliğindeki hücrelerin sayısal, morfolojik ve genetik özelliklerinin değerlendirilmesi ile konulabilmektedir. Akut lösemnin saptanması (periferik kanda ve kemik iliğinde  $\geq$  %20 blast görülmesi), blastik hücrelerde myeloid seriye ait morfolojik özelliklerin ayırt edilmesi, blastik hücrelerin myeloperoksidaz (MPO) aktivitesinin veya CD13, CD33 gibi bazı '*cluster of differentiation (CD)*' antijenlerinin sitometrik yöntemlerle ortaya konması AML açısından önemli tanısal bulgulardandır. Çeşitli spesifik sitogenetik anomaliler AML hastalarında sık saptanmakta, tanısal ve prognostik önem arz etmektedir. Bunlar arasında t(8;21), inv(16),

t(16;16), trizomi 8, kromozom 5 ve 7'nin parsiyel ve tam delesyonları, Akut Promiyelositik Lösemi (APL, AML-M3) için spesifite gösteren ve tedavi hedefi olarak kullanılan t(15;17) PML-RAR $\alpha$  füzyon geni öne çıkmaktadır[2].

<b>Faktör</b>	<b>Açıklama</b>
<b>İleri Yaş</b>	AML her yaşta görülmekle birlikte, ileri yaşla sıklığı artmaktadır. Hastaların yaklaşık yarısı 65 yaş ve üzerinde tanı almaktadır.
<b>Tütün Kullanımı</b>	En sık sigara olmak üzere, tütün içiciliği AML riskini arttırmaktadır
<b>Genetik Hastalıklar</b>	Kardeşinde AML hastalığı olanlarda risk artmaktadır. Bunun yanında bazı ailesel genetik hastalıklarda AML gelişme riski yükselmektedir. Bunlardan bazıları: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Down Sendromu (trizomi 21)</li> <li>- Ataksi Telenjiektazi</li> <li>- Kostmann Sendromu</li> <li>- Diamond-Blackfan Sendromu</li> <li>- Dubowitz Sendromu</li> <li>- Diskeratozis Konjenita</li> <li>- Li-Fraumeni Sendromu</li> <li>- Klinefelter Sendromu</li> <li>- Fanconi Anemisi</li> <li>- Wiskott-Aldrich Sendromu</li> <li>- Bloom Sendromu</li> <li>- Nörofibromatozis 1</li> <li>- Schwachman Sendromu</li> </ul>
<b>Radyasyon Maruziyeti</b>	Nükleer savaş mağdurlarında, yetersiz önlemlerle radyoaktif ışınım altında çalışanlarda AML riski artmaktadır. Elektromanyetik dalgalar ve cep

	telefonlarının AML ile ilişkisi gösterilmemiştir.
<b>Geçmiş Kemoterapi/Radyoterapi Öyküsü</b>	Daha önce özellikle meme kanseri, lenfoma, over kanseri gibi sebeplerle kemoterapi ve/veya radyoterapi alan hastalarda ileriki yıllarda AML riski artmaktadır.
<b>Kimyasal Maruziyeti</b>	Endüstriyel atıklara ve benzen içeren kimyasallara uzun süreli maruziyet AML ile ilişkilendirilmiştir. Solventler ve saç boyaları gibi kimyasalların ilişkisi gösterilememiştir.
<b>Diğer Kemik İliği Hastalıkları</b>	Bazı kemik iliği hastalıklarının seyrinde AML gelişebilmektedir. Bunlardan bazıları: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Polisitemia Vera</li> <li>- Myelofibrozis</li> <li>- Esansiyel Trombositoz</li> <li>- Miyelodisplastik sendrom</li> <li>- Aplastik Anemi</li> </ul>
<b>Diğer Bazı Hastalıklar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- İnsan İmmünyetmezlik Virüsü (HIV) Enfeksiyonu</li> <li>- Langerhans Hücreli Histiyositoz</li> <li>- Poliendokrin</li> </ul>

**Tablo 1.1 - AML riskini arttıran genetik ve çevresel faktörler**

## 1.2. Amaç

Bu çalışmada, akut myeloid lösemi hastalarının sık prezente olduğu semptomların önemli bir kısmının altında yatan, hayat kalitelerini ve tedavi toleransını doğrudan etkileyen, hastaların hemen hemen tamamının tanı anındaki bulgularından olan aneminin tedavi başlangıcında kullanılan kemoterapötik ajanlardan çeşitli hasta gruplarında nasıl etkilendiğinin incelenmesi amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

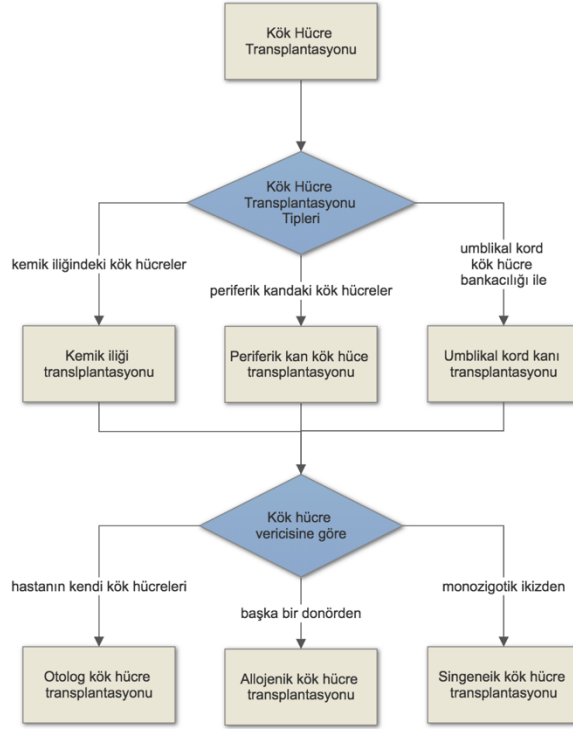
### 2.1. Tarihçe

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

20. yüzyılın ortalarında meydana gelen teknik gelişmelerle birlikte kromozomların yapısal değerlendirmesi mümkün hale gelmeye ve Philadelphia kromozomu gibi kromozomal anomalilerin kanser gelişiminde rol oynadığı anlaşılmaya başlanmış, İnsan Genom Projesi'nin tamamlanmasıyla birlikte de oldukça geniş bir portföyde genetik anomalinin tanısal amaçlı saptanabilmesi, prognostik açıdan yorumlanabilmesi ve olası tedavi hedefleri olarak araştırılabilmesi sağlanmıştır.

1960'ların sonlarına doğru Holland, Ellison ve arkadaşlarının[3] çalışmaları ile ilk potent AML ilacı olan sitozin arabinozid (cytarabine, ARA-C) kullanıma sunulmuş, 1970'lerin başlarında 3 günlük daunorubisin tedavisiyle kombine kullanımı, bir diğer deyişle '*klasik 7+3 rejimi*', efektif AML tedavisine olanak sağlamıştır. Halen, 40 yıldan fazla bir süredir, bu ilaçların beraber veya diğer ilaçlarla kombine kullanımı AML tedavisinin bel kemiğini oluşturmaktadır.

1977'de Thomas ve arkadaşları[4] tarafından allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonunun AML'de kullanımı ile yeni bir çağ başlamış ve uygun hastalarda küratif modaliteler mümkün hale gelmiştir. Allojenik kök hücre transplantasyonu, gelişen destek tedaviler ve güncel takip – tedavi prosedürleri ile giderek başarı oranı artan, alternatifsiz küratif seçeneği oluşturmaktadır (**Grafik 1.1**).



**Grafik 1.1 - Kök Hücre Transplantasyonları**

## 2.2. Epidemiyoloji

Akut myeloid lösemi, nadir kabul edilen bir sıklıkta olmasına karşın kanser mortalite verileri üzerinde önemli bir yere sahiptir[5]. Hastalığın erken çocukluk ve ileri yaşta iki pik yapan insidans dağılımı mevcuttur. Erişkin dönem lösemileri arasında en sık görüleni ve sağkalım oranı bakımından en düşük olanıdır. Sıklığı ve prognostik özellikleri son dönemde büyük değişiklik göstermeyen AML'ye ilişkin en güncel insidans ve sağkalım verileri Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Enstitüsü'ne aittir[6]. Buna göre ABD'de 2018 yılında her 100,000 kişide 4.3 kişinin olmak üzere 19,520 yeni vaka meydana gelmesi ve bunun tüm yeni kanser vakalarının %1.1'ini oluşturması beklenmektedir. Yine 2018 yılında 10,670 hastanın AML nedeni ile hayatını kaybedeceği öngörülmektedir, bu da tüm kanserlere bağlı ölümlerin %1.8'ini oluşturmaktadır. Yaşam boyu AML riski ise % 0.5 olarak hesaplanmıştır. Erkeklerde, kadınlara göre fark az olmakla beraber daha sık görülmektedir (100,000 kişide 5.2 erkeğe karşın 3.6 kadın). Ortalama yanı yaşının 68, ortalama ölüm yaşının 72 olduğu görülmüştür.

### 2.3. Sınıflandırma

Günümüzde AML hastalığı; hücrelerin morfolojik özelliklerine ve histokimyasal reaksiyonlarına göre[7], yüzey belirteçlerinin monoklonal antikörlerine göre[8] veya spesifik kromozom anomalileri ve moleküler değişikliklere göre[9] çeşitli alt tiplerde sınıflandırılmaktadır. 1970'lerde bir grup Fransız, Amerikan ve İngiliz otörün bir araya gelerek oluşturduğu FAB (The French-American-British) sınıflandırma sistemi, morfolojik özelliklere dayanan ve halen yaygın olarak kullanılan sınıflandırma sistemidir[10] (**Tablo 2.1**).

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%
M4 <sub>Eos</sub>	Eozinofili ile birlikte Akut Myelomonositik Lösemi	5%
M5	Akut Monositik Lösemi	10%
M6	Akut Eritroid Lösemi (Eritrolösemi)	5%
M7	Akut Megakaryositik Lösemi	5%

**Tablo 2.1** - FAB Sınıflandırma Sistemi'ne göre morfolojik AML tipleri

Hastalığın sitogenetik mutasyon ve displazi varlığına dayanan en sık sınıflandırma sistemi ise Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ; World Health Organization, WHO) tarafından önerilen sistemdir[11] (**Tablo 2.2**).

<b>Akut Myeloid Lösemi</b>
<p><b>1. Tekrarlayan Genetik Anomalilerle Seyreden AML</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- t(8;21)(q22;q22), (AML1/ETO) ile AML</li> <li>- inv(16)(p13q229 veya t(16;16)(p13;q22), (CBFβ/MYH11) ile AML</li> <li>- Akut promiyelositer lösemi [t(15;17)(q22;q22), (PML/RARα) ile AML]</li> <li>- 11q23 (MLL) anomalisi ile AML</li> </ul>
<p><b>2. Çoğul Seri Displazisi ile Seyreden AML</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Önceden myelodisplastik sendrom zemininde</li> <li>- Önceden myelodisplastik sendrom olmadan</li> </ul>
<p><b>3. Tedaviye İkincil AML ve MDS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alkilleyici ajanlarla ilişkili</li> <li>- Topoizomeraz II inhibitörleri ile ilişkili</li> </ul>
<p><b>4. Tanımlanan Gruplara Girmeyen AML</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Minimal farklılaşma gösteren AML</li> <li>- Olgunlaşma göstermeyen akut miyeloblastik</li> <li>- Akut miyelofibrozis ile panmiyelozlösemi</li> <li>- Granülositik olgunlaşma gösteren akut miyeloblastik lösemi</li> <li>- RARα rearanjmanı göstermeyen akut promiyelositer lösemi</li> <li>- Akut miyelomonositik lösemi</li> <li>- Akut monoblastik ve monositer lösemi</li> <li>- Akut eritrolösemi</li> <li>- Akut megakaryoblastik lösemi</li> <li>- Akut bazofilik lösemi</li> <li>- Myeloid sarkom</li> </ul>

**Tablo 2.2 - Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre Akut Myeloid Lösemi Sınıflandırması**

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

netliğin iyileştirilmesi için gereklidir[12]. Morfolojik özelliklere göre sık saptanan hücre yüzey belirteçleri **Tablo 2.3**'te gösterilmiştir. Gen ekspresyon profilinin çıkarılması ise yeni kullanıma giren, diğer metotlara göre daha spesifik ve detaylı bilgi verici bir sınıflandırma tekniğidir[13].

Hastalığın hangi sistemlerle sınıflandırıldığı genellikle ilgili merkezdeki yöntemlerin kullanılabilir olup olmadığına göre belirlenmektedir. Olası tedavi hedeflerini ve prognozu daha iyi belirleyebilmek adına, kullanılabilir olan tüm yöntemlerin birlikte kullanılması önerilmektedir[11]. Moleküler özelliklere göre sınıflandırmanın giderek ivme kazanacağı, gelecekte yeni tedavi olanaklarına ve klinik karar verme süreçlerine katkı sağlayacağı düşünülmektedir[13].

<b>Fenotip</b>	<b>Sık Saptanan Pozitif Belirteçler</b>
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)
Promyelositik	CD13, CD33
Monositik	CD11b, 11c, CD13, CD14, CD33, CD65, HLA-DR
Megakaryoblastik	CD34, CD41, CD42, CD61, anti-von Willebrand faktör
Basofilik	CD11b, CD13, CD33, CD123, CD203c
Mast hücreli	CD13, CD33, CD117

**Tablo 2.3** - Morfolojik özelliklere göre sık saptanan yüzey belirteçleri

## 2.4. Klinik Özellikler

### 2.4.1. Belirti ve bulgular

AML hastalığının başlangıç belirtilerini genellikle solukluk, halsizlik, güçsüzlük, çarpıntı ve efor intoleransı oluşturmaktadır. Bu belirtiler sıklıkla anemi gelişimi ile ilişkilidir; buna karşın ilgili belirtilerin şiddeti, aneminin derinliğiyle ilişkili olmayabilir[14].

Kolay morarmalar, peteşiyal döküntüler, epistaksis, gingival kanamalar, konjonktival kanamalar ve cilt kanamalarının uzaması trombositopeni gelişiminin sonuçlarıdır ve hastalığın erken manifestasyonlarından. Çok daha nadir olmakla birlikte; gastrointestinal, genitoüriner, bronkopulmoner ve santral sinir sistemine ilişkin problemler de hastalığın erken belirtilerinden olabilmektedir.

Püstüler lezyonlar ve minör pyojenik cilt enfeksiyonları yaygındır. Sinüzit, pnömoni, pyelonefrit ve menenjit gibi majör enfeksiyonlar hastalığın başlangıcında nadirdir. Nitekim kemoterapi kullanımından önce mutlak nötrofil sayısının 500 adet/ $\mu$ L düzeyinin altına inmesi pek beklenmemektedir. Kemoterapiden sonra meydana gelen nötropenik, lenfopenik ve monositopenik dönemlerde majör bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonların meydana gelmesi çok daha olasıdır. Anoreksi ve kilo kaybı hastalarda beklenen bulgulardandır. Hastaların önemli bir kısmında tanı anında yüksek ateş saptanabilmektedir[15]. Palpabl splenomegali ve hepatomegali hastaların yaklaşık  $\frac{1}{4}$ 'ünde saptanabilmektedir[14]. Lenfadenopatiler ise monoblastik lösemi alt tipi dışında son derece nadirdir ve beklenen bulgular arasında yer almaz[14, 16].

#### 2.4.2. Spesifik organ - sistem tutulumları

Lösemik blast hücreleri dolaşıma katıldıktan sonra çeşitli miktarlarda olmak üzere dokulara infiltre olabilmekte veya agregatlar oluşturabilmektedir. Blastik infiltrasyon, dokularda fonksiyonel ve yapısal hasarlara yol açabilmektedir. Ekstrameduller tutulum, en çok monositik ve myelomonositik alt tiplerde görülmektedir[17].

Cilt tutulumları en sık 3 tipte meydana gelmektedir; nonspesifik lezyonlar, lösemi kutis veya granülositik (myeloid) sarkom[18]. Nonspesifik lezyonlar; makül, papül, vezikül, pyoderma gangrenozum, vaskülit[19], nötrofilik dermatoz (Sweet sendromu)[20], *cutis verticis gyrata*[21], eritema multiforme ve eritema nodozum[18] biçimlerinde ortaya çıkabilir.

Sensoryal organ tutulumları oldukça seyrek görülmektedir. Yine de retinal, koroidal, iridial ve optik sinir tutulumları bildirilmiştir[22]. Otitis eksterna ve interna, iç kulak hemorajisi, yedinci kranyal sinir tutulumuyla giden mastoid bölge tümörü de nadiren hastalık prezentasyonu olabilir[23].

Gastrointestinal sistem tutulumu herhangi bir seviyede meydana gelebilmekle birlikte, fonksiyonel etkilenim nadirdir[24]. Yakınlara yol açan tutulumlar genellikle ağızda, kolon ve anal kanalda meydana gelmektedir. Oral manifestasyonlar, hastaların öncelikle diş hekimlerine başvurmasına yol açabilmektedir. Gingival ve periodontal infiltrasyonlar, dental

apseler ise diş ekstraksiyonu gerektirebilmekte; ekstraksiyonu takiben uzamış kanamalar ve ilgili bölgenin enfeksiyonu ile tabloyu komplike hale getirebilmektedir. İleotifilit (enterokolit); terminal ileum, çekum ve çıkan kolonu etkileyen bir nekrotizan inflamasyondur. Hastalığın prezentasyonunda ve tedavi sürecinde meydana gelebilmektedir. Ateş, karın ağrısı, kanlı diyare, ve ileus gibi sorunlara yol açabilir ve apendisiti taklit edebilir. Perforasyona ve enterik bakteriler yoluyla fatal enfeksiyonlara ilerleyebilmektedir[25]. Gastrointestinal tutulumların izole olarak ortaya çıkması oldukça nadirdir.

