

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AKUT MYELOBLASTİK LÖSEMİ TANILI
HASTALARIN KLİNİK, LABORATUVAR
ÖZELLİKLERİNİN VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Nur OĞUZ DAVUTOĞLU

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2016

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AKUT MYELOBLASTİK LÖSEMİ TANILI
HASTALARIN KLİNİK, LABORATUVAR
ÖZELLİKLERİNİN VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Nur OĞUZ DAVUTOĞLU

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI

DOÇ. Dr. Hava ÜSKÜDAR TEKE

ESKİŞEHİR

2016

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

TC.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Nur OĞUZ DAVUTOĞLU'na ait "Akut myeloblastik lösemi tanılı hastaların klinik, laboratuvar özelliklerinin ve prognostik faktörlerin değerlendirilmesi" isimli tez çalışması jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:/..../....

Jüri Başkanı Doç. Dr. Hava ÜSKÜDAR TEKE
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Doç. Dr. Eren GÜNDÜZ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Doç. Dr. Hasan Atilla ÖZKAN
Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
...../...../.....Tarih ve/..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Alparslan BİRDANE
Rektör Yardımcısı
Dekan Vekili

TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile bana destek veren ve tezimin hazırlanmasında her türlü yardımını benden esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Hava ÜSKÜDAR TEKE'ye, katkılarından dolayı Doç. Dr. Eren GÜNDÜZ'e ve Doç. Dr. Hasan Atilla ÖZKAN'a, bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren Doç. Dr. Beyhan DURAK ve Yard. Doç. Dr. Cengiz BAL'a teşekkür eder sonsuz saygılarımı sunarım.

ÖZET

Davutoğlu, N. Akut myeloblastik lösemi tanılı hastaların klinik, laboratuvar özelliklerinin ve prognostik faktörlerin değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2016. Akut myeloblastik lösemi (AML), kan veya kemik iliğinde myeloblast birikimine neden olan, agresif klonal myeloid bir neoplazidir. AML tanısı koymak için, mevcut Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre kan veya kemik iliği (Kİ)'ndeki çekirdekli hücrelerin en az %20'sinin myeloblastlardan oluşması gerekir. Bu çalışmada, AML tanısı konulan ve takip edilen hastaların klinik, laboratuvar özelliklerinin ve prognoz üzerine etkili faktörlerin saptanması ve hastaların sonuçları ile literatür verilerini karşılaştırmak ve bölgesel farklılıkların belirlenmesi amaçlandı. Çalışmaya 2008-2015 tarihleri arasında ESOĞÜTF İç Hastalıkları Anabilim Dalına bağlı Hematoloji Bilim Dalında, DSÖ 2008 akut lösemi tanı kriterlerine göre tanısı konulmuş, "7+3" remisyon indüksiyon kemoterapisi alan, altmış beş yaş altı 100 hasta alındı. Olguların 52 (%52)'si erkek, 48 (%48)'i kadın olup, tanı sırasındaki yaş ortalamaları $49 \pm 11,4$ (18-62) yıl idi. Median total sağkalım süresi $203,0 \pm 74,6$ (0-1666) gün, hastaliksız sağkalım süresi $137,0 \pm 46,7$ (0-1588) gün olarak saptandı. İndüksiyon kemoterapisine yanıt oranları; %53 (n=53) tam yanıt, %16 (n=16) yanıtızsız, %31 (n=31) oranında indüksiyon esnasında ölüm olarak bulundu. İndüksiyon kemoterapisine tam yanıt alınan hastaların 15 (%28)'inde nüks gerçekleşti. 100 hastanın 20 (%20)'sine allojeneik kök hücre nakli yapıldı. Hastaların son durum analizinde %35 (n=35)'i remisyonda olup, %65 (n=65)'i ise kaybedilmiştir. İndüksiyon kemoterapisine tam yanıt verenler, Kİ biyopsisinde fibrozis olmayanlar, Kİ aspirasyonunda auer body varlığı saptananlar ve iyi sitogenetik risk sınıflamasında olan hastalarda total sağkalım süreleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun saptanmıştır ($p < 0,05$). Hastalar lökosit sayısı $< 100,000/\text{mm}^3$ ve $\geq 100,000/\text{mm}^3$ olarak gruplara ayrıldığında, lökosit sayısı $< 100,000/\text{mm}^3$ olan hasta grubunda total sağkalım süresi istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun saptanmıştır ($p < 0,05$). Cinsiyet, LDH, fibrinojen sitogenetik risk sınıflaması, Kİ'nde fibrozis varlığı ve fungal enfeksiyon varlığı mortalite üzerine etkili faktörler olarak saptandı.

Anahtar Kelimeler: Akut myeloblastik lösemi, prognostik faktörler

ABSTRACT

Davutoglu, N. Evaluation of clinical features, laboratory characteristics and prognostic factors of patients with diagnosed acute myeloblastic leukemia. Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Medical Thesis, Eskisehir, 2016. Acute myeloblastic leukemia (AML) is an aggressive clonal myeloid neoplasm that causes accumulation of myeloblasts in blood and bone marrow. For diagnosis of AML based on current WHO (World Health Organization) classification, myeloblasts constitutes at least 20% of white blood cells in blood or bone marrow (BM). Aims of this study were to determine clinically and laboratory characteristics and prognosis factors in AML diagnosed and followed-up patients; to compare patient outcomes and literature and to reveal regional differences. 100 patients (< 65 years) who diagnosed acute leukemia based on WHO diagnostic criteria (2008) and had "7 + 3" remission induction chemotherapy in Department of Internal Medicine, in ESOGUTF (Osmangazi University Faculty of Medicine) in 2008-2015 were included in this study, 52 patients (52%) were male and 48 (48%) were females; mean age at diagnosis was 49 ± 11.4 (18-62) years. The median overall survival time was 203.0 ± 74.6 (0-1666) days and disease-free survival time was 137.0 ± 46.7 (0-1588) days. Given response to induction therapy, complete response was 53% (n = 53), non-response was 16% (n = 16) and death during the induction was 31% (n = 31). 15 (28%) patients with complete response had experienced recurrence. Of 100 patients, 20 (20%) of 100 patients had allogeneic stem cell transplantation. At the end of the study analyses, 35% (n=35) of patients was in remission and 65% (n = 65) was dead. Overall survival was significantly long in patients who had complete response to induction chemotherapy, who had no fibrosis in BM, who had auer body in aspiration of BM and patients with good cytogenetic risk classification ($p < 0,05$). Total survival was significantly high in patient group whose leukocyte count was $< 100,000 \text{ mm}^3$ ($p < 0,05$). Gender, LDH, fibrinogen cytogenetic risk classification, presence of fibrosis in BM and fungal infection was found to be effective factors on mortality.

Key Words: Acute myeloblastic leukemia, prognostic factors

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hematopoietik Hücrelerin Gelişimi	3
2.2. Lösemi	3
2.2.1. Akut Myeloblastik Lösemi Tanımı	4
2.2.2. AML Sıklığı, İnsidansı, Risk Faktörleri	4
2.2.3. Akut Myeloblastik Lösemi Tanısı	6
2.2.4. Dünya Sağlık Örgütü AML Sınıflaması	9
2.2.5. AML' de Prognostik Faktörler	12
2.2.6. AML' de Tedavi ve Protokoller	15
2.2.7. AML' de İnvaziv Fungal Enfeksiyon	30

	Sayfa
3. GEREÇ YÖNTEM	31
3.1. Hastalar	31
3.2. Klinik, Radyolojik ve Laboratuvar Değerlendirmeleri	31
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	61
KAYNAKLAR	65

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ALL	Akut lenfoblastik lösemi
AML	Akut myeloblastik lösemi
APL	Akut promyelositik lösemi
ATO	Arsenik trioksit
ATRA	All-trans retinoik asit
CALGB	Cancer and Leukemia Group B
CBF	Core binding factor
CEBPA	CCAAT/enhancer binding protein alfa
CFU	Koloni oluşturan ünite
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	The European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FAB	Fransa-Amerika-İngiltere
FEN	Febril nötropeni
FLT3	FMS-like tirozin kinaz 3
G-CSF	Granülosit koloni stimüle edici faktör
GIMEMA	Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell' Adulto
GM-CSF	Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör
GO	Gemtuzumab Ozogamisin

HIDAC	High dose intermittent ARA-C
HOVON	Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group
HOX	Homeobox
IL-3	İnterlökin-3
ITD	Internal tandem duplikasyon
İA	İnvazif aspergillozis
İFİ	İnvaziv fungal enfeksiyon
JALSG	Japon akut lösemi çalışması
KLL	Kronik lenfositik lösemi
KML	Kronik myelositik lösemi
MDR	Multi-drug rezistans
MDS	Myelodisplastik sendrom
MPN	Myeloproliferatif neoplazi
MPO	Myeloperoksidase
NPM1	Nükleofosmin-1
NSE	Nonspesific esterase
Ph	Philedelphia
RAR	Retinoic acid receptor
SBB	Sudan black B
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Result
SWOG	Southwest Oncology Group
SAKK	Swiss Group for Clinical Cancer Research

ŞEKİLLER

	Sayfa
4.1. AML’li olgulara ait total sağkalım eğrisi	38
4.2. AML’li olgulara ait hastalısız sağkalım eğrisi	38
4.3. AML’li hastaların indüksiyon kemoterapisine yanıtına göre total sağkalım eğrisi	45
4.4. AML’li hastaların kemik iliğindeki fibrozis varlığına göre total sağkalım eğrisi	45
4.5. AML’li hastaların auer body varlığına göre total sağkalım eğrisi	46
4.6. AML’li hastaların sitogenetik risk sınıflamasına göre total sağkalım eğrisi	46

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. DSÖ 2008 Akut Myeloid Lösemi ve İlişkili Neoplaziler Sınıflaması	11
2.2. AML’de Sitogenetik ve Moleküler Genetik Verilerin Standartlaştırılmış Korelasyon Raporu	14
2.3. Yeni Tanı Almış < 60 Yaş AML’de Tanı ve Tedavi Algoritması	19
2.4. AML’de İndüksiyon Kemoterapisi Sonrası Yanıt Değerlendirme	20
2.5. Remisyon Sonrası <60 Yaş Hastada Tedavi Seçenekleri	22
4.1. AML’li olguların demografik özellikleri	33
4.2. AML’li 100 olgunun laboratuvar bulguları	34
4.3. Anormal karyotipli AML hastaların karyotip analizleri	35
4.4. AML’li olguların fizik muayenedeki patolojik bulguları, kemik iliğinde auer body, fibrozis, displazi varlığı, blast oranı ve tanı anında kanama varlığı ve kanama tipi	37
4.5. Ex olan hastaların mortalite nedenleri	39
4.6. Febril nötropenili hastaların enfeksiyon nedenleri	40
4.7. Olguların tanı anındaki lökosit, trombosit, hemoglobin ve ECOG performans skor değerlerinin indüksiyon yanıtına etkileri	42
4.8. Olguların tanı anındaki lökosit, trombosit, hemoglobin ve ECOG performans skor değerlerinin median total sağkalım üzerine etkileri	43
4.9. Olguların indüksiyon kemoterapisine yanıt durumu, kemik iliğindeki fibrozis, auer body varlığı ve blast oranı, sitogenetik risk grubu, invaziv fungal enfeksiyon varlığı ile total sağkalım üzerine etkileri	44

	Sayfa
4.10. Olguların tanı anındaki lökosit, trombosit, hemoglobin, ECOG performans skoru değerleri ve kemik iliği blast oranı ile median hastalıksız sağkalım süresi üzerine etkileri	47
4.11. Olguların indüksiyon kemoterapisine yanıt durumu, kemik iliğindeki fibrozis, auer body varlığı ve sitogenetik risk grubu ile hastalıksız sağkalım üzerine etkileri	48
4.12. CD56 (+) ve CD56 (-) olan hastalarda CD34, CD7, karyotip, sitogenetik ve komplet remisyon farklılıkları	48
4.13. FAB sınıflamasına göre yapılan AML sınıflamasında hastalarda bakılan yüzey markırların sıklığı	50
4.14. FAB sınıflamasına göre moleküler analiz, karyotip ve sitogenetik sınıflama ilişkisi	51
4.15. AML'li hastalarda mortalite üzerine etkili faktörler	51

1.GİRİŞ

Akut myeloblastik lösemide (AML) klinik bulgu ve semptomlar non-spesifiktir ve hematopoietik hücrelerin yapımının azalmasına ve diğer organların lösemik hücreler tarafından invazyonuna bağlıdır [1]. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) 65 yaş altında AML insidansı oranı 1.8/100.000 iken, 65 yaş ve üzerindeki yaşlarda insidansı 17/100.000'ye kadar çıkmaktadır. AML, erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür. Olguların çoğunda etyolojik bir faktör saptanamamakla birlikte çevresel faktörler, genetik bozukluklar, önceden uygulanan kemoterapi, radyoterapi ve daha önceden mevcut olan hematolojik hastalıklar AML gelişimi için birer risk faktörüdür [2]. Splenomegali, AML hastalarının %50'sinde görülürken lenfadenopati nadir görülür.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2008 akut lösemi tanı kriterlerine göre kemik iliğinde blastik hücre sayısının %20'den fazla olması ile akut lösemi tanısı konulmaktadır. Lösemi tipinin ve alt gruplarının ayırıcı tanısı yapılırken morfolojik, immunohistokimyasal incelemeler, sitogenetik analizler ve flowsitometrik incelemeye başvurulması gereklidir [3].

Hastalığın seyrini ve tedaviye cevabı önceden öngörebilmemizi sağlayan değişkenler prognostik faktörler olarak isimlendirilmektedir. Prognostik faktörler hastanın genel sağlığı ile ilgili olanlar ve löseminin biyolojik özellikleri ile ilgili olanlar olmak üzere ikiye ayrılabilir. Hastanın ileri yaşta olması (>60), kötü performans durumu, komorbid hastalıklar, sekonder AML, displazi varlığı, auer çubuklarının olmaması, M0, M5, M6 ve M7 alt tipler, CD34 ekspresyonu, CD56 ekspresyonu, ekstremitelerde hastalık varlığı, kemik iliğinde fibrozis varlığı, sitoredüksiyona yanıtın yavaş olması, tam yanıt elde etmek için uygulanan kemoterapi sayısının >1 olması, Philedelphia (Ph) kromozomu varlığı, 5. ve 7. kromozomdaki monozomiler, kompleks karyotipler, FMS-like tirozin kinaz 3 (FLT3) varlığı kötü pronozla ilişkili iken; auer çubuklarının varlığı, Fransa-Amerika-İngiltere (FAB) sınıflamasına göre M3 ve M4Eo alt tipleri, t(8;21), t(15;17), inversiyon (inv) 16, t(16;16) varlığı ve nükleofosmin-1 (NPM1), CCAAT/enhancer binding protein alfa (CEBPA) varlığı iyi prognozla ilişkilidir [4, 5].

AML hastalarında enfeksiyon riski nütropenin derecesi ile ilişkilidir. İntravenöz damar yolunun olması ve mukozit varlığı sistemik bakteriyel translokasyonu arttırmaktadır. Febril nütropeni (FEN)'li hastalarda en sık izole edilebilen bakteriler *Klebsiella*, *Pseudomonas* ve *E.coli* gibi gram-negatif aeroplara ile *Streptococcus viridans* ve *Staphylococcus spp.* gibi gram-pozitif organizmalardır [4].

AML hastalarında invazif aspergillozis (İA) varlığı prognozu kötüleştirmektedir. Hastalar indüksiyon kemoterapisi sonrası ister remisyonda olsun isterse tedaviye yanıtızsız olsun İA varlığı ölüm riskinde artışa neden olmaktadır [6].

Çalışmamızın amacı, akut myeloblastik lösemi tanısı konulan hastaların klinik özelliklerinin, laboratuvar özelliklerinin ve prognoz üzerine etkili faktörlerin saptanması ve Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Hematoloji BD'da takip ve tedavi edilen AML'li hastaların sonuçları ile literatür verilerini karşılaştırmak ve bölgesel farklılıkların belirlenmesini sağlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hematopoietik Hücrelerin Gelişimi

Hematopoez, kan hücrelerinin üretim, farklılaşma ve gelişim süreci olarak tanımlanabilir. Hematopoietik sistemin organları, kemik iliği, karaciğer, dalak, lenf nodları ve timusu içerir. Dolaşımdaki tüm kan hücreleri erişkinde kemik iliğinde bulunan hematopoietik kök hücreden gelişir [7]. Hematopoietik kök hücrenin kendini yenileme özelliği vardır ve birçok farklı hücreye dönüşebilir (pluripotent). Bu kök hücreden gelişen öncül hücreler, farklı serilerdeki kan hücrelerini oluşturmak üzere farklılaşır. Hücreler, morfolojik olarak farklılaşıp olgunlaştıkça kendilerini yenileme özellikleri azalır. Öncelikle lenfoid-miyeloid serilerin ayrımı olur ve ortak lenfoid öncül ile ortak miyeloid öncül hücreler oluşur. Bundan sonra oluşan hücreler, kültüre konulduklarında oluşturacakları spesifik hücreye göre “koloni oluşturan ünite (CFU-colony forming unit)” adını alırlar. CFU-E eritrosit, CFUG-M granülosit ve monosit oluşturur [8]. Lökositlerin iki büyük grubu, lenfositik ve myelositik serilerden gelişir. Myelositik seri myeloblast ile başlar, bazofil, eozinofil ve nötrofil oluşturur. Miyeloid seriden ayrıca eritrosit ve trombositler gelişir. Hücrelerin farklılaşma ve gelişim yönünü belirleyen mekanizma, özel büyüme ve transkripsiyon faktörlerinin veya büyüme faktörü reseptörlerinin değişmiş ekspresyonu ya da bunların her ikisinin birlikte etkisi ile oluşur [7]. Kök hücre faktör (stem cell factor), granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), interlökin-3 (IL-3) ve trombopoetin gibi proteinlerin bulunduğu büyüme faktörleri, kontrollü salınımları ile kök hücrelerin kendini yenilemelerini, öncül hücrelerin farklılaşmasını ve dolaşımdaki hücrelere dönüşümlerini düzenler [7, 8].

2.2. Lösemi

Lösemi, kemik iliğinin hematopoietik kök hücrelerinden kaynaklanan malign bir hastalıktır. Normal hematopoezde, hematopoietik kök hücreler periferik kan hücrelerine (matür lenfosit, granülosit, monosit, eritrositler ve megakaryositler/

trombositler) farklılaşır. Lösemide, çok sayıda lökosit kemik iliğindeki kök hücreden yapılı ancak olgunlaşmış, farklılaşamaz. Bu olgunlaşamayan hücreler kemik iliğinde çoğalır ve normal hematopoietik hücrelerin yerini alır. Bu mekanizma tam anlaşılammış olmakla birlikte lösemide DNA hasarı olduğu düşünülmektedir. Kromozomlardaki yeniden düzenlenmeler, translokasyonlar, delesyonlar, gen amplifikasyonları ve sitogenetik değişiklikler normal hücrenin farklılaşma ve proliferasyonunun düzenlenmesini bozmaktadır [9].

Lösemiler, kemik iliğinden köken aldığı hücre tipine göre miyeloid veya lenfoid, etkilenen hücrelerin farklılaşma derecesine göre akut veya kronik olarak sınıflandırılır. Bu şekilde lösemiler dört temel gruba ayrılır; 1.Akut myeloblastik lösemi (AML), 2.Kronik myelositik lösemi (KML), 3.Akut lenfoblastik lösemi (ALL) 4.Kronik lenfositik lösemi (KLL)

2.2.1. Akut Myeloblastik Lösemi Tanımı

AML, kan veya kemik iliğinde myeloblast birikimine neden olan agresif klonal myeloid bir neoplazidir. AML tanısı koymak için, mevcut WHO sınıflamasına göre kan veya kemik iliğindeki çekirdekli hücrelerin en az %20'sinin myeloblastlardan oluşması gerekir. Bu eşik değer FAB sınıflamasına göre %30'dur [10]. AML'de malign hücre, sürekli myeloid ve monositik farklılaşma gösteren bir blasttır. Hastaların yaklaşık olarak %5 ile %10'unda blastlar eritroid veya megakaryositik farklılaşmaya sahiptir, bu nedenle akut non-lenfositik lösemi daha net bir terim olarak düşünülmektedir fakat AML daha yaygın ve tavsiye edilen bir terimdir [11].

2.2.2. AML Sıklığı, İnsidansı, Risk Faktörleri

2015 yılında ABD'de, 1.658.370 yeni kanser vakası ve 589.430 kanser ölümü olduğu tahmin edilmektedir. 2015'te yeni tanı konulan tahmini 20.830 AML vakasınının 12.730'u erkek, 8.100'ü kadın olarak saptanmıştır ve AML nedeniyle tahmini ölen vaka sayısı ise 10.460 olarak saptanmıştır [12].

AML insidans oranı, gelişmiş ve endüstriyel şehirlerde daha fazladır [13]. AML, en sık görülen lösemidir ve olasılığı 40 yaşından itibaren yaşla artar [14]. ABD’de 65 yaş altında AML insidansı oranı 1.8/100.000 iken, 65 yaş ve üzerindeki yaşlarda insidansı 17/100.000’ye kadar çıkmaktadır [2]. AML’de ortalama tanı yaşı 67’dir ve tanı alan hastaların %54’ü 65 yaş ve üstüdür [15]. 56 yaşın üzerindeki hastalarda olumsuz sitogenetik insidansındaki artış kötü sonuçlara katkıda bulunur ve her bir sitogenetik risk grubunda tedaviye yanıt yaşla birlikte bozulur [16, 17].

AML insidansı, cinsiyet ve ırkla değişir [17]. AML’ de birçok ülkede erkek baskınlığı vardır. ABD’de erkek insidans oranı diğer tüm ülkelere göre önemli ölçüde daha fazladır [18]. 2000 yılında, ABD’ de AML siyah ırkta beyaz ırka göre daha fazla saptanmamışken 2000-2003 yılları arasında AML insidansı siyahlarda (3.2/100.000) beyazlardan (3.8/100.000) daha az saptanmıştır [19]. Surveillance, Epidemiology, and End Result (SEER) çalışma verilerinin sonuçlarına göre yaşa göre düzeltilmiş mortalite oranı beyazlarda (2.5/100.000), Afrikan Amerikalı’larına (2.0/100.000) oranla daha fazladır [20].

Genetik bozukluklar ve yapısal genetik kusurlar AML ile ilişkili önemli risk faktörlerindedir [21]. Bu faktörler konjenital defektler (Down sendromu, Bloom sendromu, Monosomy 7 sendromu, Klinefelter sendromu, Turner sendromu, Neurofibromatosis, Konjenital dismorfik sendrom) ve kemik iliği yetmezlik sendromları (Fanconi anemisi, Dyskeratosis congenita, Shwachman-Diamond sendromu, Amegakaryositik trombositopeni, Blackfan-Diamond sendromu, Kostmann agranulositozis, Familial aplastik anemi) olarak ayrılabilir [22]. Down sendromlu çocuklarda akut lösemi gelişme olasılığı 10 ila 20 kat artar [23].

AML, ya hematopoyetik multipotansiyel kök hücre ya da yönlendirilmiş hücrelerin bir seri somatik mutasyonuna bağlı olarak ortaya çıkar. Somatik mutasyonlar, hastaların çoğunda kromozomal translokasyon sonucu gelişir. Translokasyonlara bağlı olarak protoonkogenler aktifleşir. Mutasyonlara uğramış genlere örnekler core binding factor (CBF), retinoic acid receptor (RAR), HOX (homeobox) ailesi, MLL (11q23 loküsünde) ve diğerleridir. Bu primer mutasyonlar AML geliştirmek için yeterli değildirler. Hücre proliferasyonunda artışa neden olan tirozin kinaz aktive edici mutasyonlar da gereklidir. Bu mutasyonlar arasında FLT3,

Kit, N-ras, veya K-ras mutasyonları sayılabilir [24]. Özellikle sekonder lösemi gelişmiş veya yaşlı AML'li hastaların %50-80'inde sonradan kazanılmış klonal kromozom bozuklukları bulunmuştur. AML'li hastalarda sıklıkla kromozom 5, 7, 9 veya Y kromozomunun kaybı veya delesyonu bulunmaktadır. AML'de t(8;21)(q22;q22), t(15;17)(q22;q11), trizomi 8 ve 21, 9. 11. ve 16. kromozomların diğer anormallikleri de sık olarak görülmektedir [2].

Çevresel faktörler de AML patogenezinde yer almaktadır [25]. İyonize radyasyona maruz kalma AML ile ilişkilidir. Japonya'da atom bombası patlamasından sağ kurtulanlar arasında, 5-7 yıl sonra AML insidansındaki artış pik yapmıştır. Tedavi amacıyla uygulanan radyasyonun da sekonder AML riskini arttırdığı bulunmuştur [26]. Çocukluk veya genç-yetişkinlik dönemindeki tümörlerinden sağ kurtulanlarda tedavi ilişkili myeloid lösemi gelişme insidansı rahatsız edici şekilde artmaktadır. Tedavi ilişkili myeloid lösemi, solid tümör veya hematolojik malignitesi olan hastalarda sitotoksik tedavinin iyi bilinen bir sonucudur [27]. Tedavi ilişkili myeloid lösemiye neden olan sitotoksik ajanlar iki gruba ayrılmaktadır. Bunlar alkilleyici ajanlar (siklofosfomid, melfalan) ve topoizomeras inhibitörleri (etoposid, doxorobusin, mitoksantron)'dir [28]. Bazı kimyasallara kronik maruziyet AML gelişme riskini arttırmaktadır. Benzen, üzerinde en çok çalışılan ve en yaygın kullanılan lökomojenik ajandır [29]. Ayrıca sigara içiciliğinin de 60-75 yaş arası AML gelişme riskinde artış ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir [30].

2.2.3. Akut Myeloblastik Lösemi Tanısı

Morfoloji

Kemik iliği aspirasyonu, AML şüphesi olan bir hastada tanısal değerlendirmenin rutin bir parçasıdır. Kan ve kemik iliği yaymaları morfolojik olarak May-Grünwald-Giemsa veya Wright-Giemsa boyasıyla incelenir. Kan yaymasında en az 200 lökosit, kemik iliği yaymasında 500 çekirdekli hücre sayılması önerilir. Bazı eritrolösemi vakaları ve t(15;17), t(8;21), inv(16) veya t(16;16) ile

birlikte olan AML'ler hariç, AML tanısı için kan veya kemik iliğinde blast oranı %20 ve üzerinde olmalıdır.

