



T.C.
İSTANBULÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ BİLİM DALI TAKİBİNDEKİ
AKUT MYELOİD LÖSEMİ OLGULARININ
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Dilara Ece TOPRAK

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hilmi APAK

İSTANBUL - 2019

TEŞEKKÜRLER

Tez hazırlama sürecim boyunca benden samimiyet ve ilgisini esirgemeyen, tüm bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, bakış açısı ve hayata karşı duruşunu kendime örnek aldığım tez danışmanım sevgili hocam Prof. Dr. Hilmi APAK'a,

Tezimin hazırlanmasında büyük katkıları bulunan, mesleğine olan sevgisine, çalışma disiplinine ve özverisine hayran olduğum Prof. Dr. Tiraje CELKAN'a,

Asistanlığım boyunca bilgi ve tecrübesinden yararlandığım; çalışma disiplinini, eğitimimiz için gösterdiği büyük çabayı hayranlıkla takdir ettiğim, kliniğimizin babası Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ahmet ARVAS'a,

Tezimin hazırlanma sürecinde benden desteklerini esirgemeyen, anlayışlı ve sevgi dolu Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı hocalarıma,

Birlikte vakit geçirdiğim, uykusuz kaldığım, güldüğüm, üzüldüğüm ve birçok zorluğun yanında güzelliği de paylaştığım asistan arkadaşlarıma,

Omuz omuza çalıştığım, güvenle sırtımı dayadığım, özellikle tez sürecimdeki destekleriyle beni yalnız bırakmayan çalışma arkadaşlarım Dr. Betül ÇINAR, Dr. Anıl GÖK, Dr. Hasan Emir TANER, Dr. Nükhet PEHLİVANOĞLU ve Dr. Nisa PEKCAN'a,

İşlerini severek yapan, gece yarısı telefonlarımıza cevap vererek her zaman yanımızda olan, çok şey öğrendiğimiz ve paylaştığımız yan dal uzmanlarımıza ve tüm hocalarıma,

Asistanlık süresince beraber çalıştığımız mesai arkadaşlarımız olan tüm hemşirelerimize, sekreterlerimize ve sağlık personelimize,

Bütün problemlerimizin çözüm noktasında yardımcı olan sevgili kürsü sekreterlerimiz Türkan Ülkü, Sevim YÜCE ve Bircan NEMBRUT'a,

Tezimde çok büyük emeği olan, aynı yolda yürümekten büyük gurur ve mutluluk duyduğum Dr. Yusuf Can DOĞAN'a,

Her türlü durumda arkamda desteğini hissettiğim, tüm başarılarımın görünmeyen mimarı, beni ben yapan canım aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Dilara Ece TOPRAK

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜRLER	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	V
TABLO LİSTESİ	VII
ŞEKİL LİSTESİ	IX
ÖZET	X
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım ve Epidemiyoloji	2
2.2. Patogenez	2
2.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	3
2.4. Tanı ve Sınıflandırma.....	4
2.5. Morfoloji.....	5
2.6. İmmunfenotiplendirme.....	5
2.7. Sitogenetik	6
2.8. Sınıflama.....	7
2.8.1. French-American-British (FAB) Sınıflaması	7
2.8.2. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Sınıflaması.....	8
2.9. Klinik Bulgular	10
2.10. Prognostik Faktörler	11
2.11. Tedavi	13
2.12. Komplikasyonlar ve Destek Tedavisi.....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
4. BULGULAR	24
4.1. Epidemiyolojik ve Demografik Veriler.....	24
4.1.1. Yaş ve Cinsiyet Dağılımı	24
4.1.2. Başvuru Yakınması	24
4.1.3. Başvuru Yakınmasının Süresi	25

4.1.4. Başvuru Anında Fizik Muayene Bulguları ve Ekstramedüller Tutulum	25
4.1.5. Hastalara ait ek özellikler	27
4.2. Laboratuvar Bulguları	27
4.2.1. Tam Kan Sayımı	27
4.2.2. Biyokimyasal İncelemeler	28
4.2.3. Tanı Anında Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DİK) Varlığı	29
4.3. Kemik İliği Bulguları	29
4.3.1. Tanı Anında Kemik İliği Blast Oranı	29
4.3.2. Kemik İliğinin Morfolojik Değerlendirmesi	29
4.3.2.1. FAB Sınıflaması	29
4.3.2.2. Diğer Kemik İliği İnceleme Bulguları	30
4.3.2.3. Auer Cisimciği Varlığı	30
4.3.2.4. İmmunfenotipik (Akım Sitometrik) İnceleme	30
4.3.3. Kemik İliğinin Sitogenetik ve Moleküler Genetik İncelenmesi	31
4.4. Tedavinin Değerlendirilmesi	34
4.4.1. Uygulanan Kemoterapi Protokolleri	34
4.4.2. Kemik İliği Transplantasyonu	35
4.4.3. Risk Sınıflandırması	35
4.5. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi	36
4.5.1. Birinci İndüksiyon Tedavisine Yanıt	36
4.5.2. Tam Remisyona Ulaşma Zamanı	37
4.6. Relaps Olgular	39
4.6.1. Relaps Oranı, Lokalizasyonu ve Zamanlaması	39
4.6.2. Relaps Tedavisi, Olguların Tedavi Yanıtı	39
4.6.3. Relaps Olasılığına Etki Eden Faktörler	40
4.7. Sağkalım Analizleri	46
4.7.1. Sağkalım	46
4.7.2. Genel Sağkalım (Kümülatif Sağkalım)	47
4.7.3. Olaysız Sağkalım	59
4.7.4. Relapsız Sağkalım Analizleri	62
4.8. Komplikasyonlar, Enfeksiyonlar ve Destek Tedaviler	64
4.8.1. Tedavi Sürecinde Gelişen Komplikasyonlar	64
4.8.2. Tedavi Sürecinde Kanıtlanmış Enfeksiyonlar	65
4.8.3. Tedavi Sürecinde Uygulanan Destek Tedaviler	65
5. TARTIŞMA	69
5.1. Hasta sayısı	69
5.2. Yaş	69

5.3. Cinsiyet.....	70
5.4. Başvuru Yakınması	71
5.5. Fizik Muayene Bulguları.....	71
5.6. Ekstamedüller Tutulum	72
5.6.1. Myeloid Sarkom (Granülositik Sarkom, Kloroma).....	72
5.6.2. Merkezi Sinir Sistemi (Beyin Omurilik Sıvısı) Tutulumu	72
5.7. Tedaviye Sekonder AML	73
5.8. Down Sendromu ile İlişkili AML	73
5.9. Myelodisplazi ile İlişkili AML	74
5.10. Beyaz Küre Sayısı	74
5.11. Hemogloblin Konsantrasyonu.....	75
5.12. Trombosit Sayısı	75
5.13. Ürik Asit, LDH ve Sedimentasyon.....	75
5.14. Dissemine İntravasküler Koagülasyon	76
5.15. FAB Sınıflaması	76
5.16. İmmunfenotipik İnceleme.....	77
5.17. Sitogenetik ve Moleküler Genetik Özellikler	77
5.18. Risk Sınıflandırması	78
5.19. Kemoterapi Protokolleri	78
5.20. Kemik İliği Transplantasyonu.....	79
5.21. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi.....	80
5.21.1. İndüksiyon Sonu Kemik İliği Yanıtı	80
5.21.2. Tam Remisyona Ulaşma.....	81
5.21.3. Relaps	82
5.22. Ölüm Nedenleri.....	83
5.23. Olaysız Sağkalım.....	83
5.24. Genel Sağkalım	84
5.25. Akut Dönem Komplikasyonları	85
5.26. Destek Tedaviler	86
6. SONUÇLAR	88
7. KAYNAKLAR.....	92

KISALTMALAR

AML	: Akut Miyeloid Lösemi
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
MPO	: Myeloperoksidaz
SB	: Sudan Black
PAS	: Periyodik Asit Schiff
APL	: Akut Promiyelositik Lösemi
CD	: Cluster of Differentiation
HLA	: Human Leukocyte Antigen
FISH	: Floresan In Situ Hibridizasyon
CBF	: Core Binding Factor
FAB	: French-American-British
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
BK	: Beyaz Küre
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MS	: Myeloid Sarkom
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
DİK	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
ATRA	: All-Trans Retinoik Asit
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
KİT	: Kemik İliği Transplantasyonu
GVHD	: Graft Versus Host Disease
PRES	: Posterior Reversible Ensefalopati Sendromu
G-CSF	: Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör

LDH : Laktat Dehidrogenaz
MDS : Myelodisplastik Sendrom
BFM : Berlin-Frankfurt-Münster
MRC : Medical Research Council
NF : Nörofibromatozis
JMML : Juvenil Myelomonositik Lösemi
KİA : Kemik İliği Aspirasyonu
ABD : Amerika Birleşik Devletleri
AMKL : Akut Megakaryositik Lösemi
MRD : Minimal Residual Disease

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: AML’de tanımlanmış sitogenetik ve moleküler genetik değişiklikler ve prognostik özellikleri	7
Tablo 2: Akut myeloid lösemi ve ilişkili neoplazmlar için DSÖ sınıflaması	9
Tablo 3: Hastaların Çalışma Dışı Bırakılma Sebepleri.....	16
Tablo 4: Genetik özelliklere göre prognostik gruplama	18
Tablo 5: Başvuru yakınması.....	24
Tablo 6: Başvuru anında fizik muayene bulguları.....	25
Tablo 7: Ekstramedüller tutulum yerleşim yeri.....	26
Tablo 8: Tanı anında tam kan sayımı ve biyokimyasal incelemeler	28
Tablo 9: FAB sınıflaması	30
Tablo 10: İmmunfenotipik özellikler.....	31
Tablo 11: Genetik özelliğe göre prognostik gruplama	33
Tablo 12: Tedavi protokolleri.....	34
Tablo 13: Risk sınıflandırması	36
Tablo 14: Birinci indüksiyon tedavisine yanıt	37
Tablo 15: Tam remisyona ulaşma zamanı	38
Tablo 16: Relaps olgular	39
Tablo 17: Nüksü belirleyen faktörler (demografik veriler).....	41
Tablo 18: Nüksü belirleyen faktörler (laboratuvar verileri).....	42
Tablo 19: Nüksü belirleyen faktörler (klinik özellikler).....	43
Tablo 20: Nüksü belirleyen faktörler (tedavi verileri).....	44
Tablo 21: Nüksü belirleyen faktörler Cox regresyon analizi	45
Tablo 22: Ölüm Nedenleri	47
Tablo 23: Genel sağkalım oranları	47
Tablo 24: Genel sağkalımı belirleyici faktörler Cox regresyon analizi.....	49
Tablo 25: Cinsiyete göre genel sağkalım oranları.....	50

Tablo 26: Tanı anındaki beyaz küre sayısına göre genel sağkalım oranları.....	51
Tablo 27: Sitogenetik değişikliklere göre genel sağkalım oranları.....	52
Tablo 28: Sitogenetik değişikliklere göre genel sağkalım alt grup analizleri.....	52
Tablo 29: AML-BFM 2004 protokolü risk gruplarına göre genel sağkalım oranları ..	53
Tablo 30: AML-BFM 2012 protokolü risk gruplarına göre genel sağkalım oranları ...	54
Tablo 31: AML-BFM 2012 protokolü risk gruplarına göre genel sağkalım alt grup analizleri	55
Tablo 32: Kemoterapi protokolüne göre genel sağkalım oranları.....	56
Tablo 33: Kemoterapi protokolüne göre genel sağkalım alt grup analizleri.....	56
Tablo 34: Tam remisyona ulaşma zamanına göre genel sağkalım oranları.....	57
Tablo 35: Tam remisyona ulaşma zamanına göre genel sağkalım alt grup analizleri...	58
Tablo 36: Olaysız sağkalım oranları.....	59
Tablo 37: Olaysız sağkalımı belirleyici faktörler Cox regresyon analizi	61
Tablo 38: Relapssız sağkalım oranları.....	62
Tablo 39: AML-BFM 2004 protokolü risk gruplarına göre relapssız sağkalım oranları	63
Tablo 40: Tedavi sürecinde hastalığa ya da tedaviye bağlı gelişen komplikasyonlar...	64
Tablo 41: Tedavi sürecinde kanıtlanmış enfeksiyonlar	65
Tablo 42: Tedavi sürecinde uygulanan destek tedaviler.....	66
Tablo 43: G-CSF kullanımı ile enfeksiyon ve aplazi ilişkisi	67
Tablo 44: G-CSF kullanımı genel sağkalım ilişkisi	68

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: AML-BFM 98 tedavi protokolü.....	18
Şekil 2: AML-BFM 2004 tedavi protokolü.....	19
Şekil 3: AML-BFM 2012 tedavi protokolü ve risk sınıflandırması.....	19
Şekil 4: MRC-AML 12 tedavi protokolü	20
Şekil 5: AML-BFM 98 risk sınıflaması	21
Şekil 6: Kemik iliği transplantasyonu	35
Şekil 7: Birinci indüksiyon tedavisine yanıt.....	37
Şekil 8: Tam remisyona ulaşma zamanı.....	38
Şekil 9: Relaps olgular	40
Şekil 10: Genel sağkalım eğrisi	48
Şekil 11: Cinsiyete göre genel sağkalım eğrisi.....	50
Şekil 12: Tanı anındaki beyaz küre sayısına göre genel sağkalım eğrisi.....	51
Şekil 13: Sitogenetik değişikliklere göre genel sağkalım eğrisi.....	53
Şekil 14: AML-BFM 2004 protokolü risk gruplarına göre genel sağkalım eğrisi	54
Şekil 15: AML-BFM 2012 protokolü risk gruplarına göre genel sağkalım eğrisi	55
Şekil 16: Kemoterapi protokolüne göre genel sağkalım eğrisi.....	57
Şekil 17: Tam remisyona ulaşma zamanına göre genel sağkalım eğrisi.....	58
Şekil 18: Olaysız sağkalım eğrisi.....	60
Şekil 19: Relapsız sağkalım eğrisi.....	62
Şekil 2: AML-BFM 2004 protokolü risk gruplarına göre relapsız sağkalım eğrisi	63
Şekil 21: G-CSF kullanımı genel sağkalım ilişkisi.....	68

ÖZET

Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı Takibindeki Akut Myeloid Lösemi Olgularının Retrospektif Değerlendirilmesi

Akut myeloid lösemi (AML), hematopoetik öncül hücrelerin kromozomal yeniden düzenlemeler ve çoklu gen mutasyonları sonucu klonal transformasyonu ile oluşan heterojen bir hastalıklar grubudur. AML, çocukluk çağı lösemilerinin %15-20'sini oluşturur. Son 30 yılda AML prognozu ciddi anlamda iyileşmiştir. %90'a ulaşan tam remisyon oranları ve %65'lere ulaşan genel sağkalım oranları bildirilmektedir.

Bu çalışmada Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı'ndan 2000-2018 yılları arasında AML tanısı ile takip edilen 18 yaş altı 48 hastanın verilerini analiz ettik. Amacımız merkezimizde AML tanısı ile takip edilen hastaların klinik özelliklerini, tedavi ilişkili komplikasyonlarını ve sağkalımlarını, literatürle karşılaştırmalı olarak ortaya koymak ve hastalığın prognostik faktörlerini değerlendirmektir.

Çalışma grubumuzdaki hastaların yaş ortalaması 8,1, erkek/kız oranı: 1,4 bulundu. 5 yıllık olaysız ve genel sağkalım oranları birbirine eşit ve %58,2 idi. Hastaların %29,2'sinde relaps saptandı. Çalışmamızda yaş, cinsiyet, tanı anında beyaz küre ve trombosit sayısı, morfolojik sınıflama, risk grubu, genetik değişiklikler, indüksiyon tedavi yanıtı, tam remisyona erişme zamanı ve uygulanan kemoterapi protokolü pediatrik AML olgularında prognoz ile ilişkili bulundu.

Akut myeloid lösemi tanısı alan tüm hastalar sitogenetik ve moleküler genetik incelemeler ile değerlendirilmeli ve indüksiyon tedavi yanıtına göre doğru risk sınıflaması yapılmalıdır. Risk sınıflaması doğrultusunda uygun kemoterapi rejiminin verilmesi ve olumsuz prognoz öngörülen hastaların doğru zamanda kemik iliği nakline gönderilmesi önemlidir. Tedavi ilişkili toksisite AML vakalarında önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir ve göz ardı edilmemelidir.

ABSTRACT

The Retrospective Evaluation of Acute Myeloid Leukemia Cases at Pediatric Hematology-Oncology Department

Acute myeloid leukemia (AML) is a heterogeneous group of diseases which result from clonal transformation of hematopoietic precursors through the acquisition of chromosomal rearrangements and multiple gene mutations. AML represents 15–20% of pediatric acute leukemia. The prognosis for children with acute myeloid leukemia has improved greatly over the last three decades. Complete remission rates as high as 90 % and overall survival (OS) rates up to 65 % have been reported in pediatric AML.

In this study, we analysed the data of 48 patients with AML, <18 years of age who were admitted at Cerrahpasa Medical Faculty, Pediatric Hematology-Oncology Department from 1st January 2000 to 1st January 2019. We aimed to assess the clinical characteristics, treatment-related complications and outcomes of pediatric patients with AML treated at our center in comparison to the literature and to evaluate the prognostic factors of the disease.

The median age of 48 eligible patients was 8,1 (0.6-17,6 years) and male/female ratio was 1.3. 5 year overall survival and event free survival were both %58,2. %29,2 of patients experienced relapse. Age at diagnosis, gender, white blood cell count and platelet count at diagnosis, morphological classification, risk group, genetic aberrations, response to induction therapy, time to reach complete remission and the chemotherapy protocol were the main predictors of disease outcome.

Risk group for every patient is supposed to be defined properly, according to cytogenetic and molecular genetic analysis, and response to induction therapy. It is important to choose the right and most beneficial chemotherapy regimen for every patient, considering the risk group. Hematopoietic stem cell transplantation should be performed soon for the patients who are supposed to have unfavorable prognosis. Treatment related toxicity is an important cause of morbidity and mortality for patients with AML, it must be taken seriously.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağında en sık görülen malignite akut lösemilerdir. Tüm çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %35'ini teşkil eden akut lösemiler iki alt gruba ayrılır. Akut lenfoblastik lösemiler (ALL) çocukluk çağı akut lösemilerinin %80'ini oluştururken, bu grubun %15-20'si akut myeloid lösemilerdir. Kemik iliğinde blast oranının %20'nin üzerinde bulunması ya da tekrarlayan sitogenetik değişikliklerin gösterilmesi ile tanı alır. AML morfolojik, sitokimyasal ve immünofenotipik özelliklere göre sınıflandırılabilir. AML hastaları lösemik hücrelerin tuttuğu organ ve dokulara göre çeşitli klinik bulgu ve semptomlarla başvurabilirler. Yaş, cinsiyet, ırk, hastanın yapısal özellikleri ve tanı anındaki bazı klinik bulgular AML'de prognozu etkileyen önemli faktörlerdir. Ancak en önemli prognostik faktörler blastların sitogenetik ve moleküler değişiklikleri ile hastanın indüksiyon tedavisine yanıtıdır.

Akut myeloid lösemide 5 yıllık genel sağkalım 1960'larda %10'un altında iken, kemoterapi rejimlerinin yoğunlaştırılması, risk gruplarına göre tedavilerin farklılaşması ve destek tedavilerindeki gelişmeler ile dünya çapında %65'e kadar yükselmiştir. Tam remisyon oranı ise %90'ları bulmaktadır. Buna rağmen çocukluk çağında lösemiye bağlı ölümlerin %30'u akut miyeloid lösemi nedeniyle, dirençli hastalık ya da tedavi ilişkili toksisiteye bağlı olarak gerçekleşmektedir. AML tedavisinde amaç hastaya verilen en az toksisite ile tam remisyon ve bu remisyonun devamını sağlamaktır. Hastaların risk gruplamasının doğru şekilde yapılarak uygun tedavi rejimlerinin verilmesi ve destek tedavilerinin iyileştirilmesi, AML tedavisinin önemli iki bileşenidir.

Bu çalışmadaki amacımız, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı'ndan AML tanısı ile takipli hastaların demografik, epidemiyolojik, klinik bulgularını, tedavi yanıtlarını ve tedavi sürecindeki komplikasyonları retrospektif olarak inceleyerek, klinik içi tedavi başarılarımızı literatür ile kıyaslamalı olarak değerlendirmek; aynı zamanda sağkalım ve relaps oranları ile ilişkili olabilecek parametreleri kliniğimizdeki olgular üzerinden ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Akut myeloid lösemi (AML), kemik iliğindeki myeloid öncül hücrelerin kontrolsüz çoğalması ve farklılaşması ile karakterize heterojen bir hastalıktır (1).

Çocukluk çağında en sık görülen malignite akut lösemilerdir. Tüm çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %35'ini teşkil eden akut lösemiler iki alt gruba ayrılır. Akut lenfoblastik lösemiler (ALL) çocukluk çağı akut lösemilerinin %80'ini oluştururken, bu grubun %15-20'si akut myeloid lösemilerdir (2).

Akut myeloid lösemisinin yaşla ilişkisi bimodal dağılım gösterir. İlk 2 yaşta ve adolesan çağda sıklığı yüksektir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 15 yaş öncesinde tanı alan akut lösemilerin %16'sı AML iken, 15 yaş sonrası bu oran %36 civarındadır. Kız ve erkeklerde eşit oranda görülür (3).

Yaşamın ilk 1 yılında AML görülme sıklığı yılda 1,5/100.000 iken bu oran 1-4 yaş arası çocuklarda 0,9/100.000'e, 4-9 yaş arası çocuklarda 0,4/100.000'e düşer. 9 yaştan itibaren erişkinliğe doğru giderek artan bu oran, 65 yaş üstü bireylerde 16,2/100.000 civarına ulaşır (2, 4).

2.2. Patogenez

Akut myeloid lösemi, hematopoetik öncül hücrelerin kromozomal yeniden düzenlemeler ve çoklu gen mutasyonları sonucu klonal transformasyonu, hematopoetik farklılaşması bozulması, kontrolsüz bir çoğalma ve hayatta kalma yeteneği kazanması ile meydana gelir (5).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasındaki “myeloid” kavramı granülositik (nötrofil, eozinofil, bazofil), monositik (monosit, makrofaj), eritroid, megakaryositik ve mast hücre kökenli tüm hücreleri içerir. Myelodisplazi zemininde ya da DSÖ sınıflamasında tanımlanan myeloproliferatif neoplazilerin (polistemia vera, esansiyel trombositoz, primer myelofibroz) blastik transformasyonu sonucu AML gelişebilir (3).

Akut myeloid lösemi gelişimi için çoğu zaman tek bir genetik değişiklik yeterli olmamaktadır. “Çift vuruş modeli” olarak adlandırılan bu modelde birbirini tamamlayarak lösemik transformasyona katkı sağlayan en az iki genetik değişiklik gereklidir (3, 6).

Sınıf 1 mutasyonlar, farklılaşmayı etkilemez; ancak genellikle bir tirozin kinaz reseptörü üzerinden etki ederek proliferasyonu ve/veya hücre sağkalımını artırır. Bu mutasyonlar arasında FLT3, JAK2, c-Kit, TP53, PTPN11, N-ras veya K-ras mutasyonları sayılabilir (5).

Sınıf 2 mutasyonlar ise bir onkogen aktivasyonuna yol açarak farklılaşmayı ve apoptozu bozar; ancak tek başına proliferasyon için yeterli değildir. RUNX1-RUNX1T1, CBFβ-MYH11 ve PML/RARA gen füzyonları, CEBPA, NPM1 ve HOX mutasyonları, MLL gen rearanjmanları ile monozomi 5, monozomi 7, 5q-, 7q, 20q- delesyonları bu grup içinde sayılabilir(3). Bunların yanı sıra her iki sınıfa da dahil edilemeyen, hem çoğalma hem farklılaşma basamaklarında etkili olabilen IDH1, IDH2, WT1 mutasyonu gibi epigenetik düzenleyici mutasyonlar tanımlanmıştır (5).

2.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Çocukluk çağı akut myeloid lösemilerinin büyük kısmı de novo olarak meydana gelmektedir. Bununla birlikte birçok risk faktörü AML'nin gelişimiyle ilişkili bulunmuştur (7). Kostmann sendromu, Shwachman-Diamond sendromu ve Diamond-Blackfan anemisi, diskeratozis konjenita, konjenital amegakaryositik trombositopeni, ailesel trombosit bozukluğu (FDP/AML) gibi kalıtsal kemik iliği yetersizliği sendromları; Fanconi anemisi, ataksi telenjiektazi, Li-Fraumeni sendromu ve Bloom sendromu gibi DNA onarım mekanizması bozuklukları AML gelişimine yatkınlık yaratan kalıtsal hastalıklardır (3).

Nörofibromatozis tip 1 hastalarında 17. kromozomdaki nörofibrin tümör supresör geninde mutasyon ve Noonan sendromunda PTPN11 gen mutasyonu aynı zamanda juvenil myelomonositik lösemi (JMML) ile ilişkili bulunmuş olup, bu hastalar AML gelişimi açısından yüksek risk taşıyor (3, 8, 9).

Klinefelter sendromu (47,XXY) da AML dahil hematolojik maligniteler ile ilişkili bulunmuştur(10). Down sendromu (47,XX +21) ise AML ile en sık ilişkilendirilen genetik hastalıktır. Down sendromlu hastaların yaklaşık %10'unda GATA1 gen mutasyonu ile ilişkilendirilen geçici myeloproliferatif bozukluk saptanır. 4 yaş altındaki Down sendromlu

hastalarda en sık görülen malignite yaklaşık 1/500 sıklıkla akut megakaryositik lösemi (AMKL) olup, genel popülasyonun aksine Down sendromlu hastalarda bu alt tip kemoterapiye oldukça duyarlıdır (11, 12).

Kazanılmış risk faktörleri arasında iyonize radyasyon, petrol ürünleri, benzen gibi organik maddeler, herbisid ve pestisidler (organofosfatlar) gibi çevresel faktörler AML gelişiminde rol oynamaktadır (7, 13, 14). Radyoterapi, alkilleyici ajanlar (siklofosamid, nitrojen mustard, ifosfamid, melfalan ve klorambusil) veya topoizomeras 2 inhibitörleri (etoposid, doksorubisin, epirubisin) içeren kemoteraplere sekonder AML gelişimi genellikle MLL gen yeniden düzenlemesi (11q23), 5 ve 7. kromozomlarda yapısal değişiklikler ile birliktelik gösterir (2, 15).

Aplastik anemi, miyelodisplastik sendrom, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri ve juvenil myelomonositik lösemi (JMML) gibi edinsel hastalıklar da AML etiyolojisinde sayılabilir (7, 13, 14). Myelodisplastik sendrom (MDS), periferik kanda sitopeniler ve kemik iliğinde anormal selüler proliferasyonla karakterize; bir veya daha fazla seride displazi ile giden heterojen klonal bir kök hücre hastalığıdır. Hastaların yaklaşık %25-30 kadarı AML'ye ilerlemekte ve lösemi ile kaybedilmektedir(16).

Akut myeloid lösemi etiyolojisinde genetik yatkınlıkla ilgili az sayıda destekleyici seri olmasına rağmen familyal vakalar da tanımlanmıştır. TP53, RUNX1, GATA2 ve CEBPA gibi genetik mutasyonlar MDS'ye ve MDS zemininde AML gelişimine predispozan olabilir. Ailesel MDS/AML vakaları, sporadiklerin aksine genç yaşta görülür ve aile öyküsü ile birliktedir (17).

2.4. Tanı ve Sınıflandırma

Kemik iliği aspirasyonu, AML tanısız değerlendirilmesinin rutin bir parçasıdır. Kan ve kemik iliği yaymaları morfolojik olarak May-Grünwald-Giemsa veya Wright-Giemsa boyalılarıyla incelenir. Kan yaymasında en az 200 lökosit, kemik iliği yaymasında 500 çekirdekli hücre sayılması önerilir. Myeloid sarkomlar ve t(15;17), t(8;21), inv(16) veya t(16;16) (tekrarlayan sitogenetik anomaliler) ile birlikte olan AML'ler hariç, AML tanısı için kan veya kemik iliğinde blast oranı %20 ve üzerinde olmalıdır (18, 19).

2.5. Morfoloji

Akut myeloid lösemilerde morfolojik değerlendirme temel olarak lösemik hücrelerin köken aldığı öncül hücre grubunu (farklılaşmamış, myeloblastik, monoblastik, eritroblastik, megakaryoblastik) belirlemek amacıyla yapılır. Ana hatlarıyla bakıldığında sitokimyasal boyama ile myeloperoksidaz (MPO) ve SB (Sudan Black) ile boyanma myeloblastik; NSE (nonspesifik esteraz) ile boyanma monoblastik; PAS (Periyodik asit-Schiff) ile boyanma ise eritroblastik kökene işaret eder (20).

Auer çubukları; iğne şeklinde, azurofilik, MPO ve SB ile pozitif boyanan sitoplazmik inklüzyon cisimlerinden oluşur ve yaygın olarak akut promyelositik lösemi (APL), akut miyelomonositik lösemi ve t(8; 21) ile birlikte olan AML vakalarının çoğunda görülür ve genellikle iyi prognoz işaretidir (3, 21).

2.6. İmmunfenotiplendirme

Akut myeloid lösemilerde en sık tespit edilen yüzey antijenleri CD34, CD117, CD13, C33, CD14, CD15, CD41, CD61'dir (18). Myeloid hücrelerden köken alan blastlar genelde HLA-DR, CD33 ve CD34 eksprese ederler. Myeloid farklılaşma arttıkça CD15 ekspresyonu artarken CD34 azalır. Monositik hücreler, matürasyonun her seviyesinde HLA-DR taşır. CD14 ise monositik kökenli hücrelerde sıklıkla görülür. CD33 ve CD13 nötrofil ve monosit prekürsörlerine özgüdür. Megakaryositik hücreler ve trombositler CD41, CD42 ve CD61 antijeni taşır(3).

İmmunfenotiplendirme özellikle MLL gen rearanjmanı pozitif lösemilerde ALL ve AML ayırımında ve minimal differansiye AML (FAB M0) ile akut megakaryositik lösemilerin (AMKL, FAB M7) tanısında gereklidir. Minimal differansiye lösemide sitokimya MPO ile boyanma göstermeyebilir; ancak immünfenotiplendirme myeloid belirteçleri (MPO proenzim, CD13, CD33, CD117) çok daha yüksek bir duyarlılıkla göstermektedir. Akut megakaryoblastik lösemide megakaryoblastlar tipik olarak trombosit glikoproteinleri olan CD41, CD42 ve CD61 taşır. Tekrarlayan sitogenetik değişikliklerle birlikte olan AML'lerde karakteristik immünfenotipik bulgular gösterebilir. Örneğin t(8;21) ile birlikte olan AML'lerde hücre yüzeyinde CD19 antijeni sıklıkla pozitifdir(3, 19, 20).