Tümöral oluşum ve infiltratlar solunum sistemini etkileyerek laringeal obstrüksiyon, parankimal infiltrasyon, alveolar septal tutulum, plevral tutulum gibi sorunlara yol açabilir. İlgili problemler belirgin radyolojik bulgulara ve ciddi yakınmalara neden olabilir[26].

Kardiyak tutulum sık meydana gelmekle birlikte nadiren semptomatik olmaktadır. Perikardiyal infiltratlar, transmural ventriküler infiltratlar, endokardiyal tutulum ve bununla ilişkili kaviter hematomlar aritmi, kalp yetmezliği gibi ciddi belirtilere yol açabilir[27].

Üriner sistem yapıları da lösemik infiltrasyondan etkilenebilmektedir. Yetmezlik düzeyinde tutulumlar çok nadir olmakla birlikte, böbrekler blastik hücrelerce infiltre edilebilmektedir. Pelvik bölge ve toplayıcı sistem kanamaları görülebilir. Vulva, mesane boynu, prostat ve testis tutulumları da rapor edilmiştir[28, 29].

Osteoartiküler tutulumlar ve ilişkili semptomlar meydana gelebilir. Kemik ve eklem ağrısı ve kemik nekrozu gelişebilmektedir. Gut ve psödogut gibi kristal ilişkili artropatiler görülebilir[30].

Blastik infiltrasyona bağlı santral ve periferik sinir tutulumları az rastlanır bulgulardandır. Meningeal tutulum ise, monositik varyantların tedavi seçiminde rol oynayan önemli bir tutulumdur[31]. Diabetes insipidus, santral tutulumu olan hastalarda bir komplikasyon olarak ortaya çıkabilmektedir.

#### **2.4.3. Myeloid (granülositik) sarkom**

Myeloid sarkom (alternatif kullanımlar; granülositik sarkom, kloroma, myeloblastoma); myeloblast, monoblast ve megakaryositlerden meydana gelen tümöral oluşumlardır. Klinikte, AML ile birlikte ortaya çıkabilir veya kemik iliği, periferik kan bulguları olmaksızın ekstrapredüller bölgede bir kitle olarak saptanan ‘alösemik myeloid sarkom’ şeklinde saptanabilir. İzole bir lezyon olarak saptandığında, biyopsi bulguları lenfoid hücreler lehine değerlendirilerek ekstranodal lenfomalarla karışabilmektedir[32]. Myeloid sarkom; lenf nodu, sinir sistemi, orbita, sinüsler, cilt dahil herhangi bir bölgede

yerleşebilmektedir. Tümöral dokunun yüksek oranda içerdiği myeloperoksidaz enziminin aktivitesi sonucu ortaya çıkardığı yeşil renk, ‘kloroma’ olarak da adlandırılmasına neden olmuştur. Myeloid sarkom şayet hastanın manifestasyon bulgusu ise, lösemik hücrelerin kemik iliği ve periferik kanda ortaya çıkması haftalar – aylar alabilmektedir. Tedavisinde lokal seçenekler değil, sistemik kemoterapiler kullanılmalıdır. Buna rağmen hastalığın prognozu çoğu zaman kötü seyretmektedir[33].

## **2.5. Laboratuvar Bulguları**

### **2.5.1. Periferik kan hücrelerine ilişkin bulgular**

Akut myeloid lösemi hastalarında anemi, neredeyse değişmez bulgulardandır[14]. Kırmızı kan hücrelerinin (Red Blood Cell, RBC) ömrü bir miktar kısalabilmekle beraber, aneminin en önemli sebebi yeterli üretimin olamayışıdır. Retikülosit sayısı genellikle yüzde 0.5 ilâ 2 arasında değişmektedir. Bazen de AML hastalarında bilinmeyen bir mekanizma ile otolog veya transfüze edilen kırmızı kan hücrelerinin hızlı yıkımı gelişebilmektedir. Direkt Coomb’s testi çok nadiren pozitif saptanabilmekte ve bu yıkım muhtemelen dolaşan immunkompleksler aracılığıyla olmaktadır. Periferik yayma değerlendirmesinde eritrosit morfolojisinde hafif bozukluklar, anizositoz ve poikilositoz görülebilir. Daha az sıklıkla, eritrosit morfolojisinde oldukça belirgin bozulmalarla seyreden, ‘üç seride dismorfik bulgular’ içeren AML varyantlarına rastlanmaktadır. AML hastalarında anemi gelişim mekanizmalarında daha sonra detaylı değinilecektir.

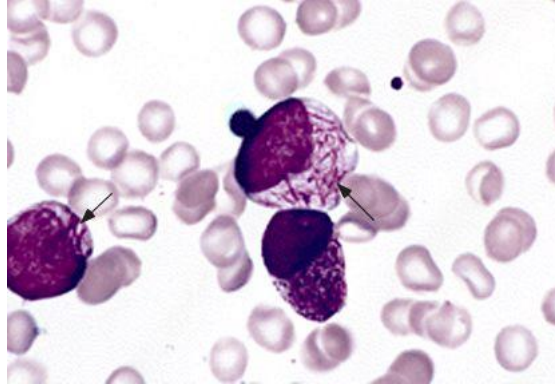
Tanı anında hastaların çok büyük bir bölümünde trombositopeni saptanmaktadır. Trombositopeni nedenlerinden en önemli ikisi; kemik iliğinde yetersiz üretim ve trombosit ömrünün kısalmasıdır. Hastaların yarısından fazlasının tanı anında trombosit sayısı 50000 adet/ $\mu$ L düzeyinin altındadır[34]. Düşük sayıda granül içeren ve dev boyutta, fonksiyon bozukluğu gösteren trombositlere rastlanabilir[35]. Trombosit agregasyonunda ve 5-hidroksitriptamin salınımında bozukluk sıklıktır[35].

Anemi ve trombositopeninin yanında lökopeni, dolayısıyla pansitopeni, AML hastalarında sık görülmektedir. Hastaların yaklaşık yarısında toplam beyaz küre (WBC) sayısı 5000 adet/ $\mu$ L düzeyinin altındadır[14]. Bununla birlikte, tanı anında hastaların yarısından fazlasında mutlak nötrofil sayısı (ANC) 1000 adet/ $\mu$ L’den düşük saptanmaktadır[14]. Lökositoz saptanan hastalarda matür nötrofil oranı düşük olsa da, mutlak nötrofil sayısı



düşmeyebilir. Hipersegmente, hiposegmente veya anormal granül morfolojisine sahip nötrofiller görülebilir. Nötrofillerde myeloperoksidaz ve alkalen fosfataz aktivitesi tama yakın düşebilir[36]. Fagositoz ve mikrobiyal öldürme fonksiyonlarında azalma görülebilir[37].

Periferik kanda, ciddi lökopenisi olan hastalar dışında myeloblastların görülmesi beklenir. Klasik lösemik blast hücreleri genellikle agranüler olmakla birlikte, nadir granüler görünümlere rastlanabilir. *Auer rod* denilen yapılar, azurofilik granüllerden köken alan ve eliptik-iğsi sitoplazmik inklüzyon cisimleri şeklinde izlenebilen yapılardır. Bu yapılar hastaların yaklaşık %10-15 kadarında izlenebilirken, Akut Promeositik Lösemi (APL) hastalarında sıklıkla çoklu demetler halinde *auer rod*'lar içeren 'faggot hücreleri' görülebilmektedir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1 - Faggot hücreleri ve içerdiği *auer rod* yapıları

### 2.5.2. Kemik iliği bulguları

Kemik iliğinde, artmış oranda blastik hücrelerin yerleşimi söz konusudur. WHO sınıflamasına göre, akut lösemide kemik iliğinde %20'den fazla blast görülmesi gerekir. Bu eşiğin belirlenmiş olması, normalden yüksek fakat %20'den düşük oranlarda görülen blastik infiltrasyonun myelodisplastik sendromlar altında sınıflandırılması nedeniyle. Bununla birlikte; APL, akut monositik lösemi, akut eritroid lösemi başta olmak üzere bazı varyantlarda daha düşük blast yüzdelere rastlanabilmektedir. %20 olarak belirtilen bu alt sınır *sine qua non* kabul edilmemelidir ve t(8;21) gibi AML için yüksek spesifite gösteren kromozomal anomaliler saptandığında daha düşük blastik yüzdelere rağmen AML tanısı konulabilir. Ayrıca, blastik hücre oranının hastaların remisyonundaki düzeyinden yüzdelik olarak 2'den

fazla artış göstermesi de relaps hastalık lehine yorumlanabilir. Üstelik, blast sayısı %10 ilâ %19 arasında olan ve myelodisplastik hastalık olarak sınıflandırılan hastalarda da blast oranı %20 ilâ %29 olan AML hastalarına göre oldukça benzer prognostik özellikler görülmekte; aradaki farkı blast oranının değil diğer risk faktörlerinin (yaş, sitogenetik ve moleküler özellikler gibi) belirlediği anlaşılmaktadır[38].

Kemik iliğindeki myeloblastlar, lenfoblastlardan üç farklı spesifik metot ile ayırt edilebilmektedir. Bunlar; myeloblastlara özgü histokimyasal boyanma paternlerinin izlenmesi, hücrelerde *auer rod* yapılarının görülmesi ve myeloblastlara özgü antijen belirteçlerinin monoklonal hücrelerde saptanmasıdır (ör. CD13, CD33, CD117, Bkz. **Tablo 2.3**). Histokimyasal boyalardan myeloperoksidaz, naftol AS-D kloroasetat esteraz ve Sudan Black B myeloblastları göstermede kullanılmaktadır. Blastik hücreler granülositik (CD15, CD65) veya monositik (CD11b, CD11c, CD14, CD64) yüzey antijenleri barındırabilir. Tipik olarak myeloid blastik hücreler, lenfoid yüzey belirteçlerini, membran veya sitoplazmik immunoglobulinlerini taşımazlar. Nadiren, myeloid hücrelerin terminal deoksinükleotidil transferaz (TdT) gibi lenfoid elemanlar taşıdığı veya hibrid – mikst lösemiler gibi lenfoid öncüllerin de görüldüğü durumlar olabilmektedir. Blastik hücrelerin infiltrasyonu sonucu normal eritropoez, granülopoez ve megakaryospoez süreçleri kemik iliği aspiratında oldukça azalmış oranda görülmektedir. Nadir görülen alanlarda da ilgili serilerde dismorfik değişikliklere rastlanabilir (mikroçevre etkisi). Retikülin boyasında genellikle düşük veya orta şiddette fibrozis görülür. Megakaryoblastik lösemi bu açıdan diğer lösemi tiplerinden ayrılmakta ve yoğun fibrozis hastalığın bir kuralı olarak yer almaktadır. Kemik iliğinde, sağlıklı insanlara nazaran artmış damarlanmaya rastlanır[39]. Myeloblastların oranıyla korele şekilde vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) miktarında[40], fibroblastik büyüme faktörü (FGF), angiogenin ve angiopoetin-1 gibi büyüme faktörlerinde artış olmaktadır.

### 2.5.3. Plazmaya ilişkin bulgular

Hastalarda tedavi öncesi dönemde hafif – orta ürik asit ve laktat dehidrogenaz (LDH) yükseklikleri saptanabilir. Her iki bulgu da tedavi ile birlikte artış gösterebilir. Myelomonositik ve monositik AML’de diğer alt tiplere göre her iki test de yüksek seyretmektedir[14]. Sodyum, potasyum, kalsiyum veya asit – baz bozuklukları nadirdir ve genellikle hafif bozulmalar olarak ortaya çıkar[41]. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, proksimal renal tübüler disfonksiyona bağlı olarak kaliürez ve hipokalemi gelişebilmektedir.

Ciddi lökositozu olan hastalarda, lizise uğrayan WBC'lerden kana geçen potasyum nedeniyle hiperkalemi gelişebilir.

Hiperkalsemi gelişen hastalarda çoklu mekanizmalar suçlanmakla birlikte, ektopik parathormon benzeri aktivite artışı tanımlanmıştır[42]. Tedavi öncesi dönemde ciddi laktik asidoz görülen vakalar mevcuttur[41]. Lösemik hücrelerin artmış alımına bağlı olarak hipofosfatemi gelişebilir. Koagülasyon faktör veya faktör inhibitörü düzeylerinde anormalliklere rastlanabilir[43]. APL ve akut monositik lösemi alt tipleri, hipofibrinojenemi ve koagülasyon – fibrinoliz aktivasyon bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir[44].

## 2.6. Akut Myeloid Löseminin Morfolojik Alt Tipleri

Akut myeloid löseminin morfolojik alt tipleri; *de novo* veya myeloproliferatif hastalıklar, myelodisplastik sendrom (MDS), kronik myeloid lösemi (KML) veya kronik myeloid hastalıkların klonal transformasyonu sonucu sekonder olarak gelişebilir. Örneğin, KML'nin blastik krizinde her morfolojik alt tipte dönüşüm meydana gelebilmektedir (**Tablo 2.1**).

### 2.6.1. Akut myeloblastik lösemi

AML hastalarının yaklaşık %25'i myeloblastik varyant özellikleri göstermektedir. Kemik iliğinde myeloblastik hücrelerinin hakimiyeti göze çarpmaktadır. Akut Myeloblastik Lösemi, FAB sınıflamasına göre M0 ve M1 olarak iki ana tipe karşımıza çıkmaktadır. Her iki ana tipe de zayıf maturasyon bulguları gösteren myeloblastlar kemik iliğini infiltre etmiştir. Hücreler myeloperoksidaz boyası ile ayırt edilmez ve *auer rod* yapıları gözlenmez. CD13, CD33, CD34 pozitifliği saptanır. Çoğu hastada HLA-DR pozitifdir. Bu fenotipik varyant, kötü prognostik özellikler göstermektedir[45]. WHO'ya göre, akut myeloblastik lösemi üç alt tipe ayrılır; diferansiyasyonsuz AML, maturasyonsuz AML ve maturasyonlu AML. Bu alt tipler arasında klinik veya prognostik özellikler açısından herhangi bir fark gösterilememiştir.

Erkeklerde Y kromozom kaybının, kadınlarda X kromozom kaybının eşlik ettiği t(8;21)(q22; q22) translokasyonu bu fenotiple ilişkilidir ve genellikle 30 yaşın altındaki genç hastalarda meydana gelir[46]. t(8;21) translokasyonu olan hastalar, myeloid sarkom geliştirmeye daha eğilimlidir[47].

### 2.6.2. Akut myelomonositik lösemi

Hastaların yaklaşık %15'ini içeren gruptur. Myelomonositik alt tipteki hastalarda gingiva, cilt ve merkezi sinir sistemi gibi bölgelerde lösemik infiltrasyon daha sıktır[48]. Kan ve kemik iliğinde, myeloblastlarla monoblastlar bir arada bulunur. Myeloblastlar, peroksidaz ve kloroasetat esteraz; monoblast veya promonositler ise monosit nonspesifik esteraz ile boyanma gösterirler. Myelomonositik varyant, FAB klasifikasyonunda M4 ile ifade edilir. Kromozom 3'ü ilgilendiren translokasyonlar, bu alt tip ile ilişkilidir.

Kemik iliğinde, eozinofil veya bazofillerde artış görülebilir. Blastik hücrelerde *auer* rod yapılarının görüldüğü, kromozom 16 inversiyonu veya rearanjmanı içeren, kemik iliği hücreleri içinde eozinofillerin %10 ilâ %50 oranında saptandığı myelomonositik lösemi özel tipi (AML-M4<sub>Eos</sub>) tanımlanmıştır[49]. Eozinofiller belirgin büyüktür ve eozinofilik myelositler bazofilik granüller içerirler. Bu hastalarda merkezi sinir sistemi tutulumu riski artmıştır ve ortalama AML prognozuna göre daha iyi bir seyir gösterir.

### 2.6.3. Akut eritroid lösemi (Eritrolösemi)

Kemik iliğinde belirgin eritroid seri profilerasyonu göze çarpmaktadır. Eritroid Lösemiler, AML hastalarının yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır. FAB sınıflamasına göre AML-M6 olarak isimlendirilirler (**Tablo 2.1.**). Familial eritrolösemi antitesi tanımlanmıştır[50]. Hemen hemen her hastada, Periyodik asit – Schiff (PAS) boyası ile boyanan eritroblastlar mevcuttur. Kemik iliğinde ve periferi kanda belirgin göze çarpan dismorfik eritroblastlar saptanır. Anemi ve trombositopeni tüm hastalarda beklenir. Hastaların bir kısmında lökosit sayımında artış görülebilir. RBC'lerde belirgin anizositoz, poikilositoz, anizokromi ve bazofilik noktalanma gözlenir. Çekirdekli kırmızı hücrelere rastlanabilir. Hastaların %70 kadarında sitogenetik anomaliler mevcuttur ve bunların çoğu kompleks sitogenetik anomalilerdir. Işık mikroskopunda kırmızı hücrelerin ayırt edilmesinden daha sensitif yöntemler kullanılabildiğinde eritroid lösemi oranının artacağı öngörülmektedir. Hücre belirteçleri arasında glikoporin A, spektrin, karbonik anhidraz, ABO kan grubu antijenleri ve transferrin reseptör sayılabilir.

Daha hafif formu olan eritremik myeloz hafif bir seyre sahiptir ve intensif kemoterapi kullanılmadan yönetilmesi mümkün olabilir. Eritroid lösemisinin diğer formları ise benzer yaş gruplarında diğer AML alt tipleri ile benzer prognostik özellikler göstermektedir lakin

myeloid hücrelere göre eritroid seri elemanlarının oranı arttıkça tedavi cevabı iyileşmektedir[51].