Köken ilişkisini belirlerken bazı ülkeler, immünofenotiplemeden daha çok myeloperoksidase (MPO), Sudan black B (SBB) veya nonspecific esterase (NSE) boyalarının kullanıldığı sitokimya yöntemini kullanmaktadırlar. MPO bulunuşu (% 3 ve daha fazla blast varlığında) myeloid farklılaşmayı gösterir. Fakat MPO bulunmayışı myeloid kökenin olmadığını dışlamaz. Çünkü erken myeloblast ve monoblast MPO ile boyanmayabilir. SBB, MPO ile paralel boyanma gösterir fakat daha az spesifiktir. NSE ile boyanma myeloblast ve monoblastlarda diffüz sitoplazmik aktiviteyi gösterir [31].

İmmünofenotipleme

Yeni tanı akut lösemide köken ilişkisinin belirlenmesinde multiparametrelili flowsitometri kullanılır [3, 16, 17]. AML göz önünde bulundurulduğunda bir markırın pozitif kabul edilebilmesi için eşik değer yoktur. Bir çok markır için genellikle kullanılan kriter, lösemik hücrelerin sunduğu markırın % 20 veya daha fazla olmasıdır fakat seçilmiş markırlar (sitoplazmik CD3, MPO, TdT, CD34, CD117) için alt sınır %10 olarak kabul edilmiştir [32]. Minimal farklılaşma gösteren AML, kökeni belirlenemeyen akut lösemi veya akut megakaryoblastik lösemi tanısını koymada immünofenotipleme gereklidir [3]. Vakaların çoğunda erken hematopoez ile ilişkili antijenler (örneğin CD34, CD38 ve HLA-DR) saptanırken erken myeloid ve monositik matürasyon markırları olmayabilir. MPO sitokimya tarafından negatif saptandığında, blastların en azından bir bölümünde flow sitometri tarafından pozitif saptanabilir. Akut megakaryoblastik lösemide, %20 veya daha fazla blast vardır. Bu blastların % 50 ve daha fazlası megakaryositik seriden köken alır. Megakaryoblastlar tipik olarak trombosit glikoproteinleri olan CD41, CD61 ve daha az sıklıkta CD42 taşırlar [31, 33].

AML tanısı için, immünofenotipik çalışmalar yapılırken özellikle CD3, CD7, CD13, CD14, CD33, CD34, CD64, CD117, sitoplazmik MPO ve HLA-DR mutlaka bakılmalıdır ve cCD3 ve cCD79a gibi lenfoid hücrelerde spesifik yüzey

belirleyicilerinin olmadığı gösterilmelidir. İmmünofenotipik çalışmalarda blast oranını belirlemek amacı ile CD45, CD34 veya CD117 kullanılmaktadır [34].

Tekrarlayan genetik anormallikleri olan bazı AML'ler, karakteristik immünofenotipik özelliklerle ilişkilidir. Örneğin t(8,21) ile birlikte olan AML'ler, lenfoid markır olan CD19'u sıklıkla sunarken, CD7 ve CD 56'ı daha az sıklıkta sunarlar [35, 36]. İnv(16) ile birlikte olan AML'ler T-köken ilişkili CD2 sunarlar [37]. NPM1 mutasyonu ile birlikte olan AML'ler CD33 sıklıkla sunarken, CD34 ya hiç sunmazlar ya da daha az sıklıkta sunarlar [38].

Sitogenetik

AML'nin tanı aşamasında yapılan sitogenetik inceleme genellikle en değerli prognostik faktör olarak kabul edilmektedir [39, 40]. Standart metafaz analizi, akut myeloid lösemi hastalarında başlangıç cevabı, remisyon süreci, sağ kalım tahmini için en önemli araçlardan biridir [41, 42].

AML'de en sık görülen sitogenetik anormallikler, altta yatan biyolojik ve prognostik önemlerine göre sınıflandırılabilirler. t(8;21) translokasyonu ve inv(16) CBF- α ve CBF- β ' dan oluşan transkripsiyonel faktörlerde anormalliklere yol açar. t(8;21) translokasyonu, kromozom 8 üzerindeki ETO geni ile kromozom 21 üzerindeki bir subünit olan CBF'ün füzyonuna neden olur. Hâlbuki inv(16) p kolu üzerindeki MYH11 geni ile kromozom 16'nın q kolu üzerindeki CBF subünitinin füzyonuna yol açar. Bu kor bağlayıcı faktörlerin her ikisine de sahip olan AML'ler, yüksek komplet remisyon oranına ve kısmen daha uzun sağkalıma sahiptir. İyi prognozla ilişkili diğer translokasyonlar, PML ve retinoik asit reseptörünü kodlayan gen (RAR- α) genlerini içeren t(15;17) translokasyonudur ve bu hemen her zaman AML-M3 (akut promyelositik lösemi) ile ilişkilidir. Kromozom band 11q23 üzerinde lokalize olan MLL genini içeren translokasyonlar, orta derece prognozu gösterir. Trizomi 8, AML'de görülen en sık randomize olmayan sitogenetik anormallikler arasındadır. Vakaların % 9'unda bulunur ve orta derecede prognozu gösterir. Rutin sitogenetik analizlerle saptanan diğer mutasyonların çoğu sinyal iletim yollarını içerir. FLT3 reseptöründeki aktive edici mutasyonlar, AML'li vakaların %20-40'ında

bulunmaktadır. Bu mutasyonlar, internal tandem tekrarları (%15-30) veya nokta mutasyonları (%5-10) şeklindedirler ve tedaviye yanıtın daha kötü olacağını gösterme eğilimindedir. CEBPA, myeloid diferansiasyondan sorumlu olan transkripsiyon faktörünü kodlayan bir genidir. Son yapılan çalışmalarda AML’li vakaların % 4-15’inde bulunduğu gösterilmiştir ve daha iyi sonuçlarla ilişkilidir [43].

2.2.4. Dünya Sağlık Örgütü AML Sınıflaması

FAB sınıflaması, hücre morfolojisi ve diferansiasyon oranına göre, biyokimyasal reaksiyonlara ve hücre yüzey antijenlerine bağlı olarak yapılmakta iken Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasında tanı algoritmasına genetik anomaliler, immünofenotipik ve moleküler özellikler de dahil edilmiştir. DSÖ ile FAB sınıflamaları arasında en belirgin 2 farklılık; 1) DSÖ sınıflamasında AML tanısı için %30 değil, %20 sınırı kullanılır ve t(8;21), inv(16) veya t(16;16), t(15;17) sahip olan hastalar blast oranından bağımsız olarak AML olarak tanımlanır. 2) DSÖ sınıflamasında vakaların özel klinik ve biyolojik alt gruplara kategorize edilmesidir. DSÖ sınıflaması AML’yi 4 kategoriye ayırır [9].

1. Tekrarlayan genetik anormalliklerle birlikte AML
2. Çoklu seride displazi ile birlikte AML
3. Tedaviyle ilişkili AML ve myelodisplastik sendrom (MDS)
4. Diğer şekilde sınıflandırılmayan AML

Dünya Sağlık Örgütünün 2008’de yayınlanan, hematoipoetik ve lenfoid neoplazilerin sınıflandırılmasının 4. baskısında myeloid neoplazilerin tanı ve sınıflandırılması kriterlerinde önemli değişiklikler yapılmıştır. DSÖ’nün 2008 AML ve ilişkili neoplaziler sınıflaması Tablo 2.1’de verilmiştir. Tekrarlayan genetik anormalliklerle birlikte olan AML, spesifik genetik anormalliklerle ilişkili 7 neoplaziyi de içerecek şekilde genişletilmiştir. Bu kategorideki son neoplaziler; t(6;9)(p23;q34)/DEK NUP214 ilişkili AML, inv(3)(q21q26.2) veya t(3;3)(q21;q26.2)/RPN1- EVI1 ile birlikte olan AML, t(1;22)(p13;q13)/RBM15-MKL1 ile birlikte olan AML. NPM1 veya CEPBA mutasyonu olan vakalar geçici madde olarak listelenmiştir [44]. Akut promyelositik lösemide (APL) t(15;17)

(q22;q21)/PML-RARA ile birlikte olan APL, all-trans retinoik asit (ATRA) diğerk varyant RARA translokasyonlarından ayrı olarak sınıflandırılmıştır. 11q23/MLL anormallikleri ile birlikte olan AML kategorisi, t(9;11)(p22;q23)/MLL olarak yeniden tanımlanmıştır.

Myeloid displazi ile ilişkili değişikliklerle birlikte olan AML tanımı 4. baskısında DSÖ tarafından önerilen bir tanımlamadır. Bu tanımlama, daha önceden MDS veya myeloid neoplazi hikayesi olan veya myelodisplazi ile ilişkili olan sitogenetik anormallikler içeren 2 veya daha fazla seride %50'den fazla hücrede displazik kanıtlar içeren tüm AML vakalarını kapsamaktadır [45]. Myelodisplazi ilişkili değişikliklerle birlikte olan AML grubundaki hastalar, daha yaşlı, hemoglobin düzeyi daha düşük, CEBPA mutasyon sıklığı daha az ve genel sağkalım oranı daha azdır [44].

2008 DSÖ sınıflamasında tanımlanan, tedavi ilişkili myeloid neoplazi terimi, sitotoksik kemoterapi ve radyoterapi nedeniyle oluşan tedavi ilişkili AML, MDS veya myeloproliferatif neoplazi (MPN) olarak bilinen geniş bir spektrumu kapsar [14]. Altta yatan MPN varlığında olan blast krizi bu kategoriden çıkarılmıştır. Çünkü bu tablonun hastalığın evrimi sonucu gelişen lösemik transformasyon mu yoksa tedavi ilişkili mi olup olmadığını saptamak pek mümkün değildir. Şu unutulmamalıdır ki tedavi ilişkili myeloid neoplaziler terimi hastanın öyküsünde sitotoksik ajanlara veya radyasyona maruz kalmasına dayanır ancak nedensel ilişkinin kanıtlanmış olması gerekmektedir [46].

Karışık fenotiple birlikte olan akut lösemi nadir bir hastalıktır ve tüm akut lösemilerin %2-5'ini oluşturmaktadır [47]. 2008' de DSÖ tarafından karışık fenotip akut lösemi tanımlanmasında soy-spesifik markırlara dayanan basit bir algoritma önerilmiştir [48]. Genetik ya da klinik özelliği nedeniyle diğerk kategoride sınıflandırılan vakaları ayırmak için 2008 DSÖ'de belirli bir referans yapılmıştır. Kronik myeloid lösemisinin blastik kriz vakaları, myelodisplazi ile ilişkili değişiklikleri olan AML'ler ve tedavi ilişkili AML'ler karışık fenotipe sahip olmalarına rağmen kendi varoluş özelliklerine göre sınıflandırılmalıdırlar [49, 50]

Tablo 2.1. DSÖ 2008 Akut Myeloid Lösemi ve İlişkili Neoplaziler Sınıflaması.

<p>Tekrarlayan Genetik Anormalliklerle Birlikte Olan AML</p> <p>AML t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1</p> <p>AML inv(16)(p13.1q22 veya t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11</p> <p>APL t(15;17)(q22;q12); PML-RARA</p> <p>AML (9;11)8p22;q23); MLLT3-MLL</p> <p>AML t(6;9)(p23,q34); DEK-NUP214</p> <p>AML inv(3)(q21q26.2)veya t(3;3)(q21,q26.2); RPN1-EVI1</p> <p>AML(megakaryoblastik) t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1</p> <p>Geçici madde: Mutasyona uğramış NPM1 ile AML</p> <p>Geçici madde: Mutasyona uğramış CEBPA ile AML</p> <p>Myelodisplazi ile ilişkili değişiklikleri olan AML</p> <p>Tedavi ilişkili myeloid neoplaziler</p> <p>AML, başka şekilde sınıflandırılmayan</p> <p>AML minimal diferansiyasyon</p> <p>AML olgunlaşmamış</p> <p>AML granülositik olgunlaşma gösteren</p> <p>Akut myelomonositik lösemi</p> <p>Akut monoblastik/monositik lösemi</p> <p>Akut eritroid lösemi</p> <p>Saf eritroid lösemi</p> <p>Eritrolösemi, eritroid/myeloid</p> <p>Akut megakaryoblastik lösemi</p> <p>Akut bazofilik lösemi</p> <p>Akut panmyelosis, myelofibrozis ile birlikte</p> <p>Myeloid sarkom</p> <p>Down sendromu ile ilişkili myeloid lösemi</p> <p>Blastik plazmasitoid dendritik hücre neoplazisi</p> <p>Belirsiz seri akut lösemi</p> <p>Akut undiferansiye lösemi, başka şekilde sınıflandırılmayan</p> <p>Karışık fenotip akut lösemi t(9;22)(q34;q11.2)BCR-ABL</p> <p>Karışık fenotip akut lösemi t(v;11q23)MLL yeniden düzenlenmesi ile</p> <p>Karışık fenotip akut lösemi, B-myeloid</p> <p>Karışık fenotip akut lösemi, T- myeloid</p> <p>Geçici madde: NK hücre lenfoblastik lösemi/lenfoma</p>

2.2.5. AML' de Prognostik Faktörler

Malign hastalıklarda prognostik faktörler, olumlu ya da olumsuz bir veya daha fazla sonuç parametresiyle ilişkilidir. AML'de, indüksiyon tedavisini takiben tam yanıt oranı ile total sağ kalım arasında ve tam yanıt başarısını etkileyen faktörlerle veya remisyon sonrası tedaviyi belirleyen faktörlerle hastalıksız sağ kalım arasında korelasyon vardır. Aksi belirtilmediği sürece prognostik etki total sağ kalım için belirtilir [51].

Risk faktörleri hasta veya hastalık ilişkili olmak üzere sınıflandırılabilir. AML'de tanı anındaki yaş hasta ilişkili prognostik faktörlerden en güçlüsüdür. Yaşın prognoza etkisi 50 yaş üstünde veya 30 yaş altındaki AML hastalarında belirgindir [52, 53]. Yaşlı AML hastalarında kötü prognoza katkıda bulunan birçok faktör vardır. Bu faktörler; yoğun sitotoksik tedavinin aleyhinde kontrendikasyonların ve komorbiditelerin sıklığının yüksek olması, düşük performans sıklığının yüksek olması, MDS veya sitotoksik tedaviyi takiben olan sekonder AML sıklığının yüksek olması ve olumsuz sitogenetik anormalliklerin sıklığının yüksek olmasıdır [54, 55]. 65 yaş üstü hastalar, yoğun kemoterapi sonrası sitogenetik riske bakılmaksızın dahi kötü prognoza sahiptir [56].

Sonuçlar için güçlü belirleyicilerden biri de özellikle yaşlı hastalarda performans durumudur. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumu > 2 olan hastalar yaştan bağımsız olarak kötü prognoz sergiler [57].

Tedaviye ilk yanıt, remisyon süreci, sağkalım süresi ile ilgili en önemli tahmin aracı standart metafaz analizidir [42]. Olumsuz karyotipleme, hastaların önemli prognostik özelliklerini açığa çıkaran lösemik kolonun biyolojik özelliklerini yansıtır [58]. CBF, t(8,21), inv(16) ve t(16;16) olumlu sitogenetik risk özelliklerini temsil eder [51]. Yaygın bir tanımlama olarak kompleks-anormal karyotip, iyi sitogenetik risk özellikleri hariç en az üç anormallik içermektedir [31]. Kötü sitogenetik risk düşük doz sitarabin ile yapılan palyatif tedavi için olumsuz prognostik faktördür [59]. AML'de tanı ve sınıflama, morfoloji ve genetiğe dayanmaktadır. Artan sayıda genetik mutasyon saptanmaktadır. Sitogenetik-normal AML'li hastalarda bu genetik mutasyonların bazıları risk sınıflamasında

kullanılmaktadır. Yapılan sistematik derleme ve meta-analizlerde FLT3 internal tandem duplikasyon (ITD) mutasyonunun kötü prognozla, NPM1 ve CEPBA mutasyonlarının iyi prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır [60]. FLT3-ITD erişkin AML hastalarında yaklaşık %35 civarında görülmektedir ve iyi veya orta sitogenetik riske sahip hastalarda kötü prognostik etkiye sebep olmaktadır [61, 62]. FLT3-ITD bağımsız prognostik etki göstermemektedir fakat yapılan bir çalışmada 60 yaş üstü, yoğun tedavi verilen, sitogenetik normal hastalarda bağımsız, olumsuz risk faktörü olarak saptanmıştır [63]. Yapılan birçok çalışmada AML’li hastalarda FLT3-ITD’nin wild-type FLT3 ile karşılaştırıldığında kısa remisyon süresi (örneğin, tam remisyonda azalmış hastalısız sağkalım) ve kötü sağkalım ile sonuçlanan kötü prognostik etkisi gösterilmiştir. NPM1 mutasyonu, AML’de yaygın görülen moleküler sapmalardan biridir [64, 65]. NPM1 mutasyonu sitogenetik normal AML’de %46-64, anormal sitogenetikli hastalarda %9-18 olarak bulunur. NPM1 mutasyonlu AML hastaları, %36-50 oranında FLT3-ITD taşımaktadırlar. Sitogenetik normal AML hastalarında FLT3-ITD varlığında veya yokluğunda, NPM1 mutasyonu bağımsız olumlu prognostik etki göstermektedir [66]. NPM1 mutasyonunun anormal karyotipli hastalarda etkisi belirsizdir. 60 yaş üstü yoğun tedavi verilen, sitogenetik normal AML hastalarında NPM1 mutasyonu %56 oranında bulunur ve bağımsız olumlu risk faktörüdür [67]. Sitogenetik normal AML hastalarında, CEPBA gen mutasyonu iyi prognoz sağlar [68, 69]. İyi sitogenetik risk grubu inv (16), t(8;21), FLT3-ITD olmaksızın NPM1 mutasyonu veya CEPBA mutasyonlu hastaları içerir. Kötü sitogenetik risk grubu -5, -7, 5q, 3q anormallikleri, 17p, 11q, t(9;11) hariç t(6;9), translokasyonları içermeyen 3’ten fazla sitogenetik anormallik (kompleks karyotip) içerir. Orta -1 sitogenetik risk grubu, normal karyotipe ek olarak NPM1/FLT3 genotipik kombinasyonları (+/+, -/-, -/+) içerir. Orta-2 sitogenetik risk grubu sitogenetik anormallik olmayan t(9;11)’i içerir [70]. Sitogenetik risk grupları Tablo 2.2’de verilmiştir. Retrospektif çalışmalar göstermiştir ki CBF-AML’de exon 17’deki KIT mutasyon varlığı kötü sonuçlarla ilişkilidir. t(8;21) ile birlikte olan AML’de KIT mutasyon aktivitesi belirgin düşük sağ kalıma sebep olmaktadır [71].

Tablo 2.2. AML’de Sitogenetik ve Moleküler Genetik Verilerin Standartlaştırılmış Korelasyon Raporu [31].

Genetik grup	Alt gruplar
İyi	t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 inv(16) (p13.1q22) veya t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 FLT3-ITD yokluğunda NPM1 mutasyonu (normal karyotip) CEPBA mutasyonu (normal karyotip)
orta-1	FLT3-ITD varlığında NPM1 mutasyonu (normal karyotip) FLT3-ITD varlığında <i>wild-type</i> NPM1 mutasyonu (normal karyotip) FLT3-ITD yokluğunda <i>wild-type</i> NPM1 mutasyonu (normal karyotip)
Orta-2	t(9;11) (p22;q23); MLLT3-MLL olumlu veya olumsuz olarak sınıflandırılmayan sitogenetik anormallikler
Kötü	inv(3)(q21q26.2)veya t(3;3)(q21,26.2); RPN1-EVI1 t(6;9)(p23;q34);DEK-NUP214 t(v;q23); MLL -5veya del(5q); -7; anormal (17p); kompleks karyotip

Komorbidite yaşlı AML hastalarında fazladır ve yüksek ölüm oranına katkıda bulunur [72]. Komorbidite remisyon, tedavi ilişkili toksisite ve sağkalım ile ilişkilidir [73]. Tanı anındaki yüksek kan lökosit sayısı, yüksek laktat dehidrogenaz düzeyi kötü prognozla ilişkilidir [74]. AML’de tanı anında hiperlökositozis (beyaz küre $>100 \times 10^9/L$) hastaların %7-15’inde gözlenir ve erken mortalite için bağımsız prognostik faktördür [75]. Hiperlökositik AML’de 7 günlük mortalite yaklaşık %15-30’dur. Mortalite öncelikle, dolaşan blastların küçük damarlardaki mekanik obstrüksiyonu, endotelial adezyon, sitokinler tarafından uyarılma sonucu oluşan endotelial hücre aktivasyonu ve myeloid blastların doku infiltrasyonu sonucu gelişen pulmoner ve serebral lökostaz ile ilişkilidir [76, 77]. AML’de lösemik kök hücrelerin sıklığının artması kötü prognoz ile ilişkilidir. Lösemik kök hücreler sessiz oldukları için kemoterapiye direnç sağlamaktadırlar [78].

Çok değişkenli analizlerde, tam yanıt hastalarda indüksiyon tedavisi sonrası minimal rezidüel hastalık düzeyi $>0,1$ ’in üzerinde ise relaps riski yüksek saptanmıştır [79]. Minimal rezidüel hastalık izlem uygulamaları, tedavi sonrası erken yanıt değerlendirme, risk sınıflamasını geliştirmek, remisyon sonrası tedavi

rehberliği, tedavi sonrası izlemde relapsın önceden saptanması ve koruyucu tedavi rehberliğini içerir [80].

Lösemik hücrelerde multi-drug rezistans (MDR) gen ekspresyonu kötü prognostik bir göstergedir. Bunlardan en önemlisi olan MDR1 genin ürünüdür. Bu protein ilaç efflux pompası olarak görev görür ve antrasiklinler, epipodoflotoksinler, vinka alkaloidleri, taksanları ve gemtuzumab ozagomisini substrat olarak kullanır. MDR1/p170 ekspresyonu sıklıkla yaşlı hastalarda ve kötü sitogenetik bulgularla birlikte görülür [81].

2.2.6. AML'de Tedavi ve Protokoller

Giderek artan AML biyolojisi hakkındaki bilgiler ışığında mutant FLT3-ITD inhibitörleri gibi hedefe yönelik yeni ajanlar, sitotoksik tedavinin doz modifikasyonu ve zamanlaması, hematopoietik kök hücre nakli geliştirilmektedir. Genç hastalarda tam remisyon oranı %80'e, 5 yıllık total sağ kalım % 40'a ulaşabilmektedir. Yaşlı hastalarda hipometile edici ajanların kullanımı ortalama ve kısa süreli toplam sağ kalımı iyileştirmekte fakat kür sayısını beklenenin altına düşürmemektedir [82].

60 Yaş Altı Erişkinlerde İndüksiyon Tedavisi

3 gün antrasiklin (daunorubisin 60mg/m²/gün, idarubisin 10-12 mg/m²/gün, mitoxantron 10-12 mg/m²/gün) ve 7 gün sitarabin (100-200 mg/m²/gün devamlı infüzyon) ("3+7") şu anda indüksiyon tedavi için standart olmaya devam etmektedir [31]. 60 yaş altı AML hastalarında tanı ve tedavi Tablo 2.3'te belirtilmiştir. Son randomize çalışmalarda indüksiyon sırasında, antrasiklin ve sitarabinde daha yüksek dozlar veya üçüncü ajan eklenmesi araştırılmıştır. Bu çalışmaları karşılaştırmak zordur çünkü indüksiyon süreçlerinin sayısı, kontrol grubundaki dozlar veya hastalardaki ilk indüksiyon süreci sonrası kemik iliğinde blast varlığı gibi bazı anahtar parametrelerde önemli farklılıklar mevcuttur [82]. İndüksiyon kemoterapisi, tanı işlemleri tamamlandıktan sonra tercihen en az gecikme ile başlanmalıdır.

Retrospektif verilere göre tanı ile tedavi arasındaki süre 5 günü geçerse tedavi sonuçları olumsuz etkilenmektedir [83].

Daunorubisin veya idarubisin dozlarını araştıran randomize çalışmalar yapılmaktadır. ECOG çalışması 60 yaş ve altındaki hastaları içerirken, Danimarka, Almanya, Belçika ve İsveç konsoryumunun oluşturduğu Avrupa çalışmasında ise 60 yaş ve üzeri hastalar yer almaktaydı. Her iki çalışmada da 7+3 indüksiyon tedavisinin 3 günü boyunca günlük 45 mg/m² doza karşılık 90 mg/m² çift doz karşılaştırılmıştır. Yüksek daunorubisin dozu hematolojik iyileşmeyi geciktirmeden veya planlanan remisyon sonrası tedavileri etkilemeden yüksek tam remisyon sonuçları göstermiştir. ECOG çalışmasındaki genç hasta grubunda, total sağkalım yüksek daunorubisin grubunda anlamlı derecede uzamıştır. Total sağkalımdaki bu iyileşme tüm sitogenetik gruplarda, FLT3- ITD grubunda ve hatta NPM1 ve DNMT3A gen mutasyonu taşıyan hastalarda gözlenmiştir. Yaşlı hasta grubunda ise, total sağkalım iyileşmesi 60-65 yaşları arasındaki hastalarda ve CBF AML'si olan hastalarda sınırlı kalmıştır [84-86].

United Kingdom National Cancer Research Institute (NCRI) grubu yaptığı 17 çalışmada, 1207 altmış yaş altı yüksek riskli MDS veya tedavi edilmemiş AML hastası ilk indüksiyon küründe randomize çalışmaya alınmıştır. Bir gruba 90 mg/m² 1, 3, 5. günlerde sitozin arabinozid kombinasyonu ile verilmiştir. Diğer gruba ise 60 mg/m² 1, 3, 5. günlerde sitozin arabinozid kombinasyonu ile verilmiştir. İki grup arasında tam remisyon oranı ve 2 yıllık total sağkalım açısından bir fark saptanmamıştır. 60 günlük mortalite oranı 90 mg/m² kolunda artmış olarak saptanmıştır [87].

