



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK HEMATOLOJİ ONKOLOJİ BİLİMDALİ

AKUT MİYELOBLASTİK LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA
MRC-12 KEMOTERAPİ PROTOKOLÜ İLE TEDAVİ VE
13 YILLIK İZLEM SONUÇLARI

Doç. Dr. Birol BAYTAN

YANDAL UZMANLIK TEZİ

BURSA-2011



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUK HEMATOLOJİ ONKOLOJİ BİLİMDALI

AKUT MİYELOBLASTİK LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA
MRC-12 KEMOTERAPİ PROTOKOLÜ İLE TEDAVİ VE
13 YILLIK İZLEM SONUÇLARI

Doç. Dr. Birol BAYTAN

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Adalet MERAL GÜNEŞ

BURSA-2011

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Hastalar ve Yöntem.....	22
Sonuçlar.....	24
Tartışma ve Sonuç.....	51
Kaynaklar.....	64
Teşekkür.....	69
Özgeçmiş.....	70

ÖZET

Akut miyeloblastik lösemi (AML) kemik iliğinde olgunlaşmamış hücrelerin klonal çoğalması ile karakterize neoplastik bir hastalıktır. Çocukluk çağı AML'sinde yoğun kemoterapi ve destek tedavisi ile 5 yıllık olaysız yaşam (OS) ve genel yaşam (GS) oranları %60'lara yükselmiştir.

Bu çalışmada; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalında, Ocak 1997- Aralık 2009 tarihleri arasında tanı alan ve tedavi edilen, 50 yeni tanı AML'li olgunun verileri ve tedavi sonuçları değerlendirildi. Bu olguların sonuçlarının incelenmesiyle elde edilen bulgular literatür bilgisiyle karşılaştırıldı.

Olguların başvuruları sırasındaki semptomları, öz ve soy geçmişlerine ilişkin öyküleri, fizik bakı bulguları ve laboratuvar verileri kayıt edildi. Olgular Medical Research Council (MRC-12) protokolüne göre tedavi edildi. Bu protokole göre risk grupları, kemoterapi yanıtı, genetik özellikleri, yaş, cinsiyete göre yaşam analizleri değerlendirildi. Nüks ve ölüm oranları ve bu hastaların özellikleri incelendi. Tedaviye ilişkin akut yan etkiler değerlendirildi. İstatistik yöntemi olarak SPSS 13 programı ile Kaplan Meier yaşam analizi ve lojistik regresyon analizleri kullanıldı.

Hastaların %40'ı (n:20) kız, %60'ı (n:30) erkek idi. Olguların yaş ortalaması 89±57 ay (4.5 ay-17.5 yıl) olarak saptandı. Ortalama izlem süresi 62±22.5 ay (15 gün ile 13 yıl) olarak bulundu.

Beş yıllık olaysız yaşam hızı %52 ve genel yaşam hızı %60 bulundu. Çalışmamızda OS ve GS üzerine en etkili faktörler; kemoterapi yanıtı, risk grubu ve genetik özellikler olduğu bulundu. Yaş, cinsiyet, tanı lökosit sayısının OS ve GS üzerine istatistiksel anlamı olmadığı görüldü.

Olguların tümünde her kür sırasında hematolojik, enfeksiyöz ve gastrointestinal yan etkilere rastlandı. Bu yan etkileri; karaciğer ve böbrek fonksiyon bozuklukları izlemiştir. En nadir ise; cilt ve nörolojik yan etkiler gözlenmiştir. Enfeksiyon dışında organ yetmezliğinden ölüm saptanmadı.

Serimizde nüks oranı %28 (n=14) bulundu. Tanıdan itibaren 18 aydan önce olan nükslerin yaşam oranları anlamlı olarak daha düşük olarak saptandı (p=0.013). Çalışmamızda 20 (%40) olgumuz öldü. En sık ölüm nedenlerinin nüks lösemi ve nötropenik enfeksiyon olduğu saptandı.

Sonuç olarak; kliniğimizde MRC protokolü ile 5 yıllık OS %52 ve GS %60 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar, İngiliz MRC grubun sonuçlarına benzerdir. Ayrıca enfeksiyon önlemlerinin düzenlenmesi ve 2 yaş altı olgularda destek tedavinin güçlendirilmesi ile daha iyi yaşam oranları elde edebileceğimizi düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Akut miyeloid lösemi, MRC-12 protokolü, çocuk

SUMMARY

Acute myeloblastic leukemia (AML) is a neoplastic disease characterized by the clonal proliferation of the immature cells in the bone marrow. The 5 years overall (OS) and event free (EFS) survivals have been recently increased to 60% with the intensive chemotherapy protocols and improved supportive care.