#### 2.6.4. Akut promyelositik lösemi (APL)

FAB sisteminde AML-M3 olarak, WHO sınıflandırma sisteminde ise APL olarak isimlendirilen bu alt tip, AML vakalarının yaklaşık %7-10'luk bir kısmını içermektedir[52]. Diğer AML alt tiplerinin yaşla birlikte sıklıkları logaritmik olarak artmasına karşın, APL'nin yaşla birlikte sıklığı anlamlı olarak değişmemektedir[53]. Hemoptizi, hematüri, vajinal kanama, melena, hematemez, pulmoner ve intrakranyal kanama gibi hemorajik problemlerle manfeste olabilir. Lökopenik hastaların periferik kanlarında blastik hücrelere rastlanmayabilir. Hastaların çoğunda orta – ciddi düzeyde trombositopeni mevcuttur. Kemik iliğinde baskın hücreler promyelositlerdir ve genellikle hücrelerin %30 ilâ %90'ını oluştururlar. Hemen hemen tüm hastalarda *auer rod* yapılarına ve bu yapıların hücre içinde çoklu yerleşimlerine rastlanır. Çoklu *auer rod* kümeleri içeren hücrelere 'faggot hücresi' denmektedir. Hücreler myeloperoksidaz ve Sudan black ile boyanma gösterir. CD9, CD13 ve CD33 ekspresyonu sıktır fakat CD34 ve HLA-DR izlenmez[52].

Promyelositik lösemnin, 'mikrogranüler' olarak isimlendirilen ve FAB sisteminde AML-M3v olarak tanımlanan özel bir tipi mevcuttur. Beyaz küre sayısı genellikle artmıştır ve ciddi koagülopati daha sıktır[54]. t(15;17)(PML-RAR $\alpha$  füzyon geni) translokasyonu bu özel tipte de saptanmaktadır ve 'all-trans retinoik asit (ATRA)' tedavisine yanıt benzerdir.

17. kromozomun q21 bandında bulunan ve 'retinoik asit reseptör alfa (RAR $\alpha$ )' genini düzenleyen bölge ile başka bir kromozom arasında translokasyon APL hastalarının tümünde mevcuttur. KML hastalarının blastik kriz ile APL'ye transforme olduğu hastalarda da bu mutasyon saptanmaktadır. Hastaların %95'inden fazlasında saptanan en sık mutasyon t(15;17)(q22;q21)'dir. Bununla birlikte; kromozom 3, 5, 11 veya izokromozom 17 ile meydana gelen kromozom 17 translokasyonları da gösterilmiştir[55]. RAR $\alpha$  gen rearanjmanını etkileyen translokasyon tipinin değişmesi, ATRA tedavisine yanıtı etkileyebilmektedir.

Hemorajik komplikasyonların yaygınlığı, bu alt tipin en önemli özelliklerindedir. Protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanı uzamıştır ve çoğu vakada plazma fibrinojen düzeyi düşüktür. İntravasküler koagülasyon sürecinin, ilk olarak lösemik promyelositlerin granüllerinden salgılanan prokoagülanlardan olduğu düşünülmektedir.

İlk olarak 1988 yılında kullanılan ve *in vitro* olarak promyelositlerin maturasyonunu sağlayan retinoik asit türevleri remisyonun elde edilmesine yardımcıdır[55]. Relaps sıklığının çok yüksek olması nedeniyle ATRA'nın klasik kemoterapi rejimlerine eklenmesi ve arsenik trioksit ile kombine edilmesi gerekebilir. ATRA, erken dönemde hemorajik komplikasyonları ve ölümleri azaltarak uzun vadede hastanın kemoterapi yanıtının artmasını sağlamaktadır. Buna rağmen, hastaların %5-10 kadarı remisyon indüksiyonu sürecinde hayatını kaybetmekte ve buna sıklıkla ciddi hemorajik komplikasyonlar neden olmaktadır.

### 2.6.5. Akut monositik lösemi

Hastaların yaklaşık %8-10 kadarını oluşturan bu lösemi alt tipi, FAB sınıflamasında AML-M5 olarak isimlendirilmektedir. Monositik lösemnin önemli klinik özelliklerinden biri, diğer alt tiplerde %5'in altında olmasına rağmen hastaların yaklaşık yarısında ekstramedüller tümörlerin bulunmasıdır. Ayrıca hepatomegali, splenomegali ve lenfadenopati de bu alt tipte daha sık görülmektedir[56].

Monositik hücrelerin kemik iliğindeki oranı genellikle %75'in üzerindedir. Diğer alt tiplere göre ciddi yükseklikte lökositoya daha sık (hastaların yaklaşık %35'inde) rastlanır. Kanda matür görünümde monositik hücrelerin görüldüğü durumlarda kemik iliğindeki blast oranı daha azdır (%15-50). Kanda büyük, monositik blast hücrelerinin görüldüğü durumlarda ise ilikteki blast yüzdesi %50-90 aralığında yüksektir. Monositik hücreler; nonspesifik esteraz,  $\alpha$ -naftitil asetat esteraz, naftol AS-D kloroasetat esteraz boyalarıyla ayırt edilirler. CD14 monosit yüzey antijeni genellikle pozitifdir. Monoblastların baskın olduğu durumlarda *auer rod* görülmeyebilir fakat promonosit ve monosit hakimiyetinin olduğu durumlarda saptanabilir.

Monositik Lösemiler, diğer alt tiplere göre artmış santral sinir sistemi veya meninks tutulumu ile birlikte dir. Ekstramedüller tutulum tanı anında veya relaps hastalıkta ortaya çıkabilir. Bu sebeple, semptom olmasa dahi remisyon sağlandıktan sonra beyin omurilik sıvısı değerlendirmesi önerilmektedir[57]. Subklinik meningeal tutulum şüphesi nedeniyle, yüksek lökosit sayısı olan hastalar için bazı ötürler, profilaktik intratekal metotreksat veya sitarabin uygulamasını önermektedirler lakin halen bu soruna ilişkin yeterli kanıt bulunmamaktadır.

### 2.6.6. Akut megakaryositik lösemi

AML hastaları içinde yaklaşık %5'lik kısmı oluşturan bu alt tip, FAB sisteminde AML-M7 olarak adlandırılmaktadır. Down sendromlu hastalarda ise çok daha sık görülen AML alt tiplerindedir[58]. Mediastinal germ hücreli tümörlerle koinsidans gösteren AML vakalarında da AML-M7'nin daha sık görüldüğü bilinmektedir[59]. Megakaryositik lösemi vakaları; düşük blast yüzdeleri, ciddi myelofibrozis, splenomegali, lökositoz ve trombositoz gibi özellikler gösterebilmesi nedeniyle önceleri 'malign myeloskleroz' olarak adlandırılırsa da hücre fenotiplendirmesine ilişkin metotlar geliştikçe bu vakaların myelofibrozis değil, akut megakaryositik lösemi varyantları olduğu anlaşılmıştır[60]. Lösemik megakaryoblastları ve promegakaryositleri, ışık mikroskopisinde polikrom boyalarla ayırt etmek oldukça zor olabilmektedir. Kemik iliği aspirasyonunun yoğun fibrozis nedeniyle alınamaması, periferik kanda abartılı sitoplazmik genişlemeler gösteren blastların görülmesi yine de yol gösterici olabilir. Platelet peroksidaz için histokimyasal boyanma ve elektron mikroskopisinde demarkasyon gösteren membran bulguları tanıda oldukça değerlidir. Von Willebrand faktör antikoru, glikoprotein Ib (CD42), glikoprotein IIb/IIIa veya IIIa (CD61) gibi spesifik belirteçler primitif megakaryositik seri hücrelerini tanımlamada kullanılabilir[60]. Diğer lösemi alt tiplerinde az sayıda megakaryositik hücrelere rastlansa da, AML-M7'de belirgin fibrozis görülmesi ve baskın lösemik hücrelerin megakaryositik fenotipte olması ayırt edicidir.

Hastaların tanı anında yüksek lökosit sayıları saptanabilir. Trombosit sayımı da normal veya yükselmiş olabilir. Periferik yaymada anormal morfolojide trombositler ve megakaryositik sitoplazma fragmanları görülebilir. Hastaların kemik iliği aspirasyonu, yoğun fibrozis nedeniyle başarısız olabilir ('dry tap'). Blastik hücrelerin küçük boyutlu, nükleus / sitoplazma oranının yüksek olması ve belirgin nükleollerin görülmesi tanının yanlışlıkla ALL lehine yorumlanmasına neden olabilir. Bu sebeple eğer mümkünse yukarıda bahsedilen spesifik immunositolojik çalışmaların yapılması önemlidir.

Kompleks kromozomal anomaliler sıktır[61]. Kromozom 3 ilişkili anomalilerde, megakaryositik seriye ait klonal hemopatiler artmaktadır. Myelofibrozis ve esansiyel trombositoz vakalarının AML transformasyonunda M7 alt tipinin gelişmesi olasıdır. Transforme veya *de novo* AML-M7 vakalarında prognoz genellikle kötüdür[62].

### 2.6.7. Akut eozinofilik lösemi

Akut eozinofilik lösemi, nadir bir AML varyantıdır. Diğer lösemi alt tiplerinde kemik iliğinde artmış eozinofiller görülebilmekle birlikte, periferik kanda genellikle artmış eozinofil sayısı beklenmez. Akut eozinofilik lösemide ise kemik iliğinde %50-80 aralığında eozinofil hücre hakimiyeti tipiktir ve periferik kanda da benzer oranlarda eozinofiller görülür[63]. Eozinofilik hücreler dismorfik görünümde ve sağlıklı hücrelerde beklenenden daha küçük sitoplazmik granüllere sahiptir. Kemik iliği, deri gibi eozinofilik infiltrasyonun olduğu bölgelerden alınan biyopsilerde sıklıkla Charcot-Leyden kristalleri görülür. Eozinofilik lösemi tanısı, hücrelerin siyanid-rezistan peroksidaz boyasıyla verdiği spesifik histokimyasal reaksiyonla konulabilir. *De novo* gelişimin yanı sıra, kronik hipereozinofilik sendrom hastalarında da akut eozinofilik lösemi transformasyonu görülebilir. Akut eozinofilik lösemi, WT geninin aşırı ekspresyonunun gösterilmesi ile diğer poliklonal reaktif eozinofililerden ayırt edilebilir.

Hastalarda, kronik hipereozinofilik sendromun yol açtığı bronkospazm, nörolojik bulgular, endomyokardiyal fibrozis gibi bulgular beklenmez. Hepatomegali, splenomegali ve lenfadenopatiler ise diğer lösemi alt tiplerine göre daha sıktır. Tedavi, diğer lösemi alt tiplerine göre farklılık göstermez. Tedavi cevabı da diğer alp tiplere benzer oranlardadır[64].

### 2.6.8. Akut bazofilik ve mast hücreli lösemiler

Bazofilik lösemi, yaklaşık %1 oranında görülmesi ile oldukça nadir AML alt tiplerinden biridir ve hastaların büyük bir kısmı KML'den transforme olmaktadır. Philadelphia kromozomunun negatif olduğu *de novo* vakalar da mevcuttur. Toluidin mavisi ile belirgin boyanma ve myelositlerdeki çok sayıda bazofilik granüller tanıda önemlidir. Kanda lökosit sayısı genellikle yükselmiştir ve hücrelerin çoğunu bazofilik hücreler oluşturmaktadır. Kemik iliğinde de geç bazofilik myelositer seriye ait blastlarda artış ve hipersellülarite beklenir. İmmünofenotiplendirmede genellikle CD13 ve CD33 gibi nonspesifik myeloid belirteçler saptanmakla birlikte CD9 ve CD25 gibi bazofililere spesifik belirteçlerin saptanması ayırt edicidir. Küme tipi baş ağrısı, cilt döküntüleri ve ürtikeryal bulgular, gastrointestinal yakınmalar meydana gelebilir. Kan ve idrarda artmış histamin, idrarda artmış metilhistamin düzeyleri spesifik bulgulardandır. Bazofilik lösemilerin tedavisi de diğer AML alt tiplerine benzerdir.



Mast hücreli lösemiler çok nadir görülmektedir. KIT geninin mutasyonu, mast hücreli lösemi ile ilişkilendirilmiştir[56]. Lösemik mast hücreleri KIT (CD117), naftol AS-D kloroasetat esteraz ve triptaz pozitifliği; CD25 ve myeloperoksidaz negatifliği ile ayırt edilir. Plazma triptaz seviyesi artmıştır. AML seyrinde birtakım sitokinlerce tetiklendiği düşünülen mast hücre infiltrasyonları dokularda saptanabilir.

Yukarıda belirtilen immünofenotiplendirme ve histokimyasal çalışmalarda bazofilik ve mast hücreli lösemiler birbirlerinden ayırt edilebilirler. Aralarında tedavi ve prognoz bakımından ise belirgin fark gösteren kanıt bulunmamaktadır.

## **2.7. Hastalığın Yönetimi**

### **2.7.1. Tedavi planı ile ilgili genel bilgiler**

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

### **2.7.2. Tedavi hazırlığı**

Tedavi süreci, hasta ve yakınlarının bilgilendirilmesi ile başlar. Hastaya ve yakınlarına eldeki objektif veriler ışığında hastalığın doğası, tedavilerin olası etkinlik ve yan etki durumu, beklenen prognoz hakkında bilgilendirme yapılmalıdır. Sosyoekonomik düzey ve tedavi merkezine uzaklık hastalığın seyrini belirgin olarak etkilememekle birlikte, hastaların performans durumu ve günlük yaşam aktivite skorları hastalığın sonuçları üzerinde etkilidir[65].

Tedavi öncesinde hastaların periferik kan hücre sayımı, kemik iliği veya periferik kandan immünofenotiplendirme çalışmaları yapılmalıdır. Mümkün olduğu sürece kemik iliği örneklerinde FLT3, NP1, CEBP $\alpha$ , KIT gibi sitogenetik ve moleküler genetik analizler yapılmalıdır. Kan biyokimyası, toraks grafisi, elektrokardiyogram ve temel koagülasyon testleri (protrombin, parsiyel tromboplastin, fibrinojen düzeyi gibi) görülmelidir. Erken dönemde HLA tiplendirmesinin yapılması allojenik kök hücre nakli adaylarında zaman kazandırmasının yanında, alloimmünize hastalarda uygun platelet donörlerinin tespitine de imkan tanır. HSV, CMV, HIV ve hepatit virüslerine ilişkin serolojilere hasta bazında karar verilmeli ve risk faktörü var ise tedavi sürecini komplike edebileceğinden göz önünde bulundurulmalıdır. Antrasiklin kemoterapisi planlanan veya ilgili semptomu olan hastalarda da tedavi öncesi mutlaka kardiyak evaluasyon ve ejeksiyon fraksiyonu ölçümü yapılmalıdır. Nörolojik semptomu olanlarda kraniyal BT/MRG ve lomber ponksiyon ile beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi -bir kontrendikasyon olmadığı sürece- yapılmalıdır.

## **2.8. Remisyon İndüksiyon Kemoterapisi**

### **2.8.1. Genel ilkeler**

Remisyon indüklemek için kullanılan sitotoksik kemoterapiler iki temel esasa dayanır; sağlıklı poliklonal popülasyonla yarışa giren monoklonal malign hücreler kemik iliğini doldurmaktadır ve sağlıklı hücrelerin poliklonal hematopoezi tekrar sağlayabilmesi için monoklonal blastların deplete edilmesi gerekmektedir[66]. Bu iki temel esasa karşın AML heterojen özellikler gösterebilen bir hastalıktır ve prognozu değişkenlik gösteren farklı alt tiplere ayrılmaktadır. Gelecekte, her bir alt tipin patobiyojisi aydınlatıldıkça ve tedavi hedefleri üzerine çalışıldıkça özelleşmiş tedavilerin gündeme gelmesi beklenmektedir. Yine de günümüzde APL alt tipi ve sınırlı sayıda spesifik tedavi hedefi oluşturan mutasyonlar dışında aynı indüksiyon kemoterapi ajanları kullanılmaktadır. Bu sebeple, sitogenetik ve moleküler testlerin bulunmadığı merkezlerde de vakit kaybetmeden indüksiyon tedavisine başlanmalıdır[67].

İndüksiyon kemoterapisinin nihaî amacı tam remisyon (complete remission, CR) elde etmektir. Tam remisyon temel olarak kanda 1000 adet/ $\mu$ L üzerinde mutlak nötrofil sayısının, 100000 adet/ $\mu$ L üzerinde trombosit sayısının elde edilmesi, kan transfüzyonu ihtiyacının olmaması ve kemik iliğinde %5'ten düşük blast oranının görülmesi olarak açıklanabilir.

European Leukemia Network (ELN) Uluslararası Çalışma Grubu (International Working Group) tarafından tanımlanan remisyon kriterleri **Tablo 2.4.**'te detaylı gösterilmiştir.