2.7. Sitogenetik

Akut myeloid lösemnin tanı aşamasında yapılan sitogenetik inceleme genellikle en değerli prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Standart metafaz analizi, akut myeloid lösemi hastalarında başlangıç cevabı, remisyon süreci, sağ kalım tahmini için en önemli araçlardan biridir (18, 22).

Çocukluk çağı AML olgularının %70-80'inde konvansiyonel genetik analiz yöntemleri ile saptanabilen yapısal ve sayısal sitogenetik anomaliler bulunur. Translokasyonlar sonucu oluşan füzyon genleri ve kromozom parça kayıpları en iyi FISH (floresan in situ hibridizasyon) yöntemi ile analiz edilir. Çocuklar ve yetişkinlerde sitogenetik inceleme basamakları hemen hemen aynıdır. Ancak yaşla birlikte bazı sitogenetik değişikliklerin sıklığı değişmektedir. CBF (core binding factor) mutasyonları olarak anılan t(8;21) ve inv (16) ile t(15;17) ve 11q23/MLL rearanjmanı çocukluk çağı AML'lerinde en çok görülen genetik anomalilerdir; yaklaşık %50 sıklıkla saptanır, erişkin hastalara göre çok daha siktir(23). Aynı şekilde t(1;22) ve genelde normal karyotipli AML'lerde saptanan t(7;12) de çocuklarda erişkinlere göre daha sık görülür. MLL gen yeniden düzenlemeleri 1 yaş altı çocukların yaklaşık %50'sinde pozitifken, CBF mutasyonları t(8;21) ve inv (16) daha ziyade büyük çocuklarda saptanır(24).

Monozomi 5, monozomi 7, 5q delesyonu ve 12p değişiklikleri, çocukluk çağı AML'lerinde %3-5 gibi çok nadir sıklıkta görülür ve tüm alt tiplerle birlikte olabilir. Erişkin hastalarda kötü prognozla ilişkilendirilen monozomal karyotip (>2 otozomal monozomi veya tek otozomal monozomi ve ek yapısal anomaliler) pediatrik AML vakalarında çok nadir görülür(25). Trizomi 8 ve trizomi 21 ise sıklıkla başka genetik değişiklikler ile birlikte(20).

Çocukluk çağı AML olgularında tanı anında FISH yöntemi ile kesin bakılması önerilen kromozomal değişiklikler t(8;21), inv (16), t(15;17) ve MLL gen yeniden düzenlemeleridir (20). FISH analizi ile gösterilemeyen nokta mutasyonları için moleküler genetik incelemeler gereklidir. Özellikle normal karyotipli AML'lerde görülen NPM1, WT1 ve biallelik CEPBA mutasyonları; CBF-AML'lerde sık görülen (%25) c-KİT mutasyonu rutin bakılması önerilen moleküler genetik incelemelerdir (20).

Ayrıca FLT3 mutasyonunun da çocukluk çağı akut myeloid lösemilerinde kötü prognoz ile ilişkisi kanıtlanmış olup, rutin incelenmesi önerilir. Bu mutasyon genellikle t(15;17) ve t(5;11) ile birliktelik gösterse de normal karyotiplerde de saptanabilir. Özellikle WT1 mutasyonu ile birliktelik gösterir. Çocuklarda sıklığı %2-8 civarındadır ve genellikle FLT3-ITD formu saptanır (26).

Tablo 1: AML'de tanımlanmış sitogenetik ve moleküler genetik değişiklikler ve prognostik özellikleri (20)

Olumlu prognoz ile ilişkili genetik değişiklikler	t(8;21), t(15;17), t(1;11), inv(16) CEBPA çift mutasyonu, NPM1 mutasyonu GATA1 mutasyonu (27)
Orta riskli genetik değişiklikler	Normal karyotip, olumlu ve olumsuz prognoz ile kesin ilişkisi kurulmamış tüm genetik değişiklikler
Olumlu prognoz ile ilişkili genetik değişiklikler	Mozozomi 5, del(5q) Monozomi 7, del(7q) İnv(3), t(6;9), t(7;12), t(9;22) t(4;11), t(5;11), t(6;11), t(10;11) FLT3-ITD mutasyonu WT1 mutasyonu (FLT3-ITD ile birlikte) Kompleks karyotip (>3 kromozomal anomali) 17p değişiklikleri, 12p değişiklikleri

2.8. Sınıflama

2.8.1. French-American-British (FAB) Sınıflaması

Fransız, Amerikan ve İngiliz hematologlardan oluşan FAB grubu 1976 yılında lösemik hücrelerin morfolojik ve sitokimyasal özelliklerine göre bir sınıflama ortaya koymuşlardır. Hücre morfolojisi ve diferansiyasyon oranına göre, biyokimyasal reaksiyonlara ve hücre yüzey antijenlerine bağlı olarak akut myeloid lösemileri M0,M1,M2,M3,M4,M4Eo,M5,M5a,M6,M7 gibi alt gruplara ayıran FAB sınıflaması yaklaşık 30 yıl boyunca AML sınıflandırmasında kullanılmıştır (18).

Ancak sitogenetik ve moleküler genetik anomalilerin AML prognozundaki öneminin daha net anlaşılması ile, FAB sınıflamasının bu değişiklikleri ortaya koymakta yeterli olmadığı ve yeni bir sınıflandırma ihtiyacı olduğu anlaşılmıştır. Nitekim AML M3 ve M4Eo gibi bazı alt gruplarda morfolojik özellikler genetik değişiklikleri tahmin etmemizi sağlasa da, birçok vakada morfoloji ve genetik uyum göstermeyebilmektedir (3, 18).

2.8.2. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Sınıflaması

2002 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), morfolojinin yanı sıra sitogenetik özellikler ve displazi bulgularının dahil edildiği yeni bir sınıflama sistemi ortaya koymuştur. DSÖ klinik sınıflamasının önceki FAB sınıflamasından iki temel farkı bulunmaktadır:

- 1- Akut myeloid lösemi tanısı için gerekli kemik iliği blast yüzdesi %30'dan %20'ye çekilmesi ve tekrarlayıcı sitogenetik anomalilerin varlığı halinde blast yüzdesinden bağımsız AML tanısı konulabilmesi
- 2- Vakaların özel ve biyolojik alt gruplara kategorize edilmesi (18, 21)

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflaması AML'yi 6 ana kategoriye ayırır:

- 1-Tekrarlayan genetik bozukluklarla birlikte olan AML
- 2-Myelodisplazi ile ilişkili değişikliklerle birlikte olan AML
- 3-Tedavi ile ilişkili myeloid neoplazmlar
- 4-Başka şekilde sınıflandırılmayan AML
- 5-Myeloid sarkom
- 6-Down sendromu ile ilişkili olan myeloid proliferasyonlar

Tablo 2: Akut myeloid lösemi ve ilişkili neoplazmlar için DSÖ sınıflaması (28)

Tekrarlayan genetik bozukluklarla birlikte olan AML

AML t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1
AML inv(16)(p13.1;q22 veya t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11
APL t(15;17)(q22;q12); PML-RARA
AML (9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A
AML t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214
AML inv(3)(q21.3;q26.2) veya t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2,MECOM
AML(megakaryoblastik) t(1;22)(p13.3;q13.3); RBM15-MKL1
Geçici madde: BCR-ABL1 geni ile birlikte olan AML
NPM1 mutasyonu ile birlikte olan AML
Biallelik CEPBA mutasyonu ile birlikte olan AML
Geçici madde: RUNX1 mutasyonu ile birlikte olan AML

Myelodisplazi ile ilişkili değişikliklerle birlikte olan AML

Tedavi ile ilişkili myeloid neoplazmlar

Başka şekilde sınıflandırılmayan AML

AML minimal diferansiyasyon
AML olgunlaşmamış
AML olgunlaşma gösteren
Akut myelomonositik lösemi
Akut monoblastik/monositik lösemi
Saf eritroid lösemi
Akut megakaryoblastik lösemi
Akut bazofilik lösemi
Akut panmyelozis, myelofibroz ile birlikte

Myeloid sarkom

Down sendromu ile ilişkili olan myeloid proliferasyonlar

Geçici anormal myelopoez
Down sendromu ile ilişkili myeloid lösemi

2.9. Klinik Bulgular

Akut myeloid lösemide klinik bulgular lösemik hücrelerin tuttuğu organ ve dokuya bağlı olarak ortaya çıkar. Kemik iliğinin lösemik hücrelerle infiltrasyonu sonucu laboratuvarında anemi, trombositopeni, nötropeni ve buna bağlı olarak halsizlik, solukluk, kanama, ateş ve enfeksiyonlar gibi nonspesifik bulgular sıklıkla görülür. Hastaların çoğunluğunda hemoglobin 9 gr/dL'nin altındayken, 3 g/dL'ye kadar düşmüş hemoglobin değerleri ile de karşılaşılabilir. Hastaların yarısında trombosit sayısı 50.000/mm³'den az olarak görülürken, bu durum sıklıkla morluk, peteşi, burun ve dişeti kanamaları ile kimi zaman ise hayatı tehdit eden gastrointestinal, pulmoner ve santral sinir sistemi kanamalarıyla bulgu verebilir. Total beyaz küre sayısından bağımsız olarak, sayısı azalmış ve fonksiyonu bozulmuş granülositler nedeniyle yeni tanı alan AML'lerde sıklıkla ağır bakteriyal enfeksiyonlarla karşılaşılır (3). Kemik iliği tutulumuna bağlı olarak hastaların yaklaşık %20'sinde kemik ağrıları olmaktadır (29).

Yapılan çalışmalarda AML tanısı alan hastaların tanı anında yaklaşık %20'sinde hiperlökositoz (BK>100.000/mm³) saptanmıştır ve özellikle AML M1/M4/M5, inv(16) ve FLT3-ITD ile birlikteliği gösterilmiştir. Hiperlökositoz sıklıkla lökostaz ve kanamaya bağlı pulmoner (hipoksi) ve nörolojik (iskemi) bulgularla karşımıza çıkar(30).

Lenfadenopati, hepatosplenomegali ile deri, gingiva, orbita, testis, merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumları ekstramedüller lösemik infiltrasyona bağlı olarak ortaya çıkar. Hepatosplenomegali hastaların yaklaşık yarısında ve lenfadenopati %10-20'sinde görülmektedir (29).

Myeloid sarkomlar (granulositik sarkom, kloroma, ekstramedüller miyeloid tümör) kemik iliği dışındaki bir noktada olgunlaşmamış myeloid hücreler veya myeloblastlar ile oluşur ve özellikle t(8;21) ile birliktelik gösterir (3). Myeloid sarkomlar (MS) çocuklarda en sık ciltte, ikinci sıklıkta ise orbitada yerleşim gösterir (31). AML'nin cilt tutulumuna "leukemia cutis" ya da hafif mor görünümünden dolayı "blueberry muffin" lezyonları adı verilir ve sıklıkla monositik lösemili (FAB M5) infantlarda görülür. Diş eti hipertrofisi en sık M4 ve M5 (akut myelomonositik ve monositik lösemi) alt tiplerinde görülür. Testis tutulumu ise ALL'nin aksine AML'de nadirdir (3).

Merkezi sinir sistemi tutulumu AML'de ALL'den daha siktir. Hastaların yaklaşık %15'inin tanı anında beyin omurilik sıvısında (BOS) myeloblast (>5 blast/mm³) saptanır. MSS tutulumu tanıda yüksek beyaz küre sayısı, t(9;11), t(8;21), inv (16) gibi olumlu sitogenetik özellikler ve 2 yaştan küçük tanı yaşı ile ilişkili bulunmuştur (3, 32).

Artmış lökosit metabolizması hiperürisemi, hiperkalemi, hiperfosfatemi ve hipokalsemiyle seyreden tümör lizis sendromuna yol açabilir. Renal tübüler fonksiyon kaybına bağlı oluşan hipokalemi, hipofosfatemi, hipokalsemi ve hipoalbuminemi AML M4/M5 ile ilişkilidir (29).

Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) tüm AML alt tiplerinde görülebilse de en sık akut promyeloitik lösemi (APL), FAB M3 alt tipinde görülür. All-trans retinoik asit (ATRA) tedavisinin gelişiminden önce APL hastalarına DİK gelişimini engellemek düşük doz heparin ile desteklenen bu hasta grubunda, ATRA'nın rutin kullanımı ile erken ölüm oranı belirgin şekilde azalmıştır (3).

2.10.Prognostik Faktörler

Akut myeloid lösemide prognozu belirleyen faktörler hastaya ait birtakım özellikler, tedaviye yanıt ile bazı sitogenetik ve moleküler özelliklerdir. Yaş, cinsiyet, ırk, beden kitle indeksi (BKİ), ilaç metabolizmasında etkili gen polimorfizmleri ve eşlik eden hastalıklar hastaya ait prognostik özelliklerdir (33).

Akut lenfoblastik lösemideki gibi henüz risk sınıflaması ve tedavi protokolü belirlenmesinde yer almasa da yaş, pediatrik AML prognozunda bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilir (24). Birçok çalışmada 10 yaş ve üstü AML olgularında, 10 yaş altı hastalara göre tedavi yanıtını daha düşük, relaps oranının daha yüksek ve mortalitenin daha yüksek olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Bu durum, 10 yaş altı AML olgularının son 30 yılda değişip yoğunlaştırılan tedavi rejimlerini daha büyük yaştaki çocuklara nazaran daha iyi tolere etmelerine ve 10 yaş altında ve üstünde hastalığın farklı biyolojik özellikler göstermesine bağlanmıştır (34-37).

Afrikalı Amerikalıların ve Hispaniklerin sağkalımının beyazlara göre belirgin ölçüde düşük olduğu gösterilmiştir (4, 37, 38). Adolesan ve genç erişkin hastalarda erkek cinsiyette ölüm oranı daha yüksek saptanmış olsa da tüm yaş grupları için bakıldığında mortalite

açısından kız ve erkek cinsiyet arasında fark saptanmamıştır (4, 36, 37).

Tanı anında çok yüksek blast varlığı, yüksek erken ölüm ve tedaviye yanıtızlık oranları ile ilişkili bulunmuştur; ancak olaysız sağkalıma etkili değildir(39, 40)

Tedavi ilişkili AML'ler yetişkinlerde olduğu gibi pediatrik AML vakalarında da kötü gidişli olup ilk remisyondan sonra kemik iliği transplantasyonu (KİT) önerilir(20).

Tanı anında hiperlökositöz (beyaz küre sayısı>100.000/mm³) varlığı ile erken ölümler arasında anlamlı bir ilişki olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuş ve hiperlökositöz kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (30).

Beden kitle indeksi (BKİ) çok düşük ya da çok yüksek olanların sağkalımının ve tedavi ilişkili mortalitelerinin BKİ normal olanlardan daha düşük olduğu gösterilmiştir (41).

Down sendromlu AML vakalarında sitarabine duyarlılık son derece yüksektir ve %90'ın üzerinde remisyon oranları sağlanmıştır(42). Fanconi aplastik anemisi, Kostman sendromu gibi hastalıklar, artmış tedavi toksisitesine bağlı olarak prognozu kötü yönde etkilemektedir (29).

Morfolojik sınıflamaya göre AML M0, AML M6 ve daha çok Down sendromu ile birlikte olmayan olan M7 kötü prognozluken; all-trans retinoik asit (ATRA) ve arsenik trioksit tedavisine iyi yanıt veren ve t(15;17) ile ilişkili olan M3 (akut promiyelositik lösemi) tipi iyi prognozludur (3).

Myeloid sarkom (MS) varlığının prognoz üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Merkezi sinir sistemi ve orbita yerleşimli MS olgularında sağkalımın, ekstramedüller tutulumu olmayan AML'lere göre daha yüksek bulunduğu çalışmalar mevcuttur. Cilt yerleşimli MS'larda (leukemia cutis) agresif hastalık seyri ve kötü prognozla ilişkilendirilir (31). Tanıda merkezi sinir sistemi tutulumu saptanmasının, AML'de sağkalım üzerine etkisi bulunmasa da nüks olasılığını artırmaktadır (43, 44).

Akut myeloid lösemide sağkalım açısından en önemli iki prognostik faktör, sitogenetik ve moleküler özellikler ile indüksiyon tedavisine yanıtıdır. Birbirinden bağımsız bu iki risk faktörü, genellikle hastalığın risk grubunun belirlenmesinde kullanılan iki ana parametredir(20, 40). Çoğu çalışma grubu birinci ve ikinci indüksiyon kürü sonrası kemik iliği değerlendirme yapar. Uygulanan protokole göre 15. ve 28. gün olarak ilk değerlendirme zamanı değişebilmektedir. 15. günde kemik iliğinin blastlardan arınmış

olması, birinci ve ikinci indüksiyon tedavilerine yanıt, sağkalım ve prognozun önemli bir belirleyicisidir (20, 45, 46). Minimal rezidüel hastalık saptanan hastaların relaps ve hastalığa bağlı ölüm oranlarının arttığı gösterilmiştir (47, 48).

Sitogenetik ve moleküler genetik özellikler AML'de prognozun en önemli göstergeleri olarak kabul edilir (2, 20). Normal karyotipte NEPM1 mutasyonu ve CEBPA çift mutasyonu olması, Down sendromu karyotipinde GATA1 gen mutasyonu ve t(15;17), t(8;21), inv(16), t(9;11), t(1;11) translokasyonları iyi prognozla; monozomi 5 ve 7, del5q (5. kromozomun uzun kolunun delesyonu), inv (3), t(6;9), t(7;12), t(4;11), t(6;11), t(5;11), t(10;11), kompleks karyotip, t(9;22) ve FLT3-ITD mutasyonu kötü prognozla ilişkilidir(20).

2.11.Tedavi

Akut myeloid lösemide 5 yıllık genel sağkalım 1960'larda %10'un altında iken, kemoterapi rejimlerinin yoğunlaştırılması, risk gruplarına göre tedavilerin farklılaşması ve destek tedavilerindeki gelişmeler ile dünya çapında %65'e kadar yükselmiştir. Buna rağmen; kür sağlanmasında, tedavi başarısızlığına bağlı nüks ve tedaviye bağlı mortalite nedeniyle AML, ALL'nin gerisinde kalmaktadır (49).

Akut miyeloid lösemi tedavisinde amaç hastayı en az toksisiteye maruz bırakarak tam remisyon ve remisyonun devamlılığının sağlanmasıdır. 1970'lerde kullanıma giren sitarabin ve antrasiklinler AML tedavisinin temelini oluşturmaktadırlar. Etoposide, amsacrine, dexamethasone, 6-thioguanine, siklofosamid, mitoxantrone AML tedavisinde kullanılan diğer ilaçlardır. Günümüzde farklı merkezlerde farklı kemoterapi protokolleri benimsenmiş olup tedavide en sık kullanılan ilaçlar antrasiklin, sitarabin, etoposid ve 6-thioguanindir (50).

Kemoterapi aşamaları; remisyon indüksiyon, MSS proflaksisi ve postindüksiyon tedavisi evrelerinden oluşur. İndüksiyon tedavisinde amaç kemik iliğinde blast oranını %5'in altına indirebilmektir. Bu tedavi genellikle antrasiklin ve sitarabin içeren bir veya iki bloktan oluşur. Etoposid veya 6-thioguanin eklenmiş protokoller de mevcuttur (49).

Remisyon sağlandıktan sonra postindüksiyon tedavileri uygulanmadığı takdirde neredeyse tüm hastalarda relaps gerçekleştiği gösterilmiştir. Akut lenfoblastik lösemisinin

aksine idame tedavisinin sağkalımı artırdığı gösterilememiştir, bu nedenle yeni protokollerin bazılarında önerilmemektedir (51).

Risk grubuna göre ve uygun verici varlığında kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapılabilir. Hangi alt grup hastalara, ne zaman, hangi donörden KİT yapılacağı tartışması henüz netlik kazanmamıştır. Allojenik KİT'in relaps oranını azalttığı, ancak tedavi ilişkili mortalite nedeniyle sağkalımda etkisi olmadığı gösterilmiştir(52). Otolog KİT ise çocuklarda uygun donörü olmayan yüksek riskli hastalarda bir alternatif olarak önerilmektedir (53, 54).

Akut myeloid lösemide kraniyal ışınlamanın yeri nörokognitif etkileri ve uzun zamanlı sekeller nedeniyle tartışmalıdır. Birçok protokolde MSS profilaksisinde kraniyal radyoterapi yerine intratekal sitarabin tedavisi tercih edilmektedir. Tanı anında MSS tutulumu rastlanan hastalar için intratekal tedavi BOS lösemik hücrelerden temizlenene kadar haftada iki gündür (49, 55).

Bunun dışında AML M3 tedavisinde all trans retinoik asit (ATRA) kullanımı ile yaşam oranları %85 oranlarına ulaşmıştır (56).

2.12.Komplikasyonlar ve Destek Tedavisi

AML tedavisi, yoğun ve myeloablatif olduğundan yoğun destek tedavileri gerekmektedir. Pansitopeni dönemlerinde trombosit, eritrosit ve ağır infeksiyonlarda granülosit desteği verilmelidir. Dissemine intravasküler koagülasyon olan durumunda koagulopatiji düzeltmek için taze donmuş plazma ve gerekirse plazmaferez uygulanır. Tüm kan ürünleri filtelenmeli ve graft versus host hastalığı (GVHD) riski nedeniyle ışınlanmalıdır (50).

Kanama ve tromboz lösemisinin klinik bulgusu ya da tedavi sonucu ortaya çıkabilir ve lösemi tedavisinin özellikle ilk birkaç haftasında önemli mortalite ve morbiditeye yol açabilir.

Hiperlökositoz, masif organomegali ve yüksek serum LDH degerleri tümör lizis sendromu riskini artırmaktadır. Hiperlökositoz ve lökostaz durumlarında yoğun bakım izlemi, lökoferez veya parsiyal kan değişimi ile tedavi uygulanmalıdır. İndüksiyon döneminde, blastlar ortadan kalkıp, hiperürisemi tablosu düzeleneye kadar allopürinol tedavisi

verilmelidir. Hiperlökositoz durumunda ürik asit düzeyini kontrol altına almak için rasburikaz kullanılabilir (20).

Yüksek doz sitarabine bağlı nöbet, serebellit ve posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES) gelişebilir (57).

Yapılan çalışmalar akut myeloid lösemi hastalarında şiddetli bakteriyel sepsis riskinin %70 ve fungal enfeksiyon riskinin %20 olduğunu göstermiştir. Febril nötropeni durumunda hızla geniş spektrumlu intravenöz antibiyotikler ve gerekirse antifungal tedavi de başlanmalıdır. Pneumocystis carinii enfeksiyonunu önlemek için tüm hastalara ilk tanıdan itibaren trimetoprim-sülfometoksazol profilaksisi başlanmalıdır. Antifungal profilaksi, AML tedavi sürecinde rutin önerilmektedir. Uzun nötropeni beklentisi olan yüksek riskli hastalara florokinolon grubu antibiyotikler ile antibakteriyel profilaksi önerilir(20). Enfeksiyon profilaksisinde en önem verilen konu el hijyenidir; nötropenik dönemde hastane yatışı, sosyal temasta azalma, ev hayvanları ile temasın engellenmesi ve nötropenik diyetin enfeksiyon sıklığını azaltmadığı kanıtlanmıştır (58, 59)

Granülosit koloni stimulan faktör (G-CSF) nötropeni süresini kısaltsa da, nötropenik atak sayısını, kanıtlanmış enfeksiyon sayısını ve enfeksiyon ilişkili ölüm sıklığını azaltmamaktadır; genel sağkalımı etkilememektedir. Ayrıca bir grup AML hastasında lösemik blastlarda G-CSF reseptörünün özel bir izoformu saptanmış, bu hastalarda G-CSF kullanımının relaps olasılığını arttırdığı gösterilmiştir. Profilaktik G-CSF kullanımı önerilmez (20, 60, 61).

Akut myeloid lösemi tedavisinde yıllar içinde sağkalım süresi arttıkça tedaviye bağlı geç dönem komplikasyonları artmıştır. Büyüme geriliği, primer hipotiroidizm, obezite, infertilite, osteopeni, immün yetmezlik ve sekonder maligniteler AML tedavisi almış hastalarda uzun dönemde dikkatle takip edilmesi gereken komplikasyonlardır(3)

Kardiyotoksisite ise hem akut hem kronik dönemde görülebilecek bir durumdur. Antrasiklinlerde doza bağımlı kardiyotoksisite riski vardır. Akut ve subakut dönemde elektrokardiyografik olarak taşikardi ve atriyo-ventriküler bloklar görülebileceği gibi uzun dönemde kardiyomiyopati ve kasılma kusurları açısından dikkatli olunmalıdır. Lipozomal daunorubisinin, idarubisine kıyasla kardiyotoksisite açısından daha güvenli olduğu kanıtlanmıştır (57).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı ve Çocuk Cerrahi Anabilim Dalı'nda 2000-2018 yılları arasında akut myeloid lösemi (AML) tanısı alan 97 hasta mevcuttu. Bunlardan 32 tanesi tanısı konulduktan sonra yatak sayısı yetersizliği ya da ailenin isteği nedeniyle tedavi devamı için başka hastanelere sevk edilmişti. 16 hastanın tanı ve tedavi bilgilerine tam olarak erişilemedi. 1 hasta ise aile kabul etmediğinden tedavi alamamıştı. Kliniğimizde tanı alan ve kemik iliği nakli hariç tedavisini merkezimizde tamamlayan 48 AML olgusu üniversitemizin etik kurul onayını takiben çalışmaya alındı.

Tablo 3: Hastaların Çalışma Dışı Bırakılma Sebepleri

Çalışma dışı bırakılma nedeni	Hasta sayısı
Başka hastanelere sevk	32
Yetersiz bilgi erişimi	16
Tedavi reddi	1
Toplam	49

Hastalar	Hasta sayısı
Merkezimizde tanı alan	97
Çalışma dışı	49
Çalışmaya alınan	48

Hastaların kayıtları ve takipteki verileri geriye dönük olarak incelendi. Dosyalar aşağıdaki veriler açısından, açıklaması verilen kriterler ve tanımlamalar baz alınarak değerlendirildi:

- 1- Tanı yaşı
- 2- Cinsiyet
- 3- Başvuru anındaki yakınma ve bulguları
- 4- Başvuru anındaki fizik muayene bulguları:
 - “Karaciğer ve dalak büyüklüğü” için 3 cm ve üzeri ölçümler pozitif kabul edildi.
 - “Lenfadenopati” için sınır 1 cm’in üzeri olarak kabul edildi.
 - Burun ve ağız mukozasından aktif kanamalar, gastrointestinal sistem kanamaları ve hematüri “kanama” başlığı altında değerlendirildi.
 - Tanı anında 1/6 derecede ve masum karakterde “üfürüm”ler fizik muayene bulgusu olarak değerlendirmeye dahil edildi.
 - “Solunum bulgusu” başlığı altında dinleme bulguları veya solunum güçlüğü değerlendirildi.
- 5- Ekstrameduller tutulum olup olmaması:
 - Santral sinir sistemi tutulumu: Tanı anında ya da nükste beyin omurilik sıvısında mm³’te 5’ten fazla blast görülmesi
 - Kloroma (granülositik sarkom): Orbita, sert damak, gingiva, testis, yumuşak doku yerleşimli 1 cm’in üzerindeki kitleler ve cilt tutulumu (leukemia kutis)
- 6- Başvuru anındaki kan sayımından lökosit ve trombosit sayısı ile hemoglobin düzeyleri
- 7- Başvuru anında biyokimyasal incelemeler : LDH ve ürik asit düzeyleri, sedimentasyon hızı
- 8- Tanı anında DİK (dissemine intravasküler koagülasyon) olup olmaması
- 9- Kemik iliği incelemesi :
 - Tanı anında kemik iliği blast yüzdesi
 - Morfolojik değerlendirme
 - Auer rod varlığı
 - FAB sınıflaması
 - Displazi bulgusu olup olmaması (MDS’den dönüşüm)
 - Hemofagositoz varlığı
 - Akım sitometrisi ile immünofenotiplendirme
 - Sitogenetik inceleme: Kemik iliğinin sitogenetik incelemesi yapılmış olan hastalar “olumlu, orta riskli ve olumsuz” prognostik sitogenetik şeklinde 3 gruba ayrıldı. Tekrarlayan olumlu genetik mutasyonları olan hastalar, eşlik eden olumsuz genetik özellikleri olsa da olumlu gruba dahil edildi.

Tablo 4: Genetik özelliklere göre prognostik gruplama (20)

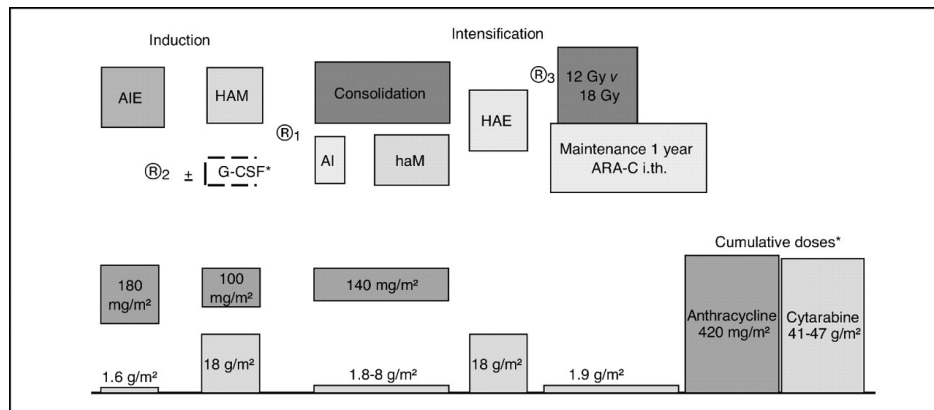
Olumlu sitogenetik	t(8;21), t(15;17), t(1;11) inv(16), CEBPA mutasyonu
Orta riskli sitogenetik	Olumlu ve olumsuz gruplar dışında kalanlar
Olumsuz sitogenetik	Mozozomi 5 ya da 7, del(5q) İnv(3), t(6;9), t(7;12), t(4;11) t(6;11), t(9;22) WT1+FLT3-ITD mutasyonu Kompleks karyotip (>3 kromozomal anomali)

10- Eşlik eden hastalık:

- Down sendromu, JMML, geçici myeloproliferatif hastalık
- Malignite öyküsü (tedaviye sekonder AML)

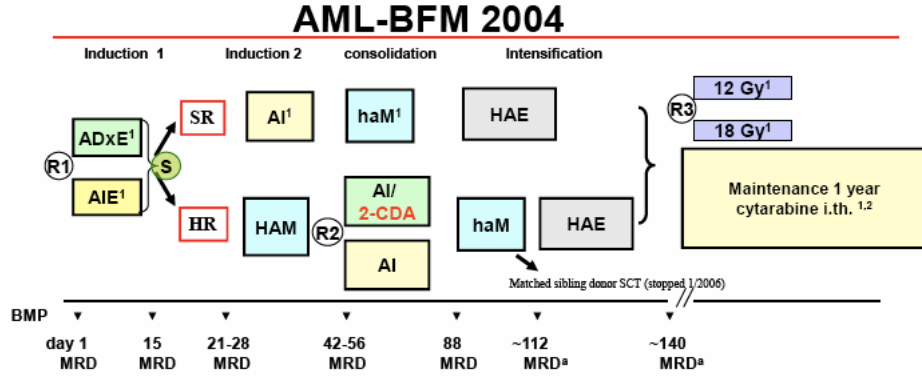
11- Uygulanan kemoterapi rejimleri (2000-2018):

- **AML-BFM 98:** Sitarabin, idarubisin ve etopositten oluşan AIE indüksiyon kuru sonrası HAM (yüksek doz sitarabin ve mitoksantron) 2. indüksiyon (intensifikasyon) tedavisi düşük ve yüksek risk tüm hastalara uygulanır. 15. gün kemik iliği değerlendirmesinde blast %'in altında ise G-CSF 5 mcg/kg/gün eklenir. 6 haftalık konsolidasyon ve re-intensifikasyon tedavisi sonrası kranial ışınlama (2 yaş üzerine) tedavisini takiben 1 yıl süren idame tedavisi uygulanır.