In the current study, we evaluated the data and treatment results of 50 children diagnosed as de-novo AML in between February 1997 and December 2009 at the Department of Pediatric Hematology in Uludag University. The results were discussed under the knowledge of the other studies in the literature.

The symptoms, curriculum vitae, family history, physical and laboratory findings were recorded. The patients were treated according to the Medical Research Council AML (MRC-12) chemotherapy protocol. The informed family consents were taken before starting the treatment. Survival rates were analyzed according to the risk groups, response to chemotherapy, genetic features, age, and gender and white blood cell count (WBC) at diagnosis. Relapse and death rates and the features of these children were separately evaluated. The acute side effects related to the chemotherapy at each course were also analyzed.

SPSS-13 program was used for both Kaplan-Meier survival and logistic regression analysis.

Twenty patients (40%) were females and the rest (n: 30;60%) were males. Their mean age and follow-up periods were 89 ± 57 months (4.5m-17.5y) and 62 ± 22.5 months (15d-13years), respectively. The 5 years OS was 60% whereas EFS was found 52%. The most effective factors influencing OS and EFS were determined as chemotherapy response, risk groups and genetic features. The age, gender and WBC count at diagnosis were found insignificant for the survival rates. The most frequent side effects observed in all courses were hematologic, infectious and gastrointestinal of which were then, followed by liver and renal dysfunctions. Skin and neurologic side

effects were the scarcest ones. None of these side effects excluding neutropenic infection caused mortality.

The relapse rate in our data was determined as 28% (n: 14). The survival rate of the children relapsed within 18 months after diagnosis were found significantly lower than the ones relapsed beyond this period ($p=0.013$). Twenty children (40%) died in our study group. The most frequent reasons for causing death were relapsed /resistant leukemia and neutropenic infections.

In conclusion, 5 years OS and EFS in our group treated with MRC-AML-12 protocol were found 60% and 52%, respectively. This result was found similar with the result of English MRC-AML group. However, we can obtain much better survival rates with the improvements in supportive care and infection control, especially in children younger than 2 years old.

Key Words: Acute myeloid leukemia, MRC-12 chemotherapy protocol, children

GİRİŞ

Lösemi hematopoetik kök hücreden kaynağını alan ve kemik iliğinde gelişen bir kanserdir. Akut miyeloid lösemi (AML); miyeloid seriye yönlendirilmiş kök hücrelerin, kendini sonsuz bir şekilde yenilemesi, farklılaşmada duraklama ve olgun hücrelere dönüşme özelliğinin kaybı ile ortaya çıkan hastalıktır. Çocukluk çağında AML, akut lösemilerin %15-20'sini oluşturur (1).

Son 30 yılda AML'li çocukların yaşam oranlarında belirgin bir artış vardır. 1970-1980 yılları arasında %5'lerde olan yaşam oranları; teknolojiye paralel olarak risk gruplarının iyi tanımlanması, prognostik faktörlerin bilinmesi, yoğun kemoterapi ve destek tedavi ile günümüzde %60'lara kadar ulaşmıştır (2). "French–American-British Cooperative Group" (FAB) grubu tarafından, myeloblastların morfolojisi ve sitokimyasal boyanma özelliklerinden yararlanarak çeşitli alt gruplar tanımlanmıştır (3). Günümüzde immunfenotiplendirme ve sitogenetik çalışmaları sayesinde AML sınıflaması gittikçe gelişmiştir. Bugüne kadar çalışılan akut miyeloid lösemi serilerinde epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar olarak birtakım ortak veya farklı özellikler saptanmıştır.

Amaç: Çalışmamızda; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Hematoloji Bilim Dalında Ocak 1997- Aralık 2009 yılları arasında tanı alan ve tedavi edilen, 50 yeni tanı akut miyeloid lösemili olgunun, uzun dönem tedavi sonuçlarının incelenmesiyle elde edilen bulgularının literatür bilgisiyle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Tanımlama;

Akut miyeloid lösemi hematopoetik öncül hücrelerin klonal, neoplastik dönüşümü sonucu gelişen, farklılaşma ve olgunlaşmada duraksama gösteren, fizyolojik fonksiyonlarını yapamayan blastik hücrelerin oluşturduğu bir hastalık grubudur.

Tarihçe;

Lösemnin klinik bulgularla beraber tanımı, ilk kez 1827 yılında Velpau tarafından yapılmıştır. İzleyen yıllarda Carigie ve Bennet ardından Virchow tarafından hastalar bildirilmiştir. 1847 yılında Virchow bu hastalığı tanımlamak için ilk kez "leukemia" kelimesini kullanmıştır. 1878' de Neuman kemik iliğini tutan bir hastalık olarak tarif etmiştir. 1889 yılında Ebstein ilk kez "acute leukemia" terimini kullanmıştır. Daha sonra histokimyasal boyaların, kromozomal tetkiklerin de kullanıma girmesi ile hastalık patogenezi daha anlaşılır hale gelmiş ve lösemi sınıflandırılmıştır (4).