Kategori	Tanım	Açıklama
<b>Yanıt Durumu</b>		
Ölçülebilir rezidüel hastalık (MRD) olmadan CR (CR <sub>MRD</sub> -)	Tedavi öncesi ölçülmüşse, genetik belirteçlerin RT-qPCR veya MFC ölçümlerinde negatifleştiği tam remisyon	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 (CR <sub>i</sub> )	Yukarıdaki değerlerin altında nütropeni veya trombositopeninin sebat ettiği, diğer kriterlerin sağlandığı CR durumu	
Morfolojik lösemisiz durum (MLFS)	Hematolojik yanıtla bakılmaksızın kemik iliğinde <%5 blast oranının, auer rodların ve ekstramedüller tutulumun olmadığı durum	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 tanımlanmakta
<b>Tedavi Başarısızlığı</b>		
Refrakter Hastalık	2 indüksiyon kemoterapi siklusundan sonra CR veya CR <sub>i</sub> sağlanamaması (aplastik dönemde ölen hastalar hariç)	İlk 7+3 rejimi ile remisyona girmeyen hastalarda yüksek doz sitarabin en iyi seçeneklerdendir

Aplastik Dönemde Ölüm	Kemoterapi rejimi tamamlandıktan $\geq 7$ gün içinde, sitopenik dönemde ve ölümden önceki 7 gün içinde alınan kemik iliği örneğinde persistan bulguların olmadığı ölümler	
Belirlenemeyen Nedenle Ölüm	Kemoterapi siklusu tamamlanamadan veya tamamlandıktan 7 gün önce ölüm veya tedavi bittikten $\geq 7$ gün sonra, periferik kanda blast yok fakat kemik iliği örnekleme yapılamadan ölümler	
<b>Relaps</b>		
Hematolojik Relaps (CR, CR <sub>i</sub> veya CR <sub>MRD</sub> -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 belirtiye 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 sitometrisi

**Tablo 2.4 - Uluslararası Çalışma Grubu (International Working Group) tarafından tanımlanan remisyon kriterleri**

İndüksiyon kemoterapisini tamamlayan hastaların çoğunda erken dönemde remisyon sağlanmaktadır. Yüksek risk özellikleri gösteren hastaların bir kısmında ise ilk indüksiyon kemoterapisi ile remisyon sağlanamamakta ve bu hastaların tedavi planlarına ilişkin üstünlüğü kanıtlanmış, standardize öneriler bulunmamaktadır. Tanı anında, hastaların remisyona girip girmeyeceklerini ve elde edilecek remisyonun ne kadar süreceğini öngörmek şimdilik mümkün olmamaktadır. Gelecek dönemde gen ekspresyon profillerinin geliştirilmesi ve

yaygın kullanım kazanması ile birlikte hastaların prognostik kategorilere ayrılması ve standart tedavilere yanıt alınamayan durumlarda hangi yolların izlenmesi gerektiği ortaya konabilecektir[13].

## **2.8.2. Sitotoksik rejimler**

### **2.8.2.1. Sitarabin ve antrasiklin/antrakınon kombinasyonu**

Sitarabin (Sitozin Arabinozid, ARA-C) ve antrasiklin/antrakınon grubundan bir kemoterapötik ajanın kombine kullanımı, günümüzde APL dışındaki AML tiplerinin standart tedavisini oluşturmaktadır. Çeşitli çalışmalarla, tedavi edilen hasta popülasyonunun özellikleri değişmekle birlikte remisyon oranları %50 ilâ %90 aralığında bildirilmiştir. Bu bilgiler ışığında remisyon şansının en büyük iki belirleyicisinin hasta yaşı ve AML'ye neden olan birincil bir hematolojik hastalık veya kemoterapi kullanma öyküsü olup olmamasıdır.

Antrasiklin ve sitarabin kombinasyonu, 40 yılı aşkın bir süredir AML'nin bel kemiği tedavisi olarak kullanılmaktadır[3]. Günümüzde non-APL AML'lerin klasik indüksiyon tedavi şeması; 100 mg/m<sup>2</sup> günlük doz olmak üzere 1. günden 7. güne sürekli infüzyon sitarabin ve 45-90 mg/m<sup>2</sup> dozuyla 1. ve 3. günler arasında daunorubisinden oluşan '7+3' tedavi rejimidir.

### **2.8.2.2. FLT3 mutasyonu pozitif hastalarda tedavi**

FLT3-ITD ve FLT3-TKD nokta mutasyonu olan AML hastalarının tedavisinde FDA onaylı, çok hedefli bir kinaz inhibitörü olan midostaurin kullanılabilir. Standart tedaviye 8 ilâ 21. günler arasında eklendiğinde plaseboya karşı sağkalım açısından üstünlük sağlamıştır. Midostaurin kolunda 'Hazard ratio' oranı 0.78 ve 4 yıllık sağkalım %51.4 olarak bulunmuş, plasebo kolunda ise sağkalım %44.3 olarak sonuçlanmıştır. Ciddi yan etkilerde artış görülmemiş, sağkalım avantajı her iki FLT3 mutasyon tipinde de sağlanmış ve allojenik kök hücre nakli olan hastalarda da gözlenmiştir[68]. Midostaurine göre FLT3'e daha selektif özellikler gösteren ajanlar halen çalışılmaktadır.

### 2.8.2.3. Antrasiklin seçimi

İdarubisine karşı, diğer antrasiklinlere göre ilaç direnci daha az gelişmektedir. İdarubisin p-glikoprotein ekspresyonunu indüklememekte; buna karşın daunorubisin, doksorubisin ve epirubisin indüklemektedir[69]. Genç erişkin hastalarda idarubisin, daunorubisine göre daha iyi tam remisyon oranlarına sahiptir. Yaşlı hastalarda, mitoksantronun diğer antrasiklinlere göre daha az kardiyotoksik olacağı düşünülmektedir. İki ayrı randomize çalışmada ‘yüksek doz daunorubisin (90 mg/m<sup>2</sup>)’, standart doz daunorubisine göre (45 mg/m<sup>2</sup>) sitarabinle kombine edildiğinde daha yüksek remisyon oranlarına sahiptir[70, 71]. İdarubisinin, yüksek doz daunorubisin ile karşılaştırıldığı çalışmada ise idarubisinin daha yüksek remisyon oranı sağladığı fakat toplam sağkalıma etkisinin olmadığı görülmüştür[72]. Bununla birlikte her iki rejim arasında anlamlı fark olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Tüm bu bilgiler ışığında, genç hastalarda daunorubisinin yüksek doz kullanılması kılavuz önerilerinde yer almıştır. Kardiyak endişeler başta olmak üzere, herhangi bir sebeple antrasiklin alamayacak olan hastalarda ise sitarabin ile birlikte fludarabin kombinasyonu uygun görülmektedir.

### 2.8.2.4. Yüksek doz - standart doz sitarabin

Sitarabin, yüksek dozlarda kullanıldığında konvansiyonel dozlara göre remisyon avantajı sağlamamakta ve yan etkileri özellikle yaşlı hastalarda artmaktadır. Lökopeni, trombositopeni, gastrointestinal yan etkiler ve oküler toksisite belirgin hale gelmektedir. Bazı çalışmalar, 50 yaşın altındaki hastalarda yüksek doz sitarabin kullanılmasının kemik iliğindeki blastların klerensini ve hastalıksız sağkalımı arttırdığını ileri sürmektedir[73]. Genç hastalarda yapılan bir çalışmada; idarubisin ile birlikte fludarabin, yüksek doz sitarabin ve G-CSF (FLAG rejimi) kullanılması, etoposid ile birlikte veya etoposid olmadan standart idarubisin ve sitarabin içeren rejimlere kıyasla daha yüksek remisyon başarısı ve daha düşük relaps oranı gösterilmiştir[74].

## 2.9. Hematopoetik Sitokinlerin Kemoterapiye Etkisi

Granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) ve Granülosit-monosit koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) uygulanması, tedavi öncesi kemik iliğindeki blastik hücrelerin yüzdesini arttırmaktadır. Bu durum, blastik hücrelerin eşzamanlı uygulanan kemoterapiye

sensitivitelerini arttırabilmektedir fakat klinik çalışmalarda klinik faydası gösterilememiştir[75]. Literatürdeki diğer çalışmalar da göz önüne alındığında bu faktörler, kemoterapi etkinliğini arttırmaya yönelik ek tedaviler olarak kullanılmamalıdır.

## 2.10. Re-İndüksiyon Tedavisi

İlk indüksiyon rejimi sonrasında remisyon sağlanamamış hastalarda, genellikle 2. kez aynı indüksiyon rejimi uygulanmaktadır. İndüksiyonun etkinliği, genellikle tedavi bitiminden 7-10 gün sonra alınan kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi ile değerlendirilmektedir. Kontrol incelemede rezidüel blast saptanmayan, hiposellülerite gözlenen hastalarda kan tablosunun düzelmesi beklenmektedir. Hiposellüler izlenen fakat az sayıda rezidüel blast saptanan hastalarda ise 2. tedavi için kanda hücre sayılarının artması veya tekrar kemik iliği değerlendirmesi beklenmelidir. Anlamlı oranda blastik popülasyonun devam ettiği hastalarda ise yüksek doz sitarabin içeren ikinci indüksiyon rejimi değerlendirilebilir. İlk indüksiyon rejiminden sonra remisyon sağlanmayan hastalarda, ikinci rejimden sonra remisyon sağlansa dahi hastalık prognozu daha kötü seyretmektedir. İlkinde remisyon sağlanamayan hastalar, yaklaşık %40 oranında ikinci indüksiyona yanıt vermektedir[76]. 5 yıllık sağkalım ise yaklaşık %10 dolaylarındadır.

## 2.11. Remisyon Sonrası Tedavi

Remisyon sonrası tedavide esas amaç, remisyon fazını ve sağkalımı uzatmaktır. Konsolidasyon rejimlerinin derin sitopenilere yol açmadan, indüksiyon rejimleri gibi monoklonal malign hücreleri deplete etmesi beklenir. Bu aralığı sağlayan çeşitli yoğunlukta rejimler mevcuttur. Rejimin yoğunluğu arttıkça, özellikle yaşlı hastalarda tolerans sorunları ortaya çıkmaya başlar. Yine de, yoğun remisyon sonrası tedavilerle hastaların bir kısmında 3 yıla varan remisyon süreleri elde edilebilmektedir. Erişkin lösemilerinde, çok az miktarda olsa bile geride kalan lösemik hücreler indüksiyon ve sonrası rejimlere rağmen sağkalımını sürdürmekte ve sitotoksik rejimler dışında yaklaşımlar gerektirmektedir.

İlk remisyon elde edildikten sonra AML hastalarının hangi durumlarda yalnız konsolidasyon tedavisi ile, otolog kök hücre transplantasyonu veya allojenik transplantasyon ile tedavi edileceği konusunda net bir konsensüs bulunmamaktadır. 623 hastada yapılan bir çalışmada, ilk remisyon sağlandıktan sonra verilen 2 kür intensif konsolidasyon rejimi, otolog ve allojenik kök hücre transplantasyonları karşılaştırılmıştır. 4

yıllık hastaliksız sağkalım; allojenik transplantasyon kolunda %53, otolog transplantasyon kolunda %48, intensif konsolidasyon rejimi kolunda ise %30 bulunmuştur[77]. Tüm nedenlere bağlı sağkalımlar ise, relaps gelişen hastalarda allojenik kök hücre transplantasyonu ile kurtarma tedavisi verildiğinden her üç kolda benzerdir. Çeşitli çalışmalarda, bu üç tedavi rejimine ilişkin erken mortalite sonuçları benzer bulunmuştur. Özellikle orta – yüksek risk grubundaki hastalarda allojenik naklin daha iyi sonuçlandığı gösterilmiştir. Son yıllarda transplantasyon ilişkili mortalite sıklığının azalması ve akraba dışı nakillerde de uyumlu donörlerle benzer sonuçların alınmaya başlaması ile, hemen hemen her hastada allojenik kök hücre transplantasyonu önerilmektedir. FLT3 mutasyonu olmaksızın NPM1 mutasyonu saptanan iyi prognozlu hastalar hakkında transplantasyonsuz istisnaî yaklaşımlardan söz edilebilir[78].

Hastalarda konsolidasyon kemoterapisinin yalnız başına mı, otolog veya allojenik transplantasyonun mu kullanılacağına kişisel özelliklere göre karar verilmelidir. Hastanın yaşı ve daha önce hematolojik hastalığı olup olmadığı, sitogenetik risk faktörleri dikkate alınmalıdır. Düşük risk grubundaki hastalarda, 4 siklusa kadar yüksek doz sitarabin ile konsolidasyon tedavisi verilebilir. Yüksek risk özellikleri gösteren hastalar ise mümkün olan ilk dönemde allojenik nakil açısından değerlendirilmelidir. Bir meta-analiz çalışmasında allojenik naklin; diğer tedavi seçeneklerine göre orta ve yüksek risk hastalarda relapsız ve tüm nedenlere bağlı sağkalımı arttırdığı, iyi prognozlu hasta grubunda ise üstün olmadığı görülmüştür[79].

Özetle; FLT3 ve KIT mutasyonu olmayan iyi prognostik sitogenetik özellikler gösteren (NPM1 veya CEBP $\alpha$ ) hastalarda transplantasyonun ek faydası yoktur ve 4 siklus verilen yüksek doz sitarabin uygun bir tedavi seçimidir. 2 doz sitarabinin ardından otolog transplantasyon da özellikle Avrupa’da sık kullanılan bir tedavi seçeneğidir. Orta risk grubundaki hastalarda allojenik nakil önerilmekte, donör bulunana kadar 3-4 siklus yüksek doz sitarabin rejimi kullanılabilir. Yüksek risk grubunda ise, ilk remisyonu takiben allojenik nakil yoluna gidilmelidir. Konsolidasyon tedavisi tamamlandıktan sonra 2 yıl boyunca 3 ayda bir kan sayımları kontrol edilmelidir. 5 yıla kadar da 3-6 aylık kontroller sürdürülmelidir. Şüpheli durumlarda ise kontrol kemik iliği incelemelerinden geri durulmamalıdır.

Diğer tedavi modaliteleri ve özel hasta gruplarında tedavi modifikasyonları bu araştırmanın kapsamı dışında olması nedeniyle belirtilmemiştir.



## 2.12. Sekonder Akut Myeloid Lösemi ve Tedavisi

Sekonder AML vakaları; geçmiş öyküde yer alan radyoterapi, başka bir primer malignitenin veya otoimmün hastalığın sitotoksik kemoterapi ile tedavisi sonrası ortaya çıkar. *De novo* AML'ye göre, sekonder AML'nin kemoterapi ve allojenik kök hücre transplantasyonuna yanıt oranı daha düşüktür ve prognozu kötü seyreder. Tüm AML vakalarının yaklaşık %5-10 kadarını oluşturmakla birlikte bu oran giderek artmaktadır[80]. Geçmiş tedavilerin lösemi gelişimine etkisi, kullanılan tedavi ajanına göre değişiklik göstermektedir. Bu sebeple, lösemi riski düşük ajanların geliştirilmesi ve kullanılması önemli hedeflerdendir[81].

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

Alkilleyici ajanlar, temelde displazi gelişiminin sıklıkla eşlik ettiği sekonder AML'ye neden olabilirler. Tedavi sonrası sekonder AML gelişme süresi ortalama 6 yıldır. Kromozom 5 ve 7'nin parsiyel ve tam delesyonu sık rastlanan kromozomal anomalilerdir. Kümülatif dozlarla birlikte risk de artmaktadır. Over kanseri için kullanılan sisplatin de sekonder AML gelişimine yol açabilmektedir[82].

Romatoid artrit için kullanılan haftalık düşük doz metotreksat tedavisinin[83], etanersept[84], temozolomid[85] ve büyüme hormonu tedavilerinin[86] de AML'ye yol açabileceği bildirilmiştir. Bunun dışında meme kanseri, lenfoma gibi hastalıkların kemoterapi ile tedavisi sonrası, siklofosfamid kullanımı gerektiren otoimmün hastalıkların tedavisi sonrası bildirilen AML vakaları mevcuttur.

### 2.12.1. Sekonder AML tedavisi

Sekonder lösemilerin tedavisi, *de novo* lösemilerin tedavisine benzerdir. Tedaviye yanıt ve uzun dönem prognozu daha kötü olduğundan, klasik tedaviler dışındaki klinik araştırma kapsamındaki tedaviler de göz önünde bulundurulabilir. CPX-351 isimli, sitarabinin

daunorubisine göre 5:1 molar oranını içeren ajan sekonder AML tedavisinde etkin bulunmakla birlikte henüz yaygın kullanıma sunulmamıştır[87]. Bazı hastalarda, erken allojenik kök hücre transplantasyonu ile olumlu sonuçlar alınabilir. Sekonder AML gelişiminden önce toplanan otolog kök hücreler mevcutsa, otolog nakil de denenebilir. İndüksiyon kemoterapisi, hastaların yaklaşık yarısında erken dönemde remisyonu sağlasa da hızlı relaps sıklığı ve uzun dönem sağkalım %10 dolaylarındadır[88]. Sekonder lösemilerde, *de novo* lösemilere göre kötü prognostik sitogenetik anomaliler daha sık ortaya çıkmaktadır.

## 2.13. Hastalığın Seyri Ve Prognoz

### 2.13.1. Tedavi sonuçları

#### 2.13.1.1. Remisyon tanımları

ELN Uluslararası Çalışma Grubu (International Working Group) tarafından tanımlanan ve yaygın kabul gören çeşitli remisyon tiplerini belirten tanımlamalar **Tablo 2.4**'te gösterilmiştir. Rezidüel lösemik hücrelerin akım sitometri, sitogenetik ve moleküler metotlarla gösterilebilmesi ile hastalık takibi ve remisyon değerlendirmesi yeni bir boyut kazanacaktır. Zira morfolojik olarak remisyona giren hastalarda sitogenetik anomalilerin devam etmesi, daha erken relaps ve daha düşük sağkalıma işaret etmektedir[89].

#### 2.13.1.2. Remisyon oranları

Remisyon başarısı son dekatlarda belirgin olarak artmakla birlikte, 5-yıllık sağkalım ve kür başarısını en çok belirleyen etmen halen AML'nin tanı yaşıdır [90]. Başlangıç tedavisinden sonra remisyon oranları genç erişkinlerde %70, orta yaş hastalarda %60 ve yaşlılarda %40 dolaylarındadır. Yaş gruplarının yanında, sitogenetik anomalilerin tipleri ve lösemik hücrelerin çoklu ilaç direnç geni profili belirleyicidir fakat bu faktörlerin de hastalığın ortaya çıktığı yaşla korelasyonu bulunmaktadır. Benzer yaş gruplarında hastalığın birincil olarak ortaya çıkmasına göre, altta yatan başka bir klonal hastalık veya kemoterapi kullanım öyküsü sonrasında gelişmesi daha kötü seyretmektedir. Hastanın komorbid durumları da tedavi toleransını ve dolayısıyla hastalık yönetimini güçleştiren faktörlerdendir.

İndüksiyon kemoterapisi esnasında erken dönem ölümler meydana gelebilir. Tedavi ilişkili ölümlerin en önemli belirleyicileri hastanın yaşı ve performans durumudur. Özetle

hastanın tanı yaşı arttıkça doğrudan ve dolaylı olarak AML prognozunu kötüleştiren en önemli faktör haline gelmektedir.