ALFA9801 çalışması daunorubisin ile idarubisini karşılaştırmıştır; 80 mg/m² daunorubisin standart 12 mg/m² idarubisin dozuna anlamlı üstünlük sağlamadığı görülmüştür. Benzer sonuçlar Japon akut lösemi çalışması JALSG AML201' de de görülmüştür. Bu çalışmada 5 gün süreli 50 mg'lık 2 kür daunorubisin ile 3 gün süreli 12 mg'lık idarubisin karşılaştırılmıştır. 60 ve 90 mg'lık daunorubisin dozlarının antilösemik aktivitesi ve toksik profili ile 12 mg'lık idarubisininki benzer saptanmıştır.

Randomize çalışmalarda 45-60 mg/m² dozunda daunorubisin ile diğer antrasiklinler olan idarubisin, aclarubisin, amsacrin, veya mitoksantron karşılaştırılmıştır. Daunorubisin ile eş değer dozda hiçbir ajanın üstünlüğü saptanmamıştır. Yüksek doz sitarabin ile daunorubisinin birlikte kombine edildiği çalışmalar yapılmıştır. Southwest Oncology Group (SWOG) 1-6'nci günlerde 12 saatte bir 2g/m², Australian Leukemia Study Group (ALSG) 1, 3, 5, 7'nci günlerde 12 saate bir 3g/m², Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 1, 3, 5'inci günlerde 12 saatte bir şeklinde prospektif çalışmalar yapılmıştır. Hiçbir çalışmada yüksek doz sitarabin ile daha fazla tam remisyon elde edilememiştir ve toksisite de artmıştır [31]. Yanıt oranlarını arttırmak için ek sitotoksik ajan (thioguanine, etoposide, fludarabine, topotecan) veya MDR modülatörlerinin kullanımı genel olarak başarısız olmuştur [88-90].

The European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell' Adulto (GIMEMA) Lösemi Grupları tarafından yürütülen bir çalışmada, hastalar her gün 100mg/m² standart doz alan gruba veya ilk kür esnasında 1,3,5 ve 7. Günlerde 3000mg/m² yüksek doz alan gruba (HiDAC) randomize edilmişlerdir. HiDAC grubunda yüksek tam remisyon oranı ve 45 yaş ve altındaki hastalarda istatistiki olarak anlamlı uzun süreli total sağkalım gözlenmiştir [91].

Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group (HOVON) ve Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) gruplarının yaptığı çalışmalarda granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) ile olan olgunlaşma sonucu daha iyi hastaliksız sağ kalım ve orta risk grubunda daha iyi total sağkalım olduğu gösterilmiştir [83]. Aksine AML Cooperative Group çalışmasında, G-CSF ile olgunlaşma sürecinin total sağkalım ve hastaliksız sağkalım üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır [92].

Tedaviye Üçüncü Ajan Eklenmesi

Gemtuzumab Ozogamisin(GO): İndüksiyon esnasında 3 veya 6 mg/m² GO eklenmesini değerlendiren 6 çalışma yapılmıştır. Bunlardan ilki SWOG S0106

çalışmasıdır. GO grubunda günlük düşük daunorubisin dozuna rağmen ($45\text{mg}/\text{m}^2$) yüksek erken mortalite nedeniyle erken sonlandırılmıştır ve GO'nun FDA tarafından ABD'de kullanımdan kaldırılmasına neden olmuştur. İndüksiyon tedavisinden önce tek ajan olarak GO'nin kullanıldığı EORTC/GIMEMA çalışmasında klinik fayda gözlenmediği gibi toksisite artışı da görülmüştür [93].

Pürin Analogları: Tedaviye cladribin eklenmesi, özellikle yüksek riskli hastalarda yani 50 yaş ve üzeri hastalarda ve sitogenetiği uygun olmayan hasta grubunda faydalı bulunmuştur. Clofarabinin de hem tek başına hem de sitarabin ile kombine kullanımda çeşitli hasta popülasyonlarında anlamlı antilösemik aktivite gösterdiği bulunmuştur [94, 95]. Bununla beraber, İngiltere AML16 çalışmasında yeni teşhis edilmiş hastalarda daunorubisin ile kombinasyonu etkin bulunmamıştır [96].

Sorafenib: FLT3-ITD mutasyonlu AML'de in-vitro şartlarda bir multikinaz inhibitörüdür. Bir Almanya AML çalışmasında, yaşlı hastalarda sorafenib ile standart indüksiyon ve orta doz sitarabin konsolidasyon kombinasyonu değerlendirilmiştir. Sorafenib tedavi grubunda, hastalıksız sağkalım veya total sağkalım açısından anlamlı bir iyileşme görülmemiştir [97].

İndüksiyon kemoterapisi sonrası yanıt değerlendirme kriterleri Tablo 2.4'te belirtilmiştir.

Tablo 2.3. Yeni Tanı Almış < 60 Yaş AML’de Tanı ve Tedavi Algoritması [98].

Tanı:	
<p>Tam kan sayımı Periferik kan yayması Kemik iliği aspirasyonu Kemik iliği biyopsisi (aspirasyon ile hücre çekilememesi durumunda) İmmünofenotipleme Konvensiyonel sitogenetik Moleküler genetik Biyokimyasal testler, koagülasyon testleri, idrar analizi Gebelik testi Hepatit A, B, C; HIV, CMV Akciğer grafisi, EKG, ekokardiyografi HLA doku tiplendirmesi</p>	
Tedavi:	
<p>Sitarabin 100-200 mg/m²/gün (7gün) devamlı infüzyon şeklinde olmalıdır Daunorobucin 60-90 mg/m²/gün (3 gün) veya Idarubicin 12 mg/m²/gün (3 gün) veya Mitoxantrone 10-12 mg/m²/gün</p>	
Kemik iliği aspirasyonu ile yanıt değerlendirmesi:	
<p>Tam remisyon Remisyon sonrası pekiştirme</p>	<p>Tedaviye dirençli veya parsiyel remisyon Reindüksiyon Kurtarma kemoterapileri Allojeneik kök hücre nakli</p>

Tablo 2.4. AML’de İndüksiyon Kemoterapisi Sonrası Yanıt Değerlendirme [98].

Morfolojik lösemisiz durum
Partiküllü ve hücre içeriği iyi olan kemik iliği aspirasyonunda blast oranının < %5 olması Auer cisimciği içeren blast olmaması Extramedüller hastalık olmaması
Kemik iliği aspirasyonu partikül ve hücre açısından yetersiz ise kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır.
Tam yanıt Morfolojik tam yanıt Mutlak nötrofil sayısının $>1000/mm^3$ olması Trombosit sayısının $>100.000/mm^3$ olması Eritrosit transfüzyonu bağımsızlığı olması Ekstramedüller hastalık bulgusu olmaması Tam olmayan yanıt Mutlak nötrofil sayısının $< 1000/mm^3$ veya trombosit sayısının $< 100.000/mm^3$ olması dışında diğer tüm tam remisyon kriterlerinin olması Tedavi ile tam yanıt sağlanamayan hastalar dirençli olarak kabul edilir.
Nüks hastalık Tam yanıt sonrası çevre kanında yeniden lösemik hücre görülmesi veya kemik iliği aspirasyonunda blast oranının yeniden %5’in üzerine çıkması

60 Yaş Altı Erişkinlerde Remisyon Sonrası Tedavi

Çeşitli remisyon sonrası stratejileri, yoğun geleneksel tedavi, uzun süren idame tedavisi ve yüksek doz tedavi sonrası allojeneik kök hücre naklinden oluşmaktadır [99]. Cancer and Leukemia Group B (CALGB) çalışmalarına göre, hastaların idame tedavi planlarında 4 siklus boyunca ayda bir yüksek doz sitarabin (1, 3, 5. günlerde $3\text{ g}/\text{m}^2/\text{gün}$ 12 saatte bir) 4 kür ara doz (1-5. günlerde $400\text{ mg}/\text{m}^2$ devamlı intravenöz uygulama) veya standart doz (1-5. günlerde $100\text{ mg}/\text{m}^2$ devamlı intravenöz uygulama) sitarabin tedavisine göre daha üstün olduğu saptanmıştır [100]. 61 yaşın altı AML hastalarında ortalama 52 hafta sonra tam remisyon oranları düşük doz sitarabin grubunda %24, orta doz sitarabin grubunda %29 ve yüksek doz sitarabin grubunda %44 olarak saptanmıştır. Yazarlar ilk remisyon sonrası 61 yaş altı hastalarda yüksek doz sitarabin tedavisi ile allojeneik kök hücre nakli tedavisinin karşılaştırılabilir olduğu kararına varmışlardır [101].

Fukushima ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada $1\text{g}/\text{m}^2$ 12 saatte bir 5 gün boyunca verilen tedavi ile bu tedavinin iki katı tedavi karşılaştırılmış sonuçlar eşdeğer bulunmuştur [102]. Burnett ve arkadaşlarının yaptığı daha büyük çalışmada remisyon sonrası tedavide diğer ajanlarla kombine edilen $1,5\text{ g}/\text{m}^2$ sitarabin ile $3\text{ g}/\text{m}^2$ sitarabin tedavisinin eşdeğer olduğu saptanmıştır [103]. Hengeveld ve arkadaşlarının yaptığı randomize çalışmada 46-60 yaş arası tam remisyon sağlanan 315 AML'li hastaya 2 çeşit (remisyon sonrası) rejim uygulanmıştır. Bir gruba (yoğun tedavi grubu) sitarabin 2 saat boyunca $2\text{ g}/\text{m}^2$ 12 saatte bir 1-4. gün ve daunorubisin $45\text{ mg}/\text{m}^2$ 5-7.gün verilmiştir. Diğer gruba (standart tedavi grubu) ise sitarabin $100\text{-}200\text{ mg}/\text{m}^2$ infüzyon şeklinde 5-7. gün ve standart doz daunorubisin verilmiştir. Ortalama 7,5 yıl sonra grupların 4 yıllık sağkalımları arasında fark saptanmamıştır (sırasıyla %32 ve %34). 4 yıl içinde relaps oranı yoğun tedavi grubunda %55, standart tedavi grubunda %75 olarak saptanmıştır. Fakat bu fark daha iyi sağkalım anlamına gelmez çünkü tedavi ilişkili mortalite yoğun tedavi grubunda %22 iken standart doz tedavi grubunda %3 olarak saptanmıştır [104].

Randomize ALFA-0702/CLARA çalışmasında orta derecede riskli görülen hastalarda Clofarabin/IDAC ile HiDAC konsolidasyon siklusları karşılaştırılmış ve hastaliksız sağkalımın uzadığı gözlenmiştir [105].

Bir çalışmada remisyon sonrası olog kök hücre nakli ile 3 yıllık yoğun idame tedavi karşılaştırıldığında yoğun idame tedavisinin remisyon süreci veya total sağkalım açısından yararı saptanmamıştır ancak idame tedavinin 1 kür konsolidasyonu oluşturan ardışık yüksek doz sitarabin ve mitoxantron protokolünden (yüksek doz sitarabin $1\text{ g}/\text{m}^2$ 12 saatte bir 1, 2, 8, ve 9. günlerde, mitoxantron $10\text{ mg}/\text{m}^2$ 3, 4, 10 ve 11. günlerde) hastaliksız sağkalım açısından daha üstün olduğu kanıtlanmıştır [106]. Klinik çalışmalar dışında APL olmayan AML hastalarında genellikle uygulanmamaktadır [31].

Sitogenetik Riske Göre Remisyon Sonrası Tedavi

İyi Risk Sitogenetik Grubu: Yüksek doz sitarabin 3 g/m^2 12 saatte bir (3 saat infüzyon) 1, 3, 5. günler yüksek doz sitarabine 3-4 siklus uygulanır. Bu grupta otolog ve allojeneik kök hücre naklinin ilk basamak tedavide yüksek doz sitarabine üstünlüğü yoktur.

Orta Risk Sitogenetik Grubu: Transplantasyon riski düşük-orta olan ve HLA tam uyumlu akraba vericisi olan olgularda allojeneik kök hücre nakli veya hastanın vericisi yoksa 1-2 siklus yüksek doz sitarabin sonrası otolog kök hücre nakli veya yüksek doz sitarabin tedavisi 3-4 siklus uygulanır.

Kötü Risk Sitogenetik Grubu: Allojeneik kök hücre nakli (tam uyumlu akraba verici veya akraba dışı verici) veya nakil şansı yoksa klinik araştırma protokolleri veya 1-2 siklus yüksek doz sitarabin tedavisi sonrası otolog kemik iliği nakli uygulanır [98].

60 yaş altı hastalarda sitogenetik risk grubuna göre tedavi seçenekleri Tablo 2.5'te belirtilmiştir.

Tablo 2.5. Remisyon Sonrası <60 Yaş Hastada Tedavi Seçenekleri.

İyi Risk:	Orta risk:	Kötü risk:
Yüksek doz sitarabine 3 g/m^2 12 saatte bir (3 saatte infüzyon) 1, 3, 5. günler yüksek doz sitarabin (HIDAC) 3-4 siklus uygulanır.	Transplantasyon riski düşük olan ve HLA tam uyumlu akraba vericisi olan olgularda allojeneik kök hücre nakli. Hastanın vericisi yoksa 1-2 siklus yüksek doz sitarabin sonrası otolog kök hücre nakli Yüksek doz sitarabin 3-4 siklus uygulanır	Allojeneik kök hücre nakli(tam uyumlu akraba verici veya alternatif donör) Nakil şansı yoksa klinik araştırma protokolleri 1-2 siklus yüksek doz sitarabin sonrası otolog kemik iliği nakli uygulanır.

60-74 Yaş Arası Erişkinlerde İndüksiyon Tedavisi

ECOG performansı 2'nin altında olanlarda veya hiçbir ek hastalığı olmayanlarda tam yanıt oranının %50 olması ve aplazi varlığı veya belirsiz nedenli ölüm oranının %15 olması nedeniyle, standart indüksiyon tedavisi makul bir seçenek olabilir [107]. Genç erişkinlerde olduğu gibi indüksiyon tedavisi 3 gün antrasiklin (daunorubisin 45-60 mg/m² veya eş değer dozda diğer antrasiklinler) ve 7 gün sitarabin (100-200 mg/m² devamlı iv infüzyon şeklinde)'den oluşmaktadır. Özel hastalarda doz azaltması dikkate alınmalıdır [108]. German-Austrian AML Study Group (AMLSG), HOVON ve SAKK grupları 65 yaş ve üstünde daha fazla tam remisyon oranı, daha iyi sağkalım varlığı ile belirgin ek toksisite olmadan daunorubisin dozunun 3 x 90 mg/m²'ye kadar yoğunlaştırılabileceğini göstermiştir [84]. İndüksiyon tedavisi uygulamasının kabul edilebilirlik derecesi büyük oranda sitogenetiğe bağlıdır. Kötü sitogenetik varlığı, tam yanıt ve total sağkalım başarısızlığında bağımsız ve güçlü bir prognostik faktördür [109-111].

Düşük yoğunluklu tedavi; deri altı sitarabin, 5-azacytidin, decitabin veya orta yoğunluklu tedavi; clofarabin veya çalışma protokolü varsa hasta çalışma protokolüne yönlendirilir. Kötü sitogenetik risk grubunda olan hastalar, varsa çalışma protokollerine alınır ya da destek tedavisi verilir [98].

60-74 Yaş Arası Erişkinlerde Remisyon Sonrası Tedavi

Standart doz sitarabin 5-7 gün ± antrasiklin (idarubisin veya daunorubisin) 1-2 kür, iyi risk grubu hastalarda sitarabin 1-1,5g/m²/gün 4-6 doz 1-2 kür, azaltılmış dozda hazırlama rejimi ile allojeneik kök hücre nakli veya düşük yoğunluklu tedavilere (4-6 haftada bir) devam edilir [98].

AMLSG grubunun yaptığı çalışmada yoğun konsolidasyon tedavisinin (idarubisin 12 mg/m² 1 ve 3. günlerde; etoposid 100 mg/m² 1-5. günlerde) hafif 1 yıl oral idame tedavisine (idarubisin 5 mg / gün oral 1, 4, 7, 10 ve 13. günlerde; etoposid 100 mg/ m² 1. ve 13. günlerde) üstün olduğu saptanmıştır [112].

Yaşlı hastalarda AML, sıklıkla MDS zemininde gelişir ve kompleks karyotip ve çoklu ilaca direnç fenotipi gibi olumsuz prognostik işaretlerle sıklıkla birliktelik gösterir. Komorbid hastalıklar da tedaviye bağlı erken ölümün önemli bir nedenidir [113]. Yaşlı AML olgularının prognozu her ne kadar kötü olsa da bu hastaların bir kısmında uygulanan tedavi ile tam remisyon sağlanabilmektedir. Dolayısıyla sadece ileri yaş tedavi için kontrendikasyon kabul edilmemelidir. Öte yandan kötü prognoz göstergeleri ve komorbid hastalıkları olan yaşlı AML hastalarında tedavi ilişkili mortalitenin yüksek olması ve uzun süreli hastaliksız sağkalımın düşük olması nedeniyle yoğun kemoterapi protokolleri fayda yerine zarar verebilir [113, 114].

Düşük yoğunluklu tedavi (s.c. sitarabin, 5-azacytidin, decitabin) veya destek tedavisi (hidroksiüre ve transfüzyon desteği) veya standart tedavi '3+7' (ciddi komorbiditesi olmayanlarda) uygulanabilir [98].

Dirençli ve Nüks AML'lerde Tedavi

İlk remisyon tedavisi sonrası remisyona girmeyen hastalara tekrar benzer remisyon indüksiyon tedavisi verilir. Bu tedavi sonrası kemik iliğinde blast sayısı %5'in üzerinde ise primer dirençli kabul edilir. Primer dirençli veya kısa süreli remisyon sonrası nüks gelişen olgularda, standart tedaviler ile tam remisyon elde edilemez. Genç hastalarda HLA tam uygun kardeş vericisi varsa allojeneik kemik iliği veya periferik kök hücre nakli düşünülmelidir [115]. Primer dirençli ve erken nüks AML, yönetimi en zor senaryolar arasında olmaya devam etmektedir. Erken nüks ve geç nüksün ayrımı yapılmalıdır çünkü kurtarma tedavisine yanıt ve total sağkalım açısından belirgin farklıdır [116, 117].

Tedavi kararı alınırken veya alternatif tedaviler birbirleri ile karşılaştırılırken hastanın yaşı, performans durumu, komorbiditesi, sitogenetik bulguları moleküler profiline ve hastanın tercihinine dikkat edilmelidir [118].

AML alt gruplarında (APL hariç) kurtarma tedavisinin temel klinik hedefi, hematopoetik kök hücre nakli veya FLT3 inhibitörleri gibi hedefe yönelik tedavi alanlar için köprü oluşturmaktır. İdeal kurtarma tedavi kombinasyonları, ilaç dozları

ve zamanlamayı yönetmek sorun olarak kalmaya devam etmektedir. Özellikle sitarabin, antrasiklin veya başka bir ilaç eklemenin yararları veya hangi dozda sitarabin önermek gerektiği hala belirsizdir [82].

Akut Promyelositik Lösemide Tedavi

İndüksiyon Tedavisi: APL, AML tanısı almış hastaların %10-15'ini oluşturmaktadır. Bilinen en önemli klinik özelliği hayatı tehdit edici koagülopatidir. APL'de %80-90 oranında indüksiyon tedavisine cevap ve tam remisyona vardır [119]. Klinik ve periferik yayma ile APL ön tanısı düşünüldüğünde sitogenetik veya moleküler doğrulama yapılmadan ATRA tedavisine başlanmalı ve kanama diyatezi açısından dikkatli olunmalıdır. Erken tedavi ile kanamaya bağlı ölümler azaltılabilir. APL'de kanama diyatezi erken ölümlerin ana sebebidir [120]. ATRA akut lösemide moleküler hedefe yönelik ilk tedavidir. Lösemik promyelositlerde ATRA tedavisi sonrası hem diferansiyasyon hem de apoptozis görülmektedir. APL'de günümüzdeki tedavi yaklaşımı ATRA+antrasiklin temelli kemoterapi şeklindedir [121]. Yüksek riskli hastalarda steroid profilaksisi, düşük molekül ağırlıklı heparin uygulaması, tedaviye FLT3 inhibitörü eklenmesi ve ilk tam remisyona sonrası olog kemik iliği nakli yapılması gibi yeni tedavi stratejileri üzerinde durulmaktadır. İkinci tam remisyona sonrası olog kemik iliği naklinin etkin bir tedavi yöntemi olduğu bilinmektedir [122, 123]. Lökosit sayısı $\geq 10.000/mm^3$ ise yüksek risk, lökosit sayısı $< 10.000/mm^3$ ve trombosit sayısı $< 40.000/mm^3$ ise orta risk ve lökosit sayısı $< 10.000/mm^3$ ve trombosit sayısı $\geq 40.000/mm^3$ ise düşük risk olarak kabul edilmektedir. Yüksek riskli hastalarda ATRA $45 mg/m^2$ + daunorubisin $60 mg/m^2 \times 3$ gün + sitarabin $200 mg/m^2$ 7 gün devamlı infüzyon veya ATRA $45 mg/m^2$ + idarubisin $12 mg/m^2$ 2, 4, 6, 8. günler kullanılabilir. Düşük/orta riskli hastalarda ATRA $45 mg/m^2$ + idarubisin $12 mg/m^2$ 2, 4, 6, 8. Günler veya ATRA $45 mg/m^2$ + daunorubisin $60 mg/m^2$ + sitarabin $200mg/m^2$ 7 gün devamlı infüzyon kullanılabilir.

Antrasiklinlerin kullanılmadığı durumlarda olgularda ATRA'ya arsenik trioksit (ATO) (0.15 mg/kg) eklenmesi önerilir [98].

Atra Sendromu: Kardiyorespiratuvar distres sendromudur, %4-26 oranında görülmektedir [121-124]. ATRA ve ATO'in tek ajan olarak veya kombine olarak uygulanmasında görülür. Ateş, kilo artışı, öksürük, nefes darlığı, akciğerde infiltrasyon, plevral ve perikardiyal mayi, tekrarlayan hipotansiyon varlığında ATRA sendromu tanısından şüphelenilmelidir [124, 125]. ATRA sendromunun tedavisi günde iki kez 10 mg intravenöz deksametazon uygulamasıdır.

Konsolidasyon Tedavisi: Yüksek riskli hastalarda daunorubisin $60 \text{ mg/m}^2 \times 3 \text{ gün} + \text{sitarabin } 200 \text{ mg/m}^2 \times 7 \text{ gün} \times 1 \text{ kür}$, sonra sitarabin $1.5-2 \text{ gr /m}^2$ 12 saatte bir $\times 5 \text{ gün} + \text{daunorubisin } 45 \text{ mg/m}^2 \times 3 \text{ gün} \times 1 \text{ kür}$ ve 5 doz intratekal tedavi veya ATO $0.15 \text{ mg/kg/gün} \times 5 \text{ gün}$ 5 hafta $\times 2 \text{ kür}$, sonra ATRA $45 \text{ mg/m}^2 \times 7 \text{ gün} + \text{daunorubisin } 50 \text{ mg/ m}^2 \times 3 \text{ gün} \times 2 \text{ kür}$ veya ATRA $45 \text{ mg/m}^2 \times 15 \text{ gün} + \text{idarubisin } 5 \text{ mg /m}^2 + \text{sitarabin } 1 \text{ g/m}^2 \times 4 \text{ gün} \times 1 \text{ kür}$ sonra ATRA $\times 15 \text{ gün} + \text{mitoksantron } 10 \text{ mg/m}^2/\text{gün} \times 5 \text{ gün} \times 1 \text{ kür}$, sonra ATRA $\times 15 \text{ gün} + \text{idarubisin } 12 \text{ mg/m}^2 \times 1 \text{ doz} + \text{sitarabin } 150 \text{ mg/m}^2/8 \text{ saat} \times 4 \text{ gün} \times 1 \text{ kür}$ önerilir

Düşük/orta riskli hastalarda ATRA $45 \text{ mg/m}^2 \times 15 \text{ gün} + \text{idarubisin } 5-7 \text{ mg /m}^2 \times 4 \text{ gün} \times 1 \text{ kür}$, sonra ATRA $\times 15 \text{ gün} + \text{mitoksantron } 10 \text{ mg/m}^2/\text{gün} \times 5 \text{ gün} \times 1 \text{ kür}$, sonra ATRA $\times 15 \text{ gün} + \text{idarubisin } 12 \text{ mg /m}^2 \times 1 \text{ doz} \times 1-2 \text{ kür}$ veya daunorubisin $60 \text{ mg/m}^2 \times 3 \text{ gün} + \text{sitarabin } 200 \text{ mg/m}^2 \times 7 \text{ gün} \times 1 \text{ kür}$, sonra sitarabin 1 gr/m^2 12 saatte bir $\times 4 \text{ gün} + \text{daunorubisin } 45 \text{ mg/m}^2 \times 3 \text{ gün} \times 1 \text{ kür}$ verilmesi önerilir [98].

İdame Tedavisi: Aralıklı veya devamlı idame tedavisinin faydası gösterilmekle birlikte, sürekli ATRA idame tedavisi belirgin toksisite ile ilişkilidir [126]. Konsolidasyon sonrası remisyon değerlendirmesinde PCR negatif ise 1-2 yıl ATRA $\pm 6 \text{ merkaptopurin} \pm +\text{metotreksat}$ ile idame önerilir. İlk iki yıl her 3 ayda bir PCR ile monitorizasyon yapılmalı. PCR negatif ise izleme devam edilmelidir. PCR pozitif saptanırsa 4 hafta içinde kemik iliğinden PCR sonucu doğrulanmalı; negatif ise izleme devam edilmeli, pozitif ise ilk nüks olarak kabul edilmeli ve nüks tedavisine geçilmelidir [98].

Nüks Tedavisi: İlk nükste ATO ve/veya ATRA verilmeli, yanıtızlık durumunda klinik çalışma veya HLA uyumlu kardeş veya alternatif verici ile nakil önerilir.