Epidemiyoloji

On beş altında çocuklarda lösemi sıklığı 4.5/100.000 bulunmuştur. Çocukluk çağı akut lösemilerinin %15-25'ini AML oluşturur. Her yıl beklenen yeni tanı hasta sayısı 0.6/100 000 çocuktur. Erkek kız oranı ise eşittir (1). Çocukluk yaşında belirli yaş grubunda yığılma göstermez. Ancak yaş ile görülme sıklığı artar. AML M7 (megakaryoblastik lösemi) ise 1 yaş altında daha sık görülür (5).

Etiyoloji ve Patogenez

1.Çevresel Faktörler

Akut lösemilerin gelişiminde çevresel faktörlerin etkileri bilinmektedir. Özellikle en önemli çevresel faktörler; uzun süreli benzen maruziyeti, radyasyon ve kemoterapotik ilaçlardır.

Radyasyon: Çift sarmallı DNA' da kırılmalar yaparak yâda onkojen virüs replikasyonunu artırarak lösemi gelişimine yol açmaktadır. 1945'de Hiroşima ve Nagazaki' ye atılan atom bombalarından sonra hayatta kalanlarda lösemi insidansı artmıştır. Risk artışı ilk 5-7 yıl içinde en belirgin olup, 20 yıl sonrasına kadar beklenilenin üzerinde lösemi olguları bildirilmiştir (1,6) Risk artışının, alınan toplam radyasyon dozu ile doğru orantılı olduğu saptanmıştır (6).

Kimyasal Ajanlar: Uzun süreli 10 pmm üzerinde benzenle temas edildiğinde miyeloid lösemi riskinin normal popülasyondan 154 kat daha fazla arttığı bilinmektedir (7). Muzaffer Aksoy ve arkadaşlarının (8) yaptığı bir çalışmada İstanbul'da benzen ile çalışan ayakkabı işçileri arasında akut lösemi insidansı 13/100.000 olarak bulunmuştur. Bazı olgu kontrollü çalışmalarda; petrol ürünlerinin, solvent deterjanların, pestisit ve herbisitlerin, radon gazının ve sigara içmenin de AML gelişiminde çok etkin olabileceği bildirilmiştir (9). Kimyasal ajanlara temas edenlerde lösemi gelişebilmesi için; temas edilen kimyasal maddeler kadar kişide var olan mutasyonların da önemli olduğu saptanmıştır (10). Örneğin; nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (NADPH) detoksifikasyon ve oksidatif stressin azaltılmasında rol oynayan bir enzimdir ve bu enzimin inaktivasyonu ile sonuçlanacak polimorfizmlerde lösemi riski artmıştır. Kimyasal etkenler sonucu lösemi gelişen hastalarda yapılan çalışmalarda; RAS mutasyonlarında ve benzen metabolizmasında rol oynayan mikrozomal epoksid hidrolaz (HXL1) gen polimorfizmlerinde normal popülasyona göre anlamlı artış görülmüş ve bu polimorfizmin lösemi gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmüştür (10,11).

Kemoterapotik İlaçlar: Tipik olarak primer kanser tedavisinden 3-5 yıl sonra miyelodisplastik bir dönemi takiben akut miyeloid lösemi gelişebilir (12). Genellikle alkilleyici ilaçlar sorumludur. Artmış telomer kaybı AML

gelişiminde rol oynarken, klonal kromozom anormallikleri de önemli yer tutar. Bu ilaçların özellikle 5 ve 7. kromozomlarda delesyon ve/veya mix lineage leukemia (MLL) gen bölgesinde yeniden yapılanmalara yol açtığı düşünülmektedir. Ayrıca ilaç metabolizmasında rol oynayan glutatyon S-transferaz (GST) gibi enzimlerin polimorfizmlerinde ilaçların olası kanserojen etkileri yeteri kadar uzaklaştırılmamakta ve kanserojen etki artmaktadır (1,6,12).

Alkilleyici ajanlarla ilişkili AML: Genellikle 5-10 yıllık bir süreden sonra ortaya çıkar ve sıklıkla önce miyelodisplastik sendrom (MDS) tablosu gelişir. Genetik olarak da, çoğul seri displazisi ile seyreden AML özelliği gösterir (13).

Topoizomeraz II inhibitörleri ile ilişkili AML: Ortaya çıkışı, alkilleyici ajanlarla ilişkili AML'ye nazaran daha erken dönemde olur. Genetik olarak "tekrarlayan genetik anomalilerle seyreden AML" ile aynı özelliği gösterir. Epipodofilotoksin daha baskın olarak 11q23 tipi translokasyonu yapabilir (13,14).