### **2.13.2. Uzun dönem sağkalım**

Yaklaşık 60 yıl kadar önce ortalama sağkalım 6 hafta[91], 1 yıllık sağkalım %3 dolaylarında ve 1 yılın ötesinde %1 dolaylarında idi. 2004 ile 2010 arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından yapılan epidemiyolojik çalışmaya göre; 5 yıllık sağkalım 45 yaşından genç hastalarda %56, 45-54 yaş arasında %39, 55-64 yaş arasında %27, 65-74 yaş arasında %11 ve 75 yaştan sonra %1.8 olarak bulunmuştur[6]. Ortalama sağkalım ise yaklaşık 12 aydır. On bine yakın hasta ile İsveç'te yapılan bir çalışmada da çok benzer sonuçlar alınmıştır[92]. En iyi sonuçların, remisyon elde edildikten hemen sonra allojenik kök hücre transplantasyonu yapılan genç hastalarda olduğu görülmektedir. Diğer alt tiplere karşın, APL'nin insidansı ve ATRA'nın kullanıma girmesi ile beklenen sağkalım artmaktadır.

Uzun dönemde sağkalan erişkin hastalarda, 8 yıla varan sürelerden sonra relaps ortaya çıkabilmektedir[93]. Bu sürenin çocuk hastalarda 16 yıla kadar uzadığı bildirilmiştir. Uzun dönemde yaşayan hastaların çok büyük bir kısmı işlerine ve günlük yaşam aktivitelerine dönebilmekte, yaşam kalitesi değerlendirmeleri normal bulunmaktadır[94].

### **2.14. Kanserlerin ve Tedavilerinin Komplikasyonu Olarak Anemi**

Toplumda en sık görülen sağlık problemlerinden olması bir yana; anemi, yalnızca hematolojik maligniteler veya akut myeloid lösemi özelinde değil, tüm kanser hastalarının tanı anında ve hastalık seyri boyunca sık karşılaşılan bir komplikasyondur. Örneğin, büyük bir prospektif gözlemsel çalışmada 888 kanser hastası tedavi öncesi dönemde değerlendirilmiş ve %63'ü anemik bulunmuştur[95]. Bununla birlikte, kanser evresi daha ileri olan ve performans durumu daha kötü olan hastaların hemoglobin değerleri, diğer hastalara göre daha düşük ölçülmüştür. Dolayısıyla anemi; hastanın yaşam kalitesini, performans durumunu doğrudan etkileyerek tedavi toleransını ve bunun sonucunda prognozu da kötü etkileyen bir sorun olarak karşımızdadır. Kanser hastalarında, çoklu etiyolojiler ve kompleks mekanizmalarla anemi gelişebilmekte ve anemi ilişkili yakınmalar hastalık prezantasyonunda ön sıralarda yer almaktadır.

Kemik iliği kaynaklı malignitelerin (lösemi, myelom, myeloproliferatif hastalıklar, MDS gibi) tanı anında ve seyrinde ise diğer kanserlere göre çok daha sık -hemen hemen her zaman- anemiye rastlanmaktadır [96]. Aneminin ciddiyetine göre pek çok sistem etkilenmekte ve fonksiyonel problemler gelişmektedir. Kemik iliğinde sağlıklı hemotopoezin gerçekleştirilememesi ile birlikte nötropeni ve trombositopeni de gelişebilmektedir. Lakin nötropeni ve trombositopeni, enfeksiyon ve kanamaya yatkınlık yaratmakla birlikte doğrudan semptomatik problemler değildir. Anemi ise hemoglobin düşüşünün ciddiyetine bağlı olarak hafiften yaşamı tehdit edici boyutlara kadar pek çok semptoma neden olmaktadır. Hastaların yaşam kalitesi (QoL) üzerine doğrudan etkili bir komplikasyondur. Aneminin seviyesi multiple myelom hastalarında olduğu gibi prognostik önem arz edebilir ve kronik lenfositik lösemide olduğu gibi hastalığın evresini belirlemede rol oynayabilir.

Hematolojik malignitelerde anemi mekanizmaları tümüyle aydınlatılmış olmamakla birlikte, kemik iliğinin monoklonal malign hücrelerce infiltre edilmesi ve mikroçevrenin bozulması en önemli rolü oynayan mekanizmadır. Bununla birlikte kronik hastalığın supresör etkisi, nutrisyonel eksikliklerin gelişmesi, kronik kan kaybı, eşlik eden enfeksiyonların etkisi, otoimmün hemoliz ve eritrosit yaşam döngüsünün kısılması da sözü edilen mekanizmalardandır. Anemi yalnızca hastalığın hematopoetik sisteme olan birincil etkileri yoluyla değil, hastalığın tedavisinde kullanılan ajanların kemik iliğini suprese etmesiyle de gelişebilir veya derinleşebilir[97]. Aneminin tipi değişkenlik göstermekle birlikte eğer hastalığın kendisi dışında ek bir faktör (nutrisyonel vb.) yoksa, akut myeloid lösemi hastalarında anemi genellikle normokrom, normositer olarak karşımıza çıkar. Kanser ilişkili anemiler, kronik inflamasyon anemisinde görülen bazı mekanizmaları paylaşabilir. TNF- $\alpha$ , interferon-gamma ve interlökin-1 gibi sitokinlerin artmış salımı sözkonusu olabilir. Bunun sonucunda da demirin azalmış kullanımı, eritroid progenitörlerin suprese edilmesi, inefektif eritropoezin meydana gelmesi yoluyla hemoglobin seviyeleri düşmeye başlar.

### **2.14.1. Eritropoetin yanıtı ve lösemi**

Eritropoetin (EPO), eritroid seri hücrelerinin proliferasyonu, farklılaşması ve olgunlaşmasında en önemli rolü oynayan büyüme faktörüdür. EPO, renal peritübüler interstisyel hücrelerden üretilerek salınır ve kemik iliğindeki eritroid progenitörler üzerindeki reseptörlere bağlanarak etkilerini oluşturur. Normal şartlarda dokulardaki hipoksiye yanıt olarak sentezi artar ve eritroid proliferasyon hızlanır[98]. Sağlıklı insanlarda eritropoetin seviyesi, hemoglobin düzeyleri iyiyken belirli bir aralıkta seyrederek. Kanser hastalarında,

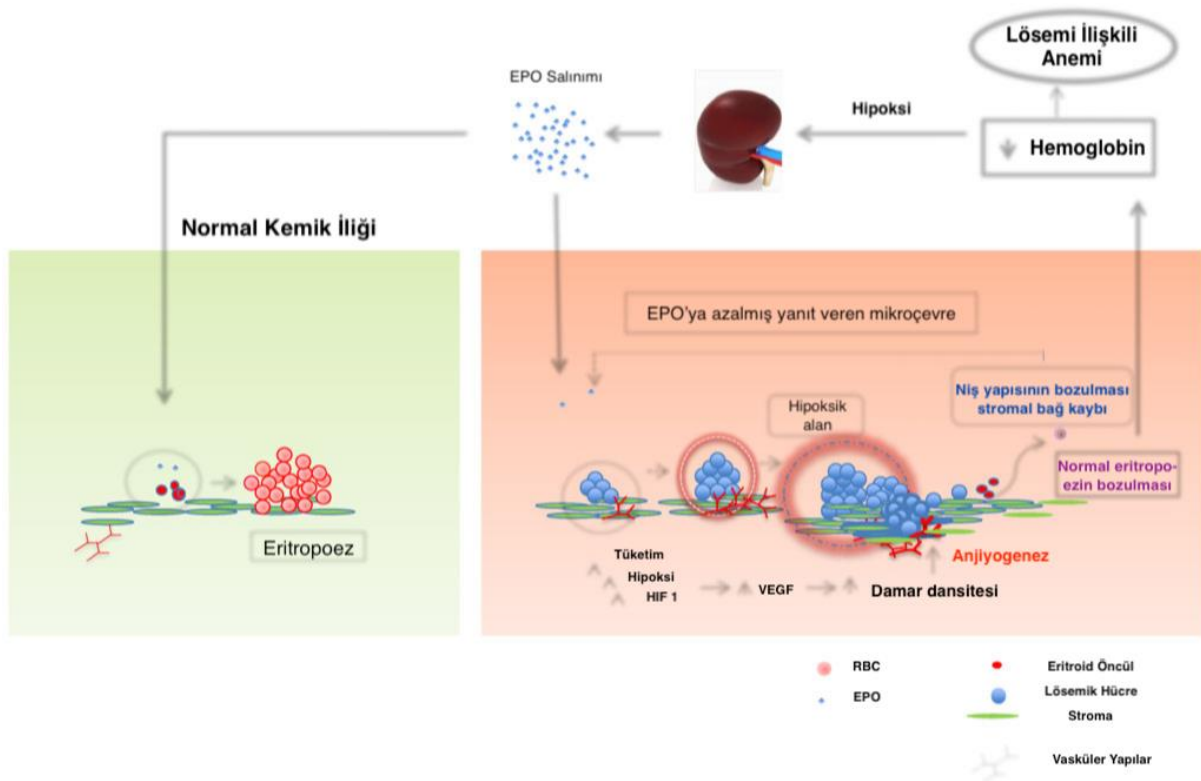
hemoglobin (Hb) düzeyi ile eritropoetin arasında kompleks ilişkiler gelişmektedir. Örneğin lenfoma hastalarında, Hb düzeyleri ile EPO seviyeleri ters ilişki gösterirken diğer solid tümörlerde bu durum gözlenmemektedir[99]. ALL gibi hematolojik non-solid malignitelere EPO ile Hb arasında beklenen ters ilişki devam etmektedir[100]. Bu durum göstermektedir ki; lösemi hastalarında EPO sentez ve regülasyonu intakt olarak devam etmekte fakat kemik iliğinin EPO yanıtında azalma olmaktadır (**Şekil 2.2**).

#### **2.14.2. Hipoksi ve lösemik mikroçevre**

Kemik iliğinin lösemik hücrelerce infiltre edilmesi ve popülasyonun aşırı artışı, oksijen tüketiminde artışa ve rölatif olarak hipoksik mikroçevreye neden olmaktadır. Bu durum HIF1 (hypoxia-inducible factor 1) transkripsiyon faktörünün açığa çıkmasına ve EPO gen ekspresyonunun artmasına neden olur. HIF-1 $\alpha$  ve HIF-2 $\alpha$ 'nın kombine aktivitesi ise eritropoezin, anjiyogenezin ve anaerobik glukoz kullanımının artışına yol açarak hipoksiye adapte olunmasına yardımcı olur[101]. Lösemik blast hücrelerinin HIF1 ekspresyonunun ve hipoksi regülasyon mekanizmalarının değiştiği gösterilmiştir[102]. Blastik hücre kümelerinin VEGF salınımı ile birlikte anjiyogenezi arttırdığı; kendilerinin oksijen ve diğer hayati kaynaklara erişiminin; vasküler yataktan uzak sağlıklı poliklonal hücrelere göre sağkalım avantajı sağlayacak şekilde öne geçtiği anlaşılmıştır.

#### **2.14.3. Lösemik mikroçevrenin eritroid seriye defektif etkisi**

Eritropoez süreci, kemik iliğinde hematopoetik kök hücrelerin stromal hücrelerle ve birbirleriyle kompleks ve çok aşamalı ilişkiler kurması yoluyla gerçekleşmektedir. Stromal hücrelerin sağladığı gerekli büyüme faktörleri ve regülatör sinyaller oldukça önemlidir. Lösemik infiltrasyonun olduğu kemik iliği ortamında, bu hücresel etkileşimlerin bozulduğu gösterilmiştir[103]. Lösemi hastalarının kemik iliklerinde, sağlıklı insanlara göre daha az sayıda primitif eritroid progenitörler ve serinin daha matür hücrelerinde azalma görülmüştür. Lösemik hücre popülasyonunun anatomik sorun yaratacak kadar çok olmadığı durumlarda bile bu etkilerin devam etmesi, hematopoetik hücre – kemik iliği stromal hücresi etkileşimini bozan sitokin ve benzeri faktörlerin mikroçevreyi bu yönde etkilediği şeklinde yorumlanmaktadır. Günümüz bilgileriyle hangi lösemik hücrelerin kemik iliği nişlerini bahsi geçen yollarla domine ettiği, hangi mediyatörlerle bu etkileri gerçekleştirdiği bilinmemekte ve ileri – deneysel araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



**Şekil 2.2 - Lösemi İlişkili Anemide Mikroçevrenin Bozulması**

#### 2.14.4. Tedavilerin anemi ilişkili etkileri

Kanser hastalarında aneminin sık görülmesinin yanında, tedavi uygulamalarının da anemiye kötüleştiği bilinmektedir[104]. Kemoterapötik ajanlar ve kemik iliği sahalarını içeren radyoterapi uygulamaları hematopoetik hücrelerin ölümüne ve sitopenilere yol açarlar. Sistemik kemoterapiler, kanser tedavisi ile ilişkili anemilerde en önde gelen sebeptir[105]. Kemoterapötik ajanlar çeşitli mekanizmalarla myelosupresyona yol açarlar. Alkilleyici ajanlar gibi hücre döngüsüne spesifik olmayan ilaçlar, doz bağımlı olarak myeloid kök hücreleri öldürür ve uzamış myelosupresif epizotlara yol açarlar. Ayrıca topoizomeraz II inhibitörleri ve alkilleyici ajanlar, kemik iliğinde morfolojik değişikliklere yol açarak myelodisplastik sendrom ve lösemi gelişimine neden olabilirler[106]. Aktif proliferen hücrelere karşı daha yüksek etkinlik gösteren sitarabin, metotreksat, antrasiklinler, etoposid ve hidroksiüre gibi kemoterapötik ajanlar da progenitör hücre yıkımına ve myelosupresif epizotlara yol açabilir. Kullanılan dozun ve kullanım frekansının artması da sitopenilerin derinliğini ve süresini arttırabilir.

Direkt sitotoksik etkilerin dışında, bazı kemoterapötikler özellikle EPO olmak üzere hematopoetik büyüme faktörlerini suprese edebilir[107]. Matür kemik iliği hücreleri üzerinde oksidan hasara yol açabilir[108]. Daha nadir olmakla birlikte kanser veya kemoterapi ilişkili mikroanjiyopatik hemolitik anemi tetiklenebilir[109].

Takip eden bölümlerde, bu çalışmanın gerekçesini ve hipotezini temel alan klinik araştırmanın özellikleri açıklanmaktadır.

### **3. BİREYLER VE YÖNTEM**

#### **3.1. Bireyler**

1 Ocak 2002 ilâ 14 Mayıs 2018 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastaneleri'ne başvurarak Hematoloji Bilim Dalı tarafından "Akut Myeloid Lösemi" tanısı ile izlenen hastalar, hastane otomasyon sisteminin elektronik kayıt sistemi üzerinden belirlenmiş ve çalışmaya uygunlukları açısından değerlendirilmiştir.

Dahil edilme kriterleri olarak 18 yaşının üzerinde (erişkin) olmak ve AML tanısı almış olmak seçilmiştir.

Çalışmanın dizaynı gereği değerlendirilmesi gereken bulguların (kan sayımı takipleri, tedavi başlangıcı öncesinde ve indüksiyon kemoterapisi sonrasında kemik iliği bulguları, AML alt tipi, tedavi sonrası kan sayımı takibi) ve tedavi için kullanılan ilaç rejimlerinin tıbbî kayıtlardan belirlenememesi, planlanan tedaviyi herhangi bir problem nedeniyle tamamlayamayan, indüksiyon kemoterapisi sonrası 1. ay içinde eritrosit transfüzyonu öyküsü dışlama kriterleri olarak belirlenerek bu hastalar çalışmadan çıkarılmıştır.

Dahil edilme ve dışlama kriterlerine göre seçilen 276 hastanın verileri bu çalışmada değerlendirilmiştir.

#### **3.2. Çalışma Protokolü**

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

Bu araştırma; gözlemsel, retrospektif bir kohort çalışmasıdır.

Hastaların tanı aldıkları andaki semptomları, fizik muayene özellikleri, tam kan sayımları, biyokimya değerleri, kemik iliğindeki bulgular ve perifer kandaki blast yüzdeleri,

tanı anındaki sitogenetik analiz sonuçları, akut myeloid lösemi tedavisi için kullandıkları ilaçlar, tedavi sonrası kemik iliği aspirasyon ve biyopsi sonuçları, kan transfüzyon öyküleri, hastaların en son kontrol tarihi ve son muayene sırasındaki tedavi yanıt durumu hastane elektronik kayıt sisteminden ve hasta dosyalarından geriye dönük olarak toplanmıştır.

### 3.2.2. Verilerin Değerlendirilmesi

Toplanan veriler sonucunda hastaların tanımlayıcı özelliklerinin yanı sıra; tanı anındaki kemik iliği ve periferik kan blast oranları, tedavi öncesi hemoglobin seviyeleri, kan ürünü transfüzyonu alıp almadıkları, kullanılan tedavi rejimi (tam doz indüksiyon kemoterapisi, azaltılmış doz kemoterapi veya destek tedavisi), indüksiyon kemoterapisi alan hastalarda tedavi sonrasında beklenen myelosupresif epizodun geçmesini takiben hemoglobin seviyeleri, hastaların tam remisyona (CR: complete remission) girip girmedikleri kaydedilmiştir.

Tam remisyon (CR) hedeflenen hastalara uygulanan “intensif” indüksiyon kemoterapisi rejimleri idarubisin + sitarabin, mitoksantron + sitarabin, daunorubisin + sitarabin, etoposid + mitoksantron + yüksek doz sitarabin, yüksek doz sitarabin + mitoksantron, idarubisin + all-trans retinoik asit, yüksek doz sitarabin içeren tüm rejimler olarak tanımlanmıştır.