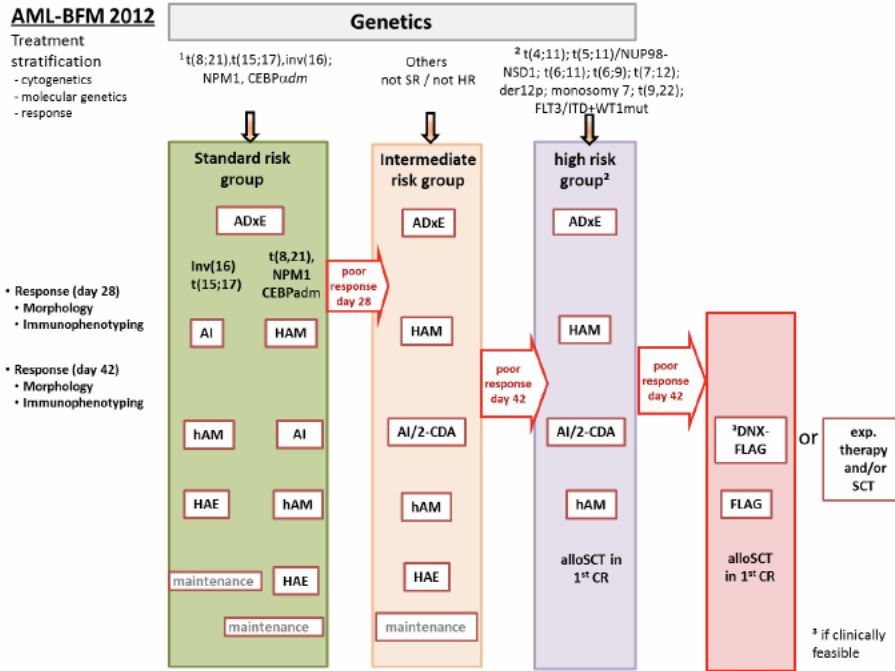
Şekil 1: AML-BFM 98 tedavi protokolü (62)

- **AML-BFM 2004:** ilk kürde sitarabin, etoposid ve idarubisin (AIE) indüksiyon tedavisinin ardından yalnızca yüksek risk grubunda yer alan yüksek doz sitarabin ve mitoksantron (HAM) ile ikinci indüksiyon tedavisi uygulanır. Daha sonra tüm risk grupları için sitarabin ve idarubisin (AI) ile yüksek doz sitarabin ve mitoksantron (haM)'dan oluşan 2 kür konsolidasyon tedavisi uygulanır. Son olarak yüksek doz sitarabin ve etoposid ile reintensifikasyonun ardından idame tedavileri verilir.



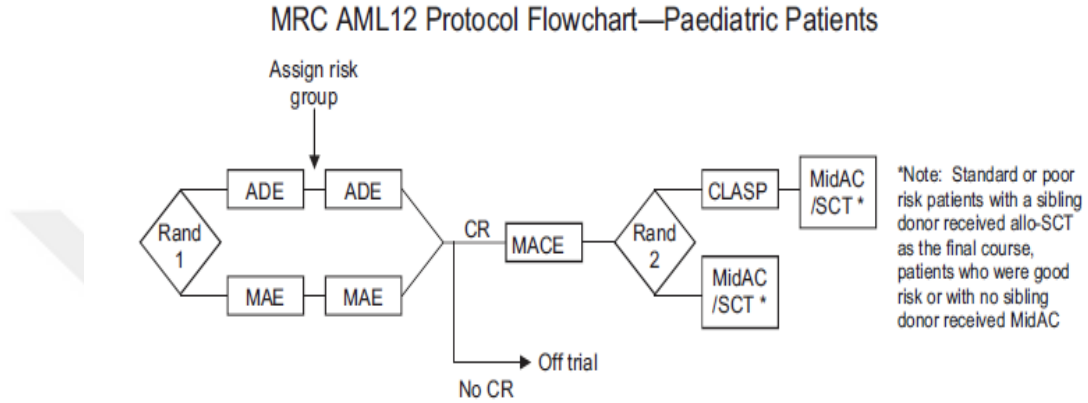
Şekil 2: AML-BFM 2004 tedavi protokolü (63)

- **AML-BFM2012:** 2004 protokolünden farkı risk sınıflamasında sitogenetik özelliklerin morfolojisinin önüne geçmesidir ve 3 gruba göre tedavi düzenlenmesidir.



Şekil 3: AML-BFM 2012 tedavi protokolü ve risk sınıflandırması (63)

- **MRC-AML12:** Toplamda 4 ya da 5 kürden oluşmaktadır. İndüksiyon tedavisi sitozin arabinozid, daunorubisin, etoposid (ADE) ya da mitoksantron, sitozin arabinozid, etoposid (MAE)'den oluşan 2 kürü içerir. 3. kürde amsakrin, sitozin ve etoposid (MACE) uygulanır. 5 kür tedavi planlanan olgularda 4. kür L-asparaginaz ve sitozin arabinozid (CLASP)' den oluşur. Son kürde ise MidaC (mitoksantrone, sitarabin) uygulanır.



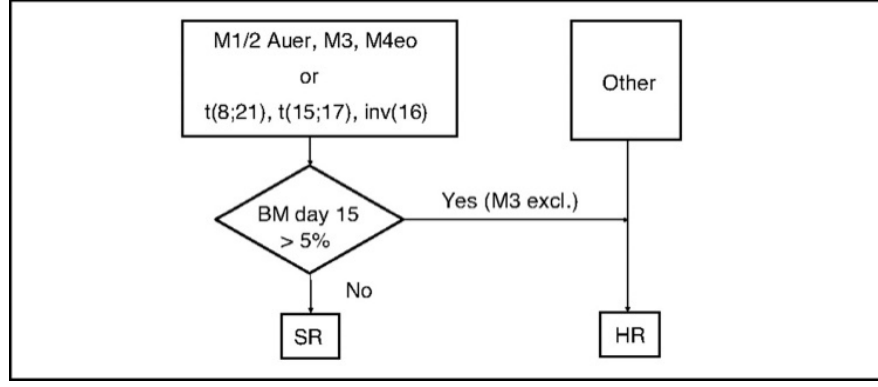
Şekil 4: MRC-AML 12 tedavi protokolü (64)

- **FLAG-IDA** (fludarabin, yüksek doz sitarabin, idarubisin, G-CSF) kemoterapisi:

Sekonder AML tanılı 2 olgumuza uygulanmıştır.

12- Risk sınıflaması:

- AML-BFM98 protokolü alan hastalarımızın risk sınıflaması morfolojik sınıflama, sitogenetik ve 1. indüksiyon kürü sonrası kemik iliği blast oranına göre yapıldı. Yüksek risk grubunda değerlendirilen hastalar, ilk remisyonda uygun aile donörü varsa kemik iliği tranplantasyonuna gönderildi (62).



Şekil 5: AML-BFM 98 risk sınıflaması (62)

- AML-BFM 2004'te risk sınıflaması AML-BFM 98 protokolü ile hemen hemen aynı şekilde yapıldı. AML FAB M3, Down sendromuyla birlikte AML, Auer cisimciği ile birlikte AML FAB M1/M2, t(8;21) ve t(15;17) ile inv(16) pozitifliği olanlar standart risk grubunda kabul edildi. İlk induksiyon sonrası 15. gün kemik iliğinde blast oranı %5'in üzerinde olanlar ve FLT-3 mutasyonu saptanan hastalar yüksek risk grubuna dahil edildi.
- AML-BFM 2012'ye göre t(15;17), inv(16), t(8;21), t(1;11) pozitifliği standart risk grubunda kabul edildi. t(4;11), t(5;11)/NUP98-NSD1, t(6;9), t(7;12), monozomi 7, t(9;22) pozitifliği olan olgular yüksek risk grubuna dahil edildi. 42. gün kemik iliğinde %5'in üzerinde blastı olanlar yüksek risk grubuna dahil edildi. İki gruba da dahil olmayan olgular orta risk grubunda değerlendirildi. Bu protokolda 1. İndüksiyon sonrası kemik iliği değerlendirmesi standart risk grubunda 28. günde, orta ve yüksek risk gruplarında 21. günde önerilmiş olsa da, kliniğimizde takip olan hastalarda mümkün olduğunca hem 15. hem de 28. gün değerlendirmeleri yapıldı.
- MRC-AML12'ye göre t(15;17), t(8;21), inv(16) pozitifliği ve AML FAB M3 düşük risk grubunda kabul edildi. Monozomi 5, monozomi 7, del(5q), abn(3q) ve 1. induksiyon sonu kemik iliği blast oranı %20'nin üzerinde olan olgular yüksek risk grubuna alındı. Diğer tüm olgular standart risk grubunda kabul edildi.
- Risk gruplarına göre sağkalım değerlendirilirken vaka sayılarının azlığı nedeniyle MRC-AML protokollerine göre düşük ve yüksek risk grubunda

bulunan olgular AML-BFM protokollerine göre sırasıyla standart ve yüksek risk grubuna dahil edildi.

- MRC-AML protokollerine göre standart risk grubunda bulunan olgular ise AML-BFM protokollerine göre; 2004 protokolünde yüksek, 2012 protokolünde orta risk grubuna dahil edilerek analizler yapıldı.

13- Kemoterapi yanıtı: (19, 20, 65)

- Tam remisyon: Kemik iliği blast oranı %5'in altında, ekstramedüller hastalık bulgusu yok. Mutlak nötrofik sayısı >1000/mm³, Trombosit >100.000/mm³, sürekli eritrosit transfüzyonu ihtiyacı yok
- Tedavi başarısızlığı: Tam remisyona ulaşmadan ölüm ya da rezistan hastalık
- Refrakter (rezistan) hastalık: 2. indüksiyon tedavisinin sonunda (42. Gün kemik iliği değerlendirmesinde) tam remisyon kriterlerine ulaşılamaması; blast >%5 veya 2. İndüksiyon tedavisinin bitiminden sonra en az 4 hafta süren aplazi.
- Erken ölüm: : Tedavi yanıtının ilk değerlendirilmesinden önce, tedavi başlangıcından itibaren ilk 42 günde ölüm.

14- Nüks olgular:

- Nüks (relaps): Tam remisyona ulaşıldıktan sonra kemik iliğinin yeniden >%5 blastla infiltrasyonu ya da ekstramedüller hastalık gelişimi.
- Nüks zamanı
- Nüks tedavisi: Yalnız kemoterapi ya da kemoterapi ve kemik iliği nakli
- Nüks tedavisine yanıt
- Relapssız sağkalım: Tanıdan itibaren nüks gerçekleşene kadar geçen süre ay olarak hesaplandı. Nüks gerçekleşmeyen olgular için son vizit tarihine kadar geçen süre olarak kabul edildi.

15- Kemik iliği transplantasyonu (KİT):

- Nakil endikasyonu
- Nakil sonrası son durum

16- Takip süresi: Tanıdan itibaren ölen olgular için ölüm tarihine, yaşayan olgular için son

vizit tarihine kadar geçen süre ay olarak tanımlandı.

17- Genel sağkalım: Tanıdan itibaren herhangi bir sebepten ölüme kadar geçen süre ay olarak hesaplandı. Yaşayan olgular için son vizit tarihine kadar geçen süre ay olarak tanımlandı. Son vizit tarihinde hayatta olan veya hayatta olup olmadığı bilinmeyen olgular sansürlü veri olarak kabul edildi.

18- Olaysız sağkalım: Tanıdan itibaren olay (nüks, herhangi bir sebepten dolayı ölüm, tedavi başarısızlığı) tarihine kadar geçen süre ay olarak hesaplandı. Olay gerçekleşmeyen olgularda son vizit tarihine kadar geçen süre hesaplandı. Tedavi başarısızlığı olan hastalarda olaysız sağkalım, 0 gün olarak kabul edildi.

19- Genel sağkalım, olaysız sağkalım ve nüks olasılığına etki eden faktörler

20- Ölen hastalar için ölüm nedeni

21- Tedaviye bağlı akut dönem komplikasyonlar

22- Destek tedavileri

4. BULGULAR

4.1. Epidemiyolojik ve Demografik Veriler

4.1.1. Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

Akut myeloid lösemi tanısı alan 0-18 yaş arası 48 olgunun 20'si kız (%41,7), 28'si erkek (%58,3) olup kız/erkek oranı 1/1,4'tü.

Çalışmaya dahil edilen en küçük hasta 0,6 yaşındayken (7 aylık), en büyük hasta 17,6 yaşında idi. Olguların ortalama yaşı $8,1 \pm 5,5$ saptandı. Ortanca yaş değeri ise 7,5 idi.

Hastaların 29 tanesi (%60,4) tanı anında 10 yaşın altında iken, 19 hasta (%39,6) 10 yaşın üstündeydi. 1 yaşın altında tanı alan 4 hasta vardı.

4.1.2. Başvuru Yakınması

Başvuru yakınmaları halsizlikten nörolojik yakınmalara kadar çeşitlilik göstermekteydi. En sık yakınma ateşti.

Tablo 5: Başvuru yakınması

	n	%
Ateş	23	48
Halsizlik	15	31
Morarma/Döküntü	12	25
Kanama	11	23
Kilo kaybı	8	16
Ele gelen kitle	6	12
Kusma/İshal	5	10
Karın ağrısı	5	10
Gözde şişlik	5	10
Karın şişliği	3	6
Kemik ağrısı	3	6
Solukluk	3	6
Gece terlemesi	2	4
Yüz felci	3	6
Baş dönmesi/Bayılma	2	4
Kol/bacakta güçsüzlük	1	2

4.1.3. Başvuru Yakınmasının Süresi

Başvuru yakınmasının başvuru anına kadar geçen süre ortalama 3 hafta idi. En kısa süre 3,5 gün, en uzun süre 12 hafta olup, ortanca değer 2 hafta saptanmıştı.

4.1.4. Başvuru Anında Fizik Muayene Bulguları ve Ekstramedüller Tutulum

Hastaların tanı anındaki fizik muayenelerinde en sık saptanan bulgu peteşi ve ekimozdu. Bunu ise karaciğer ve/veya dalak büyüklüğü izlemekteydi. Hastaların %25'inde cilt ve yumuşak dokuda yerleşimli granülositik sarkom mevcuttu.

Tablo 6: Başvuru anında fizik muayene bulguları

	n	%
Peteşi/Ekimoz	23	48
Karaciğer ve/veya dalak büyüklüğü	19	39
Lenfadenopati	18	38
Solukluk	15	31
Üfürüm	14	29
Yumuşak doku ve cilt tutulumu *	12	25
Ateş	10	20
Akciğerde dinleme bulgusu	7	14
Kanama	7	14
Nöromotor gerilik	3	6
Periferik fasyal paralizi	3	6
Hemiparezi	1	2
Karın içi abse	1	2
Kemik deformitesi	1	4
Down sendromu stigmataları	1	4
Cafe au lait lekeleri	1	4

*Ekstramedüller tutulum

Ekstramedüller tutulumlu olguları FAB sınıflaması ile paralel olarak incelediğimizde FAB-M0, M1, M6, M7 haricinde tüm alt tiplerde ekstramedüller tutulum görülmekteydi.

Hastaların üçünde tanı anında beyin omurilik sıvısı (BOS) tutulumu mevcuttu. Bu hastaların ikisi FAB sınıflamasına göre M4, biri M5a grubundaydı.

Ekstramedüller tutulum (granülositik sarkom) toplamda 12 hastada saptanmıştı. Bu hastaların 5'i FAB-M5 alt tipindeydi. M2 alt tipinde 4 hasta mevcuttu. M4 ve M3 alt gruplarından 2'şer hastada kloroma saptanmıştı.

En sık kloroma yerleşim yeri orbitaydı (6 hasta, %50). 4 hastada skalp, 2 hastada ekstremitte ve gövde yumuşak dokusunda, 2 hastada gingiva ve sert damakta kloroma mevcuttu.

İki hastada cilt tutulumu (leukemia cutis) mevcuttu. Bu hastaların ikisi de FAB M5 idi.

Testis tutulumu bir hastada (FAB M5a) saptanmıştı.

Beş hastada aynı anda birden fazla lokalizasyonda granülositik sarkom vardı. Multiple yerleşimli kloroması olan iki hastanın (FAB M4 ve 5a) aynı zamanda BOS tutulumu da mevcuttu.

İki hastanın tanı anında kemik iliğinde blast oranı %20'nin altında olup, multiple yerleşimli kloromalar ile tanı almışlardı.

Tablo 7: Ekstramedüller tutulum yerleşim yeri

	FAB Sınıflaması (n)						
	n	M2	M3	M4	M5	M5a	tanımlanmamış
Orbita	6	2	1	1	2		
Skalp	4	1	1		1	1	
Ekstremitte/Gövde	2	1					1
Cilt (leukemia cutis)	2				2		
Gingiva/Sert damak	2			1	1		
Mandibula	1	1					
Testis	1					1	
>1 lokalizasyon		1		1	2	1	
BOS tutulumu	3			2		1	

4.1.5. Hastalara ait ek özellikler

Üç hastada tedaviye sekonder akut myeloid lösemi gelişmişti. Bunlardan biri 1 yıl önce ALL tedavisi biten, biri intrakranial yerleşimli germ hücreli tümör nedeniyle 3 yıl önce tedavi almış bir hastaydı. Bir hasta ise ailesinde nörofibromatozis (NF) öyküsü olan, kendisinde NF tip 1 şüphesi mevcut, juvenil myelomonositik lösemi (JMML) tanısı ile kemik iliği nakli yapılan bir hastaydı. İki hastada kemoterapiye, bir hastada JMML ve kemik iliği transplantasyon sürecine sekonder AML gelişmişti.

Çalışma grubunda Down sendromu tanılı bir hasta mevcuttu. Bu hasta 1 yıl kadar geçici anormal myelopoez tanısı ile izlendikten sonra AML-M7 gelişmişti.

Bir hastanın kemik iliğinde tanı anında hemofagositoz mevcuttu.

Kemik iliğinde ise displazi bulguları saptanan 8 hasta mevcuttu. Bu hastalarda myelodisplastik sendrom (MDS) zemininde AML geliştiği saptandı. Bu hastalarda ikisi AML-M7 alt grubuna, ikisi M5 alt tipine aitti. Hastalardan biri ALL tedavisine sekonder AML idi.

4.2. Laboratuvar Bulguları

4.2.1. Tam Kan Sayımı

Hastaların tanı anındaki lökosit sayıları $700/\text{mm}^3$ ile $168.000/\text{mm}^3$ arasında idi. Ortalama \pm SD $26.092\pm 38.343/\text{mm}^3$ olup ortanca değer $8515/\text{mm}^3$ saptandı. Tanı anında beyaz küre sayısı $50.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olan 6 (%13,6); $100.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olan 3 hasta (%6,8) vardı.

Hemoglobin düzeyleri 4,4 g/dL ile 14,2 g/dL arasında değişiyordu. Ortalama \pm SD $8,2\pm 2,0$ g/dL olup ortanca değer 7,7 g/dL idi. Hemoglobini 7,7 g/dL'nin altında olan 10 hasta (%22,7) hasta mevcuttu.

Hasta grubunun trombosit sayıları ise $4000/\text{mm}^3$ ile $353.000/\text{mm}^3$ aralığındaydı. Ortalama \pm SD $70.984,1\pm 77.077,3$ / mm^3 olup ortanca trombosit değeri $41.500/\text{mm}^3$ saptandı. Tanı anında trombosit sayısı $20.000/\text{mm}^3$ 'ün altında olan 10 hasta (%22,7) mevcuttu.

4.2.2. Biyokimyasal İncelemeler

Serum ürik asit ve laktat dehidrogenaz (LDH) değerleri ortalamaları sırasıyla $4,7 \pm 2,7$ mg/dL ve $1023,1 \pm 648,4$ IU/L saptandı. Ürik asit değeri laboratuvar sınırı olan 5,5 mg/dL'nin üzerinde ölçülen 10 (%30) hasta vardı. LDH için üst sınır kabul edilen 600 IU/L'nin üzerinde 22 değer (%62,9) mevcuttu.

Sedimentasyon ise hastaların %60'ında tanı anında 100 mm/sa'in üzerinde saptanmış olup ortalama $89,1 \pm 44,4$ mm/sa idi.

Tablo 8: Tanı anında tam kan sayımı ve biyokimyasal incelemeler

	Ortalama (min-maks)	n	%
BK (hücre/mm ³)	26.092 (700-168.000)		
	<20.000	28	63,6
	20.000 ve üstü	16	36,4
	<50000	38	86,4
	50000 ve üstü	6	13,6
	<100.000	41	93,2
	100.000 ve üstü	3	6,8
Hemoglobin (g/dL)	8,2 (4,4-14,2)		
	<7	10	22,7
	7 ve üstü	34	77,3
Trombosit (hücre/mm ³)	70.984 (4000-353.000)		
	<20.000	10	22,7
	20.000 ve üstü	34	77,3
	<50.000	25	56,8
	50.000 ve üstü	19	43,2
Ürik asit (mg/dL)	4,7 (0,9-13,7)		
	<5,5	23	69,7
	5,5 ve üstü	10	30,3
LDH (IU/L)	1023 (200-2600)		
	<600	13	37,1
	600 ve üstü	22	62,9
Sedimentasyon (mm/sa)	89 (5-150)		
	<100	8	40,0
	100 ve üstü	12	60,0

4.2.3. Tanı Anında Dissemine İnvasküler Koagülasyon (DİK) Varlığı

Çalışma grubumuzdaki 5 hastada tanı anında dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) tablosu mevcuttu. Bu hastaların 4 tanesi AML-M3 tanılı idi. FAB-M3 alt tipli hastaların %40'ında tanı anında DİK tablosu mevcuttu.

Bir hasta (FAB-M5) sepsise bağlı olarak DİK tablosundaydı. AML-M3 tanılı bir hastada ise tanı anında serebral tromboz mevcuttu.

4.3. Kemik İliği Bulguları

4.3.1. Tanı Anında Kemik İliği Blast Oranı

Tanı anında 48 hastanın 5 tanesinin ilk kemik iliği blast oranına ulaşamadı.

Bir hastanın ise ilk değerlendirmede kemik iliği ileri derecede hipoplazik olup moleküler ve sitogenetik yöntemlerle tanı konulmuştu.

İki hastanın ise tanı anında kemik iliğinde blast oranı %20'nin altında iken izole ekstramedüller tutulumları mevcuttu. Bu hastaların birinde orbita ve skalpte kloroma varken kemik iliğinde %7 blast, diğerinde leucemia cutis ve gingiva hipertrofisi mevcutken kemik iliğinde %16 blast mevcuttu.

Değerlendirilen 42 hastanın ortalama kemik iliği blast oranı $59,9 \pm 25,1$ idi. En küçük değer %7, en büyük değer %99, ortanca değer %61 idi.

4.3.2. Kemik İliğinin Morfolojik Değerlendirmesi

4.3.2.1. FAB Sınıflaması

Dört hastanın FAB sınıflaması net olarak değerlendirilememişti. Değerlendirilebilen 44 hastanın FAB sınıflaması Tablo 7'deki gibiydi. En sık alt grup 10 hasta (%22,7) ile M3 idi. Bu grubu 9'ar hasta (%20,5) ile M2 ve M4 alt tipleri izlemekte idi.

Tablo 9: FAB sınıflaması

	n	%
M0	2	4,5
M1	1	2,3
M2	9	20,5
M3	10	22,7
M4	9	20,5
M4Eo	1	2,3
M5	5	11,4
M5a	3	6,8
M6	1	2,3
M7	3	6,8
Değerlendirilemeyen	4	8,3

4.3.2.2. Diğer Kemik İliği İnceleme Bulguları

Bir hastanın kemik iliği incelemesinde tanı anında hemofagositoz, 8 hastada ise displazi bulguları (MDS zemini) mevcuttu.

Bir hastanın kemik iliği ileri derecede hiposellüler olup tanısı karaciğer ve lenf nodu biyopsileri ile eş zamanlı kemik iliği immunfenotipik ve sitogenetik incelemeleri ile konulmuştu. (MDS zemininde AML-M7, CD61 pozitif, t(1;22) pozitif)

4.3.2.3. Auer Cisimciği Varlığı

Hastaların %37,5'inde (18 hasta) Auer cisimciği görülmüştü. M1-2-3-4-6 gruplarında mevcuttu.

4.3.2.4. İmmunfenotipik (Akım Sitometrik) İnceleme

Blastların akım sitometrik incelenmesinde en sık rastalanan yüzey antijenleri CD13, CD33 ve HLA-DR idi. T ve B hücrelere özgü yüzey antijenleri de AML tanılı hastalarda yaklaşık %10-15 oranında pozitif saptanmıştı.

Tablo 10: İmmunfenotipik özellikler

	n	%
CD13	30	71,4
CD33	28	66,6
HLA-DR	27	64,2
CD34	20	47,6
CD117	15	35,7
CD7	12	28,5
CD11b	10	23,8
CD45	9	21,4
CD64	9	21,4
CD61	2	4,7
CD15	1	2,3
B hücre markerları	5	11,9
T hücre markerları	7	16,6

4.3.3. Kemik İliğinin Sitogenetik ve Moleküler Genetik İncelenmesi

Kemik iliği blastlarının sitogenetik ve moleküler genetik açıdan incelenmesi 37 hastaya yapılmıştı. 37 hastanın 14 tanesi (%37,8) olumlu prognostik özellikte genetik aberasyonlar taşımaktaydı. 7 hasta (%18,9) olumsuz sitogenetik değişiklikler göstermekteydi. 16 hastanın (%43,2) genetik incelemeleri ise olumlu ve olumsuz değişiklikler sınıfında yer almayan (orta riskli) translokasyonlar ve moleküler değişiklikler ile uyumlu idi.

Olumlu sitogenetik taşıyan hastalara bakıldığında, 4 hasta t(8;21), 2 hasta inv (16), 7 hasta t(15;17), 1 hasta trizomi 21 (Down sendromu) pozitif. Olumsuz özellikteki genetik değişikliklerde ise 1 hastada t(9;22), 3 hastada FLT3-ITD mutasyonu, 1 hastada inv(3), 1 hastada monozomi 5, 1 hastada monozomi 7 mevcuttu.

İki hasta t(8;21) pozitif olmasına rağmen FAB sınıflamasına göre M4 şekilde tiplendirilmişken, t(8;21) pozitif iki hasta M2 alt grubundaydı. Tüm t(15;17) taşıyan hastalar akut promyelositik lösemi morfolojisi ile uyumluydu. Ancak AML-M3 tanısı alan 3 hastanın translokasyon analizlerine ulaşamadı. İki hastada inv (16) pozitif saptanmış, bu

hastalar AML-M4 ve M4Eo şeklinde tiplendirilmişti. Down sendromu tanılı bir hastanın ise hem kemik iliği blastlarında da trizomi 21 pozitifli.

Bir hastada t(9;22) saptanmıştı. Üç hastada FLT3-ITD, bir hastada inv (3) mevcuttu. Monozomi 5 taşıyan bir hasta AML-M7 olup MDS zemininden transforme olmuştu, monozomi 7 taşıyan bir hasta ise AML-M2 morfolojisi mevcuttu.

Geri kalan 16 hastada t(11;19), t(1;22), hiperdiploidi,hipodiploidi, trizomi 8, trizomi 22, monozomi 6, monozomi 12, monozomi 13, monozomi 17, monozomi 18, monozomi 21, monozomi 22 ve del (8q) gibi henüz tam bir prognostik özellikle ilişkilendirilmemiş orta risk grubunda değişiklikler mevcuttu. Bu hastalar orta riskli prognostik değişiklikler grubunda değerlendirildi

Bazı hastalar aynı anda birden fazla genetik değişiklik taşımaktaydı. Ancak mixed karyotip olarak adlandırılacak üçten fazla genetik değişikliği aynı anda taşıyan hasta saptanmamıştı. Normal karyotipte üç hasta mevcuttu.

Tablo 11: Genetik özelliğe göre prognostik gruplama

	n	%
Olumlu prognostik grup	14	37,8
t(8;21)	4	
inv(16)	2	
t(15;17)	7	
Trizomi 21	1	
t(1;11)	0	
Orta riskli grup	16	43,2
t(11;19)	2	
t(1;22)	1	
Hiperdiploidi	6	
Hipodiploidi	9	
Trizomi 8	3	
Trizomi 22	1	
Monozomi 6	1	
Monozomi 12	2	
Monozomi 13	1	
Monozomi 17	2	
Monozomi 18	1	
Monozomi 21	2	
Monozomi 22	1	
del (8q)	1	
Normal karyotip	3	
Olumsuz prognostik grup	7	18,9
t(9;22)	1	
FLT3-ITD	3	
inv(3)	1	
Monozomi 5	1	
Monozomi 7	1	
kompleks karyotip	0	

4.4. Tedavinin Değerlendirilmesi

4.4.1. Uygulanan Kemoterapi Protokolleri

Çalışma grubundaki 48 hastanın 11'ine AML-BFM 98 protokolü, 14'üne AML-BFM 2004 protokolü, 17 hastaya AML-BFM 2012 protokolü uygulanmıştı. MRC-AML 12 protokolü uygulanan 4 hasta mevcuttu. Tedaviye sekonder AML gelişen hastalardan bir tanesi AML-BFM 2012 protokolü ile tedavi edilmiş olup, iki hastaya ikişer kür FLAG-IDA kemoterapisi uygulanmıştı.

Akut promyelositik lösemi tanılı 10 hastadan 9'u ATRA tedavisi almış olup, 1 hastanın net bilgisine ulaşılamadı.