Kronik Klonal Hematolojik Hastalıklar

Çocukluk çağında nadir görülür. Daha çok yaşlılarda sorundur. Esansiyel trombositoz, kronik miyelositer lösemi, idiyopatik miyelofibrozis, polistemia vera, sideroblastik anemi gibi klonal hastalıklar zaman içinde AML'ye dönüşüm gösterebilirler (14).

Ailesel Faktörler ve Kromozomal Hastalıklar

Bazı genetik hastalıklar ve kromozom anomalileri de lösemi insidansını arttırmaktadır. Örneğin; Down sendromlu hastalarda genel popülasyona göre AML gelişme riski 10-18 kat, AML-M7 gelişme riski ise 500 kat artmıştır (15). Down sendromlu hastalarda AML gelişmesinde GATA1 mutasyonun ve ek diğer mutasyonların etkisi olduğu gösterilmiştir. GATA; X kromozomunda yer alan, nükleer düzenlemeyi ve farklılaşmayı sağlayan transkripyon faktörlerindedir. GATA1 fetal karaciğer dokusunda normal hematopoezde rol oynar. GATA 1 mutasyonunda Down sendromlu

hastalarda intrauterin dönemde megakaryositik ve eritroid seride farklılaşmada bozulmalar olur ve Down sendromlu yenidoğanların %5'inde ortaya çıkan geçici lösemi (GL) tablosuna neden olur. GATA1 mutasyonuna ek olarak; RUNX1, CFBF, ERG, ETS gibi mutasyonların da devreye girmesiyle ilk 5 yaş içinde GL gelişen hastaların %20'sinde AML gelişebilir (16). Down sendromu sonrası gelişen AML'nin tedavi sonrası GS %75-90 arasındadır. 1990-2000 yılları arasında NOPHO, CCG 2891, AML-BFM 98 protokolleri tedavi edilen Down sendromlu hastaların genel sağkalımları: %74, %79 ve %91 bulunmuştur (17-19).

Diğer bir kromozomal bozukluk olan Klinefelter ve trizomi 8 sendromlarında da lösemi riski yüksektir (20).

Amerika'dan COG'un çalışmasında ailesinde birinci derece akrabalarında akut lösemi tanısı konan olgularda, AML görülme riskinde artış anlamlı bulunmamış (21), Rusya'dan ve Fransa'dan yapılan çalışmalarda normal popülasyona göre riskte çok az bir artış saptanmıştır (oddratio: 1.2–1.6) (22,23). İkiz olgulara gelince, genel popülasyona göre lösemik çocukların tek yumurta ikizleri kardeşlerinde risk %25'lere yükselebilmekte, yaşla birlikte azalmakta ve 7 yıldan sonra hastalısız ikiz kardeş için risk, genel popülasyona eşitlenmektedir (24-26).

Predispozan Hastalıklar

Bazı doğumsal hastalıklar çeşitli mekanizmalarla zamanla AML gelişimine yatkınlık yaratabilir. Etiyolojisinde DNA tamir bozukluklarının rol oynadığı bilinen fankoni aplastik anemisinde normal popülasyona göre, 40 yaşına kadar AML gelişme riski yaklaşık 52 kat artmıştır (27). Nörofibromatozisde 17. kromozomda bulunan nörofibrin tümör baskılayıcı genin mutasyonu sonucu genç hastalarda AML riski artar (28).

Moleküler Patogenez

Sitogenetik anomalilerin tek başına lösemi oluşumu için yeterli olup olmadığı tartışılarak, AML oluşumunda çoklu basamak teorisi geliştirilmiştir (29). Buna göre sitogenetik anomali ortaya çıktıktan sonra, ek bir başka

moleküler anomali daha oluşmakta ve miyeloid lösemi ortaya çıkmaktadır. Bu süreçte miyeloid hücrelerinin klonal olarak çoğalabilmesi için farklılaşmanın engellenmesi ve aşırı çoğalmanın inhibisyonu gibi hücresel basamakların aşılması gerektiği gözlenmiştir.

AML patogenezinde rol oynayan mutasyonlar genelde iki alt grupta tanımlanmaktadır;

1) Sinyal ileti sistemini aktive eden mutasyonlar; Proliferasyon artışına yola açar ve bu olguların yaşam süreleri daha uzundur. AML etyopatogenezinde sinyal ileti sistemi anomalileri sıktır. Bunlar genelde RAS, KIT yâda FLT3 gibi genleri ilgilendirir.