AML'de Hemotopoietik Kök Hücre Nakli

Yoğunluğu azaltılmış rejimlerin uygulanmaya başlaması, donör kök hücre kaynaklarının genişlemesi, tedavi seçenekleri arasında allojeneik kök hücre nakli uygulanan AML hasta sayısını dramatik olarak arttırmıştır. Eşlik eden toksisite göz önünde bulundurulduğunda hangi hastanın fayda göreceği büyük önem taşımaktadır. AML hastalarında iyi sitogenetik risk grubunda olanlarda tam remisyon elde etme şansı yüksektir (60 yaş altı hastalarda %80-90, 60 yaş üstü hastalarda %70-80) fakat kötü sitogenetik risk grubunda olanlarda tam remisyon şansı düşüktür (%25-30). Bir kere tam remisyon elde edilen hastada nüks gelişmesi, spesifik sitogenetik ve genetik faktörlere ve konsolidasyon tedavi çeşidine bağlıdır [127].

Tam Remisyonunda Allojeneik Kök Hücre Nakli

İyi Risk Grubu: İyi sitogenetik risk grubunda yer alan ve ilk olarak tam remisyon elde edilen olguların sağkalım sürelerinin uygulanan tedavi ile değişmediği bildirilmektedir. Yani sağkalım süresi bakımından allojeneik ve olog kök hücre nakli ile yoğun tedavi yanıtları arasında fark yoktur [128].

Orta Risk Grubu: MRC AML 10 ve EORTC/GIMEMA AML 10 alışma sonuçları, orta risk grubu olgularında 1. tam remisyonunda HLA uyumlu kardeşten allojeneik kök hücre naklinin hastalıksız sağkalım sürelerini uzattığını, nüks oranlarını ise düşürdüğünü ortaya koymaktadır. Bununla beraber toplam sağkalım süreleri üzerindeki etkinliği net olarak ortaya konulamamıştır [129, 130]. Sitogenetik olarak orta risk grubunda yer alan hastalarda allojeneik kök hücre naklinin genelde faydalı olduğu gösterilmiştir. Sitogenetik normal ancak kötü moleküler belirteçlere sahip hastalarda yani FLT3-ITD pozitif ve NPM1 mutasyonu veya CEPBA

mutasyonu içermeyenlerde allojeneik kök hücre naklinin yapılmasının faydalı olduğu gösterilmiştir [131].

Kötü Risk Grubu: Sitogenetik olarak yüksek riskli hastalarda konvansiyonel pekiştirme tedavileri ile sonuçlar umut verici değildir. HLA uygun akraba vericiden allojeneik kök hücre nakli 1.tam remisyonda kötü sitogenetik özelliğe sahip hastalarda seçilecek tedavi olarak düşünülmelidir [132, 133]. EORTC/GIMEMA AML 10 çalışmasında yoğun tedavi ile tam remisyon elde edilen hastalarda otolog kök hücre nakli ile HLA uyumlu kardeşten yapılan allojeneik kök hücre naklinin etkinliği hastada karşılaştırılmıştır. Nüks oranı, hastalıksız sağkalım ve toplam sağkalım süreleri allojeneik kök hücre nakli yapılan grupta anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur. Kötü risk grubunda olan hastalarda bu fark daha belirgindir [130]. JALSG AML97 çalışmasında kötü ve orta risk grubuna dahil hastalar değerlendirilmiştir. Vericisi olan hastalara allojeneik kök hücre nakli uygulanmış, olmayanlar ise standart pekiştirme tedavisi ile takip edilmiştir. Relaps sıklığı(%52'ye karşılık %77), hastalıksız yaşam süresi (%39'a karşılık %19) nakil yapılan grupta daha iyi bulunmuştur. Toplam sağkalım 36-50 yaş grubundaki hastalarda transplant yapılan grupta daha iyi bulunmuştur [134]. JAMA dergisinde yayınlanan metaanalizde toplam 24 çalışma analiz edilmiştir. Allojeneik kök hücre naklinin hastalıksız sağkalım bakımından avantajı kötü ve orta risk grubunda tespit edilirken iyi risk grubunda tespit edilmemiştir. Allojeneik kök hücre nakli ile önemli sağkalım avantajı kötü risk grubunda ve orta risk grubunda tespit edilirken iyi risk grubunda tespit edilmemiştir [133].

Relaps AML Olgularında Allojeneik Kök Hücre Nakli

Relaps hastalarda tek küratif tedavi yöntemi allojeneik kök hücre naklidir. İkinci ve üzeri tam remisyondaki AML hastaları allojeneik kök hücre nakil adaydır. 2. tam remisyonda allojeneik kök hücre nakli yapılan hastalarda 10 yıllık izlemde relaps oranı %57, hastalıksız sağkalım %28 ve toplam sağkalım %32 bulunmuştur [135].

Refrakter AML Olgularında Allojeneik Kök Hücre Nakli

Primer dirençli AML'de prognoz son derece kötüdür. Bazı hastalarda allojeneik kök hücre nakli sonrası uzun süreli remisyon elde edilebilir. Fung HC ve ark. allojeneik kök hücre nakli yapılan primer dirençli hasta verilerini yayınlamıştır. 3 yıllık hastalıksız sağkalım %31, total sağkalım %30 ve nüks oranı %51 olarak rapor edilmiştir. Kısa total sağkalım ve hastalıksız sağkalım ile ilişkili faktör olarak akraba dışı verici ve kötü sitogenetik özellikler tanımlanmıştır. Allojeneik kök hücre nakli primer dirençli olguların 1/3'ünde kür sağlayabilir. Allojeneik kök hücre nakli öncesi sitogenetik özellikler, kök hücre nakli sonucu ve nakil sonrası nüks oranı ile korele bulunmuştur [136].

AML'de Otolog Kök Hücre Nakli

Otolog kök hücre naklinde allojeneik kök hücre nakline göre nakil ilişkili mortalite daha düşüktür. Akut lösemi çalışma grubunun (ALWP) verilerine göre 5 yıllık hastalıksız yaşam süresi %43, toplam sağkalım %51, relaps oranı %53, nakil ilişkili mortalite %9 bulunmuştur. Bu sonuçlar allojeneik kök hücre nakil şansı olmayan 65 yaş üstündeki olgular göz önüne alınırsa önemli bir başarıdır. Günümüzde otolog kök hücre nakli; yaşlı hastalar, 2.moleküler remisyonadaki APL'li hastalar ve HLA uyumlu kardeş vericisi veya akraba dışı vericisi bulunmayan genç hastalarla sınırlıdır [137]. İyi risk grubunda yer alan AML olgularını içeren metaanalizde yoğun kemoterapi ile otolog kök hücre nakli arasında toplam sağkalım avantajı bulunmamıştır. Orta risk grubundaki AML'li olguları içeren bir seride toplam sağkalım ve hastalıksız sağkalım allojeneik kök hücre nakli yapılan grupta daha iyi bulunmuşken farklı iki çalışmada ise toplam sağkalım süresi bakımından allojeneik ve otolog kök hücre nakli arasında fark bulunamamıştır. Kötü risk grubuna dahil olan AML olgularında vericisi olanlarda allojeneik kök hücre naklinin yapıldığı, vericisi olmayanlara otolog kök hücre naklinin uygulandığı 3 büyük çalışmanın 2'sinde toplam sağkalım ve hastalıksız sağkalım allojeneik kök hücre nakli yapılan grupta daha iyi bulunmuşken bir çalışmada fark bulunamamıştır [138].

2.2.7. AML'de İnvaziv Fungal Enfeksiyon

Akut lösemi ve diğer hematolojik malignitelerde invaziv fungal enfeksiyon (IFI) insidansı %60'a varan mortaliteyle birlikte, %2-%49 arasında değişmektedir [139]. İnsidans oranlarındaki değişkenlik, hasta popülasyon seçimi, kemoterapi rejimleri, sistemik antifungal profilaksi yönetim farklılıklarına dayandırılabilir. Hasta (ileri yaş, hematolojik malignitenin tipi ve evresi, nötropeni süresi, candida kolonizasyonu) ve tedavi (sitotoksik rejimler ve antifungal profilaksi) farklılıkları IFI'de en önemli prognostik faktörlerden biri olarak tespit edilmiştir [140, 141]. IFI tanısı konulan hastalarda, 3 ay sonraki mortalite, invaziv aspergilloziste %28-42, invaziv candidiaziste %23-40 oranında saptanmıştır [142]. Yaşayan hastalarda tam kemoterapi planını tamamlamada IFI problem olabilir çünkü fungal enfeksiyon tekrarlama riski %30 olarak tahmin edilmektedir [143]. Çoğu hematolog kılavuzların da desteklediği gibi sekonder profilaksi vermektedir. Ek olarak çoğu zaman en azından IFI tablosu stabilize olana kadar kemoterapi tedavisini geciktirmekte veya doz azaltımı yapmaktadırlar [143-146]. Nötropeni şiddeti ve süresi major risk faktörleri olarak kalmasına rağmen İA insidansı immünosupresif tedavi sonrası artmaktadır [147-149]. Aspergillozise dayandırılan mortalite oranı genelde %30-40'dır [150]. Enfeksiyon riskini azaltmak için farklı stratejiler geliştirilmektedir. Ampirik yaklaşımlar klinik parametrelere dayandırılmaktadır. Örneğin devam eden inatçı ateş varlığında geniş spektrumlu antibiyotikleri kullanmak ve antifungal tedaviyi başlatmak gerekir. Önleyici stratejiler standardize edilmiş tarama testlerinin üzerine kurulmuştur. Örneğin periyodik bilgisayarlı tomografi görüntülemeleri, fungal polimeraz zincir reaksiyon testleri, serum galaktomannan ölçüm testleri, bronkoalveolar lavaj örneklemeleri yapılmalıdır. Enfeksiyonların lokal insidansı, lokal mikrobiyal direnç yapısı, tarama yöntemlerinin kalitesi ve ulaşılabilirliği, tesisin yapısal özellikleri (yüksek verimli partikül hava filtrasyonu)'nin yanı sıra finansal durumu gibi bazı faktörler optimal anti-enfektif strateji açısından önemlidir [151].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Bu çalışmada 2008-2015 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (ESOGÜTF) İç Hastalıkları Anabilim Dalına bağlı Hematoloji Bilim Dalında, WHO 2008 akut lösemi tanı kriterlerine göre tanısı konulmuş, altmış beş yaş altı, akut myeloblastik lösemi tanılı 111 hasta değerlendirildi. 11 hasta AML tanısı olmasına karşın, "7+3" remisyon indüksiyon protokol kemoterapisi almadığı için çalışmadan çıkarıldı.

Çalışma protokolü için ESOĞÜTF Etik Kurulun'dan 15.12.2014 tarih ve 80558721/312 sayılı kararı ile onay alındı.

3.2. Klinik, Radyolojik ve Laboratuvar Değerlendirmeleri

Laboratuvar parametresi olarak; tam kan sayımı, CRP, sedimantasyon, PT-APTT-INR, fibrinojen, D-dimer, biyokimyasal parametrelerden sodyum, potasyum glukoz, üre, kreatinin, albumin, kalsiyum, AST, ALT, ürik asit, GGT, LDH, ALP, bilirubinler, LDL, trigliserit, karyotip analizi, FLT-3, NPM1, t(15;17), t(8;21), inv(16) sonuçları değerlendirildi. İndüksiyon kemoterapi çeşidi ve indüksiyon kemoterapisinin tanıdan kaç gün sonra verildiği, idame tedavisini alıp almadığı aldıysa hangi idame tedavisini aldığı, indüksiyon kemoterapisine yanıt durumu, kaç kür konsolidasyon kemoterapisi aldığı, nüks varlığı ve zamanı, allojeneik kemik iliği nakli yapılıp yapılamadığı yapıldıysa kaçınıcı tam remisyonda yapıldığı, allojeneik kemik iliği nakli yapılan olgularda GVHD varlığı, total sağkalım süresi, hastalısız sağkalım süresi değerlendirildi. Kemik iliği aspirasyonunda blast oranı, auer body varlığı, kemik iliği aspirasyonundan çalışılan flow sitometride yüzey markırların varlığı, panmyeloid markırların birlikteliği, kemik iliği biyopsisinde fibrozis ve displazi varlığı incelendi. Radyolojik incelemelerde hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati varlığı değerlendirildi. Tanı anında >38°C derecenin üstünde ateş varlığı, DIC tablosunun varlığı, kanama olup olmadığı, tromboz ve santral sinir sistemi tutulumu varlığı değerlendirildi. Takip süresi boyunca febril nötropenin gelişip gelişmediği, geliştiyse kan, idrar balgam kültüründe hangi mikroorganizmaların ürediği, mukozit, kateter enfeksiyonu, tiftitis, rektal abse ve

kemoterapi yan etkileri incelendi. Takip süresi boyunca invaziv fungal enfeksiyonun varlığı, yüksek rezolüsyonlu tomografi bulguları, invaziv fungal enfeksiyon tipi, invaziv fungal enfeksiyonun hangi kemoterapi süresince geliştiği, antifungal profilaksi alıp almadığı değerlendirildi.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel değerlendirmesi için SPSS for Windows sürüm 22,0 kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, $p < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde Kikare analizleri kullanıldı. Gruplar arası yaşam sürelerinin karşılaştırılmalarında Kaplan-Meier kullanılarak yaşam eğrileri grafikleri çizildi. Gruplar arası farklılıkların değerlendirilmesinde Log-rank testi kullanıldı. Yaşam süresi üzerine etkili olan prognostik değişkenlerin belirlenmesinde Stepwise cox-regresyon yöntemi kullanıldı. Veriler ortalama \pm SD (standart sapma) olarak ve sayı - % olarak özetlendi.

4. BULGULAR

Bu tezde, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı'nda 2008-2015 tarihleri arasında uygun kriterlere göre tanı konulan, 2008 WHO tanı kriterlerine göre sınıflandırılan, 65 yaş altı, klasik remisyon-indüksiyon kemoterapisi (AD) alan toplam 100 akut myeloid lösemi hastası geriye dönük olarak değerlendirildi.

Tüm olguların 52 (%52)'si erkek 48 (%48)'i kadındı. Tanı sırasında hastaların yaş ortalaması $49 \pm 11,4$ (18-62) yıl idi. Hastaların 50'si Eskişehir'den, 12'si Kütahya'dan, 11'i Afyon'dan, 6'sı Sakarya'dan, 6'sı Bozüyük'ten, 5'i Bilecik'ten, 1'i Bolu'dan, 1'i Bursa'dan gelmekte idi. Hastaların ikamet yerinin 76'sı şehir merkezi, 24'ü köy idi. Komorbid hastalıklar açısından değerlendirildiklerinde hastaların 4 (%4)'ünde koroner arter hastalığı, 13 (%13)'ünde hipertansiyon, 17 (%17)'sinde diabetes mellitus, 8 (%8)'inde kronik obstruktif akciğer, 1 (%1)'inde kronik renal yetmezlik hastalığı mevcuttu.

Kemik ağrısı hastaların 68 (%68)'inde mevcuttu. ECOG performans skoru ≤ 1 olan hasta sayısı 95 (%95) idi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. AML'li olguların demografik özellikleri.

Özellik	Toplam (n=100)
Cinsiyet n,%	
Erkek/ Kadın	52 (%52)/48 (%48)
Yaş (Ort.±ss, min.-max.)/yıl	49± 11,4 (18-62)
Komorbidite n,%	
Koroner arter hastalığı	4 (%4)
Hipertansiyon	13 (%13)
Diabetes mellitus	17 (%17)
Kronik obstruktif akciğer hastalığı	8 (%8)
Kronik renal yetmezlik	1 (%1)
ECOG performans skoru n,%	
0	64 (%64)
1	31 (%31)
2	4 (%4)
3	1 (%1)

Hastaların başvuru anındaki ortalama hemoglobin değerleri $9,2 \pm 2,1$ gr/dl (2,5-14), beyaz küre sayısı $39,820 \pm 54,505$ /mm³ (300-289,000), trombosit sayısı $64,616 \pm 84,626$ /mm³ (3600-631,000) olarak tespit edildi. Başvuru anındaki biyokimyasal parametreler eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) değeri ve c-reaktif protein (CRP) değerleri Tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.2. AML’li 100 olgunun laboratuvar bulguları.

Laboratuvar parametresi	ort±ss (min-max)
Hemoglobin (gr/dL)	9,2± 2,1 (2,5-14)
Lökosit (/mm ³)	39,820± (300-289,000)
Trombosit (/mm ³)	64,616±84,626 (3600-631,000)
Potasyum (mEq/L)	4,1±0,5 (2,79-5,61)
LDH (U/L)	1291 (68-6430)
Ürik asit (mg/dL)	5,80± 2,30 (1,31-18,80)
ESH (mm/h)	72,1± 39,8 (5-157)
C-reaktif protein	6,5± 8,0 (0,3-36,10)

AML tanılı olgularımız WHO 2008 sınıflamasına göre sınıflandırıldığında 26’sı tekrarlayan genetik anomalilerle birlikte olan AML grubunda yer aldı. Bunların 3’ünde t(8;21) (+), 6’sında inv(16) (+), 17’sinde t(15;17) (+) saptandı. Hastaların 63’ü başka şekilde sınıflandırılmayan AML grubunda yer aldı. Bunların 12’si minimal diferansiasyon, 15’i olgunlaşmamış, 14’ü granülositik olgunlaşma gösteren AML, 16’sı akut myelomonositik lösemi, 5’i akut monoblastik/monositik lösemi, grubunda yer aldı. Hastaların 3’ü myelodisplazi ilişkili değişiklikleri olan AML, 3’ü tedavi ilişkili myeloid neoplazi, 2’si panmyelozis, myelofibrozis ile birlikte olan

AML, 1'i karışık fenotip akut lösemi t(9;22)(q34;q11.2)BCR-ABL, 3'ü karışık fenotip akut lösemi(v;11q23)MLL grubunda yer aldı.

Hastaların 92'si primer AML, 8'i sekonder AML olarak tespit edildi. 8 sekonder AML'nin 3'ü myelodisplastik sendrom, 2'si myelofibrozis, 1'i Hodgkin lenfoma, 1'i anaplastik lenfoma, 1'i testis karsinomu sonrası gelişen AML tipleri idi.

Yapılan sitogenetik incelemelerde 57 hastanın karyotip analizine ulaşılabildi. 57 hastanın 36'sında normal karyotip (46 XX veya 46 XY) elde edildi. 21'inde anormal karyotip elde edildi. 21 anormal karyotipli hastanın sonuçları Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3. Anormal karyotipli AML hastaların karyotip analizleri.

Hasta sayısı (n=21)	Karyotip analizi sonucu
1	46,XX,t(15;17)(q22;q11)[20]
1	46,XX,t(9;22)(q34;q11)[16]/46,XX[2]
1	47,XY,+8[14]/46,XY[1]
1	47,XY,+21[2]/46,XY[18]
1	kompleks karyotip 43-46 kromozom
1	47,XX,+8[6]/46,XX[2]
1	46,XX,inv(16)(p13q22)[12]/46,XX[4]
1	46,XY,inv(16)(p13q22)[5]/46,XY[2]
1	47,XY,+11[21]
1	46,XX,t(15;17)(q22;q11)[15]
1	46,XX,t(15;17)(q22;q11)[17]/46,XX[3]
1	46,XY,der(12)[7]/46,sl,-7,+mar[2]/48,XY,+2,mar[1]
1	45,XY,-7[15]
1	47,XY,+11[10]/47,XY,+i(11)(q10)[6]/46,XY[2]
1	45,XX,der(11),-19[3]/42,sl,-8,10[3]/46,XX[1]
1	45,X,-X[5]/46,XX[2]
1	47,XX,+8[1]/46XX[10]
1	46,XY,t(15;17)(q22;q11)[10]
1	46,XY,del(6)(p22)[6]/46,XY[14]
1	45,XX,t(2;3)(q37;p22),-12[10]
1	47,XX,+9,der(21)[15]

Hastalar sitogenetik ve moleküler genetik açıdan sınıflandırıldığında 100 hastanın 4'ünün ayrıntılı genetik bilgilerine ulaşamadı. 96 hastanın 35'i iyi sitogenetik risk grubunda, 47'si orta sitogenetik risk grubunda 14'ü kötü sitogenetik risk grubunda yer almaktaydı.

Hastaların 33 (%33)'ünde hepatomegali, 26 (%26)'sında splenomegali, 25 (%25)'inde lenfadenopati mevcuttu. İlk başvuru anında ateşi $>38,0^{\circ}$ C'den büyük olan hasta sayısı 36 (%36) idi.

Tanı anında kemik iliği blast oranı ortalama $\%56,69 \pm 20,6$ (21-93) olarak saptandı. Kemik iliği aspirasyon incelemesinde 100 hastanın 20 (%20)'sinde auer body varlığı mevcuttu. Kemik iliği biyopsi incelemesinde 100 hastanın 17 (%17)'sinde displazi, 100 hastanın 49 (%49)'unda fibrozis varlığı mevcuttu.

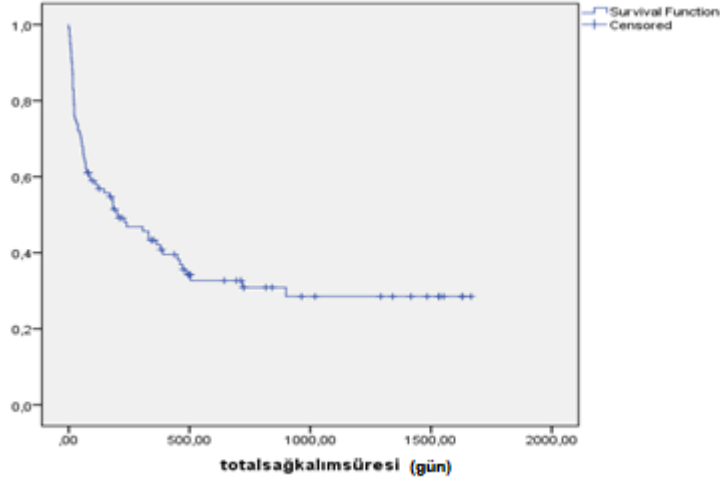
İlk başvuru sırasında kanama açısından hastalar incelendiğinde 100 hastanın 40 (%40)'inde kanama bulgusu mevcuttu (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. AML’li olguların fizik muayenedeki patolojik bulguları, kemik iliğinde auer body, fibrozis, displazi varlığı, blast oranı ve tanı anında kanama varlığı ve kanama tipi.

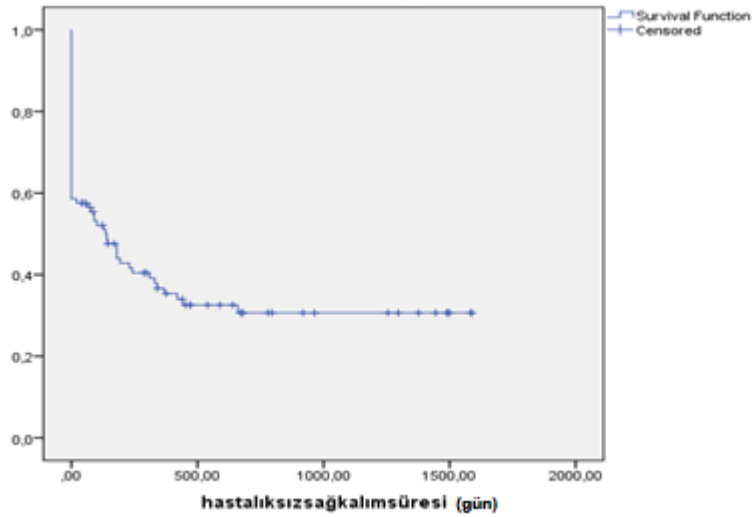
Özellik	Toplam (n=100)
Hepatomegali Var Yok	33 (%33) 67(%67)
Splenomegali Var Yok	26 (%26) 74(%74)
Lenfadenopati Var Yok	25(%25) 75(%75)
Ateş >38° derece Olan Olmayan	36(%36) 64(%64)
Kemik iliği aspirasyon incelemesinde auer body Var Yok	20(%20) 80(%80)
Kemik iliği biyopsi incelemesinde displazi Var Yok	17(%17) 83(%83)
Kanama Var Yok	40(%40) 60(%60)
Kanama tipi Hemoptizi Epistaksis Diş eti kanaması Peteşi-purpura Vajinal hemoraji Hemotokezya İntraabdominal hemoraji	2(%5) 5(%12,5) 15(%37,5) 10(%25) 5(%12,5) 1(%2,5) 1(%2,5)

Hastaların median total sağkalım süresi $203,0 \pm 74,6(0-1666)$ gün, hastalıksız sağkalım süresi $137,0 \pm 46,7(0-1588)$ gün olarak saptandı. İndüksiyon kemoterapisine yanıt oranları; %53(n=53) tam yanıt, %16(n=16) yanıtızsız, %31(n=31) oranında indüksiyon esnasında ölüm olarak bulundu. İndüksiyon kemoterapisine tam yanıt alınan hastaların 15 (%28)’inde nüks gerçekleşti. 100 hastanın 20 (%20)’sine allojeneik kök hücre nakli yapıldı. Allojeneik kök hücre nakli yapılan hastaların 17’sine 1. tam remisyon aşamasında, 3’üne 2. tam remisyon aşamasında yapıldı. Allojeneik kök hücre nakli yapılan hastaların 7’sinde graft

versus host hastalığı geliştirdi. Hastaların son durum analizinde %35 (n=35)'i remisyonda olup %65 (n=65)'i ise kaybedilmiştir.



Şekil 4.1. AML'li olgulara ait total sağkalım eğrisi



Şekil 4.2. AML'li olgulara ait hastaliksız sağkalım eğrisi

Ex olan 65 hastanın mortalite nedenleri incelendiğinde, en sık nedenleri; 10 (%15)'unda fungal pnömoni, 22 (%33,84)'sinde fungal pnömoni+sepsis, 13

(%20)'ünde serebrovasküler olay oluşturmaktaydı. Hastalardaki mortalite nedenleri Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.5. Ex olan hastaların mortalite nedenleri.