Bir hasta indüksiyon tedavisini tamamlayamadan 6. günde, bir hasta 1. indüksiyon sonrası 26. günde kaybedilmişti. 3 hasta ağır aplazi nedeniyle tedavi protokolünü tam alamadı. 1 hasta ise kemoterapiye bağlı ağır sistemik toksisite bulguları nedeniyle 1. indüksiyon sonrası yalnızca ATRA alabilmişti.

Kemoterapi öncesi sitoredüktif ön faz tedavisi almış olan 6 hasta vardı. Bu hastalardan 5'ine tanı anında beyaz küre sayısı $50.000/\text{mm}^3$ olduğundan, bir hastaya ise masif hepatosplenomegali nedeniyle ön faz tedavisi uygulanmıştı.

FLT3-ITD mutasyonu saptanan bir hastaya idame tedavisi sırasında bir süre Sorafenib tedavisi uygulanmıştı.

Tablo 12: Tedavi protokolleri

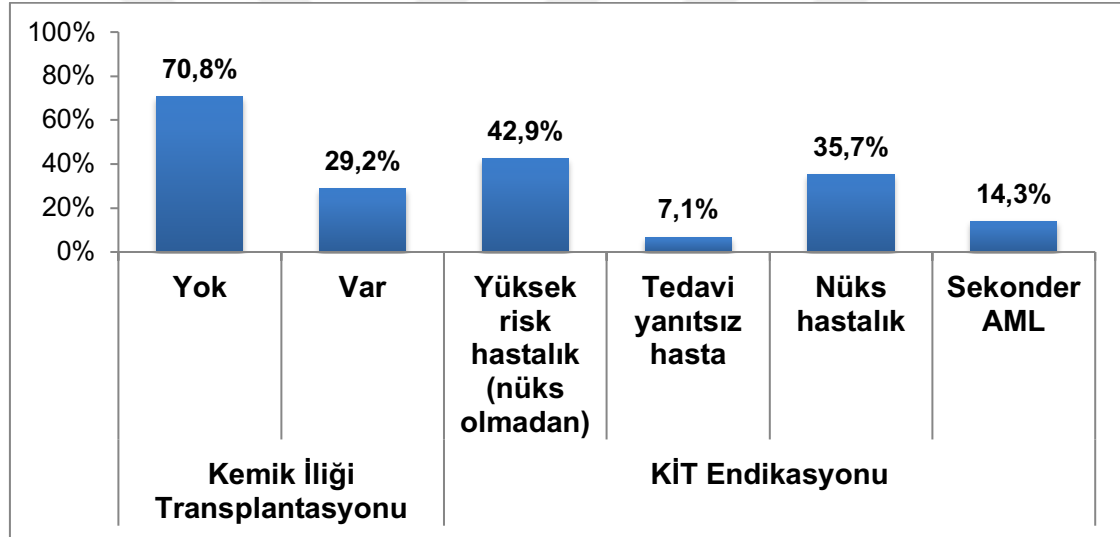
	n	%
AML-BFM 98	11	22,9
AML BFM 2004	14	29,2
AML-BFM 2012	17	35,4
FLAG-IDA	2	4,2
MRC-AML 12	4	8,3

4.4.2. Kemik İliği Transplantasyonu

Kemik iliği transplantasyonu (KİT) 14 hastaya uygulanmıştı. Bunlardan 6 tanesi yüksek riskli hastalık olması nedeniyle birinci remisyonda KİT'e gönderilen hastalardı. 2 hasta sekonder AML nedeniyle, 1 hasta tam remisyona ulaşamadığından KİT uygulanmıştı. 5 hasta ise nüks hastalık sonrası nakil uygulanmıştı.

Hasta grubundan 5 olguya, tam uyumlu kardeşten, 3 hastaya akraba dışı tam uyumlu vericiden nakil yapıldığı öğrenildi. 6 hastanın ise donör bilgisine ulaşılamadı.

Nakil sonrası 8 hasta kür olmuş, hastaliksız olarak izlenmeye devam edilmekteydi. Kaybedilen 6 hastanın 5'inde nakil sonrası nüks görülmüşken, 1 hasta KİT'den kısa süre sonra enfeksiyon nedeniyle kaybedilmişti.



Şekil 6: Kemik iliği transplantasyonu

4.4.3. Risk Sınıflandırması

Hastaların risk gruplandırması AML-BFM 2004 ve 2012 protokollerine göre uyarlanmış olup FLAG-IDA protokolü alan hastalar bu sınıflandırmaya dahil edilmedi.

Tablo 13: Risk sınıflandırması

		n	%
Risk Grubu (AML-BFM2004 Protokolü)	Standart risk grubu	18	39,1
	Yüksek risk grubu	28	60,9
Risk Grubu (AML-BFM2012 Protokolü)	Standart Risk Grubu	15	32,6
	Orta Risk Grubu	16	34,8
	Yüksek Risk Grubu	15	32,6

4.5. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

4.5.1. Birinci İndüksiyon Tedavisine Yanıt

Bir hastanın birinci indüksiyon kürü sonrası kemik iliği değerlendirilmesi sonucuna ulaşamadı.

Bir hasta 6. günde ex olduğundan dolayı kemik iliği değerlendirilmesi yapılamadı.

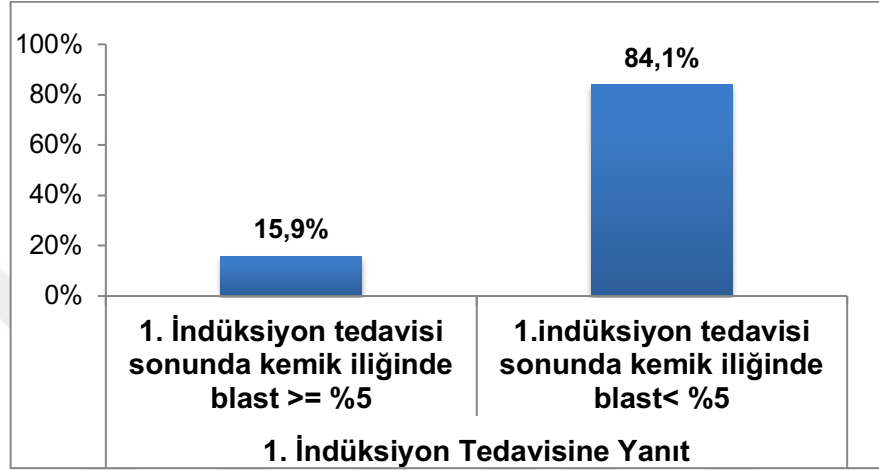
FLAG-IDA tedavisi alan iki hastanın kemik iliği yanıtları ise diğer protokollerle karşılaştırma yapılamayacağından 1. kür tedavi sonu yanıtları değerlendirmeye alınmadı.

Birinci indüksiyon kemoterapisi bitiminde kemik iliğinde blast oranı %5 ve üzerinde olan 7 hasta vardı. Bu hastalara bakıldığında iki tanesinin başvuru anında beyaz küre sayısı 100.000/mm³'ün üzerinde olduğu görüldü. Bir hasta FLT3-ITD mutasyonu taşımaktaydı. Bir hastada leukemia cutis mevcuttu. Bir hasta tedaviye sekonder AML olgusuydu. Üç hastanın sitogenetik incelemesinde hipodipolidi saptanmıştı.

Birinci indüksiyon tedavisine yanıtız 7 hastadan yaşayanlar, erken dönemde (ilk remisyonda) KİT yapıp kür olan 2 hastaydı.

Tablo 14: Birinci indüksiyon tedavisine yanıt

		n	%
1. indüksiyon sonu kemik iliği	blast \geq %5	7	15,9
	blast < %5	37	84,1



Şekil 7: Birinci indüksiyon tedavisine yanıt

4.5.2. Tam Remisyona Ulaşma Zamanı

Bir hastanın tam remisyona ulaşma zamanına net olarak ulaşılamadı.

Akut myeloid lösemi tanılı olgulardan 33 tanesi birinci indüksiyon tedavisi sonrası tam remisyona girmişti. Birinci indüksiyon sonu kemik iliği değerlendirmesinde blast oranı %5'in altında olan 37 hastanın 4'ü kemik iliği aplazisi nedeniyle birinci indüksiyon sonunda tam remisyona ulaşmış kabul edilmedi.

Bu hastalarda bir tanesi ikinci indüksiyon kemoterapisi sonrası tam remisyon kriterlerini doldururken, üç tanesi 42. günün sonunda blast oranı düşük olsa da kemik iliği aplaziden çıkamadığı için tam remisyona ulaşamamış (rezistan hastalık) kabul edildi.

Tedavi olarak FLAG-IDA protokolü alan iki hasta da transfüzyon bağımlılığı ve nötropeniden kurtulamadıkları için 42. günde tam remisyona ulaşamamış kabul edildi.

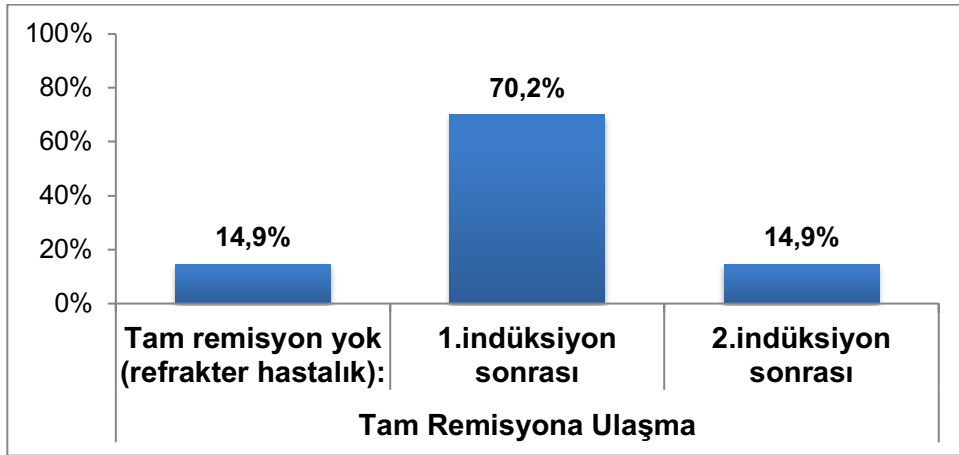
Tedavinin 6.gününde kaybedilen hasta, kemik iliği değerlendirmesi yapılamadan öldüğünden tam remisyona ulaşamamış kabul edildi. Tedavinin 26. ve 48. gününde kaybedilen iki hasta, birinci indüksiyon tedavisi sonrası kemik iliği değerlendirmeleri yapılabilmış olduğundan remisyona ulaşma açısından değerlendirmeye dahil edildi.

İkinci indüksiyon sonu (42. gün) değerlendirmesinde tam remisyona ulaşamayan 7 hastadan 5'i kemik iliğinde %5'in altında olmasına rağmen (mutlak nötrofil sayısı>1000/mm³, trombosit>100.000/mm³, eritrosit transfüzyonu ihtiyacı kalmaması) kriterlerini dolduramadığı için refrakter hastalık kabul edildi. Bir hasta ise blast oranı %5'ten büyük olduğundan tam remisyona ulaşamadı.

Olgular içinde FAB-M6 tanılı hasta ve M7 tanılı 3 hastadan 2'si aplazi nedeniyle remisyona ulaşamamıştı.

Tablo 15: Tam remisyona ulaşma zamanı

	n	%
Tam remisyona ulaşma zamanı		
Tam remisyona ulaşamayan (refrakter hastalık)	7	14,9
1.indüksiyon sonrası	33	70,2
2.indüksiyon sonrası	7	14,9



Şekil 8: Tam remisyona ulaşma zamanı

4.6. Relaps Olgular

4.6.1. Relaps Oranı, Lokalizasyonu ve Zamanlaması

Akut myeloid lösemi tanılı hastaların (%29,2) nüks gerçekleşmişti.

Ortalama nüks zamanı $15,7 \pm 21,3$ aydı. Ortanca değer 10 ay saptanmış olup, en erken nüks tedavinin 3,7. ayında, en geç nüks ise 88. ayda idi. En sık relaps 6-18. aylar arasında gerçekleşmiş olup, bu zaman dilimi idame tedavisi alan hastalar için idame tedavisine denk gelmekteydi.

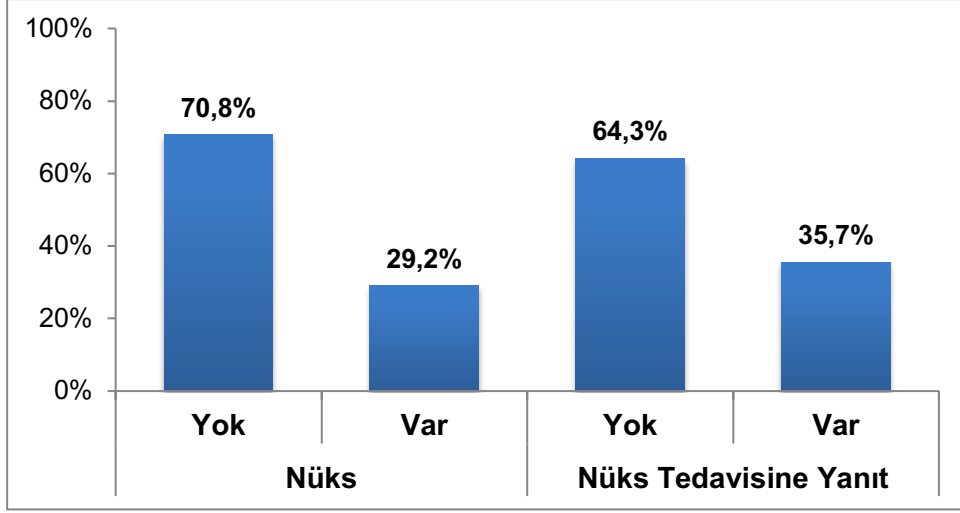
Nüks lokalizasyonuna bakıldığında ise 4 hastada BOS ile birlikte kemik iliği relapsı mevcuttu. Tanı anında BOS tutulumu olan 3 hastadan biri BOS'tan nüks etmişti. İki hasta ise önce ciltten nüks edip bir süre sonra kemik iliği blast sayısında artış gerçekleşmişti.

Tablo 16: Relaps olgular

		n	%
Nüks	Yok	34	70,8
	Var	14	29,2
Nüks Zamanı (ay)	0-6 ay	3	21,4
	6-18 ay	9	64,3
	18 ay sonrası	2	14,3

4.6.2. Relaps Tedavisi, Olguların Tedavi Yanıtı

Nüks hastaların tedavisinde 9 hastaya yalnızca kemoterapi, 5 hastaya ise kemoterapi sonrası KİT uygulanmıştı. Relaps gerçekleşen 14 hastanın 12 tanesi (%85) kaybedilmişti. Yaşayan 2 hasta (%15), nüks sonrası KİT yapılmış hastalardı.



Şekil 9: Relaps olgular

4.6.3. Relaps Olasılığına Etki Eden Faktörler

Relaps olgulara bakıldığında FAB-M3 olguların hiçbirinde relaps görülmezken, M5a alt tipindeki 3 olgunun tamamı nüks olmuştur.

Relaps hastaların 5 tanesinde tanı anında yumuşak doku yerleşimli granülositik sarkom mevcutken, 2 olguda leukemia cutis mevcuttu. Diğer bir açıdan, kloroma saptanan 12 olgudan 7'si nüks etmişti.

Relaps olguların 5'inin tanı anında lökosit sayısı $50.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerindeydi. $100.000/\text{mm}^3$ 'ten yüksek lökosit sayılı 3 olgunun 3'ü de nüks etmişti.

Relaps olasılığı ile ilişkili olabilecek durumlara univaryant analiz olarak bakıldığında; tanı anında beyaz küre sayısının $100.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olması, tanı anında trombosit sayısının $20.000/\text{mm}^3$ 'ün altında olması ve MRC-AML kemoterapi protokolü ile tedavi almak nüks olasılığını belirgin şekilde artırmaktaydı. Öte yandan olumlu sitogenetik değişiklikler, FAB-M3 morfolojisi, standart risk grubu içinde yer almak nüks olasılığı ile ters ilişki göstermekteydi.

Birinci indüksiyon tedavisine kemik iliği yanıtı ve kloroma varlığının nüks olasılığına istatistiksel anlamlı etkisi saptanmadı.

Cox regresyon analizi ile incelendiğinde ise nükse etki eden faktörler arasında ise tanı

anındaki beyaz küre sayısı hem 50.000/mm³ hem de 100.000/mm³ sınırlaması anlamlı çıkmasına rağmen, trombosit sayısı anlamlı bir faktör olarak saptanmadı. AML-BFM 2004 sınıflamasına göre yüksek risk etkili bir faktör iken, AML-BFM 2012 sınıflamasına göre orta risk grubunun da eklenmesi ile risk sınıflaması nüks tahmininde anlamlı bulunmadı. Sitogenetik sınıflama da Cox regresyon analizi ile bakıldığında nüks öngörülmesinde anlamlı düzeyde etkin bulunmadı. MRC-AML tedavi protokolü relaps ile ilişkili saptandı.

Tablo 17: Nüksü belirleyen faktörler (demografik veriler)

		Nüks Yok		Nüks Var		p
		n	%	n	%	
Ort. Tanı Yaşı (yıl)		9,0		5,9		0,077
Tanı yaşı	10 yaş altı	18	52,9	11	78,6	0,099
	10 yaş ve üstü	16	47,1	3	21,4	
Cinsiyet	Kız	14	41,2	6	42,9	0,915
	Erkek	20	58,8	8	57,1	
Ort. Yakınma süresi (hafta)		2,9		3,4		0,229
Yakınma Süresi	2 haftadan kısa	21	67,7	7	53,8	0,496
	2 hafta ve üstü	10	32,3	6	46,2	

Tablo 18: Nüksü belirleyen faktörler (laboratuvar verileri)

		Nüks Yok		Nüks Var		
		n	%	n	%	p
BK ortalama (hücre/mm³)		17.400		44.750		0,217
BK (hücre/mm³)	<50.000	28	93,3	10	71,4	0,071
	50.000 ve üstü	2	6,7	4	28,6	
	<100.000	30	100,0	11	78,6	<u>0,027</u>
	100.000 ve üstü	0	0,0	3	21,4	
Hemoglobin ortalama (g/dL)		8,1		8,3		0,554
Hemoglobin (g/dL)	<7	8	26,7	2	14,3	0,462
	7 ve üstü	22	73,3	12	85,7	
Trombosit ortalama (hücre/mm³)		67000		79521		0,226
Trombosit (hücre/mm³)	<20000	10	33,3	0	0,0	<u>0,018</u>
	20000 ve üstü	20	66,7	14	100,0	

Tablo 19: Nüksü belirleyen faktörler (klinik özellikler)

		Nüks Yok		Nüks Var		
		n	%	n	%	p
Kloroma	Var	7	20,6	5	35,7	0,294
	Yok	27	79,4	9	64,3	
BOS Tutulumu	Var	2	5,9	1	7,1	1,000
	Yok	32	94,1	13	92,9	
Karaciğer-Dalak Büyüklüğü	Var	13	38,2	6	42,9	1,000
	Yok	21	61,8	8	57,1	
İlk KİA Blast Oranı (%)	<30	5	16,7	2	16,7	1,000
	30 ve üstü	25	83,3	10	83,3	
MDS'den Dönüşüm	Var	5	14,7	3	21,4	0,676
	Yok	29	85,3	11	78,6	
Sitogenetik	Olumlu	14	53,8	0	0,0	<u>0,003</u>
	Olumsuz	4	15,4	3	27,3	
	Orta riskli	8	30,8	8	72,7	
FAB Sınıflaması	M3	10	33,3	0	0,0	<u>0,018</u>
	Diğer	20	66,7	14	100	
Risk Grubu	Standart risk grubu	17	53,1	1	7,1	<u>0,003</u>
AML-BFM2004 Protokolü	Yüksek risk grubu	15	46,9	13	92,9	
Risk Grubu	Standart Risk Grubu	15	46,9	0	0,0	<u>0,003</u>
	Orta Risk Grubu	8	25,0	8	57,1	
	AML-BFM2012 Protokolü	Yüksek Risk Grubu	9	28,1	6	

Tablo 20: Nüksü belirleyen faktörler (tedavi verileri)

		Nüks Yok		Nüks Var		
		n	%	n	%	p
Kemoterapi Protokolü	AML-BFM 98	7	20,6	4	28,6	<u>0,002</u>
	AML-BFM 2004	9	26,5	5	35,7	
	AML-BFM 2012	16	47,1	1	7,1	
	FLAG-IDA	2	5,9	0	0,0	
	MRC-AML	0	0,0	4	28,6	
Birinci İndüksiyon Tedavisine Yanıt (kemik iliği blast oranı)	blast \geq %5	4	12,9	3	23,1	0,404
	blast < %5	27	87,1	10	76,9	
Tam Remisyona Ulaşma	1.ind sonrası	24	88,9	9	69,2	0,187
	2.ind sonrası	3	11,1	4	30,8	
Son Durum	Ex	8	23,5	12	85,7	<u><0,001</u>
	Yaşıyor	26	76,5	2	14,3	
Kemik İliği Transplantasyonu	Yok	26	76,5	8	57,1	0,294
	Var	8	23,5	6	42,9	

Tablo 21: Nüksü belirleyen faktörler Cox regresyon analizi

	p	OR	%95 CI	
			Alt	Üst
Tanı yaşı (<10 yaş)	0,126	2,712	0,756	9,730
Cinsiyet (Kız)	0,574	1,358	0,467	3,949
Yakınma Süresi (2 haftadan kısa)	0,729	0,824	0,276	2,461
BK (50.000/mm³ ve üstü)	<u>0,044</u>	3,374	1,036	10,984
BK (100.000/mm³ ve üstü)	<u>0,005</u>	8,102	1,884	34,832
Hemogloblin (<7 g/dL)	0,589	0,661	0,148	2,959
Trombosit (<20.000/mm³)	0,230	0,034	0,000	8,544
Kloroma	0,268	1,858	0,620	5,564
BOS tutulumu	0,844	1,227	0,159	9,471
Karaciğer-dalak büyüklüğü	0,455	1,498	0,519	4,326
İlk KİA Blast Oranı (<%30)	0,825	1,187	0,259	5,428
MDS'den dönüşüm	0,747	1,235	0,343	4,448
Sitogenetik Ref:Olumlu	0,732			
Olumsuz	0,933	152276,5	0,000	
Orta Riskli	0,930	259870,7	0,000	
Sitogenetik (Olumsuz+Orta Risk)	0,094	64,538	0,489	8519,0
FAB Sınıflaması (M3 dışı)	0,141	36,624	0,302	4448,8
Risk Grubu (Yüksek)	<u>0,012</u>	13,590	1,774	104,1
Risk Grubu (Standart)	0,843			
Orta Risk Grubu	0,922	193790,6	0,000	
Yüksek Risk Grubu	0,924	141845,0	0,000	
Kemoterapi protokolü Ref:AML-BFM 98	<u>0,007</u>			
AML BFM 2004	0,814	1,172	0,312	4,404
AML-BFM 2012	0,322	0,327	0,036	2,991
FLAG-IDA	0,986	0,000	0,000	.
MRC-AML	<u>0,003</u>	8,996	2,082	38,871
1.indüksiyon tedavisine yanıt (tedavisi sonunda kemik iliğinde blast < %5)	0,253	0,468	0,127	1,719
Tam remisyona ulaşma (2.indüksiyon sonrası)	0,161	2,332	0,714	7,612

4.7. Sağkalım Analizleri

4.7.1.Sağkalım

Hastaların ortalama takip süresi 66,4±73,3 aydı. Ortanca takip süresi 33,85 ay iken, süre 6 gün ile 235 ay arasında değişmekteydi.

Son takip durumlarına bakıldığında hastaların 20'si (%41) kaybedilmiş iken 27 hasta hastalıksız bir biçimde izlenmekte, 1 hasta ise tedavisinin 4. ayında tam remisyonda izlenmekteydi.

En erken ölüm 6. gün, en geç ölüm 123. ayda gerçekleşmişti. Zamanlama olarak en sık ölüm ilk iki yılda gerçekleşmişti (%20)

Kaybedilen 20 hastanın 6'sı (%30) KİT yapıldıktan sonra kaybedilmişti. Bu 6 hastanın 2'si KİT sonrası relaps nedeniyle kaybedilmişti. Diğer 4 hastanın net ölüm sebebine ulaşamadı.

Kemik iliği nakli olmayan hastalarda en sık ölüm iki nedeni enfeksiyonlar ve relaps hastalığı.

Kemik iliği nakli olmaksızın kaybedilen 14 hastanın 8'i tam remisyona ulaştıktan sonra nüks olup, nüks tedavisine yanıtız hastalık kliniğinde kaybedilmişti. Relaps ve tedavi yanıtız olguların tamamının kaybedilme öykülerinde eşlik eden sepsis kliniği mevcuttu.

Çalışma grubunda 6.günde (sepsis) ve 26.gün (kanama) nedeniyle kaybedilen iki hasta, erken ölüm kabul edildi. Bir hasta 45. günde splenektomi sonrası kanama sonucu kaybedilmişti (sınırdaki erken ölüm).

İndüksiyon tedavisine yanıtız 3 hasta ise nütropenik sepsis kliniğinde kaybedilmişti. Bu hastalarda ikisi kemoterapi toksisitesine bağlı ağır kemik iliği aplazisinden çıkamayıp remisyona girememişlerdi.

Erken dönem ölümler ve aplazide ölümler tedavi ilişkili mortalite kabul edildi. Tüm hasta grubu içinde tedavi ilişkili ölümlerin oranı %10 idi (5/48 hasta).

Tablo 22: Ölüm Nedenleri

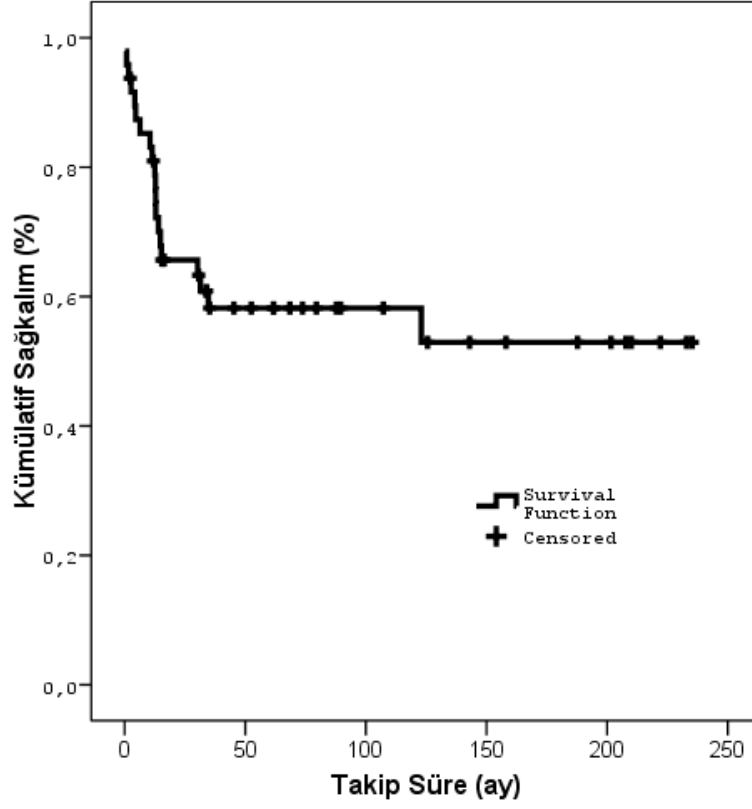
		n	(%)	
Kemik iliği nakli olmamış hastalar	Relaps hastalık	8	16	
	Tedaviye yanıtız hastalık	Aplazide ölüm	2	4
		Refrakter hastalık	1	2
	Erken ölüm	2	4	
	Tedavi ilişkili ölüm	5	10	
	Enfeksiyon ilişkili ölüm	11	23	
	Kanamadan ölüm	2	4	
Kemik iliği nakli olmuş hastalar	Relaps hastalık	3	6	
	Ölüm nedenine ulaşamadı	3	6	

4.7.2. Genel Sağkalım (Kümülatif Sağkalım)

Kliniğimizden akut myeloid lösemi tanısı ile takipli hastaların 5 yıllık genel sağkalım oranı %58,2 idi. 3 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları birbirine eşit olup, bu oran 15. yılın sonunda %52,9 olarak hesaplandı.

Tablo 23: Genel sağkalım oranları

	Kümülatif Sağkalım
1 yıllık	%81,0
3 yıllık	%58,2
5 yıllık	%58,2
15 yıllık	%52,9



Şekil 10: Genel sağkalım eğrisi

Genel sağkalım üzerinde etkili olabilecek parametrelere Cox regresyon analizi ile incelendi. Cinsiyet, tanı anında beyaz küre sayısı, sitogenetik özellikler, risk gruplandırması, tedavi protokolleri, 1. indüksiyon tedavisine yanıt, tam resmiyona ulaşma zamanı, relaps, uygulanan nüks tedavisi ve nüks tedavisine yanıt, genel sağkalım oranları üzerine etkili bulundu.