Ras proteinlerinin aktif hale gelmesi için translasyon sonrası modifikasyondan (farnesilasyon) sonra membrana yerleşmesi gerekir. İstirahat halindeki hücrelerde Ras proteinleri inaktif (Ras-GDP) halde bulunurlar. Hücrenin uyarılması ile GDP'nin yerine GTP bağlanarak aktif hale dönüşüm (Ras-GTP) tetiklenir. Aktive olan Ras proteinleri Raf kinazlara yüksek afinite ile bağlanırlar ve Raf kinazların hücre membranına yerleşimini ve aktivasyonunu sağlarlar (30). Mutant Ras proteinleri, aktif RAS-GTP formunda kalırlar; bu nedenle, hücrenin kontrolsüz uyarılmasından sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca onkogenik Ras, fosfoinozid- 3 kinaz (PI-3K) yolunun güçlü bir aktivatörüdür, bu yolu aktive ederek apoptozisi baskılar (30,31). Onkogenik RAS mutasyonları AML ve MDS'de görülür. Bu mutasyonların sıklığı farklı çalışmalarda değişmekler beraber % 25-44 arasındadır (30). Yapılan çalışmalarda aktive edici mutasyon varlığının kötü prognozla birlikte olduğunu göstermiştir (30).

KIT geni, 4. kromozomda yer alır ve normal hematopoetik hücrenin farklılaşmasında çok önemli rol oynar. Bu gende mutasyon olduğunda apoptozisde inhibisyon, farklılaşmada duraksama olur ve protoonkogenik etki gösterir. AML hastalarında t(8:21)ve inv (16) genetik anormalliklerini taşıyan hastaların %20-30'unda KIT mutasyonlarının varlığı bildirilmektedir. Bu mutasyon varlığında; t(8:21) ya da inv (16) taşıyan hastalarda relaps riski artmaktadır. Klinik olarak yüksek blast sayısı ile beraber olabilir (32).

FMS-Like Tyrosin Kinase (FLT3) mutasyonları: FLT3, AML'de yaklaşık %30-35 mutasyon oranı ile en sık mutasyona uğrayan genidir (33). Olguların yaklaşık %20-25'inde genin bir bölgesinin (juxtamembrane domain) duplikasyonu (internal tandem duplication- ITD) ile aktive olmasına neden olur. Bu mutasyonla genin otoinhibitör bölgesinin hasara uğradığı ve kinaz aktivitesinin ortaya çıktığı gösterilmiştir (33,34). Olguların yaklaşık % 5-10'unda ise genin 835. pozisyonunda "aktive edici loop" bölgesinde oluşan nokta mutasyonu yine tirozin aktivitesine neden olabilmektedir (34). Çocukluk çağıında mutasyon erişkinlere göre daha az sıklıktadır. Hem pediatrik, hem de erişkin gurubunda yapılan çalışmalar FLT3 mutasyonlarının AML hastalarında kötü prognozla birliktelik gösterdiğini bildirmektedir (35,36).

Meshinchi ve arkadaşlarının (37) çalışmasında FLT3-ITD mutasyonu ile kür oranları karşılaştırılmış ve mutasyon olan grupta kür %7 iken mutasyon olmayan grupta %44 bulunmuştur. FLT3 mutasyonları önceki bölümde bildirilen diğer kromozomal translokasyonlarla birlikte aynı olguda görülebilmektedir.

2)Transkripsiyon faktörleri üzerinden transkripsiyonel ko-aktivasyon komplekslerini etkileyen mutasyonlar; Farklılaşmada azalma, maturasyonda duraksama ve/veya kendini yenileme kapasitesinde artış ile sonuçlanırlar. Transkripsiyon faktörlerini ilgilendiren mutasyonlar genelde Core Binding Factor (CBF), RARA, MLL ve transkripsiyonel ko-aktivasyon kompleksinin diğer üyelerinde gerçekleşir.

Core Binding Factor (CBF); 20'ye yakın translokasyon CBF genini hedef alır. CBF gurubundaki genler birçok dokunun farklılaşmasında rol oynayan çeşitli hedef genlerle heterodimer kompleksi oluşturarak işlev görür. DNA'ya bağlanarak işlev gören alfa ve DNA'ya bağlanmadan transkripsiyonel aktiviteyi artıran beta alt üniteleri vardır (38). Öncelikle t(8;21), AML1-ETO translokasyonu tespit edilmiş olup, buradaki AML1 geni CBF'nin DNA'ya bağlanarak transkripsiyonu başlatma özelliğine sahip alfa1 alt gurup üyesidir. 16. kromozomun inversiyonu [inv(16)] sonucu fonksiyonu değişen diğer bir CBF, CBF betadır. Burada CBF-MYH11 füzyonu söz konusudur. Her 2 translokasyon da hematopoezi bozsalar da tek başlarına