CR hedeflenmeyen hastalarda “non-intensif” rejimler ise hikroksikarbamid, azasitidin ve subkütan uygulanan sitozin-arabinozid olarak tanımlanmıştır.

Tam remisyon (Complete remission, CR) değerlendirmesi için hastaların planlanan tedavi rejimi sonrası kemik iliğindeki blast yüzdeleri, kemik iliğinin morfolojik özellikleri, varsa sitogenetik analiz, akım sitometri sonuçları ve hastaların tam kan sayımındaki bulgular kullanılmıştır. CR değerlendirmesine göre hastalar intensif kemoterapi ile CR sağlanmış, intensif kemoterapi ile CR sağlanamamış, CR hedeflenmemiş non-intensif rejim alanlar ve yalnızca destek tedavisi verilenler olmak üzere dört gruba ayrılmıştır.

### 3.3. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analiz testleri için, “Statistical Packages for the Social Sciences v25” (SPSS, IBM Inc. Chicago, IL) yazılımı kullanılmıştır.



Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov / Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirilmiştir.

Tanımlayıcı istatistikler; normal dağılan değişkenler için “ortalama (mean)” ve “standart sapma (standard deviation, SD)”, normal dağılıma uymayan değişkenler için “ortanca (median)”, “minimum-maksimum” ve “çeyrekler açıklığı (Interquartile Range, IQR)”, nominal ve ordinal değişkenler için “frekans tabloları” kullanılarak verilmiştir.

Kategorik değişkenlerde 2’den fazla alt grup olması durumunda, sürekli değişkenlerle karşılaştırılması normallik varsayımını karşılıyorsa “One way ANOVA”, karşılamıyorsa “Kruskal-Wallis” testleri ile yapılmıştır.

Sürekli değişkenlerin ilişkisi, normallik koşulları sağlanıyorsa “Pearson”, sağlanmıyorsa “Spearman” korelasyon analizleri ile araştırıldı.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi “ $p < 0.05$ ” olarak kabul edilmiştir.

### 3.4. Araştırmanın Etik Yönü

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

Araştırmanın etik açıdan uygunluğu için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan onay alındı. Araştırmaya ait etik kurul onayı GO 18/428-12 etik kurul numarası ile 27.03.2018 tarihinde verildi. (Bkz. **Ek-1**).

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hasta Karakteristikleri ve Temel Bulgular

1 Ocak 2002 ilâ 14 Mayıs 2018 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastaneleri’ne başvurarak Hematoloji Bilim Dalı tarafından “Akut Myeloid Lösemi” tanısı ile izlenen ve çalışmaya alınan 276 hastanın 113 tanesi (%40.9) kadın, 163 tanesi (%59.1) erkektir (**Tablo 4.1**). Hastaların ortanca yaşı 53 (40 – 67) olarak bulunmuştur.

AML hastalarının alt tiplere göre dağılımları incelendiğinde; APL tanısı alan 37 kişi (%13.4), Sekonder AML tanısı alan 45 kişi (%16.3) ve bu iki gruba uymayan APL-dışı AML tanısı alan 194 kişi (%70.3) görülmüştür (**Tablo 4.1**).

Hastaların AML tipinden bağımsız olarak; yaşları, komorbiditeleri ve performans durumları göz önüne alınarak 229'u (%83) tam remisyona hedefi ile "intensif" indüksiyon kemoterapi rejimi, tam remisyona hedeflenmeyen 28'i (%10.1) "intensif olmayan" rejim ve 19'u (%6.9) destek tedavi ile izlenmiştir (**Tablo 4.1**). Farklı AML tiplerine göre verilen tedavilerin ne şekilde dağıldığı **Tablo 4.2**'de gösterilmiştir. Sekonder lösemi grubundaki hastaların çoğunluğunun intensif rejimler alamadığı, APL grubunun ise çok büyük oranda intensif rejimlerle tedavi edildiği görülmektedir.

İndüksiyon kemoterapi kürü tamamlandıktan sonra yanıt değerlendirmesi için yapılan kemik iliği ve periferik kan bulgularına göre 149 hastada (%54) tam remisyona (CR) sağlanamamış ve 127'sinde (%46) tam remisyona kriterleri sağlanmıştır. Beklendiği üzere tam remisyona giren hastaların büyük çoğunluğu intensif kemoterapi alan hasta grubundadır.

		Sayı (n)	Yüzde (%)
<b>Hasta Cinsiyeti</b>	Erkek	163	59.1%
	Kadın	113	40.9%
<b>AML Tipi</b>	APL	37	13.4%
	APL Dışı	194	70.3%
	Sekonder	45	16.3%
<b>Aldığı Tedavi Tipi</b>	İntensif	229	83.0%
	Non-intensif	28	10.1%
	Destek	19	6.9%
<b>Tam Remisyon Durumu</b>	Var	127	46.0%
	Yok	149	54.0%

**Tablo 4.1** - Hastaların temel karakteristikleri, tedavi ve remisyon durumu

		Verilen Tedavi Tipi			Toplam	
		Non-intensif	İntensif	Destek		
AML tipi	APL	Sayı	0	33	4	37
		Yüzde %	0.0%	89.2%	10.8%	100.0%
	APL dışı	Sayı	12	175	7	194
		Yüzde %	6.2%	90.2%	3.6%	100.0%
	Sekonder	Sayı	16	21	8	45
		Yüzde %	35.6%	46.7%	17.8%	100.0%
Toplam		Sayı	28	229	19	276
		Yüzde %	10.1%	83.0%	6.9%	100.0%

**Tablo 4.2** - AML tiplerine göre hastaların aldığı tedavi tiplerinin dağılımı

#### 4.2. Farklı Hasta Gruplarında Hb İlişkili Değişkenlerin Analizleri

Hastaların AML alt tiplerine, cinsiyetlere ve aldıkları tedavi tiplerine göre remisyona girme durumları **Tablo 4.6'** da verilmiştir.

Tanı anındaki hemoglobın değerleri ortalama 8.5 gr/dL (6.4 – 14.4,  $\pm$  1.7) ölçülmüştür. Hastaların AML tiplerine göre bakıldığında, tanı anındaki hemoglobın değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamakla birlikte sekonder AML alt grubunda tanı anında Hb değerinin daha düşük olduğu görülmektedir ( $p = 0.082$ ) (**Tablo 4.3**).

			<b>Bulgu</b>
<b>Hasta Yaşı</b>	AML tipi	APL	42 (IQR 36-51)
		APL dışı	52 (IQR 38-65)
		Sekonder	71 (IQR 67-76)
<b>Tanı Anında Hemoglobin</b>	AML tipi	APL	8.7 (SD 2.0)
		APL dışı	8.5 (SD 1.7)
		Sekonder	8.0 (SD 1.0)
<b>Hemoglobin Değişimi</b>	AML tipi	APL	1.61 (SD 2.6)
		APL dışı	1.6 (SD 2.0)
		Sekonder	0.57 (SD 1.98)
<b>Kemoterapi Sonrası 1. Ay Maksimum Hb</b>	AML tipi	APL	10.4 (SD 1.6)
		APL dışı	10.3 (SD 1.5)
		Sekonder	8.4 (SD 1.6)

**Tablo 4.3** - AML tiplerine göre yaş ve Hb değişkenlerinin dağılımı

İndüksiyon kemoterapisi alan hastaların tedavi kürleri tamamlandıktan sonra 1. ay içindeki, destek tedavisi alan hastaların tanı sonrası 1. ay içindeki maksimum hemoglobin değerleri ortalama 10.1 gr/dL (6,3 – 14,2 ,  $\pm$  1,57) ölçülmüştür (**Tablo 4.4**). Hemoglobin değerlerindeki değişim ise ortalama 1,43 gr/dL ( $\pm$  2,12) olarak gerçekleşmiştir. En fazla artış görülen grubun intensif kemoterapi alan hastalar, en az değişim görülen grubun ise destek tedavi alan hastalar olduğu görülmektedir (**Grafik 4.1**).

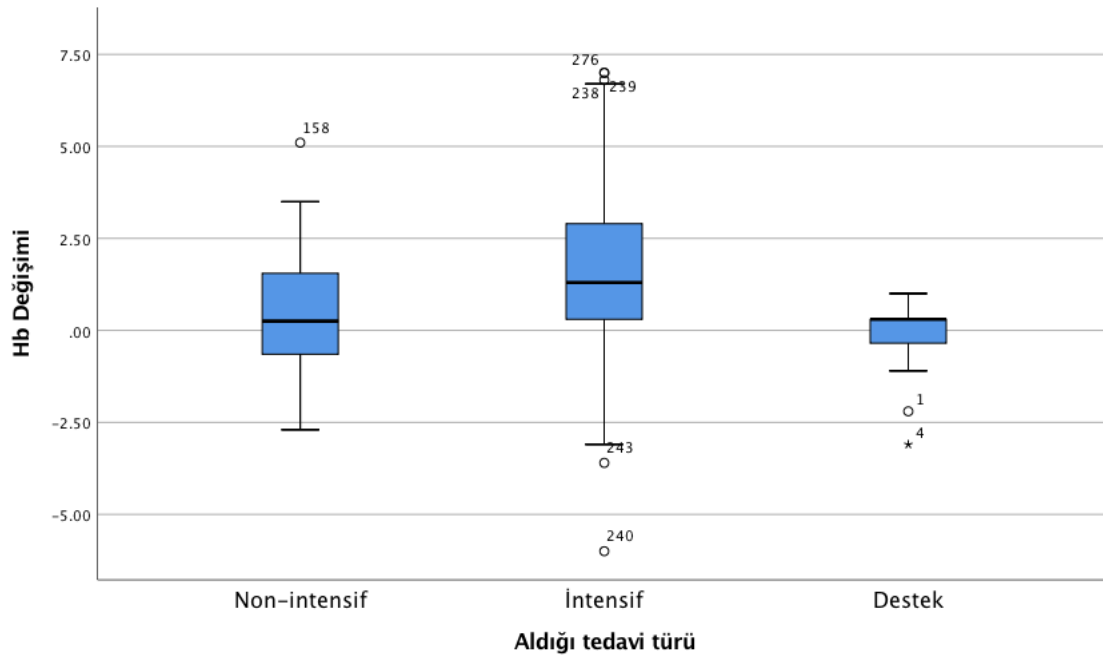
			<b>Ortalama</b>	<b>SD</b>
<b>Tanı anında hemoglobin</b>	Aldığı tedavi türü	Non-intensif	8.2	1.4
		İntensif	8.5	1.8
		Destek	8.2	.7
<b>Hemoglobin değişimi</b>	Aldığı tedavi türü	Non-intensif	.51	1.77
		İntensif	1.68	2.14
		Destek	-.18	1.01
<b>Kemoterapi sonrası 1. ay maks. Hb</b>	Aldığı tedavi türü	Non-intensif	9.2	1.9
		İntensif	10.3	1.5
		Destek	8.3	1.1

**Tablo 4.4** – Verilen tedavi tiplerine göre Hb değişkenlerinin dağılımı

Hastaların tanı anında ölçülen hemoglobin değerleri ile, indüksiyon kemoterapisini takip eden 1. aydaki maksimum hemoglobin değerinin tanıdaki değerle arasındaki fark (Hb değişimi) negatif korelasyon göstermektedir ( $r = -0.55$ ,  $p < 0.001$ ). Bu fark, tam remisyona sağlanan hastalarda, diğer gruplara göre anlamlı derecede daha yüksektir ( $p = 0.001$ ). Tam remisyona hedefi ile intensif kemoterapi rejimleri alan fakat tam remisyona sağlanamayan hasta grubunda ise ortalama tedavi sonrası maksimum hemoglobin seviyesi, diğer tedavi rejimleri alanlara göre daha yüksek bulursa da bu fark istatistiksel anlamlılık düzeyine erişmemiştir ( $p = 0.062$ ). Tam remisyona hedeflenmeyen ve non-intensif rejimlerle tedavi edilen hastaların destek tedavisi alan hastalara göre tedavi sonrası Hb değerleri anlamlı olarak daha yüksektir ( $p = 0.006$ ).

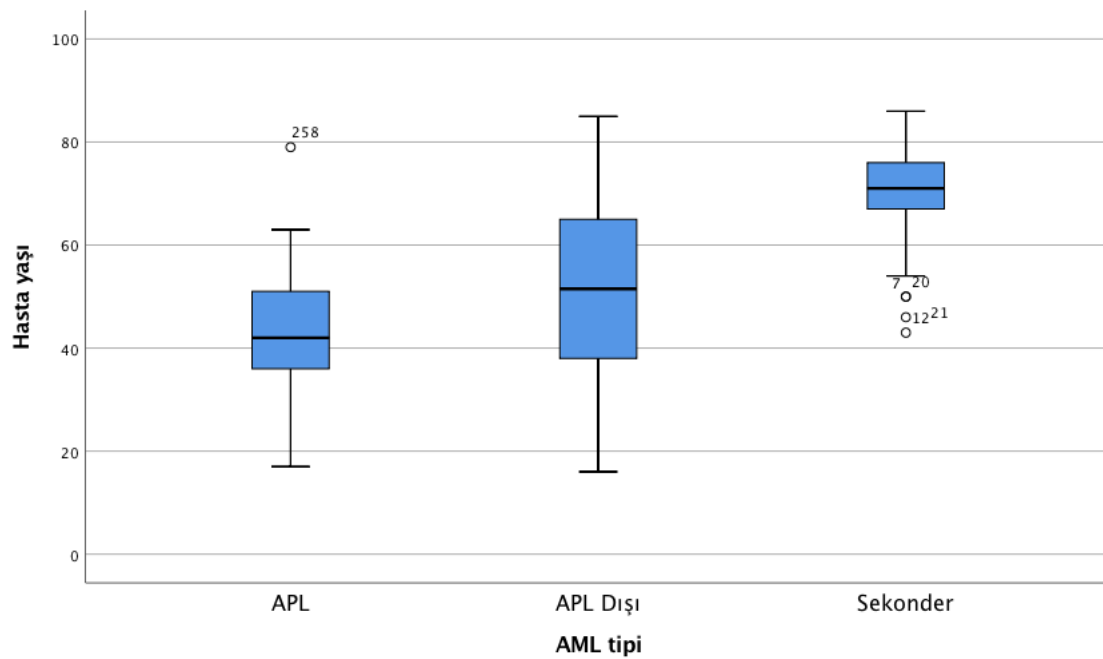
Tam remisyona (CR) durumuna göre bakıldığında cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmamaktadır ( $p = 0.805$ ).

CR durumları, verilen tedavi tiplerine göre belirgin farklılık göstermektedir ( $p < 0.001$ ). AML tipleri de CR durumu açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p = 0.001$ ). Hastaların tanı yaşları, indüksiyon kemoterapisi sonrası tam remisyona girme açısından belirgin olarak anlamlıdır ( $p = 0.001$ ) (**Tablo 4.5**). CR sağlanan hastaların, sağlanamayanlara göre 9 yaş daha genç olduğu görülmüştür. Tam remisyona girme durumları açısından, hastaların tanı anındaki hemoglobin değerleri incelendiğinde; tam remisyona sağlanan hastaların Hb ortalamaları (8.8 gr/dL), tam remisyona sağlanamayan hastalardan (8.2 gr/dL) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p = 0.048$ ) (**Tablo 4.5**). Tam remisyona girme durumuna etki eden değişkenler lojistik regresyon yardımıyla çok yönlü incelenmiştir. Tanı anındaki Hb değerinin artması remisyona olasılığını artırmaktadır [ $p = 0.047$ , OR = 1.13 (%95 GA 1.07 – 1.24)].



**Grafik 4.1** - Hastaların aldıkları tedavi türlerine göre Hb değişimleri

Hastaların AML tiplerine göre değerlendirildiğinde, yaş dağılımları anlamlı derecede farklıdır ( $p < 0.001$ ) (**Grafik 4.2**). APL grubundaki hastaların yaşlarının daha düşük, sekonder AML grubundaki hastaların ise diğer gruplara göre daha yaşlı olduğu görülmüştür.



**Grafik 4.2** - AML tiplerine göre hastaların yaş dağılımları

			<b>Bulgu</b>
<b>Hasta yaşı</b>	Tam remisyon durumu	Yok	58 (IQR 43-70)
		Var	49 (IQR 38-62)
<b>Tanı anında hemoglobin</b>	Tam remisyon durumu	Yok	8.2 gr/dL (SD 1.4)
		Var	8.8 gr/dL (SD 1.9)
<b>Hb değişimi</b>	Tam remisyon durumu	Yok	0.89 gr/dL (SD 2.01)
		Var	2.07 (SD 2.08)
<b>Kemoterapi sonrası 1. ay maksimum Hb</b>	Tam remisyon durumu	Yok	9.5 gr/dL (SD 1.6)
		Var	10.8 gr/dL (SD 1.4)

**Tablo 4.5** - Hasta yaşı ve hemoglobin değişkenlerinin tam remisyon durumuna göre dağılımı

Tam remisyona girme bakımından hastaların AML tiplerinin alt grup analizleri yapıldığında; APL için remisyon durumu anlamlı derecede yüksek ( $p = 0.037$ , OR = 2.13 [1.04 – 4.34]), APL-dışı için anlamlılık göstermemekte ( $p = 0.32$ , OR = 1.3 [0.77 – 2.1]) ve sekonder lösemi için anlamlı derecede düşük ( $p = 0.02$ , OR = 0.32 [0.15 – 0.66]) bulunmuştur (**Tablo 4.6**).