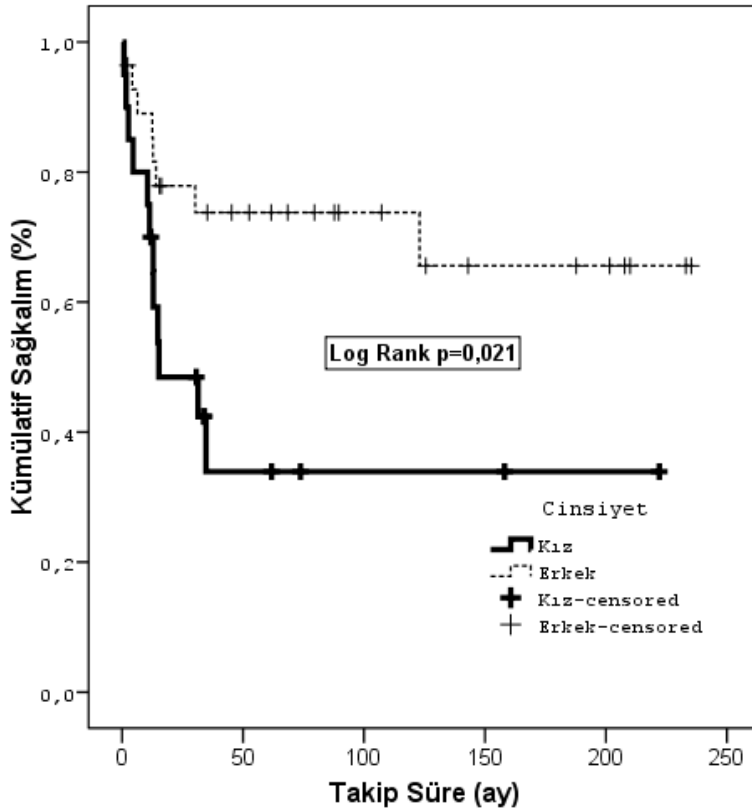
Tablo 24: Genel sağkalımı belirleyici faktörler Cox regresyon analizi

	p	HR	%95 CI	
			Alt	Üst
Tamı yaşı (<10 yaş)	0,417	1,486	0,571	3,869
Cinsiyet (Kız)	<u>0,027</u>	2,780	1,125	6,869
Yakınma süresi (2 haftadan kısa)	0,645	1,246	0,489	3,174
BK (50.000/mm³ ve üstü)	0,162	2,213	0,728	6,732
BK (100.000/mm³ ve üstü)	<u>0,019</u>	4,951	1,303	18,803
Hemoglobün (<7 g/dL)	0,616	1,297	0,470	3,580
Trombosit (<20.000/mm³)	0,868	0,911	0,304	2,732
Kloroma	0,988	0,992	0,360	2,732
BOS tutulumu	0,401	0,044	0,000	64,077
Karaciğer-dalak büyüklüğü	0,133	1,959	0,814	4,717
İlk KİA Blast Oranı (<%30)	0,437	1,561	0,508	4,802
MDS den dönüşüm	0,849	1,113	0,371	3,338
Sitogenetik (Olumsuz+Orta Risk)	<u>0,014</u>	6,463	1,464	28,534
Sitogenetik (Orta Risk)	<u>0,003</u>	5,048	1,751	14,549
Sitogenetik Ref:Olumlu	<u>0,012</u>			
Olumsuz	0,201	3,242	0,535	19,638
Orta Riskli	<u>0,005</u>	8,660	1,911	39,248
FAB sınıflaması (M3 dışı)	0,063	6,756	0,900	50,731
Risk sınıflaması 2004 (Yüksek risk grubu)	<u>0,008</u>	15,391	2,050	115,564
Risk sınıflaması 2012 (Standart risk grubu)	<u>0,049</u>			
Orta risk grubu	<u>0,032</u>	9,704	1,210	77,811
Yüksek risk grubu	<u>0,014</u>	13,162	1,678	103,258
Kemoterapi protokolü Ref:AML-BFM 98	<u>0,032</u>			
AML-BFM 2004	0,194	3,099	0,562	17,101
AML-BFM 2012	<u>0,035</u>	6,158	1,141	33,221
FLAG-IDA	0,127	6,944	0,576	83,704
MRC-AML	<u>0,003</u>	16,316	2,605	102,183
1.indüksiyon tedavisine yanıt (tedavisi sonunda kemik iliğinde blast < %5)	<u>0,034</u>	0,319	0,111	0,918
Tam remisyona ulaşma Ref:remisyon yok	<u>0,001</u>			
1.ind sonrası	<u><0,001</u>	0,139	0,047	0,409
2.ind sonrası	0,208	0,460	0,138	1,541
Nüks	<u>0,001</u>	4,391	1,782	10,821
KİT	0,380	0,650	0,249	1,701
Nüks tedavisine yanıt	<u>0,012</u>	0,128	0,026	0,633
Nüks tedavisi (KT+sonrası KİT)	<u>0,012</u>	0,128	0,026	0,633
KİT endikasyonu Ref:yüksek risk hastalık (nüksüz)	0,340			
Tedavi yanıtız hasta	0,076	14,968	0,750	298,821
Nüks hastalık	0,304	3,277	0,340	31,557
Sekonder AML	0,212	6,068	0,358	102,720

Kız cinsiyette erkek hasta grubuna göre genel sağkalım anlamlı olarak düşük bulundu.

Tablo 25: Cinsiyete göre genel sağkalım oranları

	Kümülatif Sağkalım	
	Kadın	Erkek
1 yıllık	%70,0	%89,0
3 yıllık	%33,9	%73,8
5 yıllık	%33,9	%73,8
15 yıllık	%33,9	%65,6

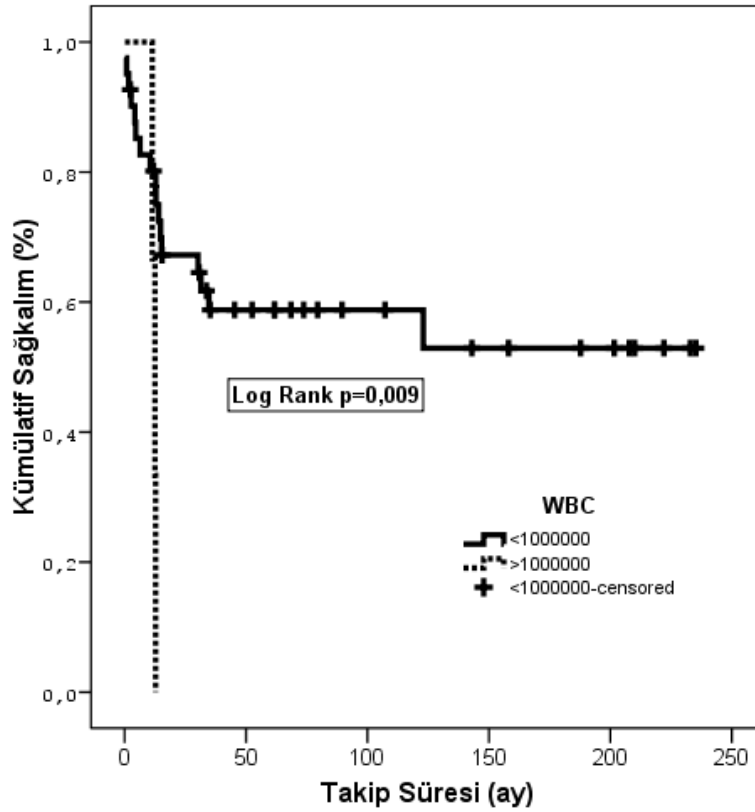


Şekil 11: Cinsiyete göre genel sağkalım eğrisi

Tanı anında beyaz küre sayısının 100.000/mm³'ten yüksek olmasının genel sağkalımı anlamlı olarak düşürdüğü saptandı.

Tablo 26: Tanı anındaki beyaz küre sayısına göre genel sağkalım oranları

	Kümülatif Sağkalım	
	BK<100.000 mm ³	BK>100.000 mm ³
1 yıllık	%80,2	%66,7
3 yıllık	%58,8	%0,0
5 yıllık	%58,8	-
15 yıllık	%52,9	-



Şekil 12: Tanı anındaki beyaz küre sayısına göre genel sağkalım eğrisi

Orta riskli olarak gruplandırılan sitogenetik ve moleküler genetik değişikliklere sahip hastaların genel sağkalımı, olumlu genetik özellikler grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük saptandı.

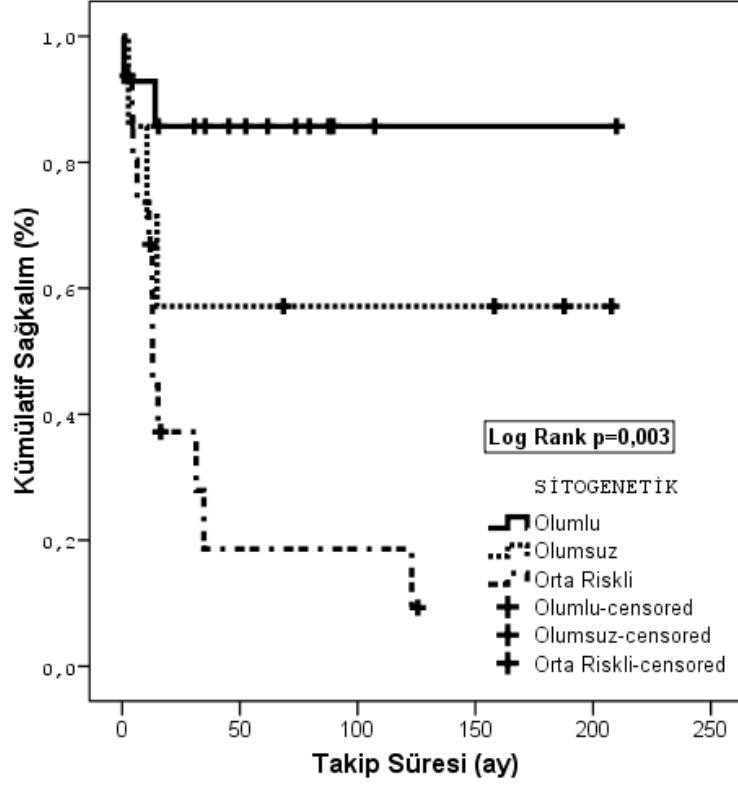
Tablo 27: Sitogenetik değişikliklere göre genel sağkalım oranları

	Kümülatif Sağkalım		
	Olumlu sitogenetik	Olumsuz sitogenetik	Orta riskli sitogenetik
1 yıllık	%92,9	%67,0	%67,0
3 yıllık	%85,7	%57,1	%18,6
5 yıllık	%85,7	%57,1	%18,6
15 yıllık	%85,7	%57,1	-

Log Rank p=0,003

Tablo 28: Sitogenetik değişikliklere göre genel sağkalım alt grup analizleri

	Olumlu sitogenetik	Olumsuz sitogenetik
	Log Rank p	Log Rank p
Olumsuz sitogenetik	0,168	
Orta riskli sitogenetik	<u>0,001</u>	0,114



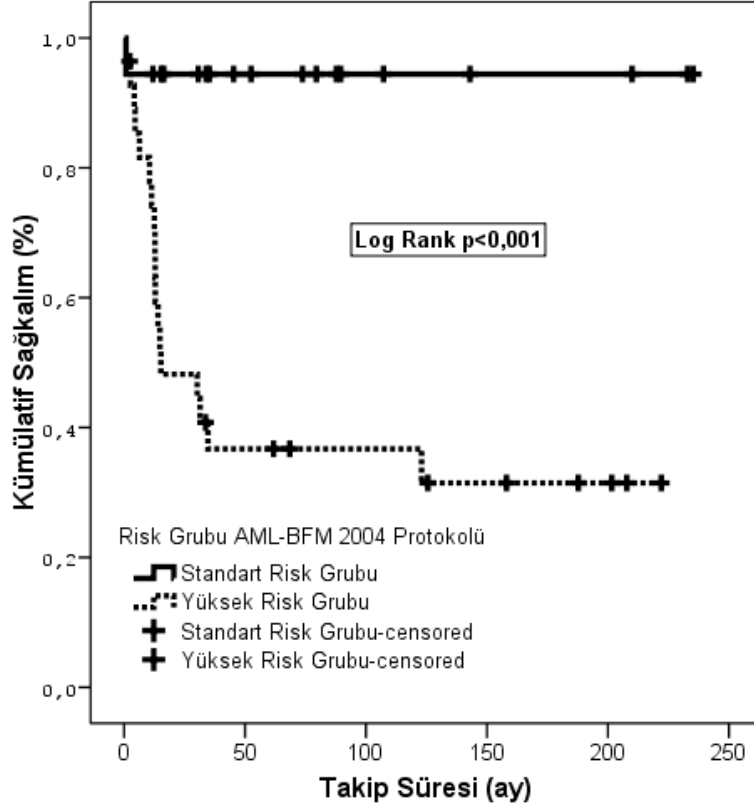
Şekil 13: Sitogenetik değişikliklere göre genel sağkalım eğrisi

Tüm hastalara AML-BFM 2004 protokolüne göre risk gruplandırması yapıldığında, standart risk grubu ve yüksek risk grubu hastaların genel sağkalım eğrileri birbirinden anlamlı olarak farklılık göstermekteydi.

Tablo 29: AML-BFM 2004 protokolü risk gruplarına göre genel sağkalım oranları

	Kümülatif Sağkalım	
	AML-BFM 2004 standart risk grubu	AML-BFM 2004 yüksek risk grubu
1 yıllık	%94,4	%74,2
3 yıllık	%94,4	%36,7
5 yıllık	%94,4	%36,7
15 yıllık	%94,4	%31,5

Log Rank p=0,003



Şekil 14: AML-BFM 2004 protokolü risk gruplarına göre genel sağkalım eğrisi

Tüm hastalara AML-BFM 2012 protokolüne göre risk gruplandırması yapıldığında orta ve yüksek risk grubu hastaların genel sağkalım oranları, standart risk grubu hastalara göre anlamlı olarak düşük bulundu.

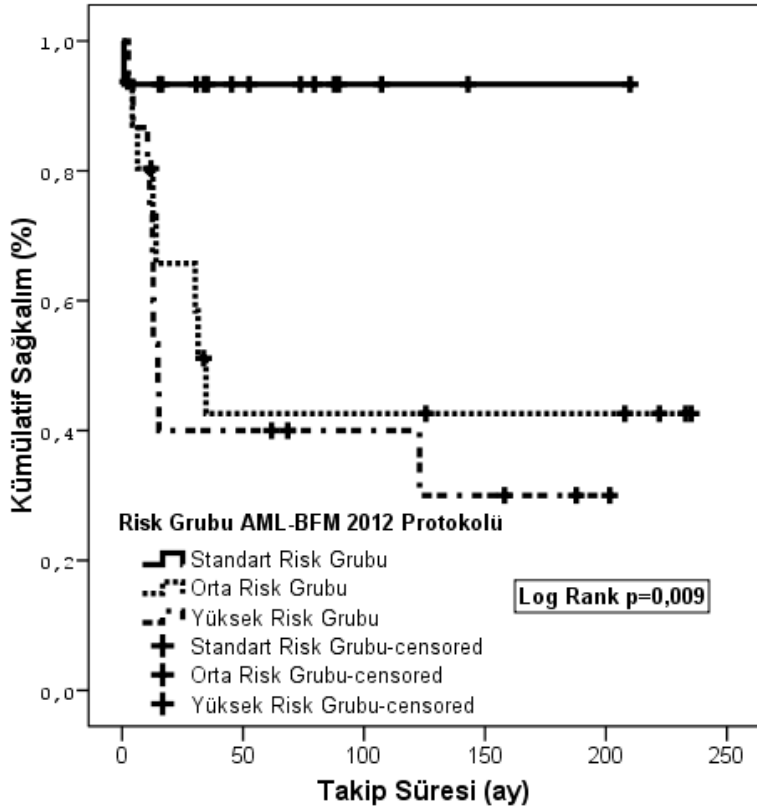
Tablo 30: AML-BFM 2012 protokolü risk gruplarına göre genel sağkalım oranları

	Kümülatif Sağkalım		
	AML-BFM 2012 Standart risk grubu	AML-BFM 2012 Orta risk grubu	AML-BFM 2012 Yüksek risk grubu
1 yıllık	%93,3	%80,4	%73,3
3 yıllık	%93,3	%42,6	%40,0
5 yıllık	%93,3	%42,6	%40,0
15 yıllık	%93,3	%42,6	%30,0

Log Rank p=0,009

Tablo 31: AML-BFM 2012 protokolü risk gruplarına göre genel sağkalım alt grup analizleri

	AML-BFM 2012 Standart risk grubu	AML-BFM 2012 Orta risk grubu
	Log Rank p	Log Rank p
AML-BFM 2012 Orta risk grubu	<u>0,008</u>	
AML-BFM 2012 Yüksek risk grubu	<u>0,002</u>	0,512



Şekil 15: AML-BFM 2012 protokolü risk gruplarına göre genel sağkalım eğrisi

Farklı kemoterapi protokolleri ile tedavi edilen hasta gruplarının genel yaşam süreleri karşılaştırıldığında AML-BFM 2012 ile tedavi olan grup, AML-BFM 98 grubuna kıyasla;

MRC-AML 12 protokolleri ile tedavi edilen grup ise hem AML-BFM 98, hem de AML-BFM 2004 gruplarına kıyasla anlamlı olarak daha düşük sağkalıma sahipti.

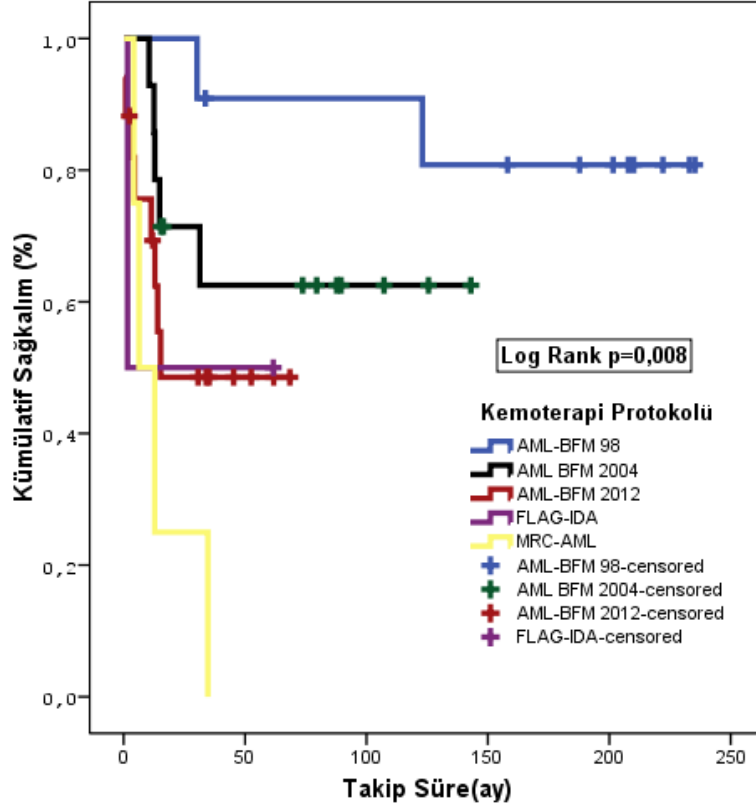
Tablo 32: Kemoterapi protokolüne göre genel sağkalım oranları

	Kümülatif Sağkalım				
	AML-BFM 98	AML-BFM 2004	AML-BFM 2012	FLAG-IDA	MRC-AML12
1 yıllık	%100	%92,9	%69,3	%50,0	%50,0
3 yıllık	%90,9	%62,5	%48,5	%50,0	%0,0
5 yıllık	%90,9	%62,5	%48,5	%50,0	-
15 yıllık	%80,8	-	-		

Log Rank p=0,008

Tablo 33: Kemoterapi protokolüne göre genel sağkalım alt grup analizleri

	AML-BFM 98	AML-BFM 2004	AML-BFM 2012	FLAG-IDA
	Log Rank p	Log Rank p	Log Rank p	Log Rank p
AML BFM 2004	0,152			
AML-BFM 2012	<u>0,020</u>	0,293		
FLAG-IDA	0,093	0,503	0,865	
MRC-AML	<u><0,001</u>	<u>0,006</u>	0,122	0,546



Şekil 16: Kemoterapi protokolüne göre genel sağkalım eğrisi

Tam remisyona ulaşma zamanının genel sağkalım ile ilişkisine bakıldığında; birinci indüksiyonun sonunda tam remisyona ulaşan hasta grubunda genel sağkalım, remisyona ulaşamayan (rezistan hastalık) grubuna ve ikinci indüksiyon sonrası tam remisyona ulaşan hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksekti.

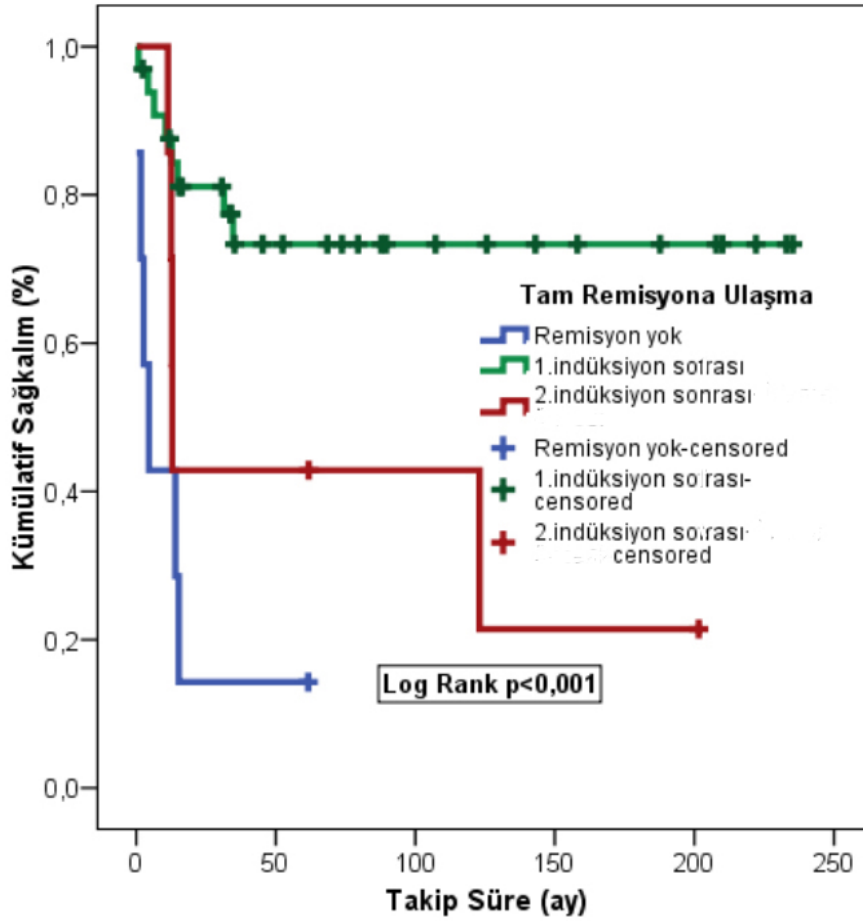
Tablo 34: Tam remisyona ulaşma zamanına göre genel sağkalım oranları

	Kümülatif Sağkalım		
	Remisyon yok	Birinci indüksiyon sonunda tam remisyon	İkinci indüksiyon sonunda tam remisyon
1 yıllık	%42,9	%87,6	%85,7
3 yıllık	%14,3	%73,3	%42,9
5 yıllık	%14,3	%73,3	%42,9
15 yıllık		%73,3	%21,4

Log Rank $p < 0,001$

Tablo 35: Tam remisyona ulaşma zamanına göre genel sağkalım alt grup analizleri

	Remisyon yok	Birinci indüksiyon sonunda tam remisyon
	Log Rank p	Log Rank p
Birinci indüksiyon sonunda tam remisyon	<u><0,001</u>	
İkinci indüksiyon sonunda tam remisyon	0,212	<u>0,030</u>



Şekil 17: Tam remisyona ulaşma zamanına göre genel sağkalım eğrisi

Ayrıntılı bahsedilen parametreler dışında, birinci indüksiyon tedavisinin sonunda kemik iliğinde blast oranı %5'in üzerinde olan grupta genel sağkalım, %5'in altında olan hastalara oranla daha düşüktü.

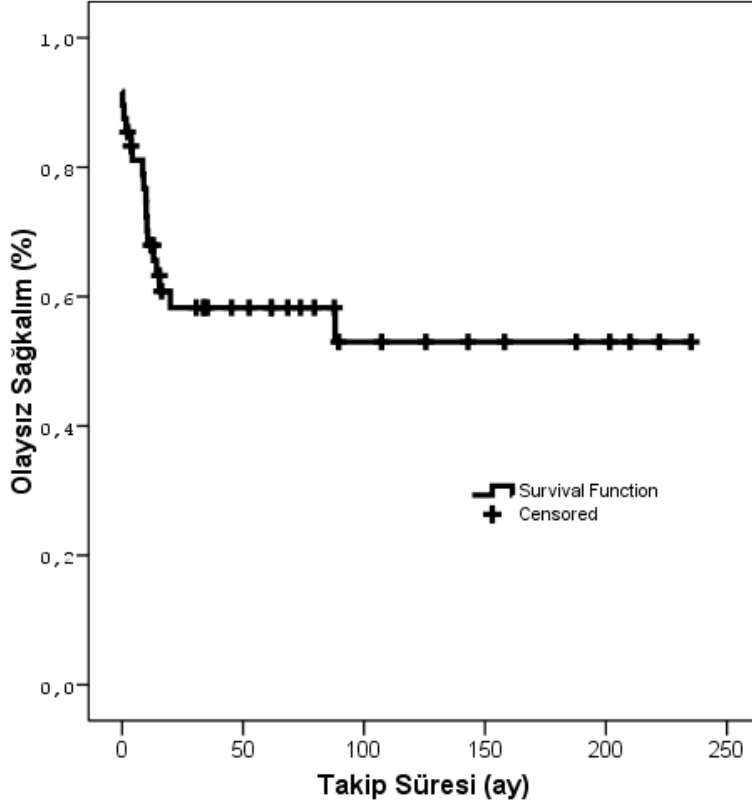
Bunların yanı sıra nüks hastalık ve nüks tedavisine yanıtızlık gruplarında sağkalım; nüks olmayan ve nüks tedavisine remisyona yanıtı veren gruba göre anlamlı derecede düşüktü. Uygulanan nüks tedavisi de aynı şekilde genel sağkalım üzerinde etkili bir değişken olarak bulundu. Nüks tedavisi olarak kemoterapi ve KİT uygulanan hastaların genel sağkalımı, yalnızca kemoterapi alan hastalara kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı.

4.7.3. Olayız Sağkalım

Kliniğimizden akut myeloid lösemi tanısı ile takipli hastaların 1 yıllık olayız sağkalımı %67,9 idi. 3 ve 5 yıllık olayız sağkalım oranları birbirine eşit olup %58,2 saptandı. 15 yılın sonunda olayız sağkalım %53'di.

Tablo 36: Olayız sağkalım oranları

	Olayız Sağkalım
1 yıllık	%67,9
3 yıllık	%58,2
5 yıllık	%58,2
15 yıllık	%53,0



Şekil 18: Olaysız sağkalım eğrisi

Olaysız sağkalım üzerine etkili olabilecek durumlar Cox regresyon analizi yöntemi ile incelendi. 2-10 yaş arası grupta olaysız sağkalım 0-2 yaş arası ve 10 yaştan büyük yaş grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptandı. Sitogenetik ve moleküler genetik değişikliklerden orta riskli kabul edilen grupta olaysız sağkalım, yüksek ve düşük riskli genetik değişikliklere göre belirgin olarak daha düşüktü. Hastalığın AML-BFM 2004 ve 2012 protokollerine göre risk sınıflamasında orta ve yüksek risk grubunda olan hastaların olaysız sağkalımı standart risk grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olarak hesaplandı. Tanı anında beyaz küre sayısının $100.000/\text{mm}^3$ 'ün üstünde olması ise olaysız sağkalımı anlamlılık sınırında etkilemekteydi ($p=0,05$).

Genel sağkalım üzerinde etkili bulunan cinsiyet, kemoterapi protokolü ve 1. indüksiyon tedavisine yanıt değişkenlerinin olaysız sağkalım üzerinde anlamlı etkisi gösterilemedi.

Tablo 37: Olaysız sağkalımı belirleyici faktörler Cox regresyon analizi

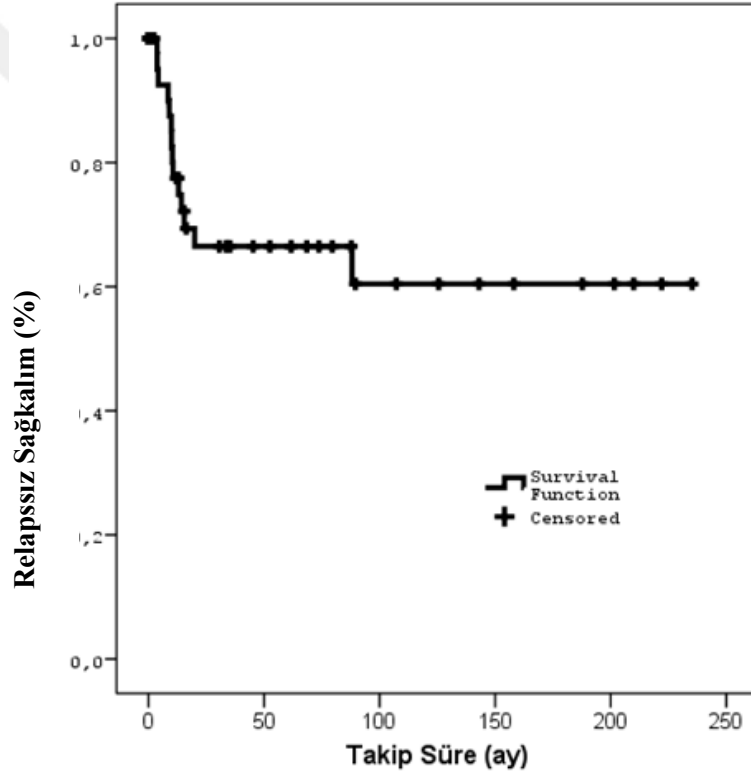
	p	HR	%95 CI	
			Alt	Üst
Tanı yaşı (<10)	0,138	2,154	0,782	5,931
Tanı yaşı (0-2 yaş)	0,054			
2-10 yaş	0,024	4,001	1,200	13,343
10 yaş üstü	0,546	1,401	0,469	4,188
Cinsiyet (Kız)	0,105	2,085	0,858	5,067
Yakınma Süresi (2 haftadan kısa)	0,820	0,899	0,360	2,244
BK (50000 ve üstü)	0,271	1,862	0,615	5,634
BK (100000 ve üstü)	0,050	3,614	1,000	13,066
Hemogloblin (<7)	0,636	1,277	0,464	3,519
Trombosit (<20000)	0,870	0,913	0,304	2,738
Kloroma	0,518	1,372	0,526	3,579
BOS tutulumu	0,844	0,817	0,109	6,128
Karaciğer-dalak büyüklüğü	0,367	1,502	0,621	3,633
İlk KİA Blast HRanı (<30)	0,397	1,617	0,531	4,922
MDS den dönüşüm	0,774	1,175	0,392	3,525
Sitogenetik ref:Olumlu	0,053			
Olumsuz	0,073	4,748	0,865	26,079
Orta Riskli	0,015	6,648	1,436	30,780
Sitogenetik Olumsuz+Orta Risk	0,019	5,944	1,337	26,422
FAB Sınıflaması (M3 dışı)	0,053	7,349	0,978	55,245
Risk Grubu (Yüksek)	0,006	7,983	1,836	34,706
Risk Grubu (Standart)	0,048			
Orta Risk Grubu	0,017	12,533	1,581	99,361
Yüksek Risk Grubu	0,016	12,744	1,607	101,041
Kemoterapi protokolü Ref:AML-BFM 98	0,332			
AML BFM 2004	0,844	1,142	0,304	4,292
AML-BFM 2012	0,281	2,014	0,564	7,189
FLAG-IDA	0,453	2,338	0,255	21,476
MRC-AML	0,060	4,466	0,942	21,180
1.indüksiyon tedavisine yanıt (tedavisi sonunda kemik iliğinde blast < %5)	0,214	0,489	0,158	1,511
Tam remisyona ulaşma (2.indüksiyon sonrası)	0,157	2,350	0,720	7,670

4.7.4. Relapssız Sağkalım Analizleri

Kliniğimizden akut myeloid lösemi tanısı ile takipli hastaların 1 yıllık relapssız sağkalımı %77,5 idi. 3 ve 5 yıllık olaysız sağkalım oranları birbirine eşit olup %66,5'ti. 15 yılın sonunda hesaplanan relapssız sağkalım %60,4'tü.