AML başlatmaya yeterli değildir. AML1-ETO ve CBFA-MYH11 translokasyonları AML'li olguların yaklaşık olarak sırasıyla % 2-12 ve % 1-5 kadarında görülür ve her ikisi de iyi prognozla birliktelik gösterir (39). Bu nedenle hastalık tanısı ve takibinde kullanılan belirteçlerdir.

t(8,21) (q 22; q22) (AML-1/ETO)

t(8;21) (q22;q22) insanlarda AML'de saptanan ilk translokasyondur. Kromozomun 21q22 bölgesinde yer alan AML1 (RUNX1) geni ile kromozomun 8q22 bölgesinde yer alan ETO (CBFA2T1) geninin füzyonu ile oluşur. Bu translokasyon sonucunda AML1-ETO füzyon geni ortaya çıkar. Deneysel modellerde bu füzyon geni miyeloid farklılaşmayı bloke edebilmekte, ancak lösemiye neden olmamaktadır. Ancak buna FLT3 yada RAS ailesinin üyelerinden birinin daimi aktivasyonu eşlik ederse AML ortaya çıkmaktadır (39).

İnv. 16

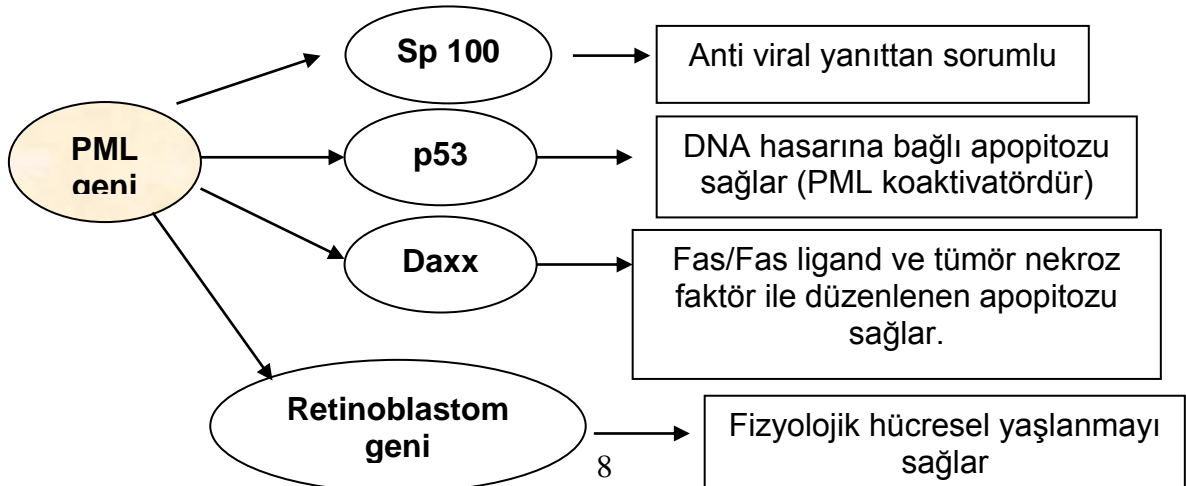
İnv(16) ve t(16,16) sonucunda anormal bir kimerik füzyon proteini oluşur. Bu füzyon proteinin AML1/MYH11 transkripsiyon faktörünün fonksiyonunu bozduğu sanılmaktadır (30).

RAR alfa-PML:

RAR α geni: Nükleer hormon reseptör ailesindedir ve gelişimsel biyolojik süreçte gelişme ve farklılaşmadan sorumludur. Özellikle hematopoetik hücrelerde yer alır. 17.kromozom üzerinde q12 bölgesinde yer alır.

PML geni: 15 kromozomda yer alır. Normal hematopoezde hücre büyümesi, olgunlaşması ve yaşlanmasından sorumludur. Ayrıca tümör baskılayıcı gen olarak görev yapar.