			Sayı	Yüzde %	
<b>AML tipi</b>	APL	Tam Remisyon Durumu	yok	14	5.1%
			var	23	8.3%
	APL dışı	Tam Remisyon Durumu	yok	101	36.6%
			var	93	33.7%
	Sekonder	Tam Remisyon Durumu	yok	34	12.3%
			var	11	4.0%
<b>Hasta cinsiyeti</b>	Erkek	Tam Remisyon Durumu	yok	89	32.2%
			var	74	26.8%
	Kadın	Tam Remisyon Durumu	yok	60	21.7%
			var	53	19.2%
<b>Aldığı tedavi tipi</b>	Non-intensif	Tam Remisyon Durumu	yok	27	9.8%
			var	1	0.4%
	İntensif	Tam Remisyon Durumu	yok	104	37.7%
			var	125	45.3%
	Destek	Tam Remisyon Durumu	yok	18	6.5%
			var	0	0.0%

**Tablo 4.6 -** AML tipi, cinsiyet ve tedavi tipine göre remisyon durumları

AML tiplerine göre hastaların tanı anında hemogloblin değerleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşamayan fakat önemli derecede fark bulunmuştur ( $p = 0.063$ ). AML tiplerine göre alt grup analizi yapıldığında ise; APL ve APL dışı lösemiler arasında belirgin fark bulunamamış ( $p = 0.091$ ), APL dışı grupta sekonder lösemi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte Hb değerleri daha yüksek görülmüştür ( $p = 0.077$ ). Benzer şekilde APL için de sekonder lösemi grubuna karşı ortalama Hb değeri daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulunamamıştır ( $p = 0.157$ ) (**Tablo 4.3**).

Remisyon durumları, AML tiplerine göre karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmaktadır ( $p = 0.002$ ). AML tipi, alt grup analizi yapılarak incelendiğinde APL ile APL dışı lösemi alt grupları arasında anlamlı fark bulunmamaktadır ( $p = 0.113$ ). Sekonder lösemi alt grubuna karşı ise hem APL ( $p = 0.01$ ) hem de APL dışı lösemiler ( $p = 0.004$ ) için tam remisyon durumu anlamlı derecede daha yüksek oranda saptanmıştır (**Tablo 4.6**).



## 5. TARTIŞMA

Neoplastik hastalıklarda, anemi oldukça sık karşılaşılan ve hastanın klinik durumunu etkileyen bir bulgudur[110, 111]. Bu hastalarda aneminin gelişiminde rol oynayan çok sayıda mekanizma mevcuttur[112] ve AML hastalarında tedavi öncesi anemiye neden olan iki büyük mekanizmadan söz edilebilir. Bunlardan ilki ve en önemlisi kemik iliğinin lösemik blastlarla infiltre edilmesi sonucu normal hematopoezin sekteye uğramasıdır. İkinci en önemli faktör ise büyüme faktörleri ve diğer hematopoetik faktörlerin suprese edilmesidir. Kemoterapi rejimlerinin verilmesini takiben, sitopenilerin derinleştiği kısa bir periyodu takiben malign hücrelerin ortadan kaldırılmasıyla hematopoezin tekrar hücrel elemanları periferik kana kazandırması beklenmektedir. Bu çalışmada, farklı AML alt gruplarında ve farklı tedavi tiplerinde lösemi ilişkili aneminin nasıl ve ne kadar etkilendiğinin araştırılması hedeflenmiştir. Çalışmanın sonuçları, AML hastaların çok önemli bir çoğunluğunun tanı anında derin anemisi olduğunu göstermiştir. Anemiye rağmen verilen kemoterapiler, sitopenilerin derinleştiği kısa bir epizodu takiben hemoglobin değerlerinde yükselmelerle neticelenmiştir. Bu yükselmelerin en önemli belirleyicisi hastaların tam remisyona girme durumları ve uygulanan tedavi rejimleridir.

Hastaların yaş dağılımları incelendiğinde ortanca yaşın 53 (40 – 67) olduğu görülmüştür. Epidemiyolojik çalışmalarda ortalama yaşın 7. dekat dolaylarında olduğu[6] düşünüldüğünde hastanemize başvuran hastaların tanı yaşlarının daha düşük olduğu sonucu çıkarılabilir. Bu durumun oluşmasında; hastanemizin 3. basamak bir referans merkez oluşu, genç ve komorbiditesi az, sağkalım beklentisi yüksek hastaların ikamet ettikleri adresten uzakta olan merkezimize başvurabilmesinin daha kolay olmasının etkili olduğu düşünülebilir. Özellikle APL için tanı yaşının daha düşük bulunması literatürdeki çalışmalarla uyumludur [53].

Cinsiyet dağılımlarına göre yapılan değerlendirmelerde; tanı yaşları, AML alt tipleri ve tam remisyon durumlarına göre cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu bulgu literatürdeki geniş çaplı epidemiyolojik araştırmalar ile uyumludur [6].

AML sınıflandırmasına göre hastaların dağılımları; tedavi seçenekleri ve prognostik özellikleri ile ayrı yerler tutan APL ve sekonder lösemiler şeklinde ayrılmış, bu iki gruba uymayan hastalar ise APL dışı lösemiler olarak sınıflandırılmıştır. Sekonder lösemiler herhangi bir morfolojik/sitogenetik grupta olabilmektedirler. Bu bilgiler ışığında çalışma dizaynı gereği yapılan AML alt grupları literatürdeki epidemiyolojik verilerle karşılaştırma yapmayı mümkün kılmamaktadır. İçerdiği çok sayıda morfolojik ve sitogenetik alt tipler

gereği APL dışı lösemilerde, diğer gruplara nazaran belirgin ölçüde fazla sayıda hasta bulunmaktadır. Çalışma kısıtlılıklarından biri olarak bu durum farklı AML alt tiplerinin özelliklerini karşılaştırmayı zorlaştırmakta ve istatistiksel olarak anlamlı olabilecek değerlendirmelerin ortaya konamamasına neden olabilmektedir.

İndüksiyon kemoterapisi için, tam remisyon hedeflenen hastalarda intensif rejimlerin uygulanması esastır. Hasta tolere edebileceği ve kontrendikasyon bulunmadığı sürece intensif tedavinin öncelendiği çalışma sonuçlarında görülebilmektedir. Çoğunluğu sekonder lösemi alt grubunda ve ileri yaş hastalardan oluşmak üzere, diğer gruplara göre az sayıda hastada destek tedaviler kullanılmış olup geçmiş çalışmalar ışığında[80] beklendiği üzere hastaların tam remisyona giremedikleri ve Hb seyirlerinin tedaviden etkilenmediği görülmüştür.

Çalışmamızda, ELN Uluslararası Çalışma Grubunun tanımladığı tam remisyon kriterleri esas alınarak remisyon değerlendirmesi yapılmıştır. Wahlin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre[90], genç yaş grubundaki hastaların %70'i, orta yaş grubundaki hastaların %60'ı ve yaşlı hastaların yaklaşık %40'ı başlangıç tedavisinden sonra remisyona girmektedir. Çalışmamızda hastalar genç, orta, ileri yaş şeklinde ayrılmamakla birlikte; CR hedefi ile tedavi edilen 229 hastanın 125'inde (%54) tam remisyonun sağlanması geçmiş çalışmalara yakınlık göstermektedir. Tam remisyon hedeflenmeyen, non-intensif kemoterapi rejimleri ile tedavi edilen 28 hastanın yalnızca birinde CR kriterleri beklenmedik şekilde sağlanırken destek tedavi alan hastaların hiçbirinde CR elde edilememiştir. Dolayısıyla hastaların tam doz ve sürede tedavi alamadıkları sürece tam remisyona girmeleri beklenmemektedir. Zira 'spontan remisyon', AML gibi agresif bir hastalık için gündemde olan bir kavram değildir.

Literatürde AML hastalarının tanı anında hemen hemen tamamının anemik olduğu ortaya konmakla birlikte, Hb değerlerini geniş çaplı ele alan bir araştırma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda hastaların tanı anındaki ortalama Hb değeri 8.5 gr/dL (6 – 14.4,  $\pm$  1.7) olarak bulunmuş olup bu açıdan öne çıkan çalışmalardandır. Bizim çalışmamızda da hastaların tamamına yakının anemik olduğu ortaya konmuş ve anemilerin çok büyük oranının DSÖ anemi sınıflandırmasına göre[113] ciddi anemi olarak sınıflandırıldığı görülmüştür. Dolayısıyla hastaların yaşam kalitesinin, performans durumlarının ve tedavi toleranslarının önemli bir belirleyicisi haline gelen anemilerinin tedavi yaklaşımında öncelenmesi gereken bulgulardan olduğu ortaya konmaktadır. AML alt tip analizlerine bakıldığında ise sekonder lösemi grubunun tanı anında diğer gruplara göre anemisinin biraz daha derin olduğu görülmektedir. Bu durum sekonder AML hastalarının kemik iliği mikroçevrelerinin daha bozuk olması, fibrozis gibi kronik süreçlerin daha belirgin olması üzerinden speküle edilebilir. Hastaların ilk indüksiyon kemoterapileri sonrası tanı anına göre 1. aydaki

maksimum hemoglobin değişimi de çalışmamızda incelenmiş olup literatürde bu açıdan ilk olma özelliği taşımaktadır. Hastaların ortanca Hb değişimleri 1.43 gr/dL olarak bulunmuş olup destek tedavi alan hastalar çıkarıldığında bu değer daha da artmaktadır. Kemoterapi alan hastalarda tam remisyon sağlansın ya da sağlanamasın, hastaların ortalama 2 gr/dL kadar hemoglobin konsantrasyonlarının arttığı söylenebilir. Transfüzyon yapılmaksızın sağlanan bu artış, hastaların performans ve ‘iyi hissetme’ durumlarını, erken taburcu olmalarını ve böylece hastane ilişkili komplikasyonlar (enfeksiyon başta olmak üzere) yaşama ihtimallerini azaltmaktadır. En yüksek Hb değişimi, beklendiği üzere tam remisyon sağlanan hastalarda görölmektedir. Lösemik hücre klerensi ne kadar iyi olursa, sitopenilerin o denli çabuk ve yüksek oranda normale döneceği bilinmektedir.

Bu çalışmanın verileri dört farklı perspektifle yorumlanabilir. Birincisi, hemoglobin değerlerindeki yükselmenin en çok intensif kemoterapi olarak tam remisyona giren hastalarda göröldüğüdür. Bu yükselmeyi sağlayan en önemli etken, iliği infiltre etmiş malign lösemik blastların ortadan kaldırılarak sağlıklı hematopoezi tesis edecek hücrelerin tekrar profilerasyonuna olanak tanınmasıdır. İkinci olarak, intensif kemoterapiye rağmen tam remisyonun sağlanamadığı grup ile non-intensif tedavi seçeneklerinin uygulandığı hastaların tedavi sonrası hemoglobin değişimleri anlamlı farklılık göstermemektedir. Dolayısıyla, tam remisyon sağlanamadığı ve lösemik hücreler yeterince ortadan kaldırılamadığı sürece hastaların eritropoezinin tekrar sağlanması açısından verilen tedavi tiplerinin belirgin farklılık göstermediği sonucuna varılabilir. Üçüncü olarak, non-intensif kemoterapi alan hastalar ile destek tedavisi alan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık gösteren hemoglobin değişim miktarı ve tedavi sonrası maksimum hemoglobin değerleri elde edilmiştir. Bu bulgu, remisyon hedeflenirse dahi non-intensif rejimlerin destek tedavisi ile izleme göre hastaların sağlıklı eritropoezine katkı sağladığı şeklinde yorumlanabilir. Dördüncü olarak, tedavi öncesi hemoglobin değeri düştükçe, hastaların remisyona girmeme riskleri istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte korelasyon göstermektedir. Bu durum, anemisi daha derin olan hastalardaki blastik popölasyonun tek bir indüksiyon rejimi ile ortadan kaldırılamayacak kadar yoğun olmasıyla veya indüksiyon rejimine direnç gösteren blastik popölasyonun tedavi öncesinde de sağlıklı hematopoezi ve kemik iliği mikroçevresini daha agresif etkiliyor olmasıyla açıklanabilir.

Çalışmanın birtakım öne çıkan kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bunlardan ilki ve en önemlisi çalışmanın retrospektif yapıda oluşudur. Tanı ve tedavi öncesi hastaların eritrosit transfüzyonu alıp almadıkları, kan hemoglobin konsantrasyonlarını etkileyecek kanama, hemoliz gibi ek faktörlerin etkileri tamamıyla ayıklanamamış olabilir. İkinci olarak, hastaların

takip süreleri tedavi sonrası 1 ay ile sınırlı olduğundan, çalışılan değişkenlerin prognoza ve sağkalıma etkisine dair yorum yapılamamaktadır. AML alt tiplerinin sayıca dağılımlarının farklı olması, APL ve sekonder lösemi gruplarının sayıca az örnek içermesi de ilgili grupların kendi aralarında yapılan karşılaştırmalarda farkların ortaya konmasını güçleştirmektedir. Daha fazla sayıda ve benzer dağılımlarla yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Anemi pek çok malignite için önemli olmakla beraber, AML hastalarında sağlık merkezine başvuruyu gerektiren belirtilerin çoğunun altında yatan sebep olması ve hastanın yaşam kalitesiyle performans durumunu büyük oranda etkilemesi ile daha fazla öne çıkmaktadır.

Artan imkânlar neticesinde, lösemik kemik iliğindeki hücrenel ve diğer değişimler (mikroçevre etkileri, sinyal yolakları, büyüme faktörleri gibi) daha yakından incelenebilir olmuştur. Lösemi ilişkili aneminin ve diğer sitopenilerin farklı mekanizmalarının ve etkileyen faktörlerin ortaya konması, yakın gelecekte hastalıkla ilgili daha iyi sınıflandırmaların yapılabilmesi ve en iyi tedavi seçeneklerinin hasta bazlı seçilebilmesi açısından fayda sağlayacaktır.

Literatürde, yetişkin AML hastalarında farklı AML alt grupları ve farklı tedavi tiplerine göre lösemi ilişkili anemiyi inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. İlgili açıdan bu çalışma tüm kısıtlılıklarına rağmen sunduğu yeni perspektifle önem arz etmektedir.

Sonuç olarak, AML hastalarında indüksiyon kemoterapi rejimleri lösemi ilişkili anemiyi kısa bir aplazi periyodunu takiben olumlu etkilemektedir. Bu etki, kemoterapi sayesinde kemik iliğinden lösemik hücrelerin ortadan kaldırılarak sağlıklı hematopoetik kök hücrelere alan ve uygun mikroçevre tesis edilmesiyle olmaktadır. Bu çalışmada AML hastalarının takip ve tedavisinde aneminin önemi, basit bir kan ürünü transfüzyon endikasyonu perspektifinin ötesinde ele alınmıştır. Yine de çalışmanın bulgularını doğrulamak için prospektif randomize çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Liesveld JL, Lichtman MA. Acute Myelogenous Leukemia. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ, et al., editors. Williams Hematology, 9e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015.
2. Yang JJ, Park TS, Wan TS. Recurrent Cytogenetic Abnormalities in Acute Myeloid Leukemia. *Methods in molecular biology* (Clifton, NJ). 2017;1541:223-45.
3. 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.
4. 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.
5. Ahmedin J, Rebecca S, Elizabeth W, Taylor M, Jiaquan X, Carol S, et al. *Cancer Statistics, 2006*. CA: a cancer journal for clinicians. 2006;56(2):106-30.
6. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER): Myeloid leukemia: 5-Year relative and period survival by race, sex, diagnosis year and age, 1975-2011 NIH2011 [Available from: [https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2011/browse\\_csr.php?sectionSEL=13&pageSEL=sect\\_13\\_table.16.html](https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2011/browse_csr.php?sectionSEL=13&pageSEL=sect_13_table.16.html)].
7. Stanley M, McKenna RW, Ellinger G, Brunning RD. Classification of 358 Cases of Acute Myeloid Leukemia by FAB Criteria: Analysis of Clinical and Morphologic Features. In: Bloomfield CD, editor. *Chronic and Acute Leukemias in Adults*. Boston, MA: Springer US; 1985. p. 147-74.
8. Paietta E. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. *Leukemia*. 1995;9(12):2147-8.
9. Patel JP, Gonen M, Figueroa ME, Fernandez H, Sun Z, Racevskis J, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2012;366(12):1079-89.
10. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol*. 1976;33(4):451-8.
11. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of

myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114(5):937-51.

12. Kheiri SA, MacKerrell T, Bonagura VR, Fuchs A, Billett HH. Flow cytometry with or without cytochemistry for the diagnosis of acute leukemias? *Cytometry*. 1998;34(2):82-6.

13. Grossmann V, Schnittger S, Kohlmann A, Eder C, Roller A, Dicker F, et al. A novel hierarchical prognostic model of AML solely based on molecular mutations. *Blood*. 2012;120(15):2963-72.

14. Burns CP, Armitage JO, Frey AL, Dick FR, Jordan JE, Woolson RF. Analysis of the presenting features of adult acute leukemia: the French-American-British classification. *Cancer*. 1981;47(10):2460-9.

15. Burke PJ, Braine HG, Rathbun HK, Owens AH, Jr. The clinical significance and management of fever in acute myelocytic leukemia. *Johns Hopkins Med J*. 1976;139(1):1-12.

16. Tobelem G, Jacquillat C, Chastang C, Auclerc MF, Lechevallier T, Weil M, et al. Acute monoblastic leukemia: a clinical and biologic study of 74 cases. *Blood*. 1980;55(1):71-6.

17. Sepp N, Radaszkiewicz T, Meijer CJ, Smolle J, Seewann H, Fritsch P, et al. Specific skin manifestations in acute leukemia with monocytic differentiation. A morphologic and immunohistochemical study of 11 cases. *Cancer*. 1993;71(1):124-32.

18. Kaiserling E, Horny HP, Geerts ML, Schmid U. Skin involvement in myelogenous leukemia: morphologic and immunophenotypic heterogeneity of skin infiltrates. *Mod Pathol*. 1994;7(7):771-9.

19. Bourantas K, Malamou-Mitsi VD, Christou L, Filippidou S, Drosos AA. Cutaneous vasculitis as the initial manifestation in acute myelomonocytic leukemia. *Annals of internal medicine*. 1994;121(12):942-4.