Tablo 38: Relapssız sağkalım oranları

	Hastaliksız Sağkalım
1 yıllık	%77,5
3 yıllık	%66,5
5 yıllık	%66,5
15 yıllık	%60,4



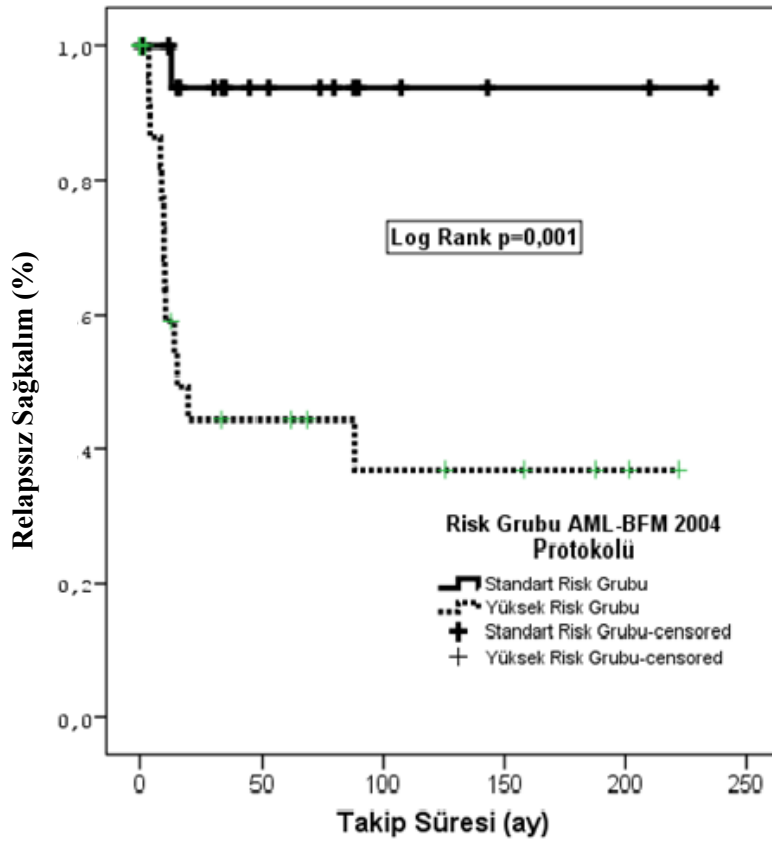
Şekil 19: Relapssız sağkalım eğrisi

AML-BFM 2004 protokolüne risk sınıflandırması yapılabilen 46 hastanın , standart risk grubunda yer alan 18 hastanın 1 tanesinde nüks gelişmişken, yüksek risk grubundaki 28 hastanın 13'ü nüks olmuştu.

Relapssız sağkalım analizlerine bakıldığında AML-BFM 2004 protokolüne göre standart risk grubunda yer alan hastaların 5 yıllık nüksüz sağkalımı %93,8 iken, yüksek risk grubunda bu oran %44,3'tü. İki grup arasında relapssız sağkalım bakımından anlamlı fark mevcuttu.

Tablo 39: AML-BFM 2004 protokolü risk gruplarına göre relapssız sağkalım oranları

	Relapssız Sağkalım	
	AML-BFM 2004 standart risk grubu	AML-BFM 2004 yüksek risk grubu
1 yıllık	%100	%59,1
3 yıllık	%93,8	%44,3
5 yıllık	%93,8	%44,3
15 yıllık	%93,8	%36,9



Şekil 20: AML-BFM 2004 protokolü risk gruplarına göre relapssız sağkalım eğrisi

4.8. Komplikasyonlar, Enfeksiyonlar ve Destek Tedaviler

4.8.1. Tedavi Sürecinde Gelişen Komplikasyonlar

Tedavi başlangıcından itibaren, hastalığa ya da uygulanan tedavilere bağlı olarak gelişen komplikasyonlar değerlendirildi. Bütün hastalar en az bir kez febril nötropeni (FNP) geçirmişlerdi.

Kemoterapi sürecindeki rutin ekokardiyografik değerlendirme sırasında rastlantısal olarak bir hastada aort stenozu, bir hastada da ise ventriküler septal defekt saptanmıştı. Bir hasta hastalık ile ilgili batın görüntülemesi yapılırken tesadüfi olarak ganglionöroblastom tanısı alıp opere edilmişti.

Tablo 40: Tedavi sürecinde hastalığa ya da tedaviye bağlı gelişen komplikasyonlar

Komplikasyon	n	Açıklama
Febril nötropeni	48	
2 haftadan uzun aplazi dönemi	12	5 hasta tedaviye yanıtız hastalık
Tümör lizis sendromu	3	1 hastanın beyaz küresi >100.000/mm ³
Akut böbrek hasarı	4	
Fokal segmentel glomerüloskleroz (FSGS)	1	
Hipertansiyon	4	
Posterior Reversible Ensefalopati Sendromu (PRES)	2	
Uygunsuz ADH Sendromu	1	
Tip 2 Diyabet	1	
Dissemine intravasküler koagülasyon	5	4 hasta AML-M3
Kanama	4	2 hasta kanama nedeniyle ex
Hemofagositoz	1	
ATRA'ya bağlı yan etki (ATRA sendromu)	2	
Kardiyotoksisite	4	3 olgu kemoterapiye bağlı, 1 olgu fazla sıvı nedeniyle
Özefajit, gastrit	6	
Mide perforasyonu	1	
Safra taşı, kolesistit	2	
Tiflit, akut appensisit	6	
İleus	2	
Dalak infarktı	1	
Tromboz	6	
Serebellit	1	Yüksek doz ARA-C sonrası
Psödötümör serebri	1	
Konvülsiyon	2	
Beyin kanaması	1	

4.8.2. Tedavi Sürecinde Kanıtlanmış Enfeksiyonlar

Hastaların tedavi sürecinde en sık yaşadığı enfeksiyon mantar enfeksiyonlarıydı. Mantar enfeksiyonlarını, gram negatif ve gram pozitif bakteriyal enfeksiyonlar izlemekteydi.

Tablo 41: Tedavi sürecinde kanıtlanmış enfeksiyonlar

Enfeksiyonlar	n	Açıklama
Mantar enfeksiyonu	20	Kan kültürde üreme: 8 BOS'ta mantar üremesi: 1 Akciğerde mantar topu / pnömonisi: 9 İnvaziv aspergillozis: 5 Hepatosplenik kandidiyazis: 1
Gram negatif üreme	19	
Gram pozitif üreme	15	
Giardiozis	2	
Sitomegalovirüs (CMV)	2	
Varicella Zoster Virüs (VZV)	2	
Herpes Simplex Virüs (HSV)	2	

4.8.3. Tedavi Sürecinde Uygulanan Destek Tedaviler

Hastaların tamamı kan ürünü desteği olarak çoklu defalar trombosit süspansiyonu eritrosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma ile transfüze edilmiş ve trimetoprim-sulfametoksazol ile asiklovir profilaksisi verilmiştir. Lökostaz bulguları olan iki hastaya lökoferez ve plazma değişimi uygulanmıştır. Hemodiyaliz alan 2 hastanın ikisi sepsise bağlı multiorgan yetmezliği nedeniyle renal replasman tedavisine ihtiyaç duymuştur. İki hastaya masif splenomegali ve hipersplenizm nedeniyle splenektomi uygulanmıştır.

Akut myeloid lösemi tedavisi sürecinde 16 hastanın en az bir kez yoğun bakım ünitesi yatışı olmuştur. Bunların 13'ü sepsis, 3'ü lökostaz ve DİK sebebiyledir.

Tablo 42: Tedavi sürecinde uygulanan destek tedaviler

Destek Tedavi	n
Trombosit süspansiyonu / Eritrosit süspansiyonu/ Taze donmuş plazma	48
G-CSF	37
Granülosit süspansiyonu	4
Intravenöz İmmunoglobulin	23
Trimetoprim-Sulfametoksazol profilaksisi	48
Asiklovir profilaksisi	48
Anitfungal profilaksisi	5
Steroid	9
Antikoagulan tedavi	6
Hepatit B İmmunoglobulin	4
Antihipertansif	5
Diğoksin	2
Gonadotropin salgılatıcı hormon analogları	3
Antiepileptik	5
Desferoksamin	1
Asetazolamid	2
Lökoferez	2
Plazma değişimi	3
Hemodiyaliz	2
Splenektomi	2
Yoğun bakım ünitesi yatışı	16

Granülosit süspansiyonu 4 hastaya verilmiştir. 37 hastaya ise tedavi sürecinde en az 3 kez granülosit koloni stimüle etme faktörü (G-CSF) uygulanmıştır. G-CSF kullanan ve kullanmayan grupta ile uzun aplazi, kanıtlanmış enfeksiyon, sepsis nedeniyle yoğun bakım ünitesi yatışı ve sağkalım oranları kıyaslandığında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Aksine G-CSF kullanılmayan 11 kişilik grupta genel sağkalım oranı istatistiksel anlamlı olmasa da görece yüksek bulunmuştur. G-CSF kullanmayan grupta uzun aplazi ve enfeksiyon oranları da kullanan hastalara oranla daha düşük izlenmiştir.

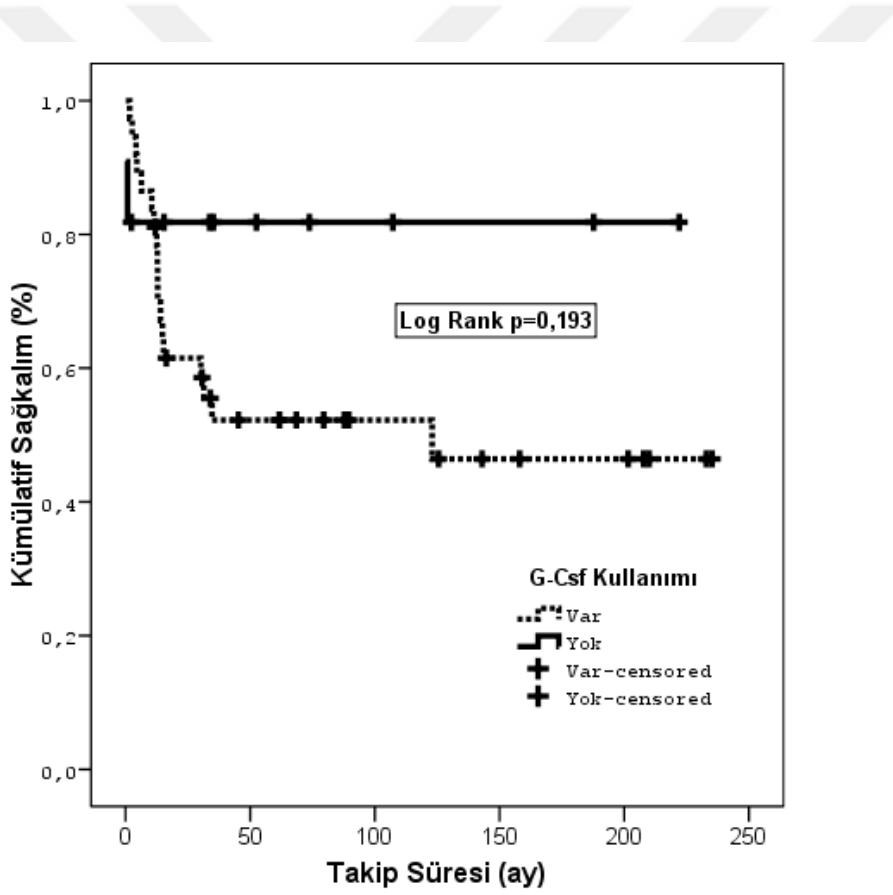
Tablo 43: G-CSF kullanımı ile enfeksiyon ve aplazi ilişkisi

	G-CSF Kullanımı					
		Var		Yok		p
		n	%	n	%	
Uzun Aplazi (>2 Hafta)	Var	9	24,3	1	9,1	0,416
	Yok	28	75,7	10	90,9	
Kanıtlanmış Mantar Enfeksiyonu	Var	17	45,9	3	27,3	0,319
	Yok	20	54,1	8	72,7	
Gram + Enfeksiyon	Var	12	32,4	3	27,3	1,000
	Yok	25	67,6	8	72,7	
Gram - Enfeksiyon	Var	16	43,2	3	27,3	0,488
	Yok	21	56,8	8	72,7	
Sepsis Nedenli YBÜ Yatışı	Var	12	32,4	1	9,1	0,246
	Yok	25	67,6	10	90,9	
Son Durum	Ex	18	48,6	2	18,2	0,092
	Yaşiyor	19	51,4	9	81,8	

Tablo 44: G-CSF kullanımı genel sağkalım ilişkisi

	Kümülatif Sağkalım	
	G-CSF kullanımı var	G-CSF kullanımı yok
1 yıllık	%81,1	%81,8
3 yıllık	%52,2	%81,8
5 yıllık	%52,2	%81,8
15 yıllık	%46,4	%81,8

Log Rank p=0,193



Şekil 21: G-CSF kullanımı genel sağkalım ilişkisi

5. TARTIŞMA

5.1. Hasta sayısı

Akut myeloid lösemi çocukluk çağı akut lösemilerinin yaklaşık %15-20'sini oluşturmaktadır (3, 4). Kliniğimizde 2000-2018 yılları arasında tanı alan AML'lerin (97 olgu) tüm akut lösemi olgularına (515 olgu) oranı %18'dir. Ancak verilerine ulaşamayan ve başka merkezlere sevk edilen olgular nedeniyle çalışmaya tanı alan olguların ancak yarısı alınabilmiştir.

5.2. Yaş

Türk Pediatrik Hematoloji Derneği, Lösemi Alt Komitesi, AML-BFM Türkiye Çalışma Grubu bünyesinde Türkiye'de 23 merkezde, 2005 ile 2010 yılları arasında tanı alan ve AML-BFM protokolü ile tedavi edilen 192 olgunun değerlendirildiği ulusal bir çalışmada, olguların ortalama yaşı $8,7\pm 7,9$ yıldır (66). Çalışmamızda yer alan 0-18 yaş arası 48 olgunun yaş ortalaması, bu çalışmayla paralel şekilde $8,1\pm 5,5$ saptandı.

Akut myeloid lösemnin yaşla ilişkisi bimodal dağılım gösterir. İlk 2 yaşta ve adolesan çağda sıklığı yüksektir (3). Bizim çalışmamızda ise literatürün aksine en çok hasta 2-10 yaş arası hasta grubunda toplanmıştı.

Yaşın akut myeloid lösemi prognozunda önemli bir belirleyici olduğu birçok çalışmada kanıtlanmıştır. Hossain ve ark.'ın 2015 yılında yayınladığı çocuk ve adolesan hastalarda AML için prognostik faktörlerin incelendiği çalışmada, 1973-2011 arasında yayınlanan 17 SEER analizinde (Surveillance Epidemiology and End Results) (Amerika Birleşik Devletleri kanser istatistik tarama verileri) 0-19 yaş arası 3450 hastanın verileri incelenmiş ve 10 yaş üstü olgularda mortalite riskinin 10 yaş olgulara göre %30 daha yüksek olduğu saptanmıştır (37).

Benzer şekilde Razzouk ve ark. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2 büyük merkezden 424 hastada yaptıkları çalışmada 10 yaş üstü mortaliteyi %63 daha yüksek

bulmuşlardır(35). Bu durum hastalığın biyolojik özelliklerinin bu iki yaş grubunda farklılık göstermesine bağlanmıştır. 10 yaş üstü hastalarda olumsuz sitogenetik özelliklerin ve tedaviye sekonder AML sıklığının daha fazla olduğu saptanmıştır. Bahsedilen çalışmada ayrıca, en iyi prognostik genetik değişiklik kabul edilen inv (16)'nın 10 yaş altı olgularda mortalite oranı 0/16 hasta iken, 10 yaş üstü bu translokasyonu taşıyan 32 hastanın 6 tanesi kaybedilmiştir. Yaşa bağlı olarak genetik değişikliklerin etkisi de değişiklik göstermektedir (37). Ayrıca adolesan yaş grubunda relaps daha az olmasına rağmen tedavi ilişkili mortalite daha yüksektir, bu durum yüksek enfeksiyon sıklığına bağlanmıştır (36).

Çalışmamızda hastalar 10 yaş altı ve üstü şeklinde gruplandırılmış; ancak iki grup arasında nüks, mortalite, olaysız ve genel sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durumun sebebi, çalışmamızdaki t(15;17) pozitif hastaların çoğunluğunun ve t(8;21) pozitif tüm hastaların (4 hasta), 10 yaş üstü olgular olmasıdır.

5.3. Cinsiyet

Amerika Birleşik Devletleri kanser istatistik tarama veri analizlerine (SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015) göre her iki cinsiyette AML görülme sıklığı eşittir(67). AML-BFM Türkiye Çalışma Grubu ise erkek/kız oranını 1,4 olarak saptamıştır (66). Bizim çalışmamızda erkek/kız oranı 1,4/1 bulunmuştur ve AML-BFM Türkiye Çalışma Grubu verileri ile uyumludur.

Creutzig ve ark.'ın 2018 yılında 1973-2012 SEER verilerini analiz ederek yayınladıkları adolesan ve genç erişkinlerin epidemiyolojik verilerinin incelendiği çalışmada, erkek cinsiyette mortalite daha yüksek saptanmıştır (36). Ancak aynı zaman dilimindeki SEER verilerini (1973-2011 arası) Hossain ve ark. tüm yaş grupları (0-19 yaş arası) için incelemiş, 3450 kız ve erkek hastada cinsiyet arasında mortalite açısından anlamlı fark saptamamıştır (37) Rubnitz ve ark. da 1987-2002 yılları arasında St. Jude Çocuk Hastanesi'nde 191 de novo AML olgusunda kız ve erkek cinsiyet arasında olaysız sağkalım arasında anlamlı fark bulmamıştır (68). Bizim çalışmamızda nüks ve olaysız sağkalım açısından iki cinsiyet arasında fark saptanmamasına rağmen, kız hastalarda mortalite erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştı (%60 vs. %40; p=0,029). Genel sağkalım benzer şekilde kız hastalarda erkeklere göre istatistiksel anlamlı derecede daha düşüktü. 5 yıllık genel sağkalım kızlarda % 33,9 iken erkeklerde %73,8 saptanmıştı

(p=0,027). Bunun nedeni çalışmamızda t(15;17), t(8,21), inv(16) gibi olumlu prognostik değişikliklerin ağırlıkla erkeklerde (10 erkek, 4 kız) görülmesi; FLT3-ITD, t(9,22) gibi olumsuz değişikliklerin ise kızlarda daha sık (4 kız, 2 erkek) saptanmasıdır.

5.4. Başvuru Yakınması

Bizim çalışmamızda en sık başvuru yakınması ateşi (%48). Hastaların %10'unun gözde şişlik yakınması ile başvurması, orbita yerleşimli granülostitik sarkomların akla gelmesi açısından önemli bir orandı.

Bayılma, baş ağrısı, felç gibi nörolojik yakınmalar lökosta ve serebral ven trombozuna bağlı olabileceği gibi, MSS tutulumuna da bağlı olabilmektedir. Bir hastamızın ilk başvuru yakınması yüz ve vücut yarımında felç iken; ateş ve yüz felci yakınması ile getirilen ve ön planda menenjit düşünülerek BOS örnekleme yapılan bir hastamızda AML'nin MSS tutulumu saptanmıştı.

Çalışma grubumuzda, yakınmaların başlangıcından tanıya kadar geçen süre en kısa 3,5 gün olup kanama yakınmasına aitti. 12 haftadır halsizlik yakınması olan hasta ise, ancak lenfadenopatileri fark edildikten sonra doktora getirilmişti. Hastaları en erken doktora getiren klinik yakınma kanama ve nörolojik yakınmalar iken; halsizlik, karın şişliği gibi müphem bulgular başvuru ve tanı süresini uzatmaktadır.

5.5. Fizik Muayene Bulguları

Fizik muayenede en sık bulgu peteşi ve ekimozdu (%48). Hastaların yaklaşık %40'ında 3 cm'in üzerinde karaciğer ve/veya dalak büyüklüğü, benzer sıklıkta da lenfadenopati mevcuttu. Literatürde hepatosplenomegali hastaların yaklaşık yarısında ve lenfadenopati %10-20'sinde ifade edilmektedir(29). Wells ve ark.'ın 2002 yılında yayınladığı 498 hastalık çalışmada, hepatomegali yüksek remisyon oranı ve düşük sağkalım ile ilişkili bulunmuş olsa da bizim çalışmamızda prognostik değerinde bulunmamıştır. Bu durum, belirtilen çalışmada hepatomegali sınırı umlikus altı olarak alınırken bizim 2 cm gibi daha küçük bir değer almamızdan kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %30'unda kalp oskültasyonunda 1/6 ve üzeri üfürüm duyulmuştu; bu durum hastaların %23'ünde 7 g/dL'nin altında saptanan anemi ile

paralellik göstermekteydi.

Juvenil myelomonositik lösemi tedavisine (KİT) sekonder AML gelişen olguda, vücuttaki cafe au lait lekeleri ve ailede nörofibromatozis öyküsü PTPN11 gen mutasyonu düşündürmüştü; ancak mutasyon analizine ulaşamamıştı.

5.6. Ekstamedüller Tutulum

5.6.1. Myeloid Sarkom (Granülositik Sarkom, Kloroma)

Tanı anında myeloid sarkom (granülositik sarkom) sıklığı ile tüm yaş gruplarında %9 iken pediatrik AML olgularında %40 gibi yüksektir (69). DSÖ 2008 sınıflamasında myeloid sarkom, kemik iliği dışında yerleşmiş kitlesel yapı oluşturan lezyonlar olarak tanımlanmış olup, MSS tutulumu myeloid sarkom olarak kabul edilmemiştir(70).

2007 yılında Kobayashi ve ark.'ın yaptığı 16 yaş altı 240 hastalık çalışmada ekstremiteler tutulum (myeloid sarkom) sıklığı %23,3 saptanmıştır. Bu çalışmada myeloid sarkom FAB-M4 ve M5 morfolojisi ve yüksek beyaz küre sayısı ile ilişkili saptanmış olup, olaysız sağkalım ve genel sağkalım açısından ekstremiteler tutulumu olmayan grup ile benzer bulunmuştur (71). Bizim çalışmamızda da myeloid sarkom sıklığı %25 olup kloroma saptanan hastalar nüks olasılığı, genel sağkalım ve olaysız sağkalım açısından diğer hastalardan farklılık göstermemektedir.

Kemik iliğinde blast oranı %20'yi aşmadan izole myeloid sarkom, nadir görülen bir durum olup çocukluk çağı AML'lerinin %2-4'ünü teşkil eder. Tanı ve tedavi başlamasında gecikme dışında bu olguların genel ve olaysız sağkalımları diğer AML olgularından farksızdır(72). Çalışmamızdaki 2 izole myeloid sarkom (%4) hastasından 1 tanesi t(8;21) pozitif bir olgu olup, orbita tutulumu ile hızlı bir şekilde tanı ve tedavi almış, kür olmuştur. İzole cilt tutulumlu diğer hastamız ise döküntü yakınmasının başlangıcından 10 hafta sonra AML tanısı alabilmiş FAB-M5 morfolojisinde bir hasta olup, nüks sonrası kaybedilmiştir.

5.6.2. Merkezi Sinir Sistemi (Beyin Omurilik Sıvısı) Tutulumu

Merkezi sinir sistemi tutulumu AML'de ALL'den daha siktir. Hastaların yaklaşık %15'inin tanı anında beyin omurilik sıvısında (BOS) myeloblast (>5 blast/mm³) saptanır.

Merkezi sinir sistemi tutulumu tanıda yüksek beyaz küre sayısı, t(9;11), t(8;21), inv (16) gibi sitogenetik özellikler ve 2 yaştan küçük tanı yaşı ile ilişkili bulunmuştur(3, 32). 2017 yılında Johnston ve ark'ın yaptığı 1344 hastalık çalışmada BOS tutulumunun erken yaş, hiperlökositoz ve inv (16) ile ilişkili bulunmuş ve bu hastaların ikinci indüksiyonun sonunda diğer hastalara göre daha az oranda tam remisyona eriştiği, daha çok nüks olduğu, ancak genel sağkalım açısından anlamlı fark göstermediği saptanmıştır(43). Bizim çalışmamızda tanı anında MSS tutulumu saptanan 3 hasta mevcuttu. Bu hastalardan birinde yüksek beyaz küre sayısı ve inv (16) mevcuttu, ikisi 2 yaşın altındaydı ve bir tanesi BOS'tan nüks olmuştu; 3 hasta da kür olmuştu. MSS tutulumu olmayan hastalarla kıyaslanmalarında relaps oranı, olaysız sağkalım ve genel sağkalım arasında farklılık saptanmamıştı. Bu durum çalışmamızda BOS tutulumu olan hasta sayısının değerlendirme yapmak için yetersiz olmasından kaynaklanıyor olabilir.

5.7. Tedaviye Sekonder AML

Tedaviye sekonder AML, en sık sekonder malignitelerden biridir, erişkin hastalarda olduğu gibi çocukluk çağında da kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Hossain ve ark.'ın SEER verileriyle yaptığı çalışmada, DSÖ sınıflamasına göre AML alt gruplarından en yüksek mortalite tedaviye sekonder AML olgularıdır (37). Bu hastaların çift indüksiyonlu AML tedavisi sonrası ilk remisyonda KİT'e gönderilmesi önerilir (20). Daha önce de yoğun kemoterapi ve radyoterapi almış olan bu hastaların yoğun kemoterapi rejimleri sonucu tedavi toksisitesinden ve AML dışı nedenlerden kaybedilme sıklığı yüksektir (73). Çalışmamızdaki 3 tedaviye sekonder AML olgusundan 2'si kaybedilmişti.

5.8. Down Sendromu ile İlişkili AML

Down sendromlu hastaların yaklaşık %10'unda GATA1 gen mutasyonu ile ilişkilendirilen geçici myeloproliferatif bozukluk saptanır. 4 yaş altındaki Down sendromlu hastalarda en sık görülen malignite yaklaşık 1/500 sıklıkla akut megakaryositik lösemidir (AMKL). Bu hastalarda sitarabin başta olmak üzere kemoterapik ajanlara artmış bir duyarlılık söz konusudur (12). Çalışmamızdaki Down sendromu tanılı tek hasta, 1 yıl süreyle geçici myeloproliferatif bozukluk tanısına takip edilmiş, sürecin sonunda AMKL tanısı almıştı. Bu hasta, literatürle uyumlu şekilde; düşük dozda tedavi verilmesine rağmen

ilk kür kemoterapiden itibaren ağır toksisite bulguları göstermiş, uzun süren aplazik dönemden çıkıp remisyona girememiş ve enfeksiyon nedeniyle kaybedilmişti.

5.9. Myelodisplazi ile İlişkili AML

2008 yılında yayınladıkları 1766 hastalık çalışmada Wandt ve ark. myelodisplazi (MDS) zemininde gelişen AML'nin prognoz ile ilişkisini incelemişlerdir. MDS'nin ileri yaşla ilişkili olmadığını ifade etmişler, ayrıca olumsuz sitogenetik değişikliklerle birliktelik gösterdiğini; ancak genel ve olaysız sağkalımı etkileyen bağımsız bir parametre olmadığını ortaya koymuşlardır (74). Çalışmamızdaki 8 hastanın tanısal kemik iliği incelemesinde birden fazla seride displazi bulguları görülmüştür. Bu hastaların 3'ünde relaps gelişmiş, 4'ü (%50) kaybedilmişti. Ancak çok değişkenli analizlerde MDS zemininde hastalık gelişimi literatürle uyumlu şekilde; relaps, mortalite, olaysız ve genel sağkalımı etkileyen bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmadı.

5.10. Beyaz Küre Sayısı

Hastaların tanı anındaki lökosit sayıları 700-168.000/mm³ arasında değişmekteydi. Ortalama 26.092/mm³ idi. AML-BFM Türkiye Çalışma Grubu'nun 2005-2010 yılları arasında çalıştığı 194 hastanın ortalaması ise 28.530/mm³ olup bizim sonuçlarımızla örtüşmekteydi (66).

Rubnitz ve ark.'ın çalışmasında tanı anında 50.000/mm³'nin üzerinde lökosit sayısı, düşük olaysız sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (5 yıllık olaysız sağkalım: %34,7 vs. %41,8; p=0,040) (68). Bizim çalışmamızda tanıda lökosit sayısı 100.000/mm³'ün üzerinde 3 olgumuz vardı ve 3'ü de ilk 3 yıl içerisinde nüks olmuş ve kaybedilmişlerdi. Çalışmamızda beyaz küre sayısının prognostik değeri 50.000 ve 100.000/mm³ şeklinde iki sınır değer üzerinden incelendi. Relaps açısından 50.000/mm³'ün üzerindeki değerler, olaysız ve genel sağkalım için ise 100.000/mm³'ün üzerindeki değerler olumsuz prognoz göstergesi bulundu (5 yıllık olaysız ve genel sağkalım: %0, p=0,001 ve p=0,009) . Bu hastalarda prognozun kötü olabileceği öngörülerek, ilk remisyonda kemik iliği nakline yönlendirilmeleri uygun olabilir.

5.11.Hemoglobin Konsantrasyonu

Hastaların tanı anında hemoglobin değerleri 4,4-14,2 g/dL arasında değişmekteydi. Ortalama değer 8,2 g/dL idi. Literatürde tanı anında hemoglobin değerinin prognostik önemine dair veri bulunmamakla birlikte bizim çalışmamızda da nüks ve sağkalım üzerine etki saptanmamıştır.

5.12.Trombosit Sayısı

Tanı anında trombosit sayısı 4000-353.000/mm³ arasında değişmekle birlikte ortalama 70.984/mm³ saptanmıştı.

Rubnitz ve ark.'ın 2007'de yayınlanan çalışmasında tanı anındaki trombosit sayısı (50.000/mm³ altı ve üstü) AML prognozunda etkisiz bulunmuştur(68). Son yıllarda yapılan çalışmalar tanı anındaki trombosit sayısından ziyade indüksiyon tedavisi sonrası trombosit sayısının önemini vurgulamaktadır. Mangaonkar ve ark.'ın 2014 yılında yayınladıkları 123 kişilik erişkin AML çalışmasında, tedavinin 30. gününde trombosit düzeyleri 50.000/mm³'ün üzerine çıkan hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek genel sağkalım ortaya konmuştur (75). Bizim çalışmamızda tanıda 20.000/mm³ 'ün altındaki trombosit değerleri, univaryant analizlerde nüks olasılığı ile ilişkili bulunmuştur; ancak multivaryant Cox regresyon analizleri bu ilişkiyi desteklememektedir. Sağkalım analizlerinde de trombosit sayısının anlamlı bir etkisi ortaya konmamıştır. Tedavi yanıtı olmayan olgularda tanı anındaki trombosit sayısı ortalaması (18.857/mm³), tedavi yanıtlılara (80.845/mm³) oranla anlamlı düşüktür (p<0,001). Tam remisyona ulaşmayı etkileyen faktörler arasında trombosit sayısının 20.000/mm³'in altında olması istatistiksel olarak anlamlılık sınırında bulunmuştur (p=0,058).