Mortalite nedenleri	Toplam (n=65)
CMV pnömonisi	1 (%1,5)
Fungal pnömoni+CMV pnömonisi	1 (%1,5)
Fungal pnömoni	10 (%15)
Fungal pnömoni+sepsis	22 (%33,84)
Fungal pnömoni+sepsis+akut renal yetmezlik	1 (%1,5)
Sepsis+multiorgan yetmezliği	3 (%4,5)
serebrovasküler olay	13 (%20)
Sepsis	7 (%10,7)
Akciğer hemorajisi	3 (%4,5)
Fungal pnömoni+sepsis+ileus	1 (%1,5)
İntraabdominal enfeksiyon	2 (%3)
İntraabdominal kanama	1 (%1,5)

Hastaların 84 (%84)'ünde febril nötropeni izlendi. FEN'li hastaların enfeksiyon nedenleri Tablo 4.6'da verilmiştir.

Kan kültüründe üremesi olan 57 hastanın 5 (%8,7)'inde *Acinetobacter baumannii*+*Staphylococcus haemolyticus*, 2 (%3,5)'sinde *Staphylococcus aureus*, 1 (%1,7)'inde *Escherichia coli*+*Pseudomonas aeruginosa*, 2 (%3,5)'sinde *Candida albicans*, 1 (%1,7)'inde *Staphylococcus saprophyticus*+*Acinetobacter baumannii*, 2 (%3,5)'sinde *Pseudomonas aeruginosa*, 7 (%12,2)'sinde *Klebsiella pneumoniae*, 1 (%1,7)'inde *Corynebacterium spp*, 2 (%3,5)'sinde *Stenotrophomonas maltophilia*+*Escherichia coli*+*Acinetobacter baumannii*, 2 (%3,5)'sinde *Klebsiella pneumoniae*+*Acinetobacter baumannii*, 12 (%21)'sinda *Staphylococcus spp*, 1 (%1,7)'inde *Streptococcus*+*Staphylococcus*, 1(%1,7)'inde Koagülaz negatif *Staphylococcus*+*Pseudomonas aeruginosa*, 5 (%8,7)'inde *Acinetobacter baumannii*, 7 (%12,2)'sinde *Escherichia coli*, 4 (%7)'ünde Koagülaz negatif *Staphylococcus*, 1 (%1,7)'inde *Klebsiella pneumoniae*+ *Escherichia coli*, 1 (%1,7)'inde *Metisilin dirençli koagülaz negatif Staphylococcus* üremesi saptandı.

İdrar kültüründe üremesi olan 25 hastanın 4'ünde *Candida glabrata* + *Candida albicans*, 1'inde *Staphylococcus haemolyticus*, 14'ünde *Escherichia coli*, 1'inde *Proteus mirabilis*, 1'inde *Staphylococcus hominis*, 1'inde *Klebsiella pneumoniae* + *Escherichia coli*, 1'inde *Candida albicans* + *Acinetobacter baumannii*, 1'inde *Candida glabrata* + *Escherichia coli* üremesi saptandı.

Balgam kültüründe üremesi olan 21 hastanın 4 (%19)'ünde *Acinetobacter baumannii*, 1 (%4,7)'inde *Acinetobacter baumannii* + *Staphylococcus aureus*, 1 (%4,7)'inde *Aspergillus fumigatus*, 3 (%14,2)'ünde *Candida albicans*, 1 (%4,7)'inde *Stenotrophomonas maltophilia*, 1 (%4,7)'inde *Candida crusei* + *Pseudomonas aeruginosa*, 1 (%4,7)'inde *Pseudomonas aeruginosa*, 3 (%14,2)'ünde *Serratia marcescens*, 2 (%9,5)'inde *Klebsiella pneumoniae*, 1 (%4,7)'inde *Staphylococcus haemolyticus*, 1 (%4,7)'inde *Staphylococcus aureus*, 2 (%9,5)'inde *Acinetobacter baumannii* + *Stenotrophomonas maltophilia* üremesi saptandı.

Tablo 4.6. Febril nötropenili hastaların enfeksiyon nedenleri.

	n=100
Febril nötropeni varlığı	
Var	84 (%84)
Yok	16 (%16)
Enfeksiyon nedenleri	n=84
Fungal pnömoni+CMV enfeksiyonu	2 (%2,3)
Acinetobacter baumannii enfeksiyonu	8 (%9,5)
Fungal pnömoni	34 (%40,4)
Fungal pnömoni+paranasal fungal enfeksiyon+CMV enfeksiyonu	1(%1,19)
Candida enfeksiyonu	4 (%4,7)
Fungal pnömoni+Pseudomonas aeruginosa enfeksiyonu	4 (%4,7)
Klebsiella enfeksiyonu	4(%4,7)
Fungal pnömoni+Acinetobacter enfeksiyonu	12 (%14,2)
Streptococcus+Staphylococcus enfeksiyonu	1(%1,19)
Escherichia coli	6 (%7,14)
Acinetobacter baumannii +CMV enfeksiyonu	1 (%1,19)
Staphylococcus enfeksiyonu	3(%3,5)
Paranasal fungal enfeksiyon	1(%1,19)
Fungal pnömoni+hepatosplenik candidiazis	2 (%2,3)
Stenotrophomonas maltophilia	1 (%1,19)

Hastaların 77 (%77)'sine profilaktik antifungal tedavi olarak posakonazol tedavisi verildi. 100 hastanın 69 (%69)'unda fungal enfeksiyon saptandı. 69 hastanın 61'inde fungal pnömoni, 5'inde fungal pnömoni+paranasal fungal enfeksiyon, 1'inde paranasal fungal enfeksiyon, 2'sinde fungal pnömoni+hepatosplenik candidiazis saptandı. 67 hastanın çekilen yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografilerinde fungal pnömoni ile uyumlu bulgular saptandı. Fungal enfeksiyon tanısı alan 69 hastanın, 49 (%71)'unun fungal enfeksiyonu indüksiyon kemoterapisi aşamasında gerçekleşmiştir.

Hastaların 68 (%68)'inde mukozit, 8 (%8)'inde tiftit, 10 (%10)'unda rektal abse gelişti. Hastaların 38 (%38)'inde kateter varlığı mevcuttu.

Hastaların 26 (%26)'sında kemoterapiye bağlı yan etkiler görüldü. 1'inde tümör lizis sendromu, 1'inde ciddi diyareye bağlı hipokalemi, 2'sinde nöropati, 2'sinde fornier gangreni, 5'inde ilaca bağlı vaskülit, 2'sinde akut renal yetmezlik, 5'inde ATRA sendromu, 2'sinde hepatotoksisite, 9'unda ileus, 1'inde derin ven trombozu, 1'inde hiperbilüribinemi, 1'inde ototoksisite izlendi.

Hastaların %20 (n=20)'sinde tanı döneminde DIC tablosu mevcuttu.

Hastalara indüksiyon kemoterapisi tanı konulduktan ortalama $6,18 \pm 5,73$ (1-38) gün sonra verilmiştir.

Hastalar lökosit sayısı $<30,000/\text{mm}^3$ ve $\geq 30,000/\text{mm}^3$, yaş 0-29 30-59 ve ≥ 60 , trombosit $< 20,000/\text{mm}^3$ ve $\geq 20,000/\text{mm}^3$, Hb <10 ve ≥ 10 gr/dL ve ECOG <2 ve ≥ 2 olarak gruplara ayrıldığında bu gruplar arasında tam yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Olguların tanı anındaki lökosit, trombosit, hemoglobin ve ECOG performans skor değerlerinin indüksiyon yanıtına etkileri.

Özellik	İndüksiyon yanıtı		Total	p değeri
	Tam yanıt	Tam yanıt olmayan		
Lökosit sayısı				
< 30,000 /mm ³	35 (%58,3)	25 (%41,7)	60 (%100)	0,191
≥ 30,000/mm ³	18 (%45)	22 (%55)	40(%100)	
Yaş				
0-29	8 (%53,3)	7 (%46,7)	15 (%100)	0,748
30-59	38 (%51,4)	36 (%48,6)	74 (%100)	
≥60	7(%63,6)	4 (%36,4)	11(%100)	
Trombosit				
<20,000/mm ³	13 (%50)	13(%50)	26 (%100)	0,722
≥ 20,000/mm ³	40 (%54,1)	34 (%45,9)	74 (%100)	
Hemoglobin				
<10 gr/dL	34 (%54)	29 (%46)	63 (%100)	0,8
≥ 10gr/dL	19 (%51,4)	18 (%48,6)	37 (%100)	
ECOG				
<2	51 (%53,7)	44 (%46,3)	95 (%100)	0,55
≥2	2 (%40)	3 (%60)	5 (%100)	

Hastalar lökosit sayısı <30,000/mm³ ve ≥30,000/mm³, yaş 0-29, 30-59 ve ≥60, trombosit < 20,000/mm³ ve ≥ 20,000/mm³, Hb<10 ve ≥ 10 gr/dL ve ECOG <2 ve ≥ 2 olarak gruplara ayrıldığında bu gruplar arasında median total sağkalım süresi açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Olguların tanı anındaki lökosit, trombosit, hemoglobin ve ECOG performans skor değerlerinin median total sağkalım üzerine etkileri.

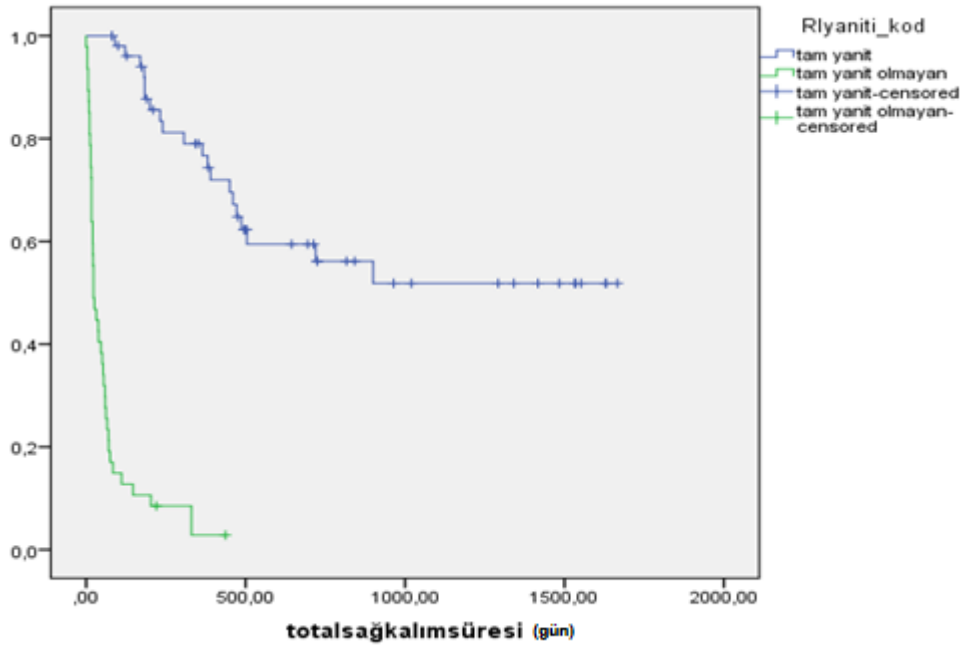
Özellik	Hasta Sayısı n =100	Median total sağkalım süresi/gün	p değeri
Lökosit sayısı			
< 30,000	60 (%60)	365 ± 108,5	0,135
≥ 30,000	40(%40)	84 ± 67,2	
Yaş			
0-29	15(%15)	330 ± 164,3	0,784
30-59	74(%74)	182 ± 113,7	
≥60	11(%11)	203 ± 56,8	
Trombosit			
<20,000	26(%26)	330 ± 186,8	0,625
≥ 20,000	74(%74)	200 ± 50,8	
Hemoglobin			
<10	63(%63)	232 ± 78,9	0,653
≥ 10	37(%37)	183 ± 159	
ECOG			
<2	95(%95)	203 ± 69,1	0,354
≥2	5(%5)	147 ± 142,4	

İndüksiyon kemoterapisine tam yanıt verenler, kemik iliği biyopsisinde fibrozis olmayanlar, kemik iliği aspirasyonunda auer body varlığı saptananlar ve iyi sitogenetik risk sınıflamasında olan hastalarda total sağkalım süreleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.9 Şekil 3, Şekil 4, Şekil 5, Şekil 6).

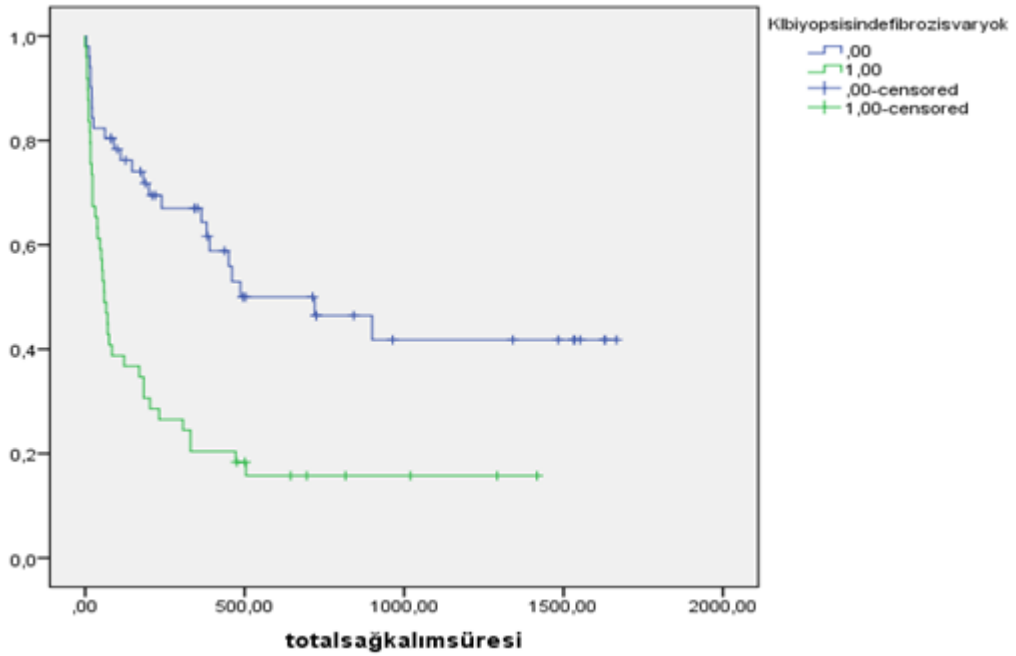
Hastalar invaziv fungal enfeksiyon olan ve olmayan, kemik iliğindeki blast oranı $< \%30$ ve $\geq \%30$ şeklinde gruplara ayrıldığında bu gruplar arasında median total sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Olguların indüksiyon kemoterapisine yanıt durumu, kemik iliğindeki fibrozis, auer body varlığı ve blast oranı, sitogenetik risk grubu, invaziv fungal enfeksiyon varlığı ile total sağkalm üzerine etkileri.

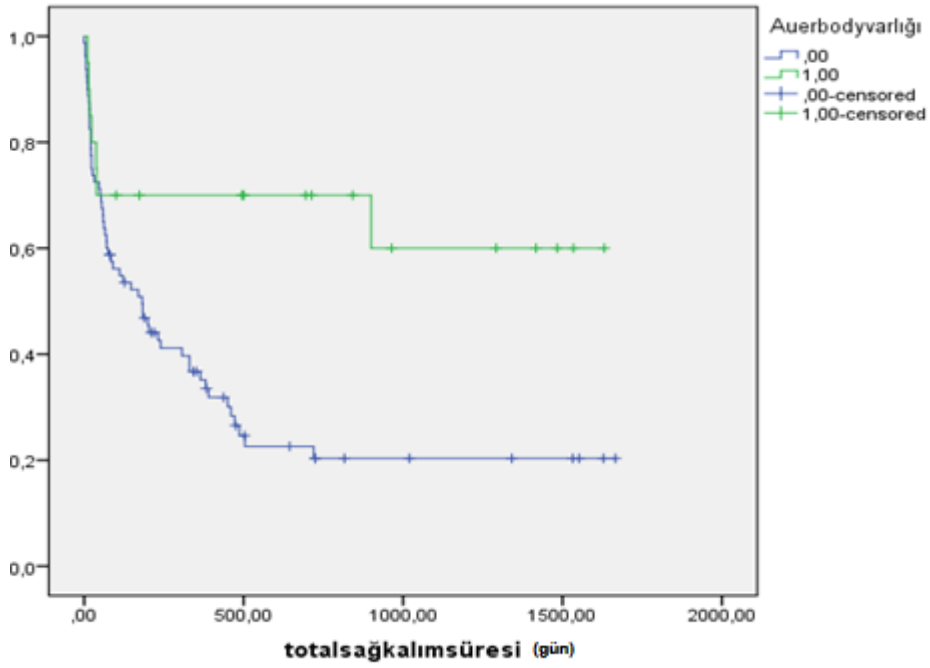
	Hasta Sayısı n =100	Total sağkalm süresi, (ort. ±ss)/gün	p değeri
İndüksiyon kemoterapisinde			
 tam yanıt elde edilen	53(%53)	1052,7 ± 102,5	< 0.0001
 tam yanıt elde edilmeyen	47(%47)	66,8 ± 14,6	
 KI'de fibrozis			
 olan	49(%49)	308,4 ± 71,3	< 0.0001
 olmayan	51(%51)	862,07 ± 112,9	
 KI'de auerbody			
 olan	20(%20)	1075,7 ±168,2	< 0.0001
 olmayan	80(%80)	473,6 ±76,4	
 Sitogenetik risk sınıflaması	n=95		
 iyi	35(%35)	982,9 ± 133,6	<0.005
 orta	46(%46)	410,7± 83,6	
 kötü	14(%14)	414,1± 150,6	
 İnvaziv fungal enfeksiyon			
 var	69(%69)	578,6±86,5	0,538
 yok	31(%31)	648,9 ± 140	
 KI'de blast oranı			
 < %30	10(%10)	330± 137	0,808
 ≥ %30	90(%90)	200± 91,7	



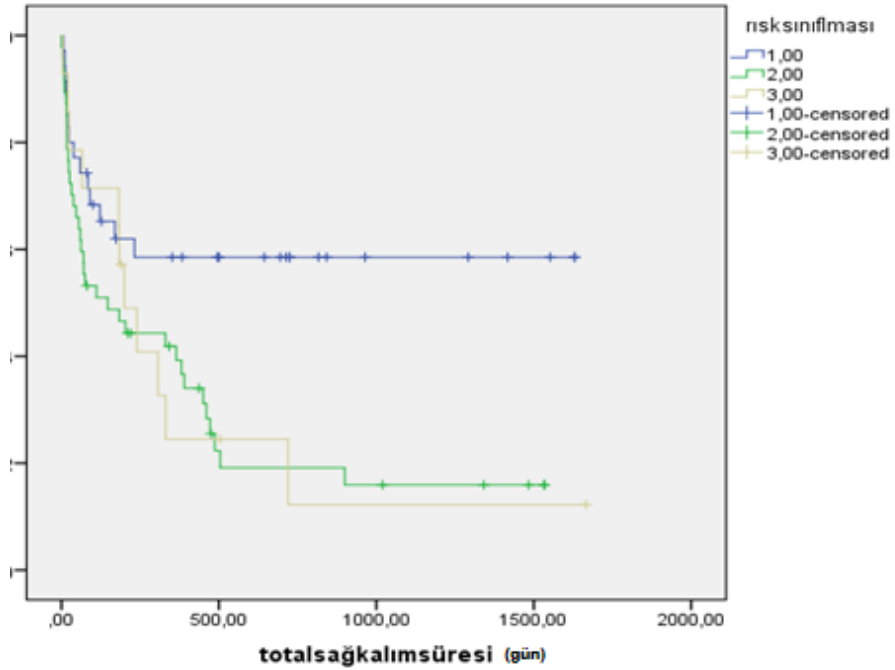
Şekil 4.3. AML’li hastaların indüksiyon kemoterapisine yanıtına göre total sağkalım eğrisi



Şekil 4.4 AML’li hastaların kemik iliğindeki fibrozis varlığına göre total sağkalım eğrisi



Şekil 4.5. AML’li hastaların auer body varlığına göre total sağkalım eğrisi



Şekil 4.6. AML’li hastaların sitogenetik risk sınıflamasına göre total sağkalım eğrisi

Hastalar lökosit sayısı $<100,000/\text{mm}^3$ ve $\geq 100,000/\text{mm}^3$ olarak gruplara ayrıldığında, lökosit sayısı $<100,000/\text{mm}^3$ olan hasta grubunda total sağkalım süresi istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun saptanmıştır ($p<0,05$).

Hastalar lökosit sayısı $<30,000/\text{mm}^3$ ve $\geq 30,000/\text{mm}^3$, yaş 0-29 30-59 ve ≥ 60 , trombosit $< 20,000/\text{mm}^3$ ve $\geq 20,000/\text{mm}^3$, Hb <10 ve ≥ 10 gr/dL, ECOG <2 ve ≥ 2 kemik iliğindeki blast oranı $<\%30$ ve $\geq\%30$ olarak gruplara ayrıldığında bu gruplar arasında median hastalısız sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Olguların tanı anındaki lökosit, trombosit, hemoglobin, ECOG performans skoru değerleri ve kemik iliği blast oranı ile median hastalısız sağkalım süresi üzerine etkileri.

	Hasta Sayısı n =100	Hastalısız sağkalım süresi (ort. \pm ss)	p değeri
Lökosit sayısı			
< 30000	60	616,4 \pm 98,4	0,135
≥ 30000	40	436,5 \pm 106,5	
Yaş			
0-29	15	180 \pm 159,1	0,784
30-59	74	90 \pm 72,4	
≥ 60	11	193 \pm 154,5	
Trombosit			
<20,000	26	128 \pm 145,3	0,625
$\geq 20,000$	74	140 \pm 54,9	
Hemoglobin			
<10	63	140 \pm 47,3	0,653
≥ 10	37	90 \pm 92	
ECOG			
<2	95	561,7 \pm 76,4	0,354
≥ 2	5	135,0 \pm 68,2	
KI'de blast oranı			
< %30	10	100 \pm 30	0,630
$\geq \%30$	90	143 \pm 82,9	

İndüksiyon kemoterapisine tam yanıt verenler, kemik iliği biyopsisinde fibrozis olmayanlar, kemik iliği aspirasyonunda auer body varlığı saptananlar ve iyi sitogenetik risk sınıflamasında olan hastalarda hastaliksız sağkalım süreleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Olguların indüksiyon kemoterapisine yanıt durumu, kemik iliğindeki fibrozis, auer body varlığı ve sitogenetik risk grubu ile hastaliksız sağkalım üzerine etkileri.

	Hasta Sayısı n =100	Total sağkalım süresi (ort. \pm ss)	p değeri
İndüksiyon kemoterapisinde			
tam yanıt elde edilen	53	985,7 \pm 101,7	< 0.001
tam yanıt elde edilmeyen	47	19,1 \pm 10,7	
KI'de fibrozis			
olan	49	261,7 \pm 71,2	< 0.001
olmayan	51	819,8 \pm 113	
KI'de auerbody			
olan	20	1035,6 \pm 166,9	< 0.001
olmayan	80	422,7 \pm 76,8	
Sitogenetik risk sınıflaması	n=95		
iyi	35	941,9 \pm 131,1	< 0.001
orta	46	354,2 \pm 87,5	
kötü	14	233,6 \pm 75	

Tablo 4.12. CD56 (+) ve CD56 (-) olan hastalarda CD34, CD7, karyotip, sitogenetik ve komplet remisyon farklılıkları.

	CD 56 +	CD 56 -	p
CD 34	13/26	33/74	P>0,05
CD 7	6/26	17/74	P>0,05
Normal karyotip	11/17	24/40	P>0,05
Kötü sitogenetik risk	4/25	10/71	P>0,05
Orta sitogenetik risk	14/25	33/71	P>0,05
İyi sitogenetik risk	7/25	28/71	P>0,05
Komplet remisyon	16/26	37/74	P>0,05

CD 56(+) olan ve olmayan hasta grubu ile CD 34, CD 7, karyotip, sitogenetik sınıflama ve tam remisyon arasında fark saptanmamıştır ($P>0,05$). Hastaların bu özellikleri Tablo 4.12'de verilmiştir.

CD 56(+) olan hastaların median total sağkalım süresi 381 ± 143 gün iken CD 56(-) olan hastaların median total sağkalım süresi $182\pm46,2$ gün olup istatistiksel fark saptanmamıştır ($P>0,05$).

Hastaların %46(n=46)'sında CD34(+), %26(n=26)'sında CD56(+), %23(n=23)'ünde CD7(+), %1(n=1)'inde CD2(+), %9(n=9)'unda CD19(+), %4(n=4)'ünde tdt (+)'liği mevcuttu. %43(n=43)'ünde panmyeloid markerlar (CD13, CD33, MPO, CD15) (+) saptandı. %84(n=84)'ünde CD13, %96(n=96)'sında CD33, %75(n=75)'inde MPO, %57(n=57)'inde CD15, %59(n=59)'unda HLA-DR, %26(n=26)'sında CD14, %66(n=66)'sında CD64, %2(n=2)'sinde CD5, %6(n=6)'sında CD22, %1(n=1)'inde CD10, %43(n=43)'ünde CD117 (+) saptandı.

CD 7 ile sitogenetik risk karşılaştırıldığında CD 7(+) ve (-) olan grup ile kötü, orta, iyi risk grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($P>0,05$).

Panmyeloid markırları (CD13, CD33, CD15, MPO) olan hastalarda median total sağkalım süresi 232 ± 100 gün iken panmyeloid markırları olmayanlarda $200\pm126,7$ gündü. İki grup arasında total sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ($P>0,05$). Panmyeloid markırları olanlarda median hastaliksız sağkalım süresi $180\pm64,1$ gün, panmyeloid markırları olmayanlarda ise $128\pm89,3$ gün olarak saptandı. İki grup arasında hastaliksız sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($P>0,05$).

Aberran markırlardan CD 19(+) olan ve olmayan grup arasında total sağkalım ve hastaliksız sağkalım süreleri açısından fark saptanmadı ($P>0,05$).