Şekil 1: PML Geninin Fizyolojik Etkileri

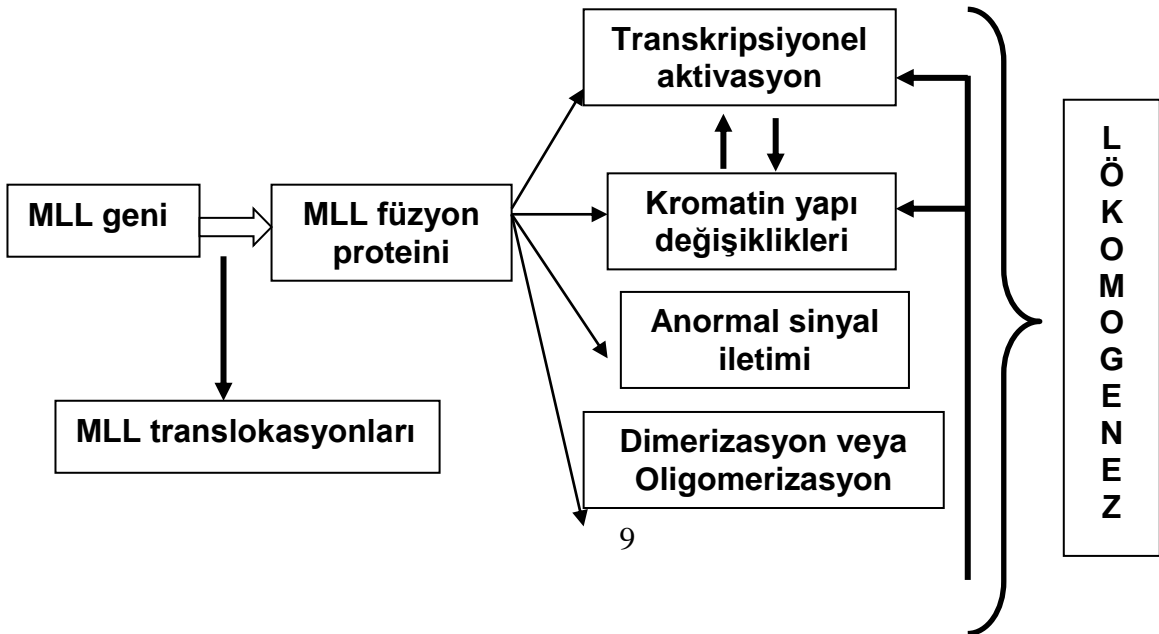


Bu gen fizyolojik olarak miyeloid hücrelerde fazla ortaya çıkar ve sayısal artışı sınırlar, farklılaşmayı hızlandırır. 17. kromozomdaki RAR α geni, sıklıkla 15. kromozomdaki PML geni ile daha nadiren de 11 kromozomda ki PLZF geni ile füzyon proteini oluşturur. Oluşan bu füzyon proteini sonucu şekil 1 de belirtilen genlerin fonksiyonları bozulur. Apoptoz baskılanır ve onkojenik aktivasyon ortaya çıkar. Bu durum fenotipik olarak gelişimin promiyelositik safhasında durmasına neden olur (40). Ancak yine CBF mutasyonları gibi, RAR α -PML mutasyonlarının da lösemi gelişimi için başka mutasyonların katkısına gereksinimleri vardır. t(15;17) translokasyonu AML M3 alt gurubuna özgün olup, olguların % 95'inde tanı sırasında pozitifler. %1 olguda t(11;17) görülür. t(11;17) pozitif olgular retinoik asit tedavisine dirençlidir (41).

Mix-Lineage Leukemia geni:

11. kromozomun kısa kolunun 23.bölgesinde yer alır. (11q23) MLL geni, memelilerin normal gelişmesi ve hematopoez için gerekli bir gendir ve bu görevlerini homeobox (HOX) genlerini regüle ederek yapar. Değişiklik MLL füzyon gen ve proteinlerinin rolü tam olarak bilinmemekle beraber, bunların HOX gen ekspresyonunu bozarak lökomogeneze neden olduğu düşünülmektedir (42). Akut miyelositer lösemi 11q23 içeren tekrarlayan kromozomal translokasyonların karakteristik özelliği; değişik "partner" kromozomların olmasıdır. Kırka yakın değişik kromozomal lokus bu translokasyonlara katılmaktadır. Ancak en sık t(4:11), 6q27, 9p22, 10p12, 17q21'e rastlanmaktadır (43).

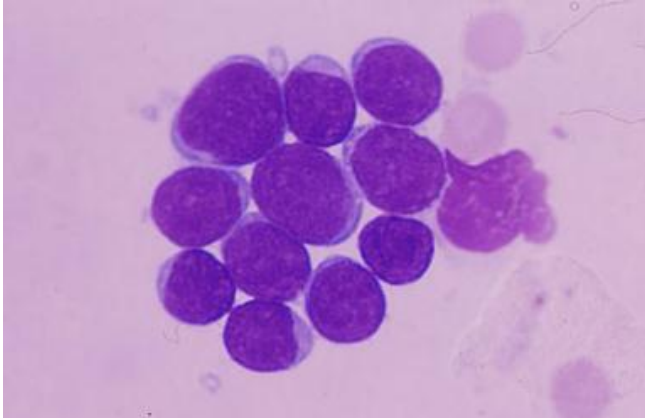
Şekil 2: MLL geni ve Lökomogenez



Yakın zamana kadar akut lösemilerin sınıflamasında yaygın olarak, hücrelerin morfolojik ve sitokimyasal özelliklerine dayanan FAB sınıflandırma sistemi kullanılmaktayken son yıllarda immünolojik fenotiplendirme, sitogenetik ve enzim çalışmalarından da sınıflamada yararlanılmaktadır.