5.13.Ürik Asit, LDH ve Sedimentasyon

Akut myeloid lösemili hastalarımızın %63'ünde LDH, %30'unda ürik asit düzeyleri tanı sırasında artmış olarak bulunmuştur. Sedimentasyon ise hastaların %60'ında 100 mm/sa'in üzerindedir. Bu değerlerin hiçbirinin nüks ve sağkalım üzerinde etkisi saptanmamış olup, prognostik değil ancak tanısal değer taşımaktadırlar.

5.14. Dissemine İnvasküler Koagülasyon

Akut myeloid lösemi hastalarında, özellikle promyelositik lösemide (APL) dissemine invasküler koagülasyon (DİK) sıklıkla görülen bir durumdur. Bu durum; lösemik hücrelerden, özellikle de promyelositlerden salgılanan annexin 2, doku faktörü ve çeşitli mikropartiküllerden kaynaklanan hiperfibrinolitik bir süreç ve tüketim koagülopatisi olarak açıklanmakta, tedavisinde ve önlenmesinde rekombinant trombomodulin kullanımı tartışılmaktadır. APL'lerin yaklaşık %30'u indüksiyon tedavisi sırasında kanama nedeniyle kaybedilmektedir (76). Çalışmamızda tanı anında 5 olguda DİK kliniği mevcuttu. 1 hasta hariç hepsi APL idi. Akut promyelositik lösemili bir hasta indüksiyon tedavisinden hemen sonra kanama nedeniyle kaybedildi. Çalışmamızda tanı anında dissemine invasküler koagülasyon varlığı nüks ya da sağkalımla ilişkili bulunmamıştır.

5.15. FAB Sınıflaması

Çok merkezli AML-BFM Türkiye çalışmasında en sık görülen blastik hücre morfolojisi FAB-M2 (% 31,3) iken bunu M3 (%10,4) izlemektedir(66). Rubnitz ve ark.'ın yayınladığı St. Jude hastanesi verilerinde M2 ve M4 morfolojisi en fazla rastlanan morfolojik alt tiplerdir, ancak bu verilere M3 alt grubu dahil edilmemiştir (68). Bizim çalışmamızda M3 en sık hücre morfolojisi iken (%22,7), ikinci sırada M2 ve M4 (%20,5) yer almaktadır.

Günümüzde morfolojik sınıflamanın AML prognozunu öngörmeye yeterli bir sınıflama yöntemi olmadığı kabul edilmiş, genetik anomaliler çerçevesinde yapılan DSÖ sınıflamasına göre prognoz tahmini ve risk sınıflaması yapılmaya başlanmıştır. Bazı genetik değişiklikler ve morfolojik sınıflama paralellik gösteriyorsa da, zaman zaman uyumsuzluklar olabilir (18). Nitekim bizim çalışmamızda t(8;21) taşıdığı gösterilen 2 olgu morfolojik olarak FAB-M4 şeklinde tanımlanmıştır.

Çalışmamızdaki hastalarda FAB sınıflandırmasının prognoz açısından incelemesi, hasta azlığından dolayı AML-M3 ve diğer gruplar kıyaslanarak yapılmıştır. M3 morfolojisi univaryant analizlerde düşük relaps oranı ve düşük mortalite ile ilişkili bulunmuş, ancak genel ve olaysız sağkalım açısından anlamlı fark yaratmamıştır. Bunun nedeni hasta sayısının az olması ve M3 alt tipinde bir olguda erken ölüm gözlenmesi olabilir.

5.16. İmmunfenotipik İnceleme

Hastalarımızın akım sitometrik incelemesinde en sık görülen yüzey antijenleri CD13 (%71,4), CD33 (%66,6) ve HLA-DR (%64,2) idi. T ve B hücrelere özgü yüzey antijenleri de yaklaşık %10-15 oranında pozitif saptanmıştı.

Akut myeloid lösemi tedavisinde son yıllarda standart kemoterapilerin yanı sıra hedefe yönelik tedaviler, özellikle de hücre yüzey antijenleri üzerinden etki eden gemtuzumab ozogamicin (GO) gibi ajanlar ön plana çıkmıştır. İmmunoterapinin AML tedavisindeki yeri ise tartışılmaktadır (77). Bu açıdan immunfenotiplendirme, AML olguları için yalnızca tanı ve sınıflandırma için değil; yeni tedavi seçenekleri açısından da önem taşımaktadır.

5.17.5.17. Sitogenetik ve Moleküler Genetik Özellikler

Akut myeloid lösemisinin tanı aşamasında yapılan sitogenetik inceleme genellikle en değerli prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. DSÖ sınıflamasında AML olguları genetik aberasyonlara göre alt tiplere ayrılmakta, neredeyse tüm kemoterapi protokollerinde risk sınıflaması genetik değişiklikler çerçevesinde yapılmaktadır. Aynı zamanda bu genetik değişikliklerin sıklığı ve prognostik değeri yaşa göre değişmektedir.

Rasche ve ark.'ın 2017 yılında yayınladığı çalışmada, 642 çocuk hasta monozomal karyotip, kompleks karyotip ve hipodiploidi açısından taranmış; monozomal karyotip, izole trizomi 8 ve t(8;21) ile birlikte olmayan hipodiploidi düşük olaysız sağkalım ile ilişkili bulunmuştur(78). Bugün orta risk olarak değerlendirilen bu genetik değişikliklerin birçoğunun süreç içerisinde olumsuz prognozla ilişkilendirileceği tahmin edilmektedir.

Bizim çalışmamızda hasta sayısı düşük olduğundan genetik değişiklikler ayrı ayrı sağkalım analizleri yapılmamış; olumlu ve olumsuz prognozla ilişkili genetik özellikler gruplandırılmış, normal karyotip saptananlar ile prognozla ilişkisi kanıtlanmamış değişiklikler orta riskli sınıfta kabul edilmiştir.

48 hastadan 37'sinin sitogenetik ve/veya moleküler genetik incelemesi yapılmıştı. 37 hastanın 14 tanesi (%37,8) olumlu, 7 hasta (%18,9) olumsuz sitogenetik değişiklikler göstermekteydi. 16 hastanın (%43,2) genetik incelemeleri ise olumlu ve olumsuz değişiklikler sınıfında yer almayan (orta riskli) translokasyonlar ve moleküler değişiklikler

ile uyumlu idi. Nüks ve sağkalım analizlerinde orta riskli sitogenetik grup, olumlu ve olumsuz prognostik gruptan daha geride saptandı. 5 yıllık genel sağkalım olumlu sitogenetik özellikler taşıyan grupta %85,7 iken olumsuz grupta %57,1; orta riskli grupta ise %18,7 idi (p=0,003). Nüks olasılığı da orta riskli genetik değişiklikler taşıyan grupta, iyi prognozlu gruba göre anlamlı derecede fazla bulundu (p=0,003). Bunun iki nedeni vardır: Birincisi kliniğimizde rutin translokasyonlar ve kromozom analizleri haricinde; FLT3-ITD gibi mutasyonların ve nadir görülen translokasyonların her hasta için çalışılmamış olmasıdır. İkinci sebep ise henüz herhangi bir prognostik değerle ilişkilendirilmemiş birçok genetik değişikliğin olmasıdır.

5.18.Risk Sınıflandırması

Akut myeloid lösemi risk gruplarının belirlenmesinde blastların genetik değişiklikleri ve indüksiyon tedavisine yanıt temel alınmaktadır. Çalışmamızda hastalar farklı tedavi protokoller aldıkları için, risk grupları tüm hastalar için AML-BFM 2004 ve AML-BFM 2012 protokollerine göre standardize edildi. AML-BFM 2004 protokolüne göre sınıflandırmada; yüksek risk grubunda yer alan hastalar, standart risk grubuna göre anlamlı derecede yüksek nüks, düşük olaysız ve genel sağkalım ile ilişkili bulundu. AML-BFM 2012 sınıflamasında ise orta risk sınıflaması eklenmişti. Çalışmamızda nüks ve sağkalım analizlerinde, orta riskli grup sağkalım ve nüks açısından standart risk grubunun gerisinde yer almıştır; ancak yüksek risk grubuna anlamlı fark göstermemiştir. Bunun nedeni, sitogenetik sınıflamada olduğu gibi genetik taramadaki eksiklikler ve orta risk grubunda diye kabul edilen hastaların bir kısmının aslında yüksek riskli olmasıdır.

5.19.Kemoterapi Protokolleri

Çalışmamızın kapsadığı 2000-2018 yılları arasındaki süreçte hastalarımıza 5 farklı kemoterapi protokolü uygulanmıştı. AML-BFM 98, AML-BFM 2004, AML-BFM 2012 protokolleri en sık (%87,5) kullanılan tedavi rejimleri idi. 4 hastaya MRC-AML12 rejimi, 2 sekonder AML'li hastaya ise FLAG-IDA tedavisi uygulanmıştı.

AML-BFM dışı rejimlerle tedavi edilen hasta sayısı çok az olduğundan, bu protokollerin tedavi başarısını karşılaştırmak çok da güvenilir olmayabilir. Bu süreçte kullanılan 3 AML-BFM protokolünü birbiriyle kıyasladığımızda ise olaysız ve genel

sağkalım analizlerinde en avantajlı görünenin AML-BFM 98 protokolü olduğu söylenebilir. (5 yıllık genel sağkalım: AML-BFM 98:%90,9, AML-BFM 2004: %62,5, AML-BFM 2012: %48,5) Ancak olay olarak sadece relapsın alındığı relapsız sağkalım analizlerinde AML-BFM 2012 protokolü diğer protokollerden önde durumdadır. (5 yıllık relapsız sağkalım: AML-BFM 98:%72,7, AML-BFM 2004: %62,5, AML-BFM 2012: %90) Özetle AML-BFM 2012 protokolü alan hastalarda nüks oranı çok düşmüştür (1/17 hasta); ancak tedavi yanıtı (4/17 hasta) ve erken ölüm(2/17) oranı bu protokolda yüksektir. Bunun nedeni özellikle son 5-6 yılda kliniğimize sıklıkla kompleks hastaların refere edilmesidir; buna bağlı olarak son 5 yılda kullanılan tedavi rejiminde ölüm oranları artmış görünmektedir.

Dikkat çeken başka bir nokta, MRC protokolü alan 4 hastanın tamamında relaps gelişmesi ve tamamının kaybedilmiş olmasıdır. Bu hastaların 2'si konsolidasyon fazının bitiminde, 2'si ise tedavi bitiminden ortalama 1 yıl sonra nüks olmuştur. Nüks ve sağkalım analizlerinde MRC-AML protokolü tüm diğer protokollere, özellikle AML-BFM 98 ve 2004 protokollerine göre başarısız saptanmıştır. Bu durum MRC-AML 12 protokolünde konsolidasyon tedavisinin toplamda 4 kür olması ve idame tedavisinin yeri olmaması ile ilişkili olabilir.

Sekonder akut myeloid lösemili 3 olgumuzdan 1 tanesine rutinde kullanılan AML-BFM 2004 protokolü uygulanırken 2 hastaya relaps ya da tedavi dirençli AML olgularında görmeye alıştığımız FLAG-IDA rejimi uygulanmıştır. Jenny ve ark.'ın 2012'de yayınladığı 48 erişkin olgudaki retrospektif çalışmada rutin kemoterapi protokolü ve FLAG-IDA uygulamasının sağkalım ve remisyon açısından anlamlı farkı saptanmamıştır (79). 2015 yılında de-novo AML'li 14 çocuk olguda yapılan bir çalışmada da Feng ve ark. FLAG-IDA rejimi ile %93'lük remisyon oranı saptamışlar, ancak sağkalım analizleri için daha uzun takibe ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir (80). Hasta grubumuz bu protokolün etkinliğini kıyaslamak için yeterli sayıda değildir.

5.20.Kemik İliği Transplantasyonu

Pediyatrik akut myeloid lösemi olgularında kemik iliği transplantasyonunun (KİT) hangi olgulara ve ne zaman yapılması gerektiği tartışılan bir konudur. Önceden tam uyumlu vericisi olan tüm hastalara ilk remisyonda KİT önerilirken bugün o anlayış terk edilmiştir.

Erken dönemde (ilk remisyonda) KİT uygulaması, nüks olasılığını azaltarak olaysız sağkalımı artırmakta; ancak KİT sonrası tedavi ilişkili mortalite ve morbiditeyi artırdığı için genel sağkalıma katkı sağlamamaktadır (81).

Genetik analizler ve indüksiyon tedavisine yanıt bu konuda en iyi yol göstericilerdir. MRD (Minimal Residual Disease) takibi ile indüksiyon tedavi yanıtı iyi olmayan hastalar erken dönemde KİT'e gönderilmelidir. İndüksiyon yanıtı iyi hastalara ise olumsuz sitogenetik özellik taşıyıcılar da çoğunlukla KİT önerilmez. FLT3-ITD mutasyonu taşıyan olgularda indüksiyon yanıtı iyi olsa da erken dönemde KİT önerilir (52).

Bizim çalışmamızda 14 hastaya KİT uygulanmıştı (%29) AML-BFM Türkiye Çalışma Grubu verilerinde bu oran %11'dir (66).

Takip ettiğimiz 14 hastadan 2'si sekonder AML nedeniyle, 1 hasta tam remisyona ulaşamadığından KİT'e yönlendirilmişti. 6 olgu yüksek riskli hastalık olması nedeniyle ilk remisyonda KİT'e gönderilen hastalardı. (2 olgunun 1. indüksiyon sonu kemik iliği blast oranı >%5, 2 olgu FLT3-ITD, 1 olgu monozomi 5, 1 olgu monozomi 7) 5 hasta ise nüks hastalık nedeniyle nakil uygulanmıştı. Bu iki grup arasında genel ve olaysız sağkalım açısından anlamlı fark saptanmadı.

5.21. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

5.21.1. İndüksiyon Sonu Kemik İliği Yanıtı

15. günde kemik iliğinin blastlardan arınmış olması, birinci ve ikinci indüksiyon tedavilerine yanıt, sağkalım ve prognozun önemli bir belirleyicisidir (20, 45, 46). Minimal rezidüel hastalık saptanan hastaların relaps ve hastalığa bağlı ölüm oranlarının arttığı gösterilmiştir (47, 48).

Rubnitz ve ark.'ın 2010 yılında AML02 protokolü alan 232 çocuk hastada yaptıkları çalışmada, 1. indüksiyon sonrası MRD tayini yapılmış, MRD \geq %0,1 olan hasta grubunda sağkalım MRD negatif gruba göre anlamlı derecede düşük, nüks olasılığı ise yüksek saptanmıştır (82).

Çalışmamızda, hastalar 1. indüksiyon sonunda (15. ve/veya 28. gün) kemik iliği blast oranının <%5 ve \geq %5 olmasına göre iki gruba ayrılmış ve bu iki grupta nüks, genel

sağkalım ve olaysız sağkalım açısından kıyaslamalar yapılmıştır. Genel sağkalım blast oranı $\geq 5\%$ olan grupta anlamlı derecede düşük saptanmıştır. ($p=0,034$) Ancak iki grup arasında nüks ve olaysız sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bunun nedeni blast oranı $\geq 5\%$ olan az sayıda hasta olması ve blast $< 5\%$ olmasına rağmen aplazi nedeniyle tedaviye yanıtız olan hasta sayısının fazlalığıdır.

Çalışma grubumuzda birinci indüksiyon tedavisine yanıtız 7 hastadan yaşayanlar, erken dönemde (ilk remisyonda) KİT yapılıp kür olan 2 hastadır. Birinci indüksiyon tedavisine yanıtızlık ilk remisyonda kemik iliği nakline gönderilecek hastaların seçiminde dikkate alınmalıdır.

5.21.2. Tam Remisyona Ulaşma

Hastalarımızın hemen tamamı iki indüksiyon tedavisi almış olup, tam remisyona oranımız 85% 'tir.

Günümüzde uygulanan kemoterapi protokolleriyle pediatrik AML olgularında tam remisyona ulaşma oranı 90% 'lar civarındadır. Çok merkezli AML-BFM 2004 protokolü çalışmalarında 89% 'dur (83). AML-BFM Türkiye Çalışma Grubu verilerine göre $98,4\%$ 'tür (66). Yümlü ve ark. Selçuk Üniversitesi'nde yaptıkları 36 hastalık çalışmada tam remisyona oranını 88% bulmuşlardır(84). Hindistan'da Radhakrishnan ve ark. 65 hastalık tek merkez deneyimlerinde 72% 'lik tam remisyona oranı belirtmişlerdir (85).

İndüksiyon tedavisine yanıt ve erken tam remisyona ulaşma, iyi prognoz göstergesi olarak ortaya konmuştur. Miyamura ve ark.'ın 2018 yılında Japonya'da yayınladığı bir çalışmada, primer indüksiyon başarısızlığı olarak tabir edilen, iki indüksiyon tedavisi sonrası tam remisyona ulaşamayan grupta 3 yıllık sağkalım (19%) tam remisyona ulaşan gruba göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (86). Aynı çalışmada olumsuz genetik değişiklikler ve tanı anında yüksek beyaz küre sayısı primer indüksiyon başarısızlığı ile ilişkili olarak bulunmuştur (86).

Bizim çalışmamızda da iki indüksiyon tedavisi sonrası tam remisyona ulaşamayan grupta 3 ve 5 yıllık genel sağkalım $14,3\%$ bulunmuş olup, Miyamura ve ark.'ın çalışması ile benzerdir. İndüksiyon tedavisine yanıtız hastaların 5 yıllık genel sağkalım oranı 1. indüksiyon tedavisi sonunda tam remisyona ulaşan hastalara kıyasla anlamlı derecede düşük saptanmıştır ($14,3\%$ vs $73,3\%$) ($p<0,001$). Aynı şekilde 2. indüksiyon sonu tam

remisyona ulaşan grupta 5 yıllık genel sağkalım, 1. indüksiyon sonunda tam remisyona ulaşan olgulara göre anlamlı derecede düşüktür. (%42,9 vs. %73,3) (p=0,03).

Çalışmamızda tam remisyona ulaşmayı ön görebilecek kriterler açısından da değerlendirme yapılmış, ancak sekonder AML dışında bu durumla ilişkili olabilecek parametre bulunamamıştır.

5.21.3. Relaps

Hastalarımızda relaps oranı %29,2 saptanmıştır.

Yümlü ve ark. çalışmasında relaps oranı %13,3 (84), AML-BFM Türkiye Çalışma Grubu verilerinde ise %23,4'dir(66). Rubnitz ve ark.'ın 2002-2008 arası St. Jude AML02 protokolü alan 232 hastada yapılan çalışmasında ise %17 saptanmıştır (82).

Birçok yayında relapsla ilişkili olabilecek parametreler üzerine çalışılmıştır. Nüks ile en sık ilişkilendirilen özellikler: indüksiyon tedavi yanıtının olmaması, FLT3-ITD başta olmak üzere olumsuz sitogenetik özellikler, 10 yaştan büyük olmak ve tanı anında yüksek beyaz küre sayısıdır (20, 87).

Bizim çalışmamızda tanıda $100.000/mm^3$ 'ten yüksek beyaz küre sayısı, $20.000/mm^3$ 'ün altında trombosit sayısı (yalnızca univaryant analizde), MRC-AML protokolü, olumsuz ve orta riskli sitogenetik özellikler, orta ve yüksek risk sınıflaması, FAB-M3 dışı morfoloji, nüks olasılığını anlamlı şekilde artıran parametreler olarak saptandı.

Granülositik sarkomu olan 12 hastanın 7'sinde relaps gerçekleşmiş olmasına rağmen, kloroma nüks olasılığı ile anlamlı derecede ilişkili bulunmadı.

Çalışmamızda, literatürdekinin aksine 15. gün kemik iliği yanıtı ve tam remisyona ulaşma zamanının relaps ile ilişkisi gösterilemedi(68, 82, 87). Bunun nedeni çalışma grubumuzda tam remisyona ulaşamayan hastaların birçoğunun relaps değil, tedavi yanıtısızlığı (aplazi) nedeniyle kaybedilmeleri olarak değerlendirildi.

5.22.Ölüm Nedenleri

Akut myeloid lösemi tanısı ile takip edilen 48 olgumuzdan 20'si (%41) kaybedilmişti. Bu oran AML-BFM Türkiye Çalışma Grubu verilerinde %39,2 saptanmıştı.

Kemik iliği nakli olmayan hastalarda en sık ölüm iki nedeni enfeksiyonlar (%23) ve relaps hastalığı (%16).

Relaps ve tedavi yanıtı olmayan olguların tamamının kaybedilme öykülerinde eşlik eden sepsis kliniği mevcuttu.

Kanama nedeniyle 2 hasta (%4) kaybedilmişti.

Creutzig ve ark.'ın AML-BFM78'den AML-BFM 2004'e kadar hastaların incelendiği çalışmasında tedavi ilişkili erken ölümler %3-4 oranında ifade edilmiştir(55). Bizim hastalarımızda erken dönem ölümler ve aplazide ölümler tedavi ilişkili mortalite kabul edildi. Tüm hasta grubu içinde tedavi ilişkili ölümlerin oranı %10 idi (5/48 hasta). Celkan ve ark.'ın kliniğimizde 1990-2003 arası saptadığı oranın (10 hasta, %20) altındadır.

Bu durum kliniğimizde relaps hastalıklar kadar, enfeksiyon ve tedavi ilişkili ölümlerin de dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. Destek tedavisi, gerekli hastalarda kanama ve enfeksiyon profilaksisi, AML tedavisinde kemoterapi rejimi kadar önem taşımaktadır(88).

5.23.Olaysız Sağkalım

Hastalarımızda 5 yıllık olaysız sağkalım %58,2 saptanmıştır. 1 yıllık olaysız sağkalım %67,9; 3 yıllık olaysız sağkalım %58,2; 15 yıllık ise %53'tür.

AML-BFM Türkiye Çalışma Grubu verilerinde de olaysız sağkalım bizim bulgumuza eşit olup %58,4'tür(66). Yurt dışı çok merkezli kohort çalışmalarda AML-BFM 2004 protokolünde 5 yıllık olaysız sağkalım %64 iken; MRC-AML12 protokolünde 3 yıllık olaysız sağkalım %54, St.Jude AML02 protokolünde 3 yıllık olaysız sağkalım %63'tür(55). Kliniğimizde 1990-2003 yılları arası AML olguları ile yaptıkları çalışmada Celkan ve ark. 13 yıllık olaysız sağkalımı %38,9 saptamışlardır (89).

Kliniğimiz olaysız sağkalım verileri Türkiye verileri ile uyumlu olsa da dünya ortalamasının kısmen gerisindedir. Öte yandan yalnızca nüksler olay olarak kabul

edildiğinde 5 yıllık relapsız sağkalım %66,5 saptanmaktadır. Aradaki bu fark kliniğimizde tedavi yanıtı olguların (%14,5) ve erken ölümlerin (%4) sonucudur.

Olaysız sağkalımı etkileyen faktörler multivaryant analizlerde değerlendirildiğinde; 2-10 yaş arası olmak, tanıda $100.000/mm^3$ 'ten yüksek beyaz küre sayısı, olumsuz ve özellikle orta riskli genetik özellikler, orta ve yüksek risk grubu düşük olaysız sağkalımla ilişkili bulundu.

Nüks ile ilişkili bulunan kemoterapi protokolü ve trombosit sayısı, olaysız sağkalım ile ilişkili bulunmadı.

Ayrıca literatürde olaysız sağkalımın önemli belirleyicilerinden kabul edilen birinci indüksiyon tedavisine (15. gün) kemik iliği yanıtı ve olaysız sağkalıma anlamlı etkisi saptanmadı (68, 82, 87). Bunun nedeni bir grup hastanın 15.gün kemik iliği yanıtı iyi olmasına rağmen aplaziden çıkamama nedeniyle tam remisyona ulaşmamış olmasıydı.

Tam remisyona ulaşma zamanının olaysız sağkalım ile ilişkisi değerlendirilirken yalnızca 1. ve 2. indüksiyon sonunda tam remisyona ulaşan iki grup kıyaslandı. Tam remisyona ulaşamayan grubun olaysız sağkalımı %0 kabul edilmiş olduğundan kıyasa alınmadı. Kıyaslanan iki grup arasında, 2. indüksiyon sonunda tam remisyona erişen grupta olaysız sağkalım daha düşüktü; ancak fark istatistiksel anlamlı değildi. Sebebi MRC-AML protokolü alan 4 hastanın 1. indüksiyon sonrası tam remisyona ulaşması ancak erken dönemde nüks yaşaması; ayrıca 26. günde kanama nedeniyle kaybedilen hastanın aslında 1. indüksiyon sonu remisyon kriterini doldurmuş olması şeklinde değerlendirildi.

5.24.Genel Sağkalım

Hastalarımızda 5 yıllık olaysız sağkalım %58,2 saptanmıştır. 1 yıllık genel sağkalım %81; 3 yıllık genel sağkalım %58,2; 15 yıllık ise %52,9'tür.

AML-BFM Türkiye Çalışma Grubu'nun saptadığı genel sağkalım değerine (%58,8) neredeyse eşittir. Yurt dışı kaynaklı çok merkezli AML-BFM 2004 çalışmalarında (2004-2010) 5 yıllık genel sağkalım %74 iken, MRC-AML 12 (1994-2002) ile yapılan geniş bir çalışmada %66 saptanmıştır. Kliniğimizde 1990-2003 yılları arası AML olguları ile yaptıkları çalışmada Celkan ve ark. 13 yıllık genel sağkalımı %39,8 saptamışlardır (89). Yümlü ve ark.'ın 1991-2009 arası Selçuk Üniversitesi'nde yaptıkları çalışmada ise 8 yıllık

genel sağkalım oranı %35,2 saptanmıştır (84).

Hastalarımızın genel sağkalımı Türkiye verileri ile uyumlu olsa da dünya ortalamasının gerisindedir. Ölümlerin çoğu özellikle 1-3 yıl arasında gerçekleşmiştir.

Çalışmamızda genel sağkalımı etkileyen faktörler multivaryant analizlerde değerlendirildiğinde; kız cinsiyet, tanı anında yüksek beyaz küre sayısı, orta riskte sitogenetik özellikler, yüksek risk sınıflandırması, MRC-AML12 ve AML-BFM 2012 tedavi protokolleri, 1. indüksiyon tedavisine yanıtızlık, tam resmiyona geç ulaşma zamanı, relaps, nüks sonrası KİT uygulanmaması ve nüks tedavisine yanıtızlık, düşük genel sağkalım ile ilişkili bulunmuştur.

Çalışmamızın verilerinde dikkat çekici bir diğer nokta ise genel ve olaysız sağkalım ortalamalarının eşit olmasıdır. Bu durum olay gelişen hastalarımızın çoğunun kaybedildiğini düşündürmektedir. Bu da çok yoğun tedavilerin uygulanması gereken relaps hastalığı bulunan hasta gruplarında tedavilerin yetersiz kaldığını veya verilen tedavilerle ortaya çıkan uzun aplazi dönemlerinde araya giren enfeksiyonlarla bu hastaların kaybedildiğini düşündürmektedir. Ayrıca relaps hastalık durumunda uygun donör bulunması konusunda yaşanan sıkıntılar ve yetersizliklerin de hasta kayıplarını artırma olasılığı yüksek görünmektedir. Tanı anında yeterli sitogenetik/ moleküler çalışmanın yapılamaması hastaların risk sınıflamasında sorunlar yaratmakta ve belki bazı hastaların yetersiz tedavisine yol açmaktadır.

5.25.Akut Dönem Komplikasyonları

Literatürde akut myleoid lösemnin akut dönem komplikasyonları ile ilgili en çok bahsi geçenler kanama, nörolojik komplikasyonlar ve antrasiklinlere bağlı akut kardiyotoksisitedir.

Tümör lizis sendromu AML'de ALL'de olduğu kadar sık değildir(52). Çalışmamızda 3 olguda tümör lizis sendromu gelişmiş olup bunlardan sadece 1 tanesinde lökosit sayısı $100.000/mm^3$ 'ün üstündedir.

Tedaviye ve hastalığın kendisine bağlı gelişen trombositopeni ve dissemine intravasküler koagülasyon gelişimi ciddi kanama riski oluşturabilir. Özellikle akut promyelositik lösemilerde (APL) önemli bir ölüm nedenidir (%30) (76). Kanama bizim

olgularımızın 4'ünde görülmüş olup, 2 hasta hayatı tehdit edecek düzeyde kanamadan kaybedilmiştir (1 hasta APL ve DİK gelişimi, 1 hasta splenektomi sonrası kanama nedeniyle).

Sitarabine bağlı 1 hastada serebellit, 1 hastada psödötümör serebri gelişmiş, 2 hastada Posterior Reversible Ensefalopati Sendromu (PRES) gelişmiştir. Creutzig ve ark. AML-BFM protokollerinde tedaviye bağlı nörotoksisiteyi %2 oranında bildirmişken, bizim hastalarımızda bu oran %8 gibi daha yüksektir(57).

Antrasiklinlere bağlı akut kardiyotoksitenin önlenmesi ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Creutzig ve ark. 2013 yılında yayınladıkları çalışmada lipozomal daunorubisinin idarubisine oranla daha az kardiyotoksik olduğunu ve daha yüksek dozlarda antrasiklin kullanımına izin verebileceğini saptanmışlardır (57). Ancak henüz Türkiye'de lipozomal daunorubisin ticari formuna ulaşım yeni yeni mümkün olmuştur. Aynı çalışmada akut kardiyotoksisite iki antrasiklin grubunda da hemen hemen eşit bulunup %2 civarındadır. Çalışmamızda 4 hastada (%8) akut kardiyotoksisite saptanmıştır, ancak 3 hasta antrasiklin kullanımı ile ilişkili aritmi saptanmışken 1 hastanın kalp yetmezliği aşırı sıvı verilmesine bağlanmıştır.

Bunların yanı sıra 1 hastada tedavi ilişkili fokal segmenter glomeruloskleroz gelişimi ve 5 hastada akut böbrek hasarı ve hipertansiyon saptanmıştır.

Akut promyelositik lösemi olgularında ATRA'ya bağlı yan etkiler ise 1 hastada ateş ve lökositozun eşlik ettiği ATRA sendromu, 1 hastada ise cilt döküntüsü gelişmiştir.

Hastaların tümü en az bir kez febril nötropeni atağı yaşamışlardır. Kanıtlanmış enfeksiyon etkeni olarak en sık (%41) mantar enfeksiyonları yer almakta, onu gram negatif ve gram negatif üremeler izlemekteydi. Kaybedilen hastaların yaklaşık %55'inde ise eşlik eden ciddi enfeksiyon saptanmıştır.