20. Cohen PR. Sweet's syndrome--a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:34.

21. Cheson BD, Christiansen RM. Cutis verticis gyrata: unusual chloromatous disease in acute myelogenous leukemia. *Am J Hematol*. 1980;8(4):415-8.

22. Kincaid MC, Green WR. Ocular and orbital involvement in leukemia. *Surv Ophthalmol*. 1983;27(4):211-32.

23. Paparella MM, Berlinger NT, Oda M, el-Fiky F. Otological manifestations of leukemia. *Laryngoscope*. 1973;83(9):1510-26.

24. Hunter TB, Bjelland JC. Gastrointestinal complications of leukemia and its treatment. *AJR Am J Roentgenol.* 1984;142(3):513-8.
25. Ahsan N, Sun CC, Di John D. Acute ileotyphlitis as presenting manifestation of acute myelogenous leukemia. *American journal of clinical pathology.* 1988;89(3):407-9.
26. Maile CW, Moore AV, Ulreich S, Putman CE. Chest radiographic-pathologic correlation in adult leukemia patients. *Invest Radiol.* 1983;18(6):495-9.
27. Roberts WC, Bodey GP, Wertlake PT. The heart in acute leukemia. A study of 420 autopsy cases. *Am J Cardiol.* 1968;21(3):388-412.
28. Quien ET, Wallach B, Sandhaus L, Kidd P, Strair R, Saidi P. Primary extramedullary leukemia of the prostate: case report and review of the literature. *Am J Hematol.* 1996;53(4):267-71.
29. Russo A, Vasquez E, Russo G, Schiliro G. Testicular relapse in acute myelogenous leukaemia after 3 1/2 years of complete remission. *Acta Haematol.* 1981;65(2):131-3.
30. Weinberger A, Schumacher HR, Schimmer BM, Myers AR, Brogadir SP. Arthritis in acute leukemia. Clinical and histopathological observations. *Arch Intern Med.* 1981;141(9):1183-7.
31. Pavlovsky S, Eppinger-Helft M, Sackmann Muriel F. Factors that influence the appearance of central nervous system leukemia. *Blood.* 1973;42(6):935-8.
32. Menasce LP, Banerjee SS, Beckett E, Harris M. Extra-medullary myeloid tumour (granulocytic sarcoma) is often misdiagnosed: a study of 26 cases. *Histopathology.* 1999;34(5):391-8.
33. Tsimberidou AM, Kantarjian HM, Estey E, Cortes JE, Verstovsek S, Faderl S, et al. Outcome in patients with nonleukemic granulocytic sarcoma treated with chemotherapy with or without radiotherapy. *Leukemia.* 2003;17(6):1100-3.
34. Rowe JM. Clinical and laboratory features of the myeloid and lymphocytic leukemias. *The American journal of medical technology.* 1983;49(2):103-9.
35. Woodcock BE, Cooper PC, Brown PR, Pickering C, Winfield DA, Preston FE. The platelet defect in acute myeloid leukaemia. *J Clin Pathol.* 1984;37(12):1339-42.
36. Hofmann WK, Stauch M, Hoffken K. Impaired granulocytic function in patients with acute leukaemia: only partial normalisation after successful remission-inducing treatment. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1998;124(2):113-6.

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



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

48. Huhn D, Twardzik L. Acute myelomonocytic leukemia and the French-American-British classification. *Acta Haematol.* 1983;69(1):36-40.

49. Haferlach T, Winkemann M, Loffler H, Schoch R, Gassmann W, Fonatsch C, et al. The abnormal eosinophils are part of the leukemic cell population in acute myelomonocytic leukemia with abnormal eosinophils (AML M4Eo) and carry the pericentric inversion 16: a combination of May-Grunwald-Giemsa staining and fluorescence in situ hybridization. *Blood.* 1996;87(6):2459-63.

50. Novik Y, Marino P, Makower DF, Wiernik PH. Familial erythroleukemia: a distinct clinical and genetic type of familial leukemias. *Leuk Lymphoma.* 1998;30(3-4):395-401.

51. Davey FR, Abraham N, Jr., Brunetto VL, MacCallum JM, Nelson DA, Ball ED, et al. Morphologic characteristics of erythroleukemia (acute myeloid leukemia; FAB-M6): a CALGB study. *Am J Hematol.* 1995;49(1):29-38.

52. Avvisati G, Lo Coco F, Mandelli F. Acute promyelocytic leukemia: clinical and morphologic features and prognostic factors. *Seminars in hematology.* 2001;38(1):4-12.

53. Vickers M, Jackson G, Taylor P. The incidence of acute promyelocytic leukemia appears constant over most of a human lifespan, implying only one rate limiting mutation. *Leukemia.* 2000;14(4):722-6.

54. McKenna RW, Parkin J, Bloomfield CD, Sundberg RD, Brunning RD. Acute promyelocytic leukaemia: a study of 39 cases with identification of a hyperbasophilic microgranular variant. *Br J Haematol.* 1982;50(2):201-14.

55. Melnick A, Licht JD. Deconstructing a disease: RARalpha, its fusion partners, and their roles in the pathogenesis of acute promyelocytic leukemia. *Blood.* 1999;93(10):3167-215.

56. Fenaux P, Vanhaesbroucke C, Estienne MH, Preud'homme C, Pagniez D, Facon T, et al. Acute monocytic leukaemia in adults: treatment and prognosis in 99 cases. *Br J Haematol.* 1990;75(1):41-8.

57. Fung H, Shepherd JD, Naiman SC, Barnett MJ, Reece DE, Horsman DE, et al. Acute monocytic leukemia: a single institution experience. *Leuk Lymphoma.* 1995;19(3-4):259-65.

58. Zipursky A, Brown E, Christensen H, Sutherland R, Doyle J. Leukemia and/or myeloproliferative syndrome in neonates with Down syndrome. *Seminars in perinatology*. 1997;21(1):97-101.
59. Ladanyi M, Samaniego F, Reuter VE, Motzer RJ, Jhanwar SC, Bosl GJ, et al. Cytogenetic and immunohistochemical evidence for the germ cell origin of a subset of acute leukemias associated with mediastinal germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst*. 1990;82(3):221-7.
60. Huang MJ, Li CY, Nichols WL, Young JH, Katzmann JA. Acute leukemia with megakaryocytic differentiation: a study of 12 cases identified immunocytochemically. *Blood*. 1984;64(2):427-39.
61. Dastugue N, Lafage-Pochitaloff M, Pages MP, Radford I, Bastard C, Talmant P, et al. Cytogenetic profile of childhood and adult megakaryoblastic leukemia (M7): a study of the Groupe Francais de Cytogenetique Hematologique (GFCH). *Blood*. 2002;100(2):618-26.
62. Pagano L, Pulsoni A, Vignetti M, Mele L, Fianchi L, Petti MC, et al. Acute megakaryoblastic leukemia: experience of GIMEMA trials. *Leukemia*. 2002;16(9):1622-6.
63. Lichtman MA, Segel GB. Uncommon phenotypes of acute myelogenous leukemia: basophilic, mast cell, eosinophilic, and myeloid dendritic cell subtypes: a review. *Blood Cells Mol Dis*. 2005;35(3):370-83.
64. Gabbas AG, Li CY. Acute nonlymphocytic leukemia with eosinophilic differentiation. *Am J Hematol*. 1986;21(1):29-38.
65. Wedding U, Rohrig B, Klippstein A, Fricke HJ, Sayer HG, Hoffken K. Impairment in functional status and survival in patients with acute myeloid leukaemia. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2006;132(10):665-71.
66. Lichtman MA. The stem cell in the pathogenesis and treatment of myelogenous leukemia: a perspective. *Leukemia*. 2001;15(10):1489-94.
67. Hiddemann W, Spiekermann K, Buske C, Feuring-Buske M, Braess J, Haferlach T, et al. Towards a pathogenesis-oriented therapy of acute myeloid leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;56(2):235-45.
68. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(5):454-64.

69. Hargrave RM, Davey MW, Davey RA, Kidman AD. Development of drug resistance is reduced with idarubicin relative to other anthracyclines. *Anticancer Drugs*. 1995;6(3):432-7.
70. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, Litzow MR, Luger SM, Paietta EM, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2009;361(13):1249-59.
71. Lowenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, Schouten HC, Graux C, Ferrant A, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2009;361(13):1235-48.
72. Gardin C, Chevret S, Pautas C, Turlure P, Raffoux E, Thomas X, et al. Superior long-term outcome with idarubicin compared with high-dose daunorubicin in patients with acute myeloid leukemia age 50 years and older. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(3):321-7.
73. Lowenberg B, Pabst T, Vellenga E, van Putten W, Schouten HC, Graux C, et al. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1027-36.
74. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Hunter AE, Kjeldsen L, Yin J, et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(27):3360-8.
75. Ganser A, Heil G. Use of hematopoietic growth factors in the treatment of acute myelogenous leukemia. *Current opinion in hematology*. 1997;4(3):191-5.
76. Schlenk RF, Benner A, Hartmann F, del Valle F, Weber C, Pralle H, et al. Risk-adapted postremission therapy in acute myeloid leukemia: results of the German multicenter AML HD93 treatment trial. *Leukemia*. 2003;17(8):1521-8.
77. Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, de Witte T, Labar B, Resegotti L, et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups*. *N Engl J Med*. 1995;332(4):217-23.
78. Stone RM. Acute myeloid leukemia in first remission: to choose transplantation or not? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(10):1262-6.
79. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, Honda S, Sierra J, Djulbegovic BJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete

remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *Jama*. 2009;301(22):2349-61.

80. Latagliata R, Petti MC, Fenu S, Mancini M, Spiriti MA, Breccia M, et al. Therapy-related myelodysplastic syndrome-acute myelogenous leukemia in patients treated for acute promyelocytic leukemia: an emerging problem. *Blood*. 2002;99(3):822-4.

81. Ng A, Taylor GM, Eden OB. Treatment-related leukaemia--a clinical and scientific challenge. *Cancer Treat Rev*. 2000;26(5):377-91.

82. Reed E, Evans MK. Acute leukemia following cisplatin-based chemotherapy in a patient with ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1990;82(5):431-2.

83. Kolte B, Baer AN, Sait SN, O'Loughlin KL, Stewart CC, Barcos M, et al. Acute myeloid leukemia in the setting of low dose weekly methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Leuk Lymphoma*. 2001;42(3):371-8.

84. Bakland G, Nossent H. Acute myelogenous leukaemia following etanercept therapy. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2003;42(7):900-1.

85. Noronha V, Berliner N, Ballen KK, Lacy J, Kracher J, Baehring J, et al. Treatment-related myelodysplasia/AML in a patient with a history of breast cancer and an oligodendroglioma treated with temozolomide: case study and review of the literature. *Neuro Oncol*. 2006;8(3):280-3.

86. Aktan M, Tanakol R, Nalcaci M, Dincol G. Leukemia in a patient treated with growth hormone. *Endocr J*. 2000;47(4):471-3.

87. Lancet JE, Cortes JE, Hogge DE, Tallman MS, Kovacsovics TJ, Damon LE, et al. Phase 2 trial of CPX-351, a fixed 5:1 molar ratio of cytarabine/daunorubicin, vs cytarabine/daunorubicin in older adults with untreated AML. *Blood*. 2014;123(21):3239-46.

88. Rowe JM. Therapy of secondary leukemia. *Leukemia*. 2002;16(4):748-50.

89. Chen Y, Cortes J, Estrov Z, Faderl S, Qiao W, Abruzzo L, et al. Persistence of cytogenetic abnormalities at complete remission after induction in patients with acute myeloid leukemia: prognostic significance and the potential role of allogeneic stem-cell transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(18):2507-13.

90. Wahlin A, Markevarn B, Golovleva I, Nilsson M. Improved outcome in adult acute myeloid leukemia is almost entirely restricted to young patients and associated with stem cell transplantation. *European journal of haematology*. 2002;68(1):54-63.

91. Macmahon B, Forman D. Variation in the duration of survival of patients with acute leukemia. *Blood*. 1957;12(8):683-93.
92. Derolf AR, Kristinsson SY, Andersson TM, Landgren O, Dickman PW, Bjorkholm M. Improved patient survival for acute myeloid leukemia: a population-based study of 9729 patients diagnosed in Sweden between 1973 and 2005. *Blood*. 2009;113(16):3666-72.
93. Grunwald HW. The cure of acute myeloblastic leukemia in adults. *Jama*. 1982;247(12):1698.
94. Redaelli A, Stephens JM, Brandt S, Botteman MF, Pashos CL. Short- and long-term effects of acute myeloid leukemia on patient health-related quality of life. *Cancer Treat Rev*. 2004;30(1):103-17.
95. Maccio A, Madeddu C, Gramignano G, Mulas C, Tanca L, Cherchi MC, et al. The role of inflammation, iron, and nutritional status in cancer-related anemia: results of a large, prospective, observational study. *Haematologica*. 2015;100(1):124-32.
96. Doll DC, Weiss RB. Neoplasia and the erythron. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1985;3(3):429-46.
97. Ludwig H, Fritz E. Anemia in cancer patients. *Semin Oncol*. 1998;25(3 Suppl 7):2-6.
98. Graber SE, Krantz SB. Erythropoietin and the control of red cell production. *Annu Rev Med*. 1978;29:51-66.
99. Kalmanti M, Kalmantis T. Committed Erythroid Progenitors and Erythropoietin Levels in Anemic Children with Lymphomas and Tumors. *Pediatric Hematology and Oncology*. 1989;6(2):85-93.
100. Corazza F, Beguin Y, Bergmann P, Andre M, Ferster A, Devalck C, et al. Anemia in children with cancer is associated with decreased erythropoietic activity and not with inadequate erythropoietin production. *Blood*. 1998;92(5):1793-8.
101. Semenza GL. HIF-1: using two hands to flip the angiogenic switch. *Cancer metastasis reviews*. 2000;19(1-2):59-65.
102. Wellmann S, Guschmann M, Griethe W, Eckert C, von Stackelberg A, Lottaz C, et al. Activation of the HIF pathway in childhood ALL, prognostic implications of VEGF. *Leukemia*. 2004;18(5):926-33.
103. Urabe A, Murphy MJ, Jr., Haghbin M, Gee TS. Erythroid progenitors (BFU-e and CFU-e) in acute leukaemia. *J Clin Pathol*. 1979;32(7):666-9.

104. Tas F, Eralp Y, Basaran M, Sakar B, Alici S, Argon A, et al. Anemia in oncology practice: relation to diseases and their therapies. *Am J Clin Oncol*. 2002;25(4):371-9.
105. Pedersen-Bjergaard J. Radiotherapy- and chemotherapy-induced myelodysplasia and acute myeloid leukemia. A review. *Leukemia research*. 1992;16(1):61-5.
106. Sobecks RM, Le Beau MM, Anastasi J, Williams SF. Myelodysplasia and acute leukemia following high-dose chemotherapy and autologous bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1999;23(11):1161-5.
107. Wood PA, Hrushesky WJ. Cisplatin-associated anemia: an erythropoietin deficiency syndrome. *The Journal of clinical investigation*. 1995;95(4):1650-9.
108. Doll DC, Weiss RB. Hemolytic anemia associated with antineoplastic agents. *Cancer Treat Rep*. 1985;69(7-8):777-82.
109. Brunsch U, Groos G, Tigges FJ, Gallmeier WM. Microangiopathic hemolytic anemia, a frequent complication of mitomycin therapy in cancer patients. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1984;20(7):905-9.
110. Littlewood TJ, Kallich JD, San Miguel J, Hendricks L, Hedenus M. Efficacy of darbepoetin alfa in alleviating fatigue and the effect of fatigue on quality of life in anemic patients with lymphoproliferative malignancies. *J Pain Symptom Manage*. 2006;31(4):317-25.
111. Zheng C, Yu G, Wang H, Tang A, Geng P, Zhang H, et al. Meta-analysis of chemotherapy and dendritic cells with cytokine-induced killer cells in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(8):14527-37.
112. Chen WS, Zhu HH, Feng GS. Treating leukemia at the risk of inducing severe anemia. *Experimental hematology*. 2016;44(5):329-31.
113. Sabbatini P, National Comprehensive Cancer N. Anemia clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2003;1 Suppl 1:S2-13.

## 8. EKLER

## 8.1. Ek – 1 : Etik Kurul Onayı



**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 -832

Konu :

## ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

**Toplantı Tarihi** : 15 MAYIS 2018 SALI  
**Toplantı No** : 2018/13  
**Proje No** : GO 18/428 (Değerlendirme Tarihi: 27.03.2018)  
**Karar No** : GO 18/428-12

Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. İbrahim C. HAZNEDAROĞLU'nun sorumlu araştırmacı olduğu, Arş. Gör. Dr. Olgu Erkin ÇINAR'ın uzmanlık tezi olan, GO 18/428 kayıt numaralı ve "Akut Myeloid Lösemi Hastalarında İndüksiyon Kemoterapisinin Lösemi İlişkili Anemiye Etkisi" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- |                                  |          |                                   |       |
|----------------------------------|----------|-----------------------------------|-------|
| 1. Prof. Dr. Nurten AKARSU       | (Başkan) | 10 Doç. Dr. Gözde GİRGİN          | (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU  | (Üye)    | 11 Doç. Dr. Fatma Visal OKUR      | (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım SARAÇ   | (Üye)    | 12. Doç. Dr. Can Ebru KURT        | (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Necdet SAĞLAM       | (Üye)    | 13. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL   | (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BİLİR  | (Üye)    | 14. Dr. Öğr. Üyesi Özay GÖKÖZ     | (Üye) |
| 6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL     | (Üye)    | 15. Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR     | (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN     | (Üye)    | 16. Öğr. Gör. Dr. Meltem ŞENGELEN | (Üye) |
| 8. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL | (Üye)    | 17. Av. Meltem ONURLU             | (Üye) |
| 9. Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU  | (Üye)    |                                   |       |

İZİMLİ