Aberran markerlardan tdt (-) olan hastalarda hastaliksız sağkalım süresi $574,975\pm77,4$ gün iken, tdt (+) olan 4 hastada ortalama hastaliksız sağkalım süresi $188\pm11,8$ gün olup tdt (+) olan 4 hasta da ex olmuştur, fakat istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($P>0,05$). Total sağkalım süresi açısından bakıldığında tdt (-) olanlarda total sağkalım süresi $624,466\pm77,9$ gün, tdt (+) olanlarda total sağkalım süresi $255,250\pm131,4$ gün olup olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($P>0,05$).

Aberran markerlardan CD 2, sadece 1 hastada (+) saptanmış olup, hastanın toplam yaşam süresi 17 gündü.

AML'li hastalarımız FAB sınıflamasına göre sınıflandırıldığında %14(n=14)'ü AML M0, %18(n=18)'i AML M1, %21(n=21)'i AML M2, %17(n=17)'si AML M3, %24(n=24)'ü AML M4, %5(n=5)'inde AML M5, %1(n=1)'inde AML M6 idi. FAB sınıflamasına göre yapılan AML sınıflamasındaki hastaların yüzey markır özellikleri Tablo 4.13'te verilmiştir.

Tablo 4.13. FAB sınıflamasına göre yapılan AML sınıflamasında hastalarda bakılan yüzey markırların sıklığı.

	AML M0	AML M1	AML M2	AML M3	AML M4	AML M5	AML M6
CD 34	10/14	13/18	9/21	4/17	9/24	0/5	1/1
CD 10	0/14	0/18	0/21	0/17	1/24	0/5	0/1
CD 2	0/14	0/18	0/21	1/17	0/24	0/5	0/1
CD 19	2/14	1/18	3/21	3/17	0/24	0/5	0/1
CD 14	1/14	1/17	3/21	1/17	16/24	4/5	0/1
CD 13	9/14	15/17	17/21	17/17	22/24	3/5	1/1
CD 33	12/14	17/17	21/21	17/17	24/24	4/5	1/1
HLA DR	10/14	8/17	17/21	1/17	17/24	5/5	1/1
CD 7	6/14	8/18	5/21	1/17	2/24	1/5	0/1
CD 117	8/12	7/16	9/21	7/16	12/23	0/5	0/1
CD 64	5/14	9/17	13/21	12/17	22/24	4/5	1/1
CD 15	4/14	9/17	10/21	9/17	20/24	4/5	1/1
CD 56	3/14	5/18	7/21	0/17	9/24	2/5	0/1
MPO	3/14	16/17	18/21	15/17	9/24	3/5	1/1
CD 3	0/14	0/17	0/21	0/17	0/24	0/5	0/1
Tdt	2/14	2/18	0/21	0/17	0/24	0/5	0/1
CD 22	2/14	2/17	1/21	0/17	0/24	0/5	1/1
CD 5	2/14	0/18	0/1	0/17	0/24	0/5	0/1

FAB sınıflamasına göre grupların moleküler analiz, karyotip ve sitogenetik ile ilişkileri Tablo 4.14'te verilmiştir.

Tablo 4.14. FAB sınıflamasına göre moleküler analiz, karyotip ve sitogenetik sınıflama ilişkisi.

	AML M0	AML M1	AML M2	AML M3	AML M4	AML M5	AML M6
Normal karyotip	3/6	8/12	8/12	5/11	8/12	2/3	1/1
Anormal karyotip	3/6	4/12	4/12	6/11	4/12	1/3	0/1
t(8;21)	0/4	0/10	2/16	-	0/11	0/1	-
t(15;17)	0/2	0/3	0/8	16/17	0/5	-	-
İnv 16	0/3	0/4	8/11	-	4/16	0/1	-
trizomi 8	2/6	0/12	0/12	0/11	0/12	0/3	0/1
5/7 anormalliği	1/6	2/12	2/12	0/11	1/12	1/3	1/1
11q23	3/6	9/12	9/12	10/11	10/12	2/3	1/1
İyi sitogenetik	2/13	2/16	7/21	15/17	7/24	2/4	0/1
Orta sitogenetik	7/13	9/16	13/21	13/21	1/17	15/24	¼
Kötü sitogenetik	4/13	5/16	1/21	1/17	2/24	1/4	0/1

Stepwise cox regression analizinde; cinsiyet, LDH, fibrinojen sitogenetik risk sınıflaması, kemik iliğinde fibrozis varlığı ve fungal enfeksiyon varlığı mortalite üzerine etkili faktörler olarak saptandı (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. AML’li hastalarda mortalite üzerine etkili faktörler.

	Beta (β)	SE β (SE)	sig (p)	OR (exp β)	CI (OR)	
					Lower	Upper
Cinsiyet	-0,566	0,274	0,038	0,568	0,332	0,97
LDH	0,000	0,000	<0,0001	1,00	1,000	1,001
Fibrinojen	0,002	0,001	0,003	1,002	1,001	1,004
Risk sınıflaması	0,396	0,207	0,056	1,486	0,990	2,231
KI fibrozis varlığı	1,411	0,298	<0,0001	4,098	2,287	7,345
Fungal enfeksiyon	-1,054	0,339	0,002	0,348	0,179	0,677

5.TARTIŞMA

AML en sık görülen lösemidir ve olasılığı 40 yaşından itibaren yaşla birlikte artar [14]. 2015'te ABD'de yeni tanı konulan tahmini 20.830 AML vakasının 12.730'u erkek, 8.100'ü kadın olarak saptanmıştır ve AML nedeniyle tahmini ölen vaka sayısı ise 10.460 olarak saptanmıştır [12]. ABD'de 65 yaş altında AML insidansı oranı 1.8/100.000 iken, 65 yaş ve üzerindeki yaşlarda insidansı 17/100.000'ye kadar çıkmaktadır [2]. AML'de ortalama tanı yaşı 67'dir ve tanı alan hastaların %54'ü 65 yaş ve üstüdür [15].

Wetzler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 138 AML hastasının 81(%59)'i erkek saptanmıştır[152] [152]. Cairolı ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yaş ortalaması 42(15-60), erkek/kadın oranı ise 40/18 olarak saptanmıştır [71]. Bizim çalışmamızda tüm olguların 52 (%52)'si erkek 48(%48)'i kadındı. Tanı sırasında hastaların yaş ortalaması $49 \pm 11,4$ (18-62) idi. Sonuçlarımız literatür ile benzerdi.

Malign hastalıklarda prognostik faktörler, olumlu ya da olumsuz bir veya daha fazla sonuç parametresiyle ilişkilidir. AML'de, indüksiyon tedavisini takiben tam yanıt oranı ile total sağ kalım arasında ve tam yanıt başarısını etkileyen faktörlerle veya remisyon sonrası tedaviyi belirleyen faktörlerle hastalıksız sağ kalım arasında korelasyon vardır [51]. AML'de tanı anındaki yaş hasta ilişkili prognostik faktörlerden en güçlüsüdür. Yaşın prognoza etkisi, 50 yaş üstünde veya 30 yaş altındaki AML hastalarında belirgindir [52, 53]. Yaşlı AML hastalarında kötü prognoza katkıda bulunan birçok faktör vardır. Bu faktörler; yoğun sitotoksik tedavinin aleyhinde kontrendikasyonların ve komorbiditelerin sıklığının yüksek olması, düşük performans sıklığının yüksek olması, MDS veya sitotoksik tedaviyi takiben olan sekonder AML sıklığının yüksek olması ve olumsuz sitogenetik anormalliklerin sıklığının yüksek olmasıdır [54, 55]. 65 yaş üstü hastalar, yoğun kemoterapi sonrası sitogenetik riske bakılmaksızın dahi kötü prognoza sahiptir [56]. Sonuçlar için güçlü belirleyicilerden biri de özellikle yaşlı hastalarda performans durumudur. ECOG performans durumu > 2 olan hastalar yaştan bağımsız olarak kötü prognoz sergiler [57]. Bertoli ve arkadaşlarının yaptığı 599 hastayı içeren çalışmada yaşın ve ECOG performans skorunun, tam yanıt üzerine etkili faktörler olduğu, lökosit sayısının etkili bir faktör olmadığı tespit edilmiştir [153]. Hastalar lökosit sayısı $<30,000/mm^3$ ve $\geq 30,000/mm^3$, yaş 0-29 30-59 ve ≥ 60 , trombosit $<$

20,000/mm³ ve \geq 20,000/mm³, Hb<10 ve \geq 10 gr/dL ve ECOG <2 ve \geq 2 olarak gruplara ayrıldığında bu gruplar arasında indüksiyon kemoterapisine tam yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Burada yaş faktörünün, literatürden farklı olarak çalışmamızda tam yanıt üzerinde etkili bir faktör olarak saptanmamasının nedeni çalışmamıza 65 yaş ve üstü hastaların dahil edilmemesi olarak düşünülmüştür.

Yaş, sitogenetik ve sekonder hastalık gelişimi faktörlerinin tam yanıt üzerinde etkili faktörler olduğu saptanmıştır. Gangatharan ve arkadaşlarının yaptığı 987 hastayı içeren çalışmada tam yanıt oranı %56.9 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızdaki hastaların indüksiyon kemoterapisine yanıt oranları; %53(n=53) tam yanıt, %16(n=16) yanıtızsız, %31(n=31) oranında indüksiyon esnasında ölüm olarak bulundu. Sonuçlar literatür ile benzer saptanmıştır [154].

Tedaviye ilk yanıt, remisyon süreci, sağkalım süresi ile ilgili en önemli tahmin aracı standart metafaz analizidir [42]. Olumsuz karyotipleme, hastaların önemli prognostik özelliklerini açığa çıkaran lösemik kolonun biyolojik özelliklerini yansıtır [58]. CBF, t(8;21), inv(16) ve t(16;16) olumlu sitogenetik risk özelliklerini temsil eder [51]. Yapılan sistematik derleme ve meta-analizlerde FLT3-ITD mutasyonunun kötü prognozla, NPM1 ve CEPBA mutasyonlarının iyi prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır [60]. FLT3-ITD erişkin AML hastalarında yaklaşık %35 civarında görülmektedir ve iyi veya orta sitogenetik riske sahip hastalarda kötü prognostik etkiye sebep olmaktadır [61, 62]. NPM1 mutasyonu sitogenetik normal AML'de %46-64, anormal sitogenetikli hastalarda %9-18 olarak bulunur. Sitogenetik normal AML hastalarında FLT3-ITD varlığında veya yokluğunda, NPM1 mutasyonu bağımsız olumlu prognostik etki göstermektedir [66]. İyi sitogenetik risk grubu inv (16), t(8;21), FLT3-ITD olmaksızın NPM1 mutasyonu veya CEPBA mutasyonlu hastaları içerir. Kötü sitogenetik risk grubu -5, -7, 5q, 3q anormallikleri, 17p, 11q, t(9;11) hariç t(6;9), translokasyonları içermeyen 3'ten fazla sitogenetik anormallik (kompleks karyotip) içerir. Gangatharan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 987 hastadan 132'sinin karyotip analizine ulaşılammıştır. 282 hastada normal karyotip saptanmıştır [154]. European Leukemia Network çalışması 954 hasta ile yapılmıştır. 267 (%28)'si iyi sitogenetik risk grubunda, 499 (%52,3)'u orta sitogenetik risk grubunda, 188 (%19,7)'i kötü sitogenetik risk grubunda

bulunmuştur [155]. Schnittger ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 401 AML hastasının 212 (%52,9)'sinde NPM1 mutasyonu saptanmıştır. NPM1 mutasyonu olan grupta tam remisyon oranı %70,5, median total sağkalım 1012 gün, hastalıksız sağkalım 428 gün olarak saptanmıştır [156]. Gale ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1425 hastanın 354(%26)'sında FLT3 mutasyonu 503(%41)'inde NPM1 mutasyonu saptanmıştır. NPM1 mutasyonunun varlığı remisyon oranında yararlı etkisi saptanmıştır [157]. Bizim çalışmamızda geriye dönük yapılan sitogenetik incelemelerde 57 hastanın karyotip analizine ulaşılabildi. 57 hastanın 36'sinde normal karyotip (46 XX veya 46 XY) elde edildi. 21'inde anormal karyotip elde edildi. Çalışmamızda 8(%8) hastada FLT-3(+), 22(%22) hastada NPM1(+), 16(%16) hastada t(15;17)(+), 2 (%2) hastada t(8;21)(+), 4(%4) hastada inv.16(+) saptanmıştır. 16 AML M2 hastasının 2'sinde t(8;21)(+)'liği, 17 AML M3 hastasının 16'sında t(15;17)(+)'liği, 16 AML M4 hastasının 4'ünde inv16(+)'liği saptanmıştır. Çalışmamızda hastalar sitogenetik ve moleküler genetik açıdan sınıflandırıldığında 100 hastanın 4'ünün ayrıntılı genetik bilgilerine ulaşılamadı. 96 hastanın 35 (%36,4)'i iyi sitogenetik risk grubunda, 47 (%48,9)'si orta sitogenetik risk grubunda 14 (%14,5) 'ü kötü sitogenetik risk grubunda yer almaktaydı. Oranlar literatür ile benzerdi.

European Leukemia Network çalışmasında iyi sitogenetik risk grubu ile diğer sitogenetik risk grupları ve kötü sitogenetik risk grubu ile diğer sitogenetik risk gruplarının total sağkalım ve hastalıksız sağkalım süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır [155]. Gangatharan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yoğun tedavi alan hasta grubunda median total sağkalım süresi 12.2 ay, iyi sitogenetik risk grubunda olan hastaların median total sağkalım süresi 66.6 ay iken kötü sitogenetik risk grubundaki hastaların median total sağkalım süresi 5.4 ay olarak saptanmıştır [154]. Bizim çalışmamızda hastaların median total sağkalım süresi $203,0 \pm 74,6$ gün, hastalıksız sağkalım süresi $137,0 \pm 46,7$ olarak saptandı. İyi sitogenetik risk grubunda total sağkalım süresi 982,9 gün, orta sitogenetik risk grubunda 410 gün, kötü sitogenetik risk grubunda 414 gün olarak saptandı. İyi sitogenetik risk grubunda olan hastaların istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun yaşadığı saptanmıştır ve literatür ile korele bir sonuç elde edilmiştir.

Juliusson ve arkadaşlarının yaptığı 2767 hastayı içeren çalışmasında yaşayan hastaların median total sağkalım süresi 1855 gün, ölen hastaların median total sağkalım süresi 126 gün saptanmıştır. ECOG performans skoru 3 ve 4 olanlarda erken ölüm oranı daha yüksek saptanmıştır [52]. Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise AML hastalarında tam remisyon oranı %66,5, median total sağkalım süresi 18 ay olarak saptanmıştır. Bu çalışmada karyotip, ileri yaş ve beyaz küre sayısı en önemli prognostik faktörler olarak bulunmuştur [158]. Çalışmamızda indüksiyon kemoterapisine tam yanıt verenler, kemik iliği biyopsisinde fibrozis olmayanlar, kemik iliği aspirasyonunda auer body varlığı saptananlar ve iyi sitogenetik risk sınıflamasında olan hastalarda total sağkalım süreleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun saptanmışken, lökosit sayısı, ECOG performansı prognostik birer faktör olarak saptanamamıştır.

Arber ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada blast oranı % 30'un altında olan hastaların total sağkalımı ile %30 ve üzerinde olan hastaların total sağkalımı karşılaştırıldığında fark saptanmamıştır [159]. Bizim çalışmamızda da kemik iliği blast oranı <30 olanlar ile ≥ 30 olanlar arasında total sağkalım açısından fark saptanamamıştır.

İndüksiyon kemoterapisi, tanı işlemleri tamamlandıktan sonra tercihen en az gecikme ile başlanmalıdır. Retrospektif verilere göre tanı ile tedavi arasındaki süre 5 günü geçerse tedavi sonuçları olumsuz etkilenmektedir [83]. Bertoli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tanıdan itibaren tedaviye başlama süresi ortalama 8 (4-16) gün olarak saptanmışken tanıdan itibaren tedaviye başlama süresinin total sağkalım süresi, yanıt oranı, ve erken ölüm üzerinde etkili bir faktör olmadığı saptanmıştır [153]. Çalışmamızda ise hastalara indüksiyon kemoterapisi tanı konulduktan ortalama $6,18 \pm 5,73$ (1-38) gün sonra başlanmıştır. Biz de çalışmamızda tedaviye erken başlamanın total sağkalım süresine üzerine olumlu etkisini saptayamadık.

AML primer olabileceği gibi sekonder de olabilmektedir. Bertoli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %20'si sekonder AML olarak saptanmıştır [153]. Gangatharan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaş ≤ 60 olan hastaların %74'ü primer AML, yaş >60 olan hastaların %47'si primer AML olarak saptanmıştır [154]. Çalışmamızda hastaların 92 (%92)'si primer AML, 8 (%8)'i

sekonder AML olarak tespit edildi. 8 sekonder AML'nin 3'ü myelodisplastik sendrom, 1'i myelofibrozis, 1'i hodgin lenfoma, 1'i anaplastik lenfoma, 1'i testis karsinomu sonrası gelişen AML tipleri idi. literatürden farklı olarak sekonder AML oranımız belirgin düşük olup bu durumun ırksal farklılıktan kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür.

AML'li hastalarda total sağkalımı etkileyen birçok faktör tespit edilmiştir. Röllig ve arkadaşlarının yaptığı 909 hastayı içeren çalışmasında median total sağkalım 292 gün olarak saptanmıştır ve yapılan çok değişkenli cox regresion analizinde sitogenetik risk grup, NPM1-FLT-3 varlığı, CD 34 ekspresyon durumu, yaş, lökosit sayısı ve LDH değerinin prognoz üzerinde bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır [160]. Şerefhanoglu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaş, ECOG performans durumu ve tanı grubu tam yanıt ve total sağkalım oranlarını etkileyen faktörler olarak bulunmuştur. Çok değişken analiz yapıldığında sadece ECOG performans durumu anlamlı değişken olarak bulunmuştur [161]. Djunic ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada cox regresion analizinde, yaşın >65 olması, lökositosis, LDH düzeyi ve kök hücre nakil komorbidite indeksinin yüksek olması kötü total sağkalım üzerine önemli belirleyiciler olarak saptanmıştır [73]. Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada cox analizinde 5 bağımsız kötü prognostik faktör tespit edilmiştir. Bunlar ECOG performans skorunun ≥ 2 olması, lökosit sayısının $\geq 100 \times 10^9/L$ olması, trombosit sayısının $\leq 20 \times 10^9/L$ olması, LDH değerinin iki kat ve daha yüksek olması ve komorbiditelerin varlığıdır [162]. Çalışmamızda yapılan Stepwise cox regresion analizinde; cinsiyet, LDH, fibrinojen sitogenetik risk sınıflaması, kemik iliğinde fibrozis varlığı, fungal enfeksiyon varlığı mortalite üzerine etkili faktörler olarak saptandı. Literatürden farklı olarak çalışmamızda özellikle kemik iliği fibrozisi ve IFI varlığı mortalite üzerine en etkili prognostik faktörler idi.

Yeni tanı akut lösemide köken ilişkisinin belirlenmesinde multiparametrelili flowsitometri kullanılır [3, 16, 17]. İmmünofenotipik çalışmalarda blast oranını belirlemek amacı ile CD45, CD34 veya CD117 kullanılmaktadır [34]. Blast hücrelerinde CD56 antijen varlığı tam remisyon sürecini ve sağkalımı etkiler. APLM'de, blastlarda CD56 varlığı kötü prognostik risk grubu olarak görülmektedir [163]. Çeşitli çalışmalarda istenmeyen tahmini sonuçlara neden olan

immunofenotipik markırlar CD7, CD9, CD11b, CD13, CD14, CD33, CD34, CD56, tdt'yi içermektedir. CD34 ve HLA-DR'nin birlikte varlığı, başarısız tam remisyonda bağımsız prediktör belirteçtir [164]. Raspadori ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %24'ünde CD56 (+) saptanmıştır. CD56 (+) olan 33 hastanın 12(%36)'sinde tam yanıt elde edilirken, CD56 (-) olan 87 hastanın 59(%68)'unda tam yanıt elde edilmiştir. CD56 ile CD34 ve CD7 ekspresyonu arasında belirgin ilişkisi bulunamamıştır. Fakat CD56 ekspresyonu ile kötü sitogenetik risk arasında belirgin ilişki saptanmıştır. Ayrıca CD56 (+)'liğinin tam yanıt üzerinde bağımsız prognostik faktör olduğu saptanmıştır [163]. Çalışmamızda hastaların %26'sında CD56 (+) saptanmıştır. CD56 (+) olan 26 hastanın 16(%61,5)'sında tam yanıt elde edilirken, CD56 (-) olan 74 hastanın 37(%50)'sinde tam yanıt elde edilmiştir. CD 56(+) olan ve olmayan hasta grubu ile CD34, CD7, karyotip, sitogenetik sınıflama ve tam remisyon arasında fark saptanmamıştır. CD 56(+) olan hastaların median total sağkalım süresi CD 56(-) olan hastaların median total sağkalım süresinden daha uzundu. Çalışmalardan farklı olarak CD56 pozitifliği çalışmamızda sağkalım üzerine etkili bir faktör olarak bulunamamıştır. Aksine istatistiksel fark olmasa da CD56 (+) hastaların daha uzun yaşadığı saptanmıştır.

Tong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %96,4 (185/192)'ünde CD13(+), %91,7 (176/192)'sinde CD33(+), %83,9 (161/192)'unda MPO(+), %65,1'inde CD34(+), %77,6'sında HLA-DR(+), %26'sında CD56(+), %20,8'inde CD7(+), %9,9'unda CD19(+), %7,3'ünde CD2(+) saptanmıştır. Tüm AML M0 ve M7 hastalarında MPO negatif saptanmıştır. CD34(+) ve HLA-DR(+)'liği en düşük AML M3 alt grubunda saptanmıştır. CD56(+)'liği en sık AML M1 ve AML M5 alt gruplarında saptanmıştır. 17 AML M2 hastasında t(8;21) (+)'liği, 28 AML M3 hastasında t(15;17)(+)'liği, 2 AML M4 hastasında inv 16(+)'liği saptanmıştır [165]. Webber ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %91 CD13(+), %87 CD33(+), %80 CD117(+), %71 CD34(+), %79 HLA-DR(+), %16 CD14(+), %28 CD7(+), %18 CD2(+), %13 CD10 %8 CD19(+) saptanmıştır [164]. Çalışmamızdaki hastaların %46(n=46)'sında CD34(+), %26(n=26)'sında CD56(+), %23(n=23)'ünde CD7(+), %1(n=1)'inde CD2(+), %9(n=9)'unda CD19(+), %4(n=4)'ünde tdt (+)'liği mevcuttur. %43(n=43)'ünde panmyeloid markerlar (CD13, CD33, MPO, CD15) (+) saptandı. %84(n=84)'ünde CD13, %96(n=96)'sında CD33, %75(N=75)'inde MPO,

%57(n=57)'inde CD15, %59(n=59)'unda HLA-DR, %26(n=26)'sında CD14, %66(n=66)'sında CD64, %2(n=2)'sında CD5, %6(n=6)'sında CD22, %1(n=1)'inde CD10, %43(n=43)'ünde CD117 (+) saptandı. MPO(+)'liği (3/14) en düşük AML M0 alt grubunda saptanmıştır. HLA-DR(+)'liği (1/17) en düşük AML M3 alt grubunda saptanmıştır. CD56(+)'liği en yüksek AML M5 alt grubunda saptanırken, AML M3 ve AML M6 alt gruplarında CD56(+)'liği saptanmamıştır.

Legrand ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada panmyeloid markırlardan (MPO, CD13, CD33, CDw65, CD117), hastaların %36'sında 4 markır pozitif, %28'inde 5 markır pozitif saptanmış olup panmyeloid pozitif olan grupta tam remisyon oranı daha yüksek saptanmıştır. Panmyeloid pozitif olan hastalarda hastaliksız sağ kalım oranı %52 iken panmyeloid pozitif olmayan grupta hastaliksız sağkalım oranı %16 olarak saptanmıştır. Panmyeloid pozitif olan hastalarda total sağ kalım oranı %48 ve median total sağkalım süresi 780 gün iken, panmyeloid pozitif olmayan grupta total sağkalım oranı %17 ve median total sağkalım süresi 190 gün olarak saptanmıştır [166]. Hastalarımızın %43'ünde panmyeloid markırlar (CD13, CD33, CD15, MPO) pozitif saptandı. Panmyeloid markırları pozitif olan hastalarda median total sağkalım süresi 232 ± 100 gün iken panmyeloid markırları olmayanlarda $200 \pm 126,7$ gündü. İki grup arasında total sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak fark saptanmamışken panmyeloid markırları olanlarda median hastaliksız sağkalım süresi $180 \pm 64,1$ gün, panmyeloid markırları olmayanlarda ise $128 \pm 89,3$ gün olarak saptandı. Literatürden farklı olarak çalışmamızda panmyeloid markırların pozitifliğinin hastaliksız ve total sağkalım üzerine etkisi gösterilememiş olup bu sonuç total sağkalım üzerine etkili farklı faktörler olduğunu göstermiştir.

Tdt pozitifliğinin prognoz üzerine etkisi net değildir. Casanovas ve arkadaşları tdt(+)'liğini kromozomal anormalliklerle ilişkili saptamıştır [167]. Legrand ve arkadaşları ise tdt(+)'liğinin kromozomal anormalliklerle herhangi bir ilişkisini saptamamıştır [166] Zheng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CD22, CD56, tdt ekspresyonunun anormal kromozomal karyotiple ilişkisi olduğu saptanmıştır [168]. Aberran markerlardan tdt (-) olan hastalarımızda hastaliksız sağkalım süresi $574,975 \pm 77,4$ gün iken, tdt (+) olan 4 hastada ortalama hastaliksız sağkalım süresi $188 \pm 11,8$ gün olup tdt (+) olan 4 hasta da ex olmuştur, fakat istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Total sağkalım süresi açısından

bakıldığında tdt (-) olanlarda total sağkalım süresi $624,466 \pm 77,9$ gün, tdt (+) olanlarda total sağkalım süresi $255,250 \pm 131,4$ gün olup olarak anlamlı fark saptanmamıştır. tdt (+) hasta sayımız az olmasına karşın tdt (+)'liği AML'li hastalarda kötü prognozla ilişkilidir.