5.26.Destek Tedaviler

Çalışmamızdaki tüm hastalar çoklu defalar trombosit süspansiyonu, eritrosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma ile transfüze edilmişlerdir. Hepsine trimetoprim-sülfometoksazol ile Pneumocystis jirovecii ve asiklovir ile herpesvirusler açısından profilaksi uygulanmıştır.

Inaba ve ark.'ın 2014 yılında yayınladığı retrospektif bir çalışmada St. Jude Çocuk Hastanesi'nde antibiyotik profilaksisi alan hastalarda enfeksiyon sıklığının azaldığını saptamışlar; ancak vankomisin dirençli enterokok üremelerinde artışa, yani olası antibiyotik direncine dikkat çekmişlerdir (90). Mantar enfeksiyonlarının AML'li hastalarda sık ve mortal olduğu dikkate alınarak tüm hastalara antifungal profilaksi önerilir. Ancak hangi ajanın profilakside tercih edilmesi ile ilgili bir konsensus yoktur (91). Çalışmamızda hiçbir hastaya TMP-SMX dışında rutin antibiyotik profilaksisi verilmemiştir. Ancak tedavinin başından itibaren antifungal profilaksi uygulanan 4 hastada kanıtlanmış mantar enfeksiyonu gelişmemiş olması dikkat çekicidir.

Plazma değişimi ve lökoferez uygulanan tanı anında beyaz küresi $100.000/mm^3$ 'ün üstünde 1 hasta vardır. 1 hastaya ise yalnızca plazma değişimi uygulanmıştır. 2 hastaya akut böbrek hasarı nedeniyle hemodiyaliz uygulanmıştır. 2 hastaya hipersplenizm bulguları nedeniyle splenektomi uygulanmıştır.

Foresto ve ark. 2015'te yayınladıkları Avusturya'daki 414 olguluk pediatrik AML çalışmasında hastaların %30'unun yoğun bakım izlemi ihtiyacı olduğunu saptamışlardır(92). Çalışma grubumuzdaki hastaların 16'sı (%33) tedavi sürecinde en az bir kez yoğun bakım izlemine ihtiyaç duymuştur. Bunların 13'ü sepsis nedeniyledir.

Granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) kullanımı nötropeni süresini kısaltsa da, nötropenik atak sayısını, kanıtlanmış enfeksiyon sayısını ve enfeksiyon ilişkili ölüm sıklığını azaltmamaktadır; genel sağkalımı etkilememektedir. Ehlers ve ark. 2010 yılında yayınladıkları bir çalışmada AML-BFM98 protokolünde G-CSF'in rutin kullanılmasının özellikle blastlarında G-CSF reseptörünün bir çeşit izoformu bulunan hastalarda relapsı artırdığı saptamışlardır(60). Tedavi sürecinde 37 hastaya (%77) en az bir kez G-CSF uygulanmış olup; G-CSF kullanımı ile enfeksiyon sıklığı, uzun aplazi, sepsis nedeni yoğun bakım ihtiyacı ve genel sağkalım arasında ilişki saptanmamıştır. Beklenenin aksine, istatistiksel anlamlı düzeyde olmasa da, G-CSF kullanımı olmayan hastaların; 2 haftadan uzun aplazi sıklığı ve mantar enfeksiyonu oranı daha az, yoğun bakım yatışları daha seyrek, genel sağkalımı daha yüksek görülmektedir. Bunun nedeni G-CSF kullanımının özellikle antibakteriyel ve antifungal ilaç spektrumun genişlediği son yıllarda daha az tercih edilmesi, ve genelde ciddi enfeksiyonu ve uzun aplazisi olmayan hastalarda G-CSF kullanımına ihtiyaç duyulmamış olması olabilir.

6. SONUÇLAR

- 1- Kliniğimizden takipli akut myeloid lösemi hastalarının demografik ve epidemiyolojik verileri Türkiye ve dünya ortalamaları ile benzerdi.
- 2- Kliniğimizdeki olguların genel sağkalım, olaysız sağkalım, relaps oranı ve mortalite oranı; çok merkezli bir Türkiye çalışması olan AML-BFM Türkiye Çalışma Grubu verileri ile eşitti; tam remisyona ulaşma oranı Türkiye verilerinin bir miktar gerisindeydi. Bu durum hastanemizin referans merkez olup son yıllarda tedavi yanıtı kötü olabilecek hastaların daha çok merkezimize refere edilmesine bağlandı.
- 3- Nüks olasılığını anlamlı şekilde artıran parametreler; 100.000/mm³'ten yüksek beyaz küre sayısı, 20.000/mm³'ün altında trombosit sayısı (yalnızca univaryant analizde), MRC-AML protokolü, olumsuz ve orta riskli sitogenetik özellikler, orta ve yüksek risk sınıflaması, FAB-M3 dışı morfoloji olarak saptandı. Granülositik sarkomu olan 12 hastanın 7'sinde relaps gerçekleşmiş olmasına rağmen, kloroma nüks olasılığı ile anlamlı derecede ilişkili bulunmadı.
- 4- Olaysız sağkalımı etkileyen faktörler değerlendirildiğinde; 2-10 yaş arası olmak, tanıda 100.000/mm³'ten yüksek beyaz küre sayısı, olumsuz ve özellikle orta riskli genetik özellikler, orta ve yüksek risk grubu düşük olaysız sağkalımla ilişkili bulundu. Literatürde olaysız sağkalımın önemli belirleyicilerinden kabul edilen birinci indüksiyon tedavisine (15. gün) kemik iliği yanıtı ve olaysız sağkalıma anlamlı etkisi saptanmadı. Bunun nedeni bir grup hastanın 15.gün kemik iliği yanıtı iyi olmasına rağmen aplaziden çıkamama nedeniyle tam remisyona ulaşmamış olmasıydı.
- 5- Genel sağkalımı etkileyen faktörler değerlendirildiğinde; kız cinsiyet, tanı anında yüksek beyaz küre sayısı, orta riskte sitogenetik özellikler, yüksek risk

sınıflandırması, MRC-AML12 ve AML-BFM 2012 tedavi protokolleri, 1. indüksiyon tedavisine yanıtızsızlık, tam resmisyona geç ulaşma zamanı, relaps, nüks sonrası KİT uygulanmaması ve nüks tedavisine yanıtızsızlık, düşük genel sağkalım ile ilişkili bulundu.

- 6- 5 yıllık genel sağkalım ve olaysız sağkalım oranlarının eşit olması dikkat çekiciydi. Bu durum çok yoğun tedavilerin uygulanması gereken relaps hastalığı bulunan hasta gruplarında tedavilerin yetersiz kaldığını veya verilen tedavilerle ortaya çıkan uzun aplazi dönemlerinde araya giren enfeksiyonlarla bu hastaların kaybedildiğini düşündürmekteydi.
- 7- Relapsız sağkalım oranı, olaysız sağkalıma göre daha yüksekti. Aradaki bu fark kliniğimizde tedavi yanıtızsız olguların ve erken ölümlerin sonucu olarak değerlendirildi.
- 8- En yüksek relaps ve en düşük 5 yıllık sağkalım orta riskli kabul edilen genetik değişiklikler grubunda saptandı. Bu durum kliniğimizdeki genetik inceleme olanaklarının yetersizliğine ve henüz olumlu ya da olumsuz prognozla ilişkisi kanıtlanmamış çok sayıda genetik değişikliğin orta riskli grupta kabul edilmesine bağlandı.
- 9- İndüksiyon tedavisine yanıt, genel sağkalım ile anlamlı derecede ilişkili saptandı. İki indüksiyon tedavisinin sonunda tam remisyona ulaşamayan grupta sağkalım en düşük orandaydı. İkinci indüksiyon sonunda tam remisyona ulaşan grupta sağkalım, birinci indüksiyon sonunda ulaşan hastalara göre anlamlı derecede düşük bulundu. Tam remisyona erken ulaşma iyi prognoz göstergesi olarak değerlendirildi. Birinci indüksiyon tedavisi sonunda remisyona ulaşamama, ilk remisyonda KİT planlaması açısından önemli bir kriter olarak kabul edildi.
- 10- İndüksiyon tedavisine yanıtın relaps ve olaysız ile ilişkisi anlamlı düzeyde değildi; bu durum tam remisyona ulaşamayan hastaların birçoğunun relaps değil, tedavi yanıtızsızlığı (aplazi) nedeniyle kaybedilmeleri olarak değerlendirildi.

- 11- Tanı anında beyaz küre sayısı $100.000/\text{mm}^3$ 'in üzerinde olan 3 hastanın tamamında relaps gelişmiş ve hepsi nüks tedavisine yanıtız şekilde kaybedilmişlerdi. Bu hastalarda ilk remisyonda KİT uygun tedavi seçeneği olarak değeriendirildi.
- 12- Kemik iliği nakli olmayan hastalarda en sık ölüm iki nedeni enfeksiyonlar ve relaps hastalıktı. Tedaviyle ilişkili ölümler, erken ölümler ve aplazide ölümler dahil edildiğinde tüm hastaların %10'uydu. Bu durum relaps hastalıklar kadar, enfeksiyon ve tedavi ilişkili ölümlerin de dikkate alınması gerektiğini göstermekteydi.
- 13- Akut dönem komplikasyonlar içinde en sık görülen febril nötropeniydi. Kanıtlanmış enfeksiyonlar içinde mantar enfeksiyonları ilk sıradaydı. Antibiyotik ve antifungal profilaksinin rutin kullanımının enfeksiyon ilişkili mortalite ve morbiditeyi azaltabileceği düşünöldü.
- 14- Hastaların büyük çoğunluğuna tedavi sürecinde en az bir kez G-CSF uygulanmıştı. Gerek enfeksiyon sıklığı, gerek sepsis ilişkili yoğun bakım yatışı, gerekse sağkalımda G-CSF kullanımının anlamlı etkisi saptanmadı. G-CSF kullanmayan grup, istatistiksel anlamlı düzeyde olmasa da tüm bu parametreler ačíısından daha avantajlı olarak izlendi. Bu durum, G-CSF kullanımının daha ziyade ciddi enfeksiyonu ve uzun süren aplazisi olan hastalarda tercih edilmesine bağlandı.

Çalışmamızda yaş, cinsiyet, tanı anında beyaz küre ve trombosit sayısı, morfolojik özellikler, genetik değışiklikler, indüksiyon tedavi yanıtı, tam remisyona erişme zamanı ve uygulanan kemoterapi protokolü pediatrik AML olgularında prognoz ile ilişkili bulunmuştur.

Cerrahpaşa Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniği akut myeloid lösemi sağkalımında standartları yakalamış durumdadır. Kliniğimizde daha önce yapılan analizlerle kıyaslandığında remisyon ve sağkalım konusunda olduğu kadar tedavi ilişkili ölümler konusunda da olumlu gelişim sağlandığı görölmektedir.

Çalışmamızın eksikleri tek merkezli olması, dosyalara ulaşmakla ilgili zorluklar ve merkezimizde kemik iliği tranplantasyon ünitesi olmadığından nakle giden hastalarla ilgili veri eksikliği ve kliniğimizde yeterli genetik değerlendirmenin yapılamamış olmasıdır. Ayrıca kıyaslama yaptığımız literatürlerin birçoğunda FAB-M3 morfolojisi, Down sendromu ile ilişkili AML ve tedaviye sekonder AML olguları değerlendirmeye alınmamış olup, bu durum kıyaslamaların güvenilirliğini azaltabilir.

Akut myeloid lösemi tanısı alan tüm hastalar sitogenetik ve moleküler genetik incelemeler ile değerlendirilmeli ve indüksiyon tedavi yanıtına göre doğru risk sınıflaması yapılmalıdır. Risk sınıflaması doğrultusunda uygun kemoterapi rejiminin verilmesi ve olumsuz prognoz öngörülen hastaların doğru zamanda kemik iliği nakline gönderilmesi önemlidir. Ancak uygun tedavi ve nakil planlaması yapılırken tedaviye bağlı toksisite göz ardı edilmemelidir. AML remisyonu ve relapsız izlem için yoğun tedaviler uygulanırken hastalar tedavi ilişkili morbidite ve mortalite ile karşı karşıya kalabilmektedir. Yaşam süresi kadar yaşam kalitesi de dikkate alınmalıdır.

Yoğun antibiyotik ve antifungal profilaksisi ile enfeksiyon ilişkili ölümler azaltılabilir. DİK ve kanama ilişkili ölümlerin azaltılması için özellikle promyelositik lösemide kullanılacak yeni ajanlar denenmektedir.

Akut myeloid lösemi heterojen bir hastalıktır ve tedavide konvansiyonel kemoterapötiklerin yerini yavaş yavaş immünolojik yöntemler, moleküler ve hastaya özgü tedaviler almaktadır. Ancak bunun için hastaların genetik ve moleküler düzeyde ayrıntılı analizlerinin yapıldığı daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD. Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology: Academic Press; 2016.
2. de Rooij J, Zwaan C, van den Heuvel-Eibrink MJ. Pediatric AML: from biology to clinical management. 2015;4(1):127-49.
3. Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux S. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood, 2-Volume Set: Elsevier Health Sciences; 2014.
4. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse S, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, National Cancer Institute. Bethesda, MD. 2014.
5. Lagunas-Rangel FA, Chávez-Valencia V, Gómez-Guijosa MÁ, Cortes-Penagos C. Acute Myeloid Leukemia—Genetic Alterations and Their Clinical Prognosis. International journal of hematology-oncology and stem cell research. 2017;11(4):328.
6. Gilliland DG, Jordan CT, Felix CA. The molecular basis of leukemia. ASH Education Program Book. 2004;2004(1):80-97.
7. Rubnitz JE, Gibson B, Smith FO. Acute myeloid leukemia. Pediatric clinics of North America. 2008;55(1):21-51.
8. Shannon KM, O'Connell P, Martin GA, Paderanga D, Olson K, Dinndorf P, et al. Loss of the normal NF1 allele from the bone marrow of children with type 1 neurofibromatosis and malignant myeloid disorders. New England Journal of Medicine. 1994;330(9):597-601.
9. Matsubara K, Yabe H, Ogata T, Yoshida R, Fukaya T. Acute myeloid leukemia in an adult Noonan syndrome patient with PTPN11 mutation. American journal of hematology. 2005;79(2):171-2.
10. Hasle H, Mellemegaard A, Nielsen J, Hansen J. Cancer incidence in men with Klinefelter syndrome. British journal of cancer. 1995;71(2):416.
11. Zipursky A. Transient leukaemia—a benign form of leukaemia in newborn infants with trisomy 21. British journal of haematology. 2003;120(6):930-8.

12. Lange B. The management of neoplastic disorders of haematopoiesis in children with Down's syndrome. *British journal of haematology*. 2000;110(3):512-24.
13. McBride ML. Childhood cancer and environmental contaminants. *Can J Public Health*. 1998;89(1):53-62.
14. Puumala SE, Ross JA, Aplenc R, Spector LG. Epidemiology of childhood acute myeloid leukemia. *Pediatric blood & cancer*. 2013;60(5):728-33.
15. Pedersen-Bjergaard J. Radiotherapy-and chemotherapy-induced myelodysplasia and acute myeloid leukemia. A review. *Leukemia research*. 1992;16(1):61-5.
16. Chan G, DiVenuti G, Miller K. Danazol for the treatment of thrombocytopenia in patients with myelodysplastic syndrome. *American journal of hematology*. 2002;71(3):166-71.
17. Owen C, Barnett M, Fitzgibbon J. Familial myelodysplasia and acute myeloid leukaemia—a review. *British journal of haematology*. 2008;140(2):123-32.
18. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*. 2002;100(7):2292-302.
19. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. 2010;115(3):453-74.
20. Creutzig U, Van Den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, Dworzak MN, Adachi S, De Bont E, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. 2012;120(16):3187-205.
21. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114(5):937-51.
22. Mrózek K, Heinonen K, Bloomfield C, editors. Clinical significance of cytogenetics in acute myeloid leukemia. *Seminars in oncology*; 1997.
23. von Neuhoff C, Reinhardt D, Sander A, Zimmermann M, Bradtke J, Betts DR, et al. Prognostic impact of specific chromosomal aberrations in a large group of pediatric patients with acute myeloid leukemia treated uniformly according to trial AML-BFM 98. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(16):2682-9.
24. Creutzig U, Büchner T, Sauerland MC, Zimmermann M, Reinhardt D, Döhner H, et al. 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: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2008;112(3):562-71.

25. Breems DA, Van Putten W, De Greef GE, Van Zelder-Bhola SL, Gerssen-Schoorl K, Mellink C, et al. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. *J Clin Oncol.* 2008;26(29):4791-7.
26. Meshinchi S, Alonzo TA, Stirewalt DL, Zwaan M, Zimmerman M, Reinhardt D, et al. Clinical implications of FLT3 mutations in pediatric AML. *Blood.* 2006;108(12):3654-61.
27. Hasle H, Abrahamsson J, Arola M, Karow A, O'marcaigh A, Reinhardt D, et al. Myeloid leukemia in children 4 years or older with Down syndrome often lacks GATA1 mutation and cytogenetics and risk of relapse are more akin to sporadic AML. *Leukemia.* 2008;22(7):1428.
28. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127(20):2391-405.
29. Cooper T, Hasle H, Smith F. Acute myelogenous leukemia, myeloproliferative and myelodysplastic disorders. *Principles and practice of pediatric oncology: Lippincott Williams & Wilkins;* 2011. p. 564-610.
30. Sung L, Aplenc R, Alonzo TA, Gerbing RB, Gamis AS. Predictors and short-term outcomes of hyperleukocytosis in children with acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Haematologica.* 2012;97(11):1770-3.
31. Samborska M, Derwich K, Skalska-Sadowska J, Kurzawa P, Wachowiak J. Myeloid sarcoma in children—diagnostic and therapeutic difficulties. *Contemporary Oncology.* 2016;20(6):444.
32. Pui C-H, Howard SC. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. *The Lancet Oncology.* 2008;9(3):257-68.
33. Radhi M, Meshinchi S, Gamis A. Prognostic factors in pediatric acute myeloid leukemia. *Current hematologic malignancy reports.* 2010;5(4):200-6.
34. Rubnitz JE, Lensing S, Zhou Y, Sandlund JT, Razzouk BI, Ribeiro RC, et al. Death during induction therapy and first remission of acute leukemia in childhood: the St. Jude experience. *Cancer.* 2004;101(7):1677-84.
35. Razzouk BI, Estey E, Pounds S, Lensing S, Pierce S, Brandt M, et al. Impact of age on outcome of pediatric acute myeloid leukemia: a report from 2 institutions. *Cancer.* 2006;106(11):2495-502.
36. Creutzig U, Kutny MA, Barr R, Schlenk RF, Ribeiro RC. Acute myelogenous leukemia in adolescents and young adults. *Pediatric blood & cancer.* 2018;65(9):e27089.

37. Hossain MJ, Xie L, Caywood EH. Prognostic factors of childhood and adolescent acute myeloid leukemia (AML) survival: Evidence from four decades of US population data. *Cancer Epidemiology*. 2015;39(5):720-6.
38. Aplenc R, Alonzo TA, Gerbing RB, Smith FO, Meshinchi S, Ross JA, et al. Ethnicity and survival in childhood acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2006;108(1):74-80.
39. Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin J, Dworzak M, Kremens B, Lehrnbecher T, et al. Favorable outcome in infants with AML after intensive first-and second-line treatment: an AML-BFM study group report. *Leukemia*. 2012;26(4):654.
40. Creutzig U, Zimmermann M, Ritter J, Henze G, Graf N, Löffler H, et al. Definition of a standard-risk group in children with AML. *British journal of haematology*. 1999;104(3):630-9.
41. Lange BJ, Gerbing RB, Feusner J, Skolnik J, Sacks N, Smith FO, et al. Mortality in overweight and underweight children with acute myeloid leukemia. *Jama*. 2005;293(2):203-11.
42. Klusmann J-H, Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak M, Jorch N, Langebrake C, et al. Treatment and prognostic impact of transient leukemia in neonates with Down syndrome. *Blood*. 2008;111(6):2991-8.
43. Johnston DL, Alonzo TA, Gerbing RB, Aplenc R, Woods WG, Meshinchi S, et al. Central nervous system disease in pediatric acute myeloid leukemia: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(12).
44. Johnston DL, Alonzo TA, Gerbing RB, Lange BJ, Woods WG. The presence of central nervous system disease at diagnosis in pediatric acute myeloid leukemia does not affect survival: a Children's Oncology Group study. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55(3):414-20.
45. Abrahamsson J, Forestier E, Heldrup J, Jahnukainen K, Jónsson OG, Lausen B, et al. Response-guided induction therapy in pediatric acute myeloid leukemia with excellent remission rate. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;29(3):310-5.
46. Wheatley K, Burnett AK, Goldstone AH, Gray RG, Hann IM, Harrison CJ, et al. A simple, robust, validated and highly predictive index for the determination of risk-directed therapy in acute myeloid leukaemia derived from the MRC AML 10 trial. *British journal of haematology*. 1999;107(1):69-79.
47. Sievers EL, Lange BJ, Alonzo TA, Gerbing RB, Bernstein ID, Smith FO, et al. Immunophenotypic evidence of leukemia after induction therapy predicts relapse: results from a prospective Children's Cancer Group study of 252 patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2003;101(9):3398-406.

48. Steinbach D, Bader P, Willasch A, Bartholomae S, Debatin K-M, Zimmermann M, et al. Prospective Validation of a New Method of Monitoring Minimal Residual Disease in Childhood Acute Myelogenous Leukemia. *Clinical Cancer Research*. 2015;21(6):1353-9.
49. Yöntem A, Bayram İ. Çocukluk Çağında Akut Myeloid Lösemi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*.27(2):127-35.
50. Anak S, Uysalol E. Akut Miyeloid Lösemi (AML). *Çocuk Dergisi*. 2012;12(4): 153-8.
51. Perel Y, Auvrignon A, Leblanc T, Michel G, Reguerre Y, Vannier JP, et al. Treatment of childhood acute myeloblastic leukemia: dose intensification improves outcome and maintenance therapy is of no benefit--multicenter studies of the French LAME (Leucemie Aigue Myeloblastique Enfant) Cooperative Group. *Leukemia*. 2005;19(12):2082-9.
52. Hasle H. A critical review of which children with acute myeloid leukaemia need stem cell procedures. *British journal of haematology*. 2014;166(1):23-33.
53. Ünüvar A. Akut myeloblastik lösemi. *Klinik Gelişim*.26-32.
54. Anak S, Saribeyoglu ET, Bilgen H, Unuvar A, Karakas Z, Devecioglu O, et al. Allogeneic versus autologous versus peripheral stem cell transplantation in CR1 pediatric AML patients: A single center experience. *Pediatric Blood & Cancer*. 2005;44(7):654-9.
55. Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak M, Ritter J, Schellong G, Reinhardt D. Development of a curative treatment within the AML-BFM studies. *Klinische Pädiatrie*. 2013;225(S 01):S79-S86.
56. Ades L, Guerci A, Raffoux E, Sanz M, Chevallier P, Lapusan S, et al. Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: the European APL Group experience. *Blood*. 2010;115(9):1690-6.
57. Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin J-P, Dworzak MN, Fleischhack G, Graf N, et al. Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin as induction for pediatric acute myeloid leukemia: results from Study AML-BFM 2004. *Blood*. 2013;122(1):37-43.
58. Tramsen L, Salzman-Manrique E, Bochennek K, Klingebiel T, Reinhardt D, Creutzig U, et al. Lack of Effectiveness of Neutropenic Diet and Social Restrictions as Anti-Infective Measures in Children With Acute Myeloid Leukemia: An Analysis of the AML-BFM 2004 Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(23):2776-83.

59. Sung L, Aplenc R, Alonzo TA, Gerbing RB, Lehrnbecher T, Gamis AS. Effectiveness of supportive care measures to reduce infections in pediatric AML: a report from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2013;121(18):3573-7.
60. Ehlers S, Herbst C, Zimmermann M, Scharn N, Germeshausen M, von Neuhoff N, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) treatment of childhood acute myeloid leukemias that overexpress the differentiation-defective G-CSF receptor isoform IV is associated with a higher incidence of relapse. *J Clin Oncol*. 2010;28(15):2591-7.
61. Lehrnbecher T, Sung L. Anti-infective prophylaxis in pediatric patients with acute myeloid leukemia. *Expert review of hematology*. 2014;7(6):819-30.
62. Creutzig U, Zimmermann M, Lehrnbecher T, Graf N, Hermann J, Niemeyer CM, et al. Less Toxicity by Optimizing Chemotherapy, but Not by Addition of Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Children and Adolescents With Acute Myeloid Leukemia: Results of AML-BFM 98. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(27):4499-506.
63. Karapınar DY, editor AML-BFM 2013 Türkiye Protokolü. 9 Türk Pediatrik Hematoloji Kongresi; 2013; Van.
64. Gürsel T, editor Pediatrik akut myeloid lösemi tedavisinin dünü bugünü ve geleceği. 10 Ulusal Pediatrik Hematoloji Kongresi; 2015; Ankara.
65. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Büchner T, Willman CL, Estey EH, et al. Revised recommendations of the international working group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. *Journal of clinical oncology*. 2003;21(24):4642-9.
66. Ozyurek E VC, Büyükavcı M, Kılınç Y, Timur V, Özbek N, et al. The outcomes of Turkish children with acute myeloid leukemia treated on AML-Berlin-Munster-Frankfurt (AML-BFM) protocol: Turkish AML-BFM Study Group. 4th International Congress on Leukemia – Lymphoma – Myeloma Istanbul, Turkey 2013.
67. Noone A, Howlader N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al. SEER cancer statistics review, 1975–2015. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 2018.
68. Rubnitz JE, Razzouk BI, Lensing S, Pounds S, Pui CH, Ribeiro RC. Prognostic factors and outcome of recurrence in childhood acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2007;109(1):157-63.
69. Ohanian M, Faderl S, Ravandi F, Pemmaraju N, Garcia-Manero G, Cortes J, et al. Is acute myeloid leukemia a liquid tumor? *International journal of cancer*. 2013;133(3):534-43.

70. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe E, Pileri S, Stein H, et al. World Health Organization classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC press; 2008.
71. Kobayashi R, Tawa A, Hanada R, Horibe K, Tsuchida M, Tsukimoto I, et al. Extramedullary infiltration at diagnosis and prognosis in children with acute myelogenous leukemia. *Pediatric blood & cancer*. 2007;48(4):393-8.
72. Reinhardt D, Creutzig U. Isolated Myelosarcoma in Children--Update and Review. *Leukemia & Lymphoma*. 2002;43(3):565-74.
73. Kayser S, Döhner K, Krauter J, Köhne C-H, Horst HA, Held G, et al. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood*. 2011;117(7):2137-45.
74. Wandt H, Schakel U, Kroschinsky F, Prange-Krex G, Mohr B, Thiede C, et al. MLD according to the WHO classification in AML has no correlation with age and no independent prognostic relevance as analyzed in 1766 patients. *Blood*. 2008;111(4):1855-61.
75. Mangaonkar A, Mohsin J, Mansour J, Mondal A, Kolhe RB, Jillella A, et al. Day 30 Platelet Count As a Prognostic Marker of Survival in Acute Myeloid Leukemia. *Blood*. 2014;124(21):3684-.
76. Mantha S, Tallman MS, Soff GA. What's new in the pathogenesis of the coagulopathy in acute promyelocytic leukemia? *Current opinion in hematology*. 2016;23(2):121-6.
77. Acheampong DO, Adokoh CK, Asante D-B, Asiamah EA, Barnie PA, Bonsu DO, et al. Immunotherapy for acute myeloid leukemia (AML): a potent alternative therapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018;97:225-32.
78. Rasche M, Von Neuhoff C, Dworzak M, Bourquin J, Bradtke J, Göhring G, et al. Genotype-outcome correlations in pediatric AML: the impact of a monosomal karyotype in trial AML-BFM 2004. *Leukemia*. 2017;31(12):2807.
79. Li J, Gatesman ML, Newland AM, Sabo RT, Bose P. FLAG ± Idarubicin Compared with 7+3 As Initial Induction for Secondary Acute Myeloid Leukemia: A Single Institution Experience. *Blood*. 2012;120(21):4330-.
80. Feng X, Li C, He L. FLAG-IDA As First Line Induction Treatment for Children De Novo AML. *Blood*. 2015;126(23):4900-.
81. Niewerth D, Creutzig U, Bierings MB, Kaspers GJL. A review on allogeneic stem cell transplantation for newly diagnosed pediatric acute myeloid leukemia. *Blood*. 2010;116(13):2205-14.
82. Rubnitz JE, Inaba H, Dahl G, Ribeiro RC, Bowman WP, Taub J, et al. Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia: results of the AML02 multicentre trial. *The lancet oncology*. 2010;11(6):543-52.

83. Rubnitz JE. How I treat pediatric acute myeloid leukemia. *Blood*. 2012;119(25):5980-8.
84. Yümlü K. Çocukluk çağı akut lösemi vakalarının retrospektif olarak değerlendirilmesi: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2009.
85. Radhakrishnan V, Thampy C, Ganesan P, Rajendranath R, Ganesan TS, Rajalekshmy K, et al. Acute myeloid leukemia in children: Experience from tertiary cancer centre in India. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. 2016;32(3):257-61.
86. Miyamura T, Moritake H, Nakayama H, Tanaka S, Tomizawa D, Shiba N, et al. Clinical and biological features of paediatric acute myeloid leukaemia (AML) with primary induction failure in the Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group AML-05 study. *British journal of haematology*. 2019.
87. Karol SE, Coustan-Smith E, Cao X, Shurtleff SA, Raimondi SC, Choi JK, et al. Prognostic factors in children with acute myeloid leukaemia and excellent response to remission induction therapy. *British Journal of Haematology*. 2015;168(1):94-101.
88. Zwaan CM, Kolb EA, Reinhardt D, Abrahamsson J, Adachi S, Aplenc R, et al. Collaborative Efforts Driving Progress in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(27):2949-62.
89. Celkan T, editor BFM Protokolleri ile AML Sonuçlarımız2004.
90. Inaba H, Gaur AH, Cao X, Flynn PM, Pounds SB, Avutu V, et al. Feasibility, efficacy, and adverse effects of outpatient antibacterial prophylaxis in children with acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2014;120(13):1985-92.
91. Hasle H, Kaspers GJL. Strategies for reducing the treatment-related physical burden of childhood acute myeloid leukaemia – a review. *British Journal of Haematology*. 2017;176(2):168-78.
92. Foresto SA, Youlden DR, Baade PD, Hallahan AR, Aitken JF, Moore AS. The outcomes and treatment burden of childhood acute myeloid leukaemia in Australia, 1997–2008: A report from the Australian Paediatric Cancer Registry. *Pediatric blood & cancer*. 2015;62(9):1664-6.