Akut lösemi ve diğer hematolojik malignitelerde invaziv fungal enfeksiyon (IFI) insidansı %60'a varan mortaliteyle birlikte, %2-%49 arasında değişmektedir [139]. Hasta (ileri yaş, hematolojik malignitenin tipi ve evresi nötropeni süresi candida kolonizasyonu) ve tedavi (sitotoksik rejimler ve antifungal profilaksi) farklılıkları IFI'de en önemli prognostik faktörlerden biri olarak tespit edilmiştir [140, 141]. IFI tanısı konulan hastalarda 3 ay sonraki mortalite, invaziv aspergilloziste %28-42, invaziv candidiaziste %23-40 oranında saptanmıştır [142]. Yaşayan hastalarda tam kemoterapi planını tamamlamada IFI problem olabilir, çünkü fungal enfeksiyon tekrarlama riski %30 olarak tahmin edilmektedir [143]. Michallet ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, toplam çalışmaya alınan 216 hastanın 58(%26,8)'inde invaziv fungal pnömoni enfeksiyonu saptanmıştır. İndüksiyon kemoterapisi sonrası görülen invaziv fungal pnömoni sıklığı daha fazla saptanmıştır. Ölüm oranı invaziv fungal pnömoni gözlenen grupta anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır [6]. Neofyos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise toplam 254 AML hastasının 123(%48,4)'ünde invaziv fungal enfeksiyon saptanmıştır [139]. Tang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada indüksiyon kemoterapisi aşamasında IFI insidansı %34,6 olarak saptanmıştır. İndüksiyon aşamasında IFI varlığı bağımsız kötü sağkalım habercisi olarak saptanmıştır. IFI saptanan hastaların %75,4'ünde enfeksiyon bölgesi olarak alt solunum yolları, %9,4'ünde kan kültürü, %6,6'sında hepatosplenik mikroabse, %3,8'inde üst sindirim yolları olarak saptanmıştır [169]. Bizim çalışmamızda hastaların 77 (%77)'sine profilaktik antifungal tedavi olarak posakonazol tedavisi verildi. 100 hastanın 69 (%69)'unda fungal enfeksiyon saptandı. 69 hastanın 61'inde fungal pnömoni, 5'inde fungal pnömoni+paranasal fungal enfeksiyon, 1'inde paranasal fungal enfeksiyon, 2'sinde fungal pnömoni+hepatosplenik candidiazis saptandı. 67 hastanın çekilen yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografilerinde fungal pnömoni ile uyumlu bulgular saptandı. Fungal enfeksiyon tanısı alan 69 hastanın, 49'unun fungal enfeksiyonu indüksiyon kemoterapisi aşamasında gerçekleşmiştir. Hastalar invaziv fungal

enfeksiyon olan ve olmayan, şeklinde gruplara ayrıldığında bu gruplar arasında median total sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızda remisyon indüksiyon dönemindeki IFI insidansımız literatür ile benzer oranda olmakla birlikte, IFI oranının literatürden belirgin oranda yüksek saptanmasının nedeni olarak hastaların yatarak tedavi gördüğü ortam farklılığından ve kişi faktöründen kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür. AML’de IFI varlığı kötü prognostik bir belirteçtir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızdaki tüm olguların 52 (%52)'si erkek 48 (%48)'i kadındı. Tanı sırasında hastaların yaş ortalaması $49 \pm 11,4$ (18-62) yıl idi.
2. Hastaların ikamet yerinin 76'sı şehir merkezi, 24'ü köy idi.
3. Komorbid hastalıklar açısından değerlendirildiklerinde hastaların 4 (%4)'ünde koroner arter hastalığı, 13 (%13)'ünde hipertansiyon, 17 (%17)'sinde diabetes mellitus, 8 (%8)'inde kronik obstruktif akciğer, 1 (%1)'inde kronik renal yetmezlik hastalığı mevcuttu.
4. Kemik ağrısı hastaların 68 (%68)'inde mevcuttu. ECOG performans skoru ≤ 1 olan hasta sayısı 95 (%95) idi.
5. AML tanılı olgularımız WHO 2008 sınıflamasına göre sınıflandırıldığında 26'sı tekrarlayan genetik anomalilerle birlikte olan AML grubunda yer aldı. Bunların 3'ünde t(8;21) (+), 6'sında inv(16) (+), 17'sinde t(15;17) (+) saptandı. Hastaların 63'ü başka şekilde sınıflandırılmayan AML grubunda yer aldı. Bunların 12'si minimal diferansiasyon, 15'i olgunlaşmamış, 14'ü granülositik olgunlaşma gösteren AML, 16'sı akut myelomonositik lösemi, 5'i akut monoblastik/monositik lösemi, grubunda yer aldı. Hastaların 3'ü myelodisplazi ilişkili değişiklikleri olan AML, 3'ü tedavi ilişkili myeloid neoplazi, 2'si panmyelozis, myelofibrozis ile birlikte olan AML, 1'i karışık fenotip akut lösemi t(9;22)(q34;q11.2)BCR-ABL, 3'ü karışık fenotip akut lösemi(v;11q23)MLL grubunda yer aldı.
6. Hastaların 92'si primer AML, 8'i sekonder AML olarak tespit edildi. 8 sekonder AML'nin 3'ü myelodisplastik sendrom, 2'si myelofibrozis, 1'i Hodgkin lenfoma, 1'i anaplastik lenfoma, 1'i testis karsinomu sonrası gelişen AML tipleri idi.
7. Yapılan sitogenetik incelemelerde 57 hastanın karyotip analizine ulaşılabildi. 57 hastanın 36'sında normal karyotip (46 XX veya 46 XY) elde edildi. 21'inde anormal karyotip elde edildi. Hastalar sitogenetik ve moleküler genetik açıdan sınıflandırıldığında 100 hastanın 4'ünün ayrıntılı genetik bilgilerine ulaşılamadı. 96 hastanın 35'i iyi sitogenetik risk grubunda, 47'si orta sitogenetik risk grubunda 14'ü kötü sitogenetik risk grubunda yer almaktaydı.

8. Hastaların 33 (%33)'ünde hepatomegali, 26 (%26)'sında splenomegali, 25 (%25)'inde lenfadenopati mevcuttu. İlk başvuru anında ateşi $>38,0^{\circ}$ C'den büyük olan hasta sayısı 36 (%36) idi. İlk başvuru sırasında kanama açısından hastalar incelendiğinde 100 hastanın 40 (%40)'unda kanama bulgusu mevcuttu.
9. Tanı anında kemik iliği blast oranı ortalama $\%56,69 \pm 20,6$ (21-93) olarak saptandı. Kemik iliği aspirasyon incelemesinde 100 hastanın 20 (%20)'sinde auer body varlığı mevcuttu. Kemik iliği biyopsi incelemesinde 100 hastanın 17 (%17)'sinde displazi, 100 hastanın 49 (%49)'unda fibrozis varlığı mevcuttu.
10. Hastaların median total sağkalım süresi $203,0 \pm 74,6$ (0-1666) gün, hastaliksız sağkalım süresi $137,0 \pm 46,7$ (0-1588) gün olarak saptandı. İndüksiyon kemoterapisine yanıt oranları; $\%53$ (n=53) tam yanıt, $\%16$ (n=16) yanıtızsız, $\%31$ (n=31) oranında indüksiyon esnasında ölüm olarak bulundu. İndüksiyon kemoterapisine tam yanıt alınan hastaların 15 (%28)'inde nüks gerçekleşti. 100 hastanın 20 (%20)'sine allojeneik kök hücre nakli yapıldı. Allojeneik kök hücre nakli yapılan hastaların 17'sine 1. tam remisyon aşamasında, 3'üne 2. tam remisyon aşamasında yapıldı. Allojeneik kök hücre nakli yapılan hastaların 7'sinde graft versus host hastalığı gelişti. Hastaların son durum analizinde $\%35$ (n=35)'i remisyonda olup $\%65$ (n=65)'i ise kaybedilmiştir.
11. Ex olan 65 hastanın mortalite nedenleri incelendiğinde, en sık nedenleri; 10 (%15)'unda fungal pnömoni, 22 (%33,84)'sinde fungal pnömoni+sepsis, 13 (%20)'ünde serebrovasküler olay oluşturmaktaydı.
12. Hastaların 84 (%84)'ünde febril nötropeni izlendi. Hastaların 68 (%68)'inde mukozit, 8 (%8)'inde tiflitis, 10 (%10)'unda rektal abse gelişti. Hastaların 38 (%38)'inde kateter varlığı mevcuttu.
13. Hastaların 77 (%77)'sine proflaktik antifungal tedavi olarak posakonazol tedavisi verildi. 100 hastanın 69 (%69)'unda fungal enfeksiyon saptandı. 69 hastanın 61'inde fungal pnömoni, 5'inde fungal pnömoni+paranasal fungal enfeksiyon, 1'inde paranasal fungal enfeksiyon, 2'sinde fungal pnömoni+hepatosplenik candidiazis saptandı. 67 hastanın çekilen yüksek

rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografilerinde fungal pnömoni ile uyumlu bulgular saptandı. Fungal enfeksiyon tanısı alan 69 hastanın, 49 (%71)'unun fungal enfeksiyonu indüksiyon kemoterapisi aşamasında gerçekleşmiştir.

14. Hastaların 26 (%26)'sında kemoterapiye bağlı yan etkiler görüldü. 1'inde tümör lizis sendromu, 1'inde ciddi diyareye bağlı hipokalemi, 2'sinde nöropati, 2'sinde fornier gangreni, 5'inde ilaca bağlı vaskülit, 2'sinde akut renal yetmezlik, 5'inde Atra sendromu, 2'sinde hepatotoksisite, 9'unda ileus, 1'inde derin ven trombozu, 1'inde hiperbilürubinemi, 1'inde ototoksisite izlendi.
15. Hastaların %20 (n=20)'sinde tanı döneminde DIC tablosu mevcuttu.
16. Hastalara indüksiyon kemoterapisi tanı konulduktan ortalama $6,18 \pm 5,73$ (1-38) gün sonra verilmiştir.
17. Hastalar lökosit sayısı $<30,000/\text{mm}^3$ ve $\geq 30,000/\text{mm}^3$, yaş 0-29 30-59 ve ≥ 60 , trombosit $< 20,000/\text{mm}^3$ ve $\geq 20,000/\text{mm}^3$, Hb <10 ve ≥ 10 gr/dL ve ECOG <2 ve ≥ 2 olarak gruplara ayrıldığında bu gruplar arasında tam yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
18. Hastalar lökosit sayısı $<30,000/\text{mm}^3$ ve $\geq 30,000/\text{mm}^3$, yaş 0-29, 30-59 ve ≥ 60 , trombosit $< 20,000/\text{mm}^3$ ve $\geq 20,000/\text{mm}^3$, Hb <10 ve ≥ 10 gr/dL ve ECOG <2 ve ≥ 2 olarak gruplara ayrıldığında bu gruplar arasında median total sağkalım süresi açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
19. İndüksiyon kemoterapisine tam yanıt verenler, kemik iliği biyopsisinde fibrozis olmayanlar, kemik iliği aspirasyonunda auer body varlığı saptananlar ve iyi sitogenetik risk sınıflamasında olan hastalarda total sağkalım süreleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun saptanmıştır ($p<0,05$).
20. Hastalar invaziv fungal enfeksiyon olan ve olmayan, kemik iliğindeki blast oranı $<\%30$ ve $\geq\%30$ şeklinde gruplara ayrıldığında bu gruplar arasında median total sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
21. Hastalar lökosit sayısı $<100,000/\text{mm}^3$ ve $\geq 100,000/\text{mm}^3$ olarak gruplara ayrıldığında, lökosit sayısı $<100,000/\text{mm}^3$ olan hasta grubunda total sağkalım süresi istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun saptanmıştır.

22. CD 56(+) olan ve olmayan hasta grubu ile CD 34, CD 7, karyotip, sitogenetik sınıflama ve tam remisyon arasında fark saptanmamıştır ($P>0,05$).
23. CD 56(+) olan hastaların median total sağkalım süresi 381 ± 143 gün iken CD 56(-) olan hastaların median total sağkalım süresi $182\pm46,2$ gün olup istatistiksel fark saptanmamıştır ($P>0,05$).
24. CD 7 ile sitogenetik risk karşılaştırıldığında CD 7(+) ve (-) olan grup ile kötü, orta, iyi risk grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($P>0,05$).
25. Panmyeloid markırları (CD13, CD33, CD15, MPO) olan hastalarda median total sağkalım süresi 232 ± 100 gün iken panmyeloid markırları olmayanlarda $200\pm126,7$ gündü. İki grup arasında total sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ($P>0,05$).
26. Aberran markırlardan CD 19(+) olan ve olmayan grup arasında total sağkalım ve hastalısız sağkalım süreleri açısından fark saptanmadı ($P>0,05$).
27. Total sağkalım süresi açısından bakıldığında tdt (-) olanlarda total sağkalım süresi $624,466\pm77,9$ gün, tdt (+) olanlarda total sağkalım süresi $255,250\pm131,4$ gün olup olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($P>0,05$).
28. Cinsiyet, LDH, fibrinojen sitogenetik risk sınıflaması, kemik iliğinde fibrozis varlığı ve fungal enfeksiyon varlığı mortalite üzerine etkili faktörler olarak saptandı

KAYNAKLAR

1. Jemal, A., et al., Cancer statistics, 2009. CA: A cancer Journal For Clinicians, 2009. 59(4): p. 225-249.
2. Deschler, B. and M. Lübbert, Acute Myeloid Leukemia: Epidemiology And Etiology. Cancer, 2006. 107(9): p. 2099-2107.
3. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC;2008.
4. Smith M, et al. Adult Acute Myeloid Leukaemia. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2004;50:197-200.
5. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE. Hematology Basic Principles and Practice. Chapter 60: Clinical Manifestations Of Acute Myeloid Leukemia. Hematology Basic Principles and Practice.2009. 1071-1097.
6. Michallet M, Benet T, Sobh M, et al. Invasive Aspergillosis: An Important Risk Factor On the Short- And Long-Term Survival Of Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012;31:991-997.
7. Rosmarin, A.G., Z. Yang, and K.K. Resendes, Transcriptional Regulation in Myelopoiesis: Hematopoietic Fate Choice, Myeloid Differentiation, And Leukemogenesis. Exp Hematol, 2005. 33(2): p. 131-43.
8. Junqueira, L.C., Hematopoez, in Temel Histoloji, P.D.Y. Aytakin, Editor. 1995, Barış Kitapevi:İ STANBUL. p. 235-248.
9. Vardiman, J.W., 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): p. 937-51.
10. Hasserjian R, Acute Myeloid Leukemia: Advances in Diagnosis and Classification. Int. Jnl. Lab. Hem. 2013, 35, 358–366.

11. Cheson BD, Cassileth PA, Head DR, et al. Report of the National Cancer Institutesponsored Workshop On Definitions Of Diagnosis And Response in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2003;21:4642-9.
12. Rebecca L. Siegel, MPH1 ; Kimberly D. Miller, Cancer Statistics, 2015. *CA CANCER J CLIN* 2015;65:5–29.
13. John P. Greer, Maria R. Baer, and Marsha C. Kinney. Acute Myeloid Leukemia in Adults.In:Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskeuas F, Olader B,eds.Wintrobe’s Clinical Hematology. Vol 2. 11th ed. Philadelphia:Lippincott Williams-Wilkins. 2004;79:2097-2130.
14. J.W.Vardiman, R.D.B., D.A.Arber,M.M.Le Beau, Introduction and Overview of the Classification of the Myeloid Neoplasm, in WHO Classification of Tumors of Hemapoetic and Lymphoid Tissues, E.C. Steven H.Swerdlow, Nancy Lee Harris,Elaine S.Jaffe,Stefano A.Pileri, Editor. 2008, International Agency for Research on cancer (IARC): Lyon. p. 18-30.
15. National Cancer Institute. SEER Stat Fact Sheets: Acute Myeloid Leukemia. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/aml.html>. Accessed August 1, 2011.
16. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al. Age and Acute Myeloid Leukemia. *Blood*. 2006;107:3481–3485.
17. Schoch C, Kern W, Schnittger S, Buchner T, Hiddemann W, Haferlach T. The Influence of Age on Prognosis of De Novo Acute Myeloid Leukemia Differs According to Cytogenetic Subgroups. *Haematologica*. 2004;89:1082–1090.
18. Parkin DM WS, Ferlay J, Raymond L, Young J, editors. Cancer Incidence in Five Continents. Volume VII. IARC Scientific Pub. No. 143. Lyon, France: IARC Scientific Publications, 1997.
19. Ries LAG EM, Kosary CL, Hankey BF, et al. editors. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2000. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2003. Available at URL: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2000 [accessed June 2004].

20. Ries L, Eisner M, Kosary C, eds. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1999. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2002. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1973_1999/. Accessed February 24, 2004.
21. Pui CH. Childhood leukemias. *N Engl J Med*. 1995;332: 1618–1630.
22. Taylor GM, Birch JM. The hereditary basis of human leukemia. In: Henderson ES, Lister TA, Greaves MF, eds *Leukemia*. Philadelphia: WB Saunders, 1996:210-245.
23. Fong CT, Brodeur GM. Down's Syndrome and Leukemia: Epidemiology, Genetics, Cytogenetics and Mechanisms of Leukemogenesis. *Cancer Genet Cytogenet*. 1987;28:55–76.
24. Liesveld JL, Lichtman MA. Acute myelogenous leukemia In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligson U, Kaushansky K, Prchal JT eds. *Williams Hematology*. 7 th ed. USA: McGraw-Hill; 2006. P.1183-236.
25. Henderson ES, Lister TA, Greaves MF. History of leukemia In: Henderson ES, Lister TA, Greaves MF, eds *Leukemia*. Philadelphia: Saunders, 2002:1-7.
26. Kossman SE, Weiss MA. Acute Myelogenous Leukemia After Exposure to Strontium-89 for the Treatment of Adenocarcinoma of the Prostate Cancer. *2000*;88:620–624.
27. O'Donnell, Abboud C, Altman J, Appelbaum F et al. Acute Myeloid Leukemia. *Clinical Practice Guidelines in Oncology*. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network JNCCN*;2012;10:985-999.
28. Kayser S, Dohner K, Krauter J, et al. The Impact of Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia (AML) on Outcome in 2853 Adult Patients With Newly Diagnosed AML. *Blood* 2011;117:2137–2145.
29. Savitz DA, Andrews KW. Review of Epidemiologic Evidence on Benzene and Lymphatic and Hematopoietic Cancers. *Am J Ind Med*. 1997;31:287–295.

30. Pogoda JM, Preston-Martin S, Nichols PW, Ross RK. Smoking and Risk of Acute Myeloid Leukemia: Results From a Los Angeles County Case-Control study. *Am J Epidemiol.* 2002;155: 546–553.
31. Döhner H, Estey E, Amadori S, Frederick R et al. Diagnosis and Management of Acute Myeloid Leukemia in Adults: Recommendations From an International Expert Panel, on Behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*, 21 January 2010 _ volume 115, number 3.
32. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, et al. Proposals for the Immunological Classification of Acute Leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia.* 1995;9(10):1783-1786.
33. Craig FE, Foon KA. Flow Cytometric Immunophenotyping for Hematologic Neoplasms. *Blood.* 2008;111(8):3941-3967.
34. Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Rees J, Hann I, Stevens R, Burnett A, Goldstone A. The Importance of Cytogenetics on Outcome in AML: Analysis of 1,612 Patients Entered into the MRC AML 10 Trial. *Blood.* 1998;92:2322- 2333.
35. Kita K, Nakase K, Miwa H, et al. Phenotypical Characteristics of Acute Myelocytic Leukemia Associated With the t(8;21)(q22;q22) Chromosomal Abnormality: Frequent Expression of Immature B-cell antigen CD19 Together With Stem Cell Antigen CD34. *Blood.* 1992;80(2):470-477.
36. Baer MR, Stewart CC, Lawrence D, et al. Expression of the neural cell adhesion molecule CD56 is associated with short remission duration and survival in acute myeloid leukemia with t(8;21)(q22; q22). *Blood.* 1997;90(4):1643-1648.
37. Adriaansen HJ, te Boekhorst PAW, Hagemeijer AM, van der Schoot CE, Delwel HR, van Dongen JJM. Acute Myeloid Leukemia M4 With Bone Marrow Eosinophilia (M4Eo) and inv(16)(p13q22) Exhibits a Specific Immunophenotype With CD2 Expression. *Blood.* 1993;81(11):3043-3051.

38. Falini B, Mecucci C, Tiacci E, et al. Cytoplasmic Nucleophosmin in Acute Myelogenous Leukemia With a Normal Karyotype. *N Engl J Med.* 2005; 352(3):254-266.
39. Mrozek K, Heinonen K, de la Chapelle A, Bloomfield CD. Clinical significance of cytogenetics in acute myeloid leukemia. *Semin Oncol.*1997;24: 17-31.
40. Raimondi SC, Ravindranath Y, Chang MN, et al. Chromosomal Abnormalities in 478 Children With Acute Myeloid Leukemia: Clinical Characteristics and Treatment Outcome in a Cooperative Pediatric Oncology Group Study - POG 8821. *Blood.*1999; 94:3707-3716.
41. Byrd, J.C. Mrozek, K., Dodge, R.K., Carroll, A.J., Edwards, C.G., Arthur, D.C., Pettenati, M.J., Patil, S.R., Rao, K.W., Watson, M.S., Koduru, P.R., Moore, J.O., Stone, R.M., Mayer, R.J., Feldman, E.J., Davey, F.R., Schiffer, C.A., Larson, R.A., Bloomfield, C.D. & Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). (2002) Pretreatment Cytogenetic Abnormalities are Predictive of Induction Success, Cumulative Incidence of Relapse, and Overall Survival in Adult Patients With de Novo Acute myeloid Leukemia: results from Cancer and Leukemia Group.
42. Grimwade, D. Hills, R.K., Moorman, A.V., Walker, H., Chatters, S., Goldstone, A.H., Wheatley, K., Harrison, C.J., Burnett, A.K. & National Cancer Research Institute Adult Leukaemia Working Group. (2010) Refinement of Cytogenetic Classification in Acute Myeloid Leukemia: Determination of Prognostic Significance of Rare Recurring Chromosomal Abnormalities Among 5876 Younger Adult Patients Treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*, 116, 354–65.
43. Goldman L, Ausiello D. *Cecil Medicine.* 2011;15:1391-1393.
44. Yin C, Medeiros L, Bueso-Ramos C, et al. Recent Advances In the Diagnosis and Classification of Myeloid Neoplasms – Comments on the 2008 WHO classification. 2010 Blackwell Publishing Ltd, *Int. Jnl. Lab. Hem.* 2010, 32, 461–476.

45. Arber D.A, Brunning R.D, Orazi A, Bain B.J, Porwit A, Vardiman J.W, Le Beau M.M. & Greenberg P.L. (2008b) Acute Myeloid Leukaemia With Myelodysplasia-Related Changes. In: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (eds S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris, E.S. Jaffe, S.A. Pileri, H. Stein, J. Thiele & J.W. Vardiman), pp. 124–126. IARC, Lyon.
46. Yin C.C., Glassman A.B., Lin P., Valbuena J.R., Jones D., Luthra R. & Medeiros L.J. (2005) Morphologic, Cytogenetic, and Molecular Abnormalities in Therapy-Related Acute Promyelocytic Leukemia. *American Journal of Clinical Pathology* 123, 840–848.
47. Weinberg OK, Arber DA Mixed-phenotype Acute Leukemia: Historical Overview and a New Definition Leukemia. 2010;24:1844-1851.
48. Borowitz MJ, Bene MC, Harris NL, et al. Acute leukemias of ambiguous lineage. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC; 2008:150-155.
49. Weinberg OK, Seetharam M, Ren L, et al. Mixed Phenotype Acute Leukemia. A Study of 61 Cases Using World Health Organization and European Group for the Immunological Classification of Leukaemias Criteria. *Am J Clin Pathol* 2014;142:803-808.
50. Grimwade, D., Hills, R.K., Moorman, A.V., Walker, H., Chatters, S., Goldstone, A.H., Wheatley, K., Harrison, C.J., Burnett, A.K. & National Cancer Research Institute Adult Leukaemia Working Group. (2010) Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*, 116, 354–65.
51. Liersch R, Müller-Tidow C, Berdel W et al. Prognostic factors for acute myeloid leukaemia in adults –biological significance and clinical use. *British Journal of Haematology*, 2014, 165, 17–38.

52. Juliusson, G., Antunovic, P., Derolf, A., Lehmann, S., Mollgard, L., Stockelberg, D., Tidefelt, U., Wahlin, A. & Hoglund, M. (2009) Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*, 113, 4179–4187.
53. Creutzig, U., Buchner, T., Sauerland, M.C., Zimmermann, M., Reinhardt, D., Dohner, H. & Schlenk, R.F. (2008) Significance of age in acute myeloid leukemia patients younger than 30 years: a common analysis of the pediatric trials AML-BFM 93/98 and the adult trials AMLCG 92/99 and AMLSG HD93/98A. *Cancer*, 112, 562–571.
54. Buchner, T., Berdel, W.E., Haferlach, C., Schnittger, S., Haferlach, T., Serve, H., Muller-Tidow, C., Braess, J., Spiekermann, K., Kienast, J., Mesters, R., Volpert, S., Staib, P., Gruneisen, A., Kern, W., Reichle, A., Ludwig, W.-D., Maschmeyer, G., Balleisen, L., Eimermacher, H., Aul, C., Giagounidis, A., Rasche, H., Hehlmann, R., Lengfelder, E., Kopcke, W., Krug, U.O., Sauerland, M.C., Heinecke, A., Woermann, B.J. & Hiddemann, W. (2009) Long-term results in patients with acute myeloid leukemia (AML): the influence of high-dose AraC, G-CSF priming, autologous transplantation, prolonged maintenance, age, history, cytogenetics, and mutation status. Data of the AMLCG 1999 Trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 114, 485.
55. Krug, U.O. Berdel, W., Amler, S., Sauerland, M.C., Wormann, B., Hiddemann, W. & Buchner, T. (2009) Continuous decrease of overall survival in patients > 30 years of age with acute myelogenous leukemia. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 114, Abstract 998.
56. Schoch, C., Kern, W., Schnittger, S., Buchner, T., Hiddemann, W. & Haferlach, T. (2004) The influence of age on prognosis of de novo acute myeloid leukemia differs according to cytogenetic subgroups. *Haematologica*, 89, 1082–1090.
57. Appelbaum, F.R., Gundacker, H., Head, D.R., Slovak, M.L., Willman, C.L., Godwin, J.E., Anderson, J.E. & Petersdorf, S.H. (2006) Age and acute myeloid leukemia. *Blood*, 107, 3481–3485.

58. Medeiros BC, Othus M, Estey EH, et al. Unsuccessful diagnostic cytogenetic analysis is a poor prognostic feature in acute myeloid leukaemia. *British Journal of Haematology*, 2014, 164, 245–250.
59. Burnett, A.K., Hills, R.K., Hunter, A.E., Milligan, D., Kell, W.J., Wheatley, K., Yin, J., McMullin, M.F., Dignum, H., Bowen, D., Russell, N.H. & for the UK National Cancer Research Institute AML Working Group. (2013) The addition of gemtuzumab ozogamicin to low-dose Ara-C improves remission rate but does not significantly prolong survival in older patients with acute myeloid leukaemia: results from the LRF AML14 and NCRI AML16 pick-a-winner comparison. *Leukemia*, 27, 75–81.
60. Port M, Böttcher M, Thol F, et al. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication, nucleophosmin 1, and CEBPA gene mutations for acute myeloid leukemia patients with normal karyotype and younger than 60 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann hematol* (2014) 93.1279-1286.
61. Allen, C., Hills, R.K., Lamb, K., Evans, C., Tinsley, S., Sellar, R., O'Brien, M., Yin, J.L., Burnett, A.K., Linch, D.C. & Gale, R.E. (2013) The importance of relative mutant level for evaluating impact on outcome of KIT, FLT3 and CBL mutations in core-binding factor acute myeloid leukemia. *Leukemia*, 27, 1891–1901.
62. Paschka, P., Du, J., Schlenk, R.F., Gaidzik, V.I., Bullinger, L., Corbacioglu, A., Spath, D., Kayser, S., Schlegelberger, B., Krauter, J., Ganser, A., Kohne, C.H., Held, G., von Lilienfeld-Toal, M., Kirchen, H., Rummel, M., Gotze, K., Horst, H.A., Ringhoffer, M., Lubbert, M., Wattad, M., Salih, H.R., Kundgen, A., Dohner, H. & Dohner, K. (2013) Secondary genetic lesions in acute myeloid leukemia with inv(16) or t(16;16): a study of the German-Austrian AML Study Group (AML5SG). *Blood*, 121, 170–177.
63. Whitman, S.P., Maharry, K., Radmacher, M.D., Becker, H., Mrozek, K., Margeson, D., Holland, K.B., Wu, Y.Z., Schwind, S., Metzeler, K.H., Wen, J., Baer, M.R., Powell, B.L., Carter, T.H., Kolitz, J.E., Wetzler, M., Moore, J.O., Stone, R.M., Carroll, A.J., Larson, R.A., Caligiuri, M.A., Marcucci, G. & Bloomfield, C.D. (2010) FLT3 internal tandem duplication associates with

- adverse outcome and gene- and microRNAexpression signatures in patients 60 years of age or older with primary cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study. *Blood*, 116, 3622–3626.
64. Falini, B., Mecucci, C., Tiacci, E., Alcalay, M., Rosati, R., Pasqualucci, L., La Starza, R., Diverio, D., Colombo, E., Santucci, A., Bigerna, B., Pacini, R., Pucciarini, A., Liso, A., Vignetti, M., Fazi, P., Meani, N., Pettirossi, V., Saglio, G., Mandelli, F., Lo-Coco, F., Pelicci, P.G. & Martelli, M.F. (2005) Cytoplasmic nucleophosmin in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. *New England Journal of Medicine*, 352, 254–266.
 65. Dohner, K., Schlenk, R.F., Habdank, M., Scholl, C., Rucker, F.G., Corbacioglu, A., Bullinger, L., Frohling, S. & Dohner, H. (2005) Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations. *Blood*, 106, 3740–3746.
 66. Schlenk RF, Dohner K, Krauter J, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2008;358:1909–1918.
 67. Becker, H., Marcucci, G., Maharry, K, et al. (2010) Favorable prognostic impact of NPM1 mutations in older patients with cytogenetically normal de novo acute myeloid leukemia and associated geneand microRNA-expression signatures: a Cancer and Leukemia Group B study. *Journal of Clinical Oncology*, 28, 596–604.
 68. Pabst, T., Mueller, B.U., Zhang, P., Radomska, H.S., Narravula, S., Schnittger, S., Behre, G., Hiddemann, W. & Tenen, D.G. (2001) Dominant-negative mutations of CEBPA, encoding CCAAT/enhancer binding protein-alpha (C/EBPalpha), in acute myeloid leukemia. *Nature Genetics*, 27, 263–270.
 69. Gombart, A.F., Hofmann, W.K., Kawano, S., Takeuchi, S., Krug, U., Kwok, S.H., Larsen, R.J., Asou, H., Miller, C.W., Hoelzer, D. & Koefler, H.P. (2002) Mutations in the gene encoding the transcription factor

- CCAAT/enhancer binding protein alpha in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemias. *Blood*, 99, 1332–1340.
70. Elihu H. Estey. Acute myeloid leukemia:2014 update on risk-stratification and management. *Am. J. Hematol* . 89:1064-1081,2014.
 71. Cairoli R, Beghini A, Turrini M, Bertani G, et al. Old and new prognostic factors in acute myeloid leukemia with deranged core-binding factor beta. *Am. J. Hematol*. 88:594-600. (2013).
 72. Breccia M, Frustaci AM, Canella L, Stefanizzi C, Latagliata R, et al. Comorbidities and FLT3-ITD abnormalities as independent prognostic indicators of survival in elderly acute myeloid leukemia patients. *Haem Oncol* 2009;27:148-53.
 73. Djunic I, Virijevic M, Novkovic A, et al. Comorbidity as a risk factor for overall survival and decision criteria for intensity of chemotherapy in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Med Oncol* (2012) 29:1077-1081.
 74. Buchner T, Berdel WE, Haferlach C, Haferlach T, et al. (2009) Age-related risk profile and chemotherapy dose response in acute myeloid leukemia: a study by the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group. *Journal of Clinical Oncology*, 27, 61–69.
 75. Kuo KH, Callum JL, Panzarella T, et al. A retrospective observational study of leucoreductive strategies to manage patients with acute myeloid leukemia presenting with hyperleucocytosis. *Br J Haematol* 2015; 168:384-394.
 76. Bug G, Anargyrou K, Tonn T, et al. Impact of leukapheresis on early death rate in adult acute myeloid leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Transfusion* 2007;47:1843-1850.
 77. Rolling C, Ehninger G. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. *Blood* 2015; 125: 3246-3252.
 78. Saito Y, Kitamura H, Hijikata A, Tomizawa-Murasawa M, et al. (2010) Identification of therapeutic targets for quiescent, chemotherapy-resistant human leukemia stem cells. *Science Translational Medicine*, 2, 17ra19.

79. Terwijn M, Van Putten W.L, Kelder A, Van der Velden V.H, et al. (2013) High prognostic impact of flow cytometric minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia: data from the HOVON/SAKK AML 42A study. *Journal of Clinical Oncology*, 31, 3889–3897.
80. Freeman SD, Jovanovic JV, Grimwade D. Development of minimal residual disease directed therapy in acute myeloid leukemia. *Semin Oncol*. 2008;35(4):388-400.
81. Walter RB, Kantarjian HM, Huang X, et al. Effect of Complete Remission on Survival in Acute Myeloid leukemia: A Combined Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group and M. D. Anderson Cancer Center Study *J Clin Oncol* 2010;28:1766-71.
82. Hervé Dombret, Claude Gardin. An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. *Blood*, 7 January 2016 x Volume 127, Number 1.
83. Sekeres MA, Elson P, Kalaycio ME, et al. Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients. *Blood*. 2009;113(1):28-36.
84. Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2009;361(13):1235-1248.
85. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2009;361(13):1249-1259.
86. Luskin MR, Lee J-W, Fernandez HF, et al. High dose daunorubicin improves survival in AML up to age 60, across all cytogenetic risk groups including patients with unfavorable cytogenetic risk and FLT3-ITD mutant AML: updated analysis from Eastern Cooperative Oncology Trial E1900 [abstract]. *Blood*. 2014;124(21). Abstract 373.
87. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m² vs 60 mg/m² in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. *Blood*. 2015;125(25):3878-3885.

88. Estey EH, Thall PF, Cortes JE, et al. Comparison of idarubicin _ ara-C-, fludarabine _ araC-, and topotecan _ ara-C-based regimens in treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia, refractory anemia with excess blasts in transformation, or refractory anemia with excess blasts. *Blood*. 2001;98(13):3575-3583.
89. Ossenkoppele GJ, Graveland WJ, Sonneveld P, et al. The value of fludarabine in addition to ARA-C and G-CSF in the treatment of patients with high-risk myelodysplastic syndromes and AML in elderly patients. *Blood*. 2004;103(8):2908- 2913.
90. Milligan DW, Wheatley K, Littlewood T, Craig JIO, Burnett AK. Fludarabine and cytosine are less effective than standard ADE chemotherapy in high-risk acute myeloid leukemia, and addition of G-CSF and ATRA are not beneficial: results of the MRC AML-HR randomized trial. *Blood*. 2006; 107(12):4614-4622.
91. Willemze R, Suci S, Meloni G, et al. High-dose cytarabine in induction treatment improves the outcome of adult patients younger than age 46 years with acute myeloid leukemia: results of the EORTC-GIMEMA AML-12 trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(3):219-228.
92. Büchner T, Berdel WE, Hiddemann W. Priming with granulocyte colony stimulating factor – relation to high-dose cytarabine in acute myeloid leukemia [comment]. *N Engl J Med*. 2004;350(21): 2215-2216.
93. Amadori S, Suci S, Stasi R, et al. Sequential combination of gemtuzumab ozogamicin and standard chemotherapy in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: results of a randomized phase III trial by the EORTC and GIMEMA consortium (AML-17). *J Clin Oncol*. 2013;31(35):4424-4430.
94. Faderl S, Verstovsek S, Cortes J, et al. Clofarabine and cytarabine combination as induction therapy for acute myeloid leukemia (AML) in patients 50 years of age or older. *Blood*. 2006;108(1):45-51.

95. Kantarjian HM, Erba HP, Claxton D, et al. Phase II study of clofarabine monotherapy in previously untreated older adults with acute myeloid leukemia and unfavorable prognostic factors. *J Clin Oncol.* 2010;28(4):549-555.
96. Russell N, Burnett A, Kjeldsen L, et al. A comparison of daunorubicin/ara-c versus daunorubicin/clofarabine as induction treatment in older patients with AML and high-risk MDS: Long term results of the UK NCRI AML16 trial in 806 patients [abstract]. *Haematologica.* 2015;100(s1). Abstract 514.
97. Serve H, Krug U, Wagner R, et al. Sorafenib in combination with intensive chemotherapy in elderly patients with acute myeloid leukemia: results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(25):3110-3118.
98. Türk hematoloji derneği akut lösemiler tanı ve tedavi kılavuzu 2011.
99. Estey E, Döhner H. Acute myeloid leukaemia. *Lancet.* 2006;368(9550):1894-1907.
100. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. Intensive post-remission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 1994;331(14): 896-903.
101. Peter H. Wiernik. Optimal therapy for adult patients with acute myeloid leukemia in first complete remission. *Current Treatment Options in oncology* (2014) 15:171-186.
102. Fukushima T, Urasaki Y, Yamaguchi M, et al. A randomized comparison of modified intermediate-dose Ara-C vs high-dose Ara-C in postremission therapy for acute myeloid leukemia. *Anticancer Res.* 2012;32:643-7.
103. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. *J Clin Oncol.* 2013;31:3360-8.
104. Hengeveld M, Suci S, Karrasch M, et al. Intensive consolidation therapy compared with standard consolidation and maintenance therapy for adults with acute myeloid leukemia aged between 46 and 60 years: final results of the randomized phase III study (AML 8B) of the European Organization for

- Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) leukemia cooperative groups. *Ann Hematol.* 2012;91:825–35.
105. Thomas X, de Botton S, Chevret S, et al. Clofarabine-based consolidation improves relapse-free survival of younger adults with non-favorable acute myeloid leukemia (AML) in first remission: results of the randomized ALFA-0702/CLARA study [abstract]. *Blood.* 2015;126(23). Abstract 218.
 106. Büchner T, Hiddemann W, Berdel WE, et al. 6-thioguanine, cytarabine, and daunorubicin (TAD) and high-dose cytarabine and mitoxantrone (HAM) for induction, TAD for consolidation, and either prolonged maintenance by reduced monthly TAD or TAD-HAM-TAD and one course of intensive consolidation by sequential HAM in adult patients at all ages with de novo acute myeloid leukemia (AML): a randomized trial of the German AML Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 2003;21(24):4496-4504.
 107. Estey E. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in older patients. *J Clin Oncol.* 2007;25(14):1908-1915.
 108. Döhner H, Estey E, Amadori S, Frederick R et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*, 21 January 2010 _ volume 115, number 3.
 109. Grimwade D, Walker H, Harrison G, et al. The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia: analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML 11 trial. *Blood.* 2001;98(5):1312-1320.
 110. Farag SS, Archer KJ, Mroćzek K, et al. Pretreatment cytogenetics add to other prognostic factors predicting complete remission and long-term outcome in patients 60 years of age or older with acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 8461. *Blood.* 2006;108(1):63-73.

111. Frohling S, Schlenk RF, Kayser S, et al. Cytogenetics and age are the main determinants of outcome in intensively treated acute myeloid leukemia patients older than 60 years: results from AMLSG trial AML HD98-B. *Blood*. 2006;108(10): 3280-3288.
112. Schlenk RF, Frohling S, Hartmann F, et al. Intensive consolidation versus oral maintenance therapy in patients 61 years or older with acute myeloid leukemia in first remission: results of second randomization of the AML HD98-B treatment trial [letter]. *Leukemia*. 2006;20(4):748-750.
113. Kuendgen A, Germing U. Emerging treatment strategies for acute myeloid leukemia in the elderly. *Cancer Treat Rev* 2009;35(2):97-120.
114. Baer MR, Greer JP. Acute Myeloid Leukemia in Adults. In: Greer JP, Forster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Means RT, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 12 th ed. Part 7, Ch: 79, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins Co. 2009;35(2):97-120.
115. Biggs JC, Horowitz MM, Gale RP, et al. Bone marrow transplants may cure patients with acute leukemia never achieving remission with chemotherapy. *Blood* 1992;80:1090-3.
116. Estey EH. Treatment of relapsed and refractory acute myelogenous leukemia. *Leukemia*. 2000; 14(3):476-479. .
117. Weltermann A, Fonatsch C, Haas OA, et al. Impact of cytogenetics on the prognosis of adults with de novo AML in first relapse. *Leukemia*. 2004;18(2):293-302.
118. Thol F, Schlenk R. F, Heuser M et al. How I treat refractory and early relapsed acute myeloid leukemia. *BLOOD*, 16 JULY 2015 x VOLUME 126, NUMBER 3.
119. Tallman MS, Nabhan C, Feusner JH, Rowe JM. Acute promyelocytic leukemia: evolving therapeutic strategies. *Blood* 2002;99(3):759-67.
120. De la Serna J, Montesinos P, Vellenga E, et al. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia

- treated with all-trans retinoic acid and idarubicin. *Blood* 2008;111(7):3395-402.
121. Tallman MS, Altman JK. How I treat acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2009;114(25):5126-35.
 122. De Botton S, Fawaz A, Chevret S, Dombret H, et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation as salvage treatment of acute promyelocytic leukemia initially treated with all-trans-retinoic acid: a retrospective analysis of the European acute promyelocytic leukemia group. *J Clin Oncol* 2005;23(1):120-6.
 123. Linker CA, Owzkar K, Powell B, et al. Cancer and Leukemia Group B. Auto-SCT for AML in Second Remission: CALGB study 9620. *Bone Marrow transplant* 2009;44(6):353-9.
 124. Lengfelder E, Saussele S, Weisser A, Büchner T, Hehlmann R. Treatment concepts of acute promyelocytic leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005 ;56(2):261-74.
 125. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, et al. Clinical description of 44 patients with acute promyelocytic leukemia who developed the retinoic acid syndrome. *Blood* 2000;95:90-5.
 126. Sanz MA. Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia. *ASH Educational Book* 2006;147-155.
 127. Vyas P, Appelbaum F, Craddock C. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 21(2015) 8-15.
 128. Paschka P, Marcucci G, Ruppert AS, Mrozek K, Chen H, Kittles RA, et al. Cancer and Leukemia Group B. Advers prognostic significance of KIT mutations in adult acute myeloid leukemia with inv (16) and t(8;21): a Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 2006;24(24):3904-11.
 129. Burnett AK, Goldstone AH, Stevens RM, Hann IM, Rees JK Gray Rg, et al. Randomised comparison of addition of autologous bone-marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid leukemia in first

- remission:results of MRC AML 10 trial. UK Medical Research Council Adult and children's Leukemia Working Parties. *Lancet* 1998;351:700-8.
130. Suciú S, Zittoun R, Mandelli F, de witte T, Gallo E, Belhabri A, et al. Allogeneic and autologous stem cell transplantation according to cytogenetic features in AML patients 45 years old in first CR: results of the EORTC-GIMEMA AML-10 Trial. *Blood* 2001;98:11.
 131. Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, Fröhling S, et al. German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2008;358:1909-18.
 132. Basara N, Schulze A, Wedding U, Mohren M, Gerhardt A, Junghanss C, et al. East german Study Group Hematology and Oncology (OSHO). Early related or unrelated hematopoietic cell transplantation results in higher overall survival and leukemia-free survival compared with conventional chemotherapy in high-risk acute myeloid leukemia patients in first complete remission. *Leukemia* 2009;23(4):635-40.
 133. Koreth J, Schlenk R, Kopeccky KJ, Honda S, Sierra J, 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.
 134. Sakarnaki H, Miyawaki S, Ohtake S, Emi N, Yagasaki F, Mitani K, et al. Allogeneic stem cell transplantation versus chemotherapy as post-remission therapy for intermediate or poor risk adult acute myeloid leukemia: results of the JALSG AML97 study. *Int J Hematol* 2010;91(2):284-92.
 135. Chantary AD, Snowden JA, Craddock C, Peggs K, Roddie C, Craig JJ, et al. BSBMT Clinical Trials Committee. Long-term outcomes of myeloablation and autologous transplantation of relapsed acute myeloid leukemia in second remission: a British Society of Blood and Marrow Transplantation registry study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12(12):1310-7.

136. Fung HC, Stein A, Slovak M, O'donnell MR, Snyder DS, Cohen S, et al. A long-term follow-up report on allogeneic stem cell transplantation for patients with primary refractory acute myelogenous leukemia: impact of cytogenetic characteristics on transplantation outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9(12):766-71.
137. Varoldo R, Frassoni F. HSCT for acute myeloid leukemia in adults. In Apperley J, Carreas E, Gluckman E, Grathwool A, Masszi T, eds. France. 5th ed. Haematopoietic stem cell transplantation ESH; 2008. P.356-71.
138. Breems DA, Löwenberg B. Autologous stem cell transplantation in the treatment of adults with acute myeloid leukemia. *Br J Haematol* 2005;130(6):825-33.
139. Neofytos D, Lu K, Hatfield-Seung A, Blackford A, et al. Epidemiology, outcomes and risk factors of invasive fungal infections in adult patients with acute myelogenous leukemia after induction chemotherapy. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 75 (2013) 144-149.
140. Hammond SP, Marty FM, et al. Invasive fungal disease in patients treated for newly diagnosed acute leukemia. *Am J Hematol* 2010;85(9):695-9.
141. Michallet M, Sobh M, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in acute myeloid leukemia patients prophylactically treated with posaconazole. *Med Mycol* 2011;49(7):681-7.
142. Even C, Bastuji-Garin S, Hicheri Y, Pautas C, et al. Impact of invasive fungal disease on the chemotherapy schedule and event-free survival in acute leukemia patients who survived fungal disease: a case-control study. *Haematologica* | 2011; 96(2).
143. Sipsas NV, Kontoyiannis DP. Clinical issues regarding relapsing aspergillosis and the efficacy of secondary antifungal prophylaxis in patients with hematological malignancies. *Clin Infect Dis*. 2006;42(11):1584-91.
144. Cordonnier C, Rovira M, Maertens J, Olavarria E, Faucher C, Bilger K, et al. Voriconazole for Secondary Prophylaxis of Invasive Fungal Infection in

- Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients: Results of the VOSIFI Study. *Haematologica*. 2010;95 (10):1762-8.
145. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, Cornely OA, Flückiger U, Frere P, et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: Summary of the ECIL3 – 2009 Update. *Bone Marrow Transplant*, 2010.2010 Jul 26. [Epub ahead of print].
 146. Walsh TJ, Anaissie EJ, Dennin DW, Herbrecht R, Kontoyaiannis DP, Marr K, et al. Treatment of aspergillosis: Clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008; 46(3):327-60.
 147. Baddley JW, Stroud TP, Salzman D, Pappas PG. Invasive mold infections in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2001; 32(9):1319-24.
 148. Klastersky J. Adverse effects of the humanized antibodies used as cancer therapeutics. *Curr Opin Oncol*. 2006;18(4):316-20.
 149. Martin SI, Marty FM, Fiumara K, Treon SP, Gribben JG, Baden LR. Infectious complications associated with alemtuzumab use for lymphoproliferative disorders. *Clin Infect Dis*. 2006;43:16–24.
 150. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM 2004 study. *Haematologica*. 2006; 91(8):1068-75.
 151. Gerbera B, Köppela J, Paulb M, et al. Efficacy of anti-fungal but not anti-bacterial prophylaxis in intensive primary AML therapy: A real-world, retrospective comparative single-centre study. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w13985.
 152. Wetzler M, Mrozek K, Kohlschmidt J, et al. Intensive induction is effective in selected octogenarian acute myeloid leukemia patients: prognostic significance of karyotype and selected molecular markers used in the European Leukemia Net classification. *Haematologica*. 2014;99(2).

153. Bertoli S, Bérard E, Huguet F, et al. Time from diagnosis to intensive chemotherapy initiation does not adversely impact the outcome of patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013;121;14.
154. Gangatharan S. A, Grove C. S, P'ng S, et al. Acute myeloid leukemia in Western Australia 1991-2005: aretrospective population-basd study of 898 patients regarding epidemiology, cytogenetics, treatment and outcome. *Internal Medicine Journal*. 2013;903.
155. Evaluation of the proposed reporting system of the European Leukemia Net and recommendations for prognosis of acute myeloid leukemia. *Leukemia research* 37(2013) 197-200.
156. Schnittger S, Schoch C, Kern W, et al. Nucleophosmin gene mutations are predictors of favorable prognosis in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. *BLOOD*, 2005;106;12.
157. Gale R. E, Green C, Allen C, et al. The impact of FLT3 inretnal tandem duplication mutant level, number, size and inreaction with NMP1 mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia. *BLOOD*, 2008;111;5.
158. Wang XQ. Sino-US Shanghai Leukemia Cooperative Group. Distribution of WHO subtypes, initial treatment outcomes and prognosis study of 623 unselected adult patients with acute myeloid leukaemia in Shanghai. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 31 :102-107, 2010.
159. Arber D.A., Stein S.S., Carter N.H., et al. Importance of detection of recurring cytogenetic anormalities and multilineage dysplasia on survival. *Am J Clin Pathol*. 2003;119;672-680.
160. Röllig C, Thiede C, Gramatzki M, et al. A novel prognostic model in elderly patients with acute myeloid leukemia:results of 909 patients entered in to the prospective AML96 trial. *Blood*. 2010;116;6.
161. Şerefhanoglu S, Büyükaşık Y, Aksu H, et al. Yeni tanılı akut myeloblastik lösemi hastalarında hastalık özellikleri ve tedavi sonuçlarını etkileyen faktörler: tek merkez deneyimi. *İst. Tıp Fak Derg* 2010; 73:3.

162. Chen C.C., Yang C.F., Yang M.H., et al. Pretreatment prognostic factors and treatment outcome in elderly patients with de nova acute myeloid leukemia. *Annals of Oncology* 16:1366-1373,2005.
163. Raspadori D, Damiani D, Lenoci M, et al. CD56 antigenic expression in acute myeloid leukemia identifies patients with poor clinical prognosis. *Leukemia* (2001) 15, 1161-1164.
164. Webber B, A, Cushing M. M., Li S, et al. Prognostic signifiante of flow cytometric immunophenotyping in acute myeloid leukemia. *Int J Clin Exp Pathol* (2008) 1,124-133.
165. Tong H, LU C, Zhang J, et al. Immunophenotypic, cytogenetic and clinical features of 192 AML patients in China. *Clin Exp Med* (2009)9:149-155.
166. Legrand O, Perrot J-Y, Baudard M, et al. The immunophenotype of 177 adults with acute myeloid leukemia: proposal of a prognostic score. *Blood* (2000) 96;3.
167. Casasnovas RO, Slimane FK, Garand R, et al. Immunological classification of acute myeloblastic leukemias: relevance to patient outcome. *Leukemia* 2003;17:515-27.
168. Zheng J, Wang X, Hu Y, et al. A corelation study of immunophenotypic, cytogenetic and clinical features of 180 AML patients China. *Cytometry part B (clinical cytometry)* 74B:25-29(2008).
169. Tang J.L, Kung H.C, Lei W. C, et al. High incidences of invasive fungal infections in acute myeloid leukemia patients receiving induction chemotherapy without systemic antifungal Prophylaxis: a prospective observational study in Taiwan. *PLOS ONE* DOI:10.1371/journal.pone.0128410 June 10, 2015.