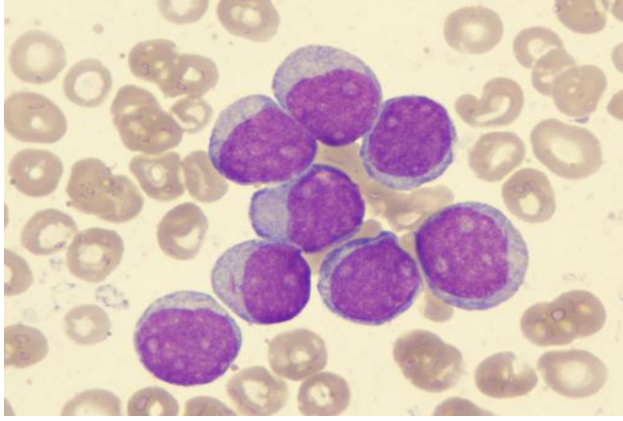
1985'de FAB sınıflamasının yeniden gözden geçirilmesiyle AML, M0'dan M7'ye kadar 8 gruba ayrılmıştır (44). Tüm tipler içinde en az sıklıkla rastlanılan M6 olup, M4 ve M5 alt tipleri özellikle 2 yaşından daha küçük çocuklarında görülmektedir. FAB sınıflama sistemi esas olarak morfolojiye dayandığı için ALL ile ayırım yapılamayan durumlarda histokimyasal boyamadan yararlanılır. Miyeloperoksidaz ve Sudan Black boyaları genellikle lösemnin miyelositik orjinli olduğunu göstermesine rağmen, nonspesifik esterazla boyanma monositik farklılaşmayı yansıtır. M6 ve M4Eo alt tipleri dışında AML'de blastlar genellikle Periodik Asit Schiff (PAS) negatiftir (45).

FAB M0: Morfolojik olarak L2 lenfoblastlardan ayırt edilemez. Blastlarda azurofilik granüller yoktur. Peroksidaz ve sudan black negatiftir. En az iki miyeloid yüzey belirteci (CD 13 ve 33) pozitif iken lenfoid yüzey belirteçler negatiftir.



Resim 1: AML FAB M0

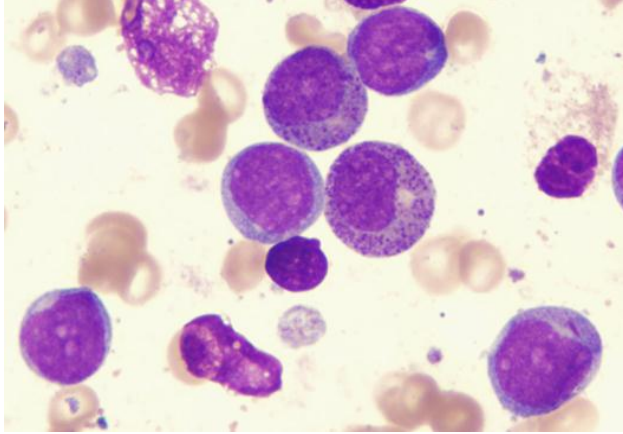
FAB M1: Farklılaşmamış miyeloblastik lösemi, blastlar çok az granülositik farklılaşma bulguları içerir. %3 veya daha fazla hücrede mieloperoksidaz pozitifdir. Bazı blastlarda çekirdekçik belirgin ve granül bulunmazken, bir ile altı azurofilik granül vardır ve çekirdek sitoplazma oranı düşüktür.



Resim 2: AML FAB M1

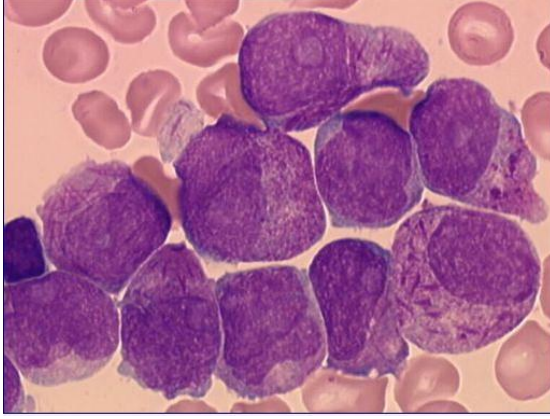
FAB M2: Farklılaşmış miyeloblastik lösemi, morfolojik olarak L2 ile karışabilir. Miyeloid maturasyon bulguları mevcuttur. Azurofilik granüller, auer cisimleri ve belirginleşmiş çekirdekçik dikkati çeker.

FAB M2eo: Bu grubun bir varyantı olup eozinofili olması karakteristiktir. Eozinofillerin %5 veya daha fazlası anormal granüller içerir.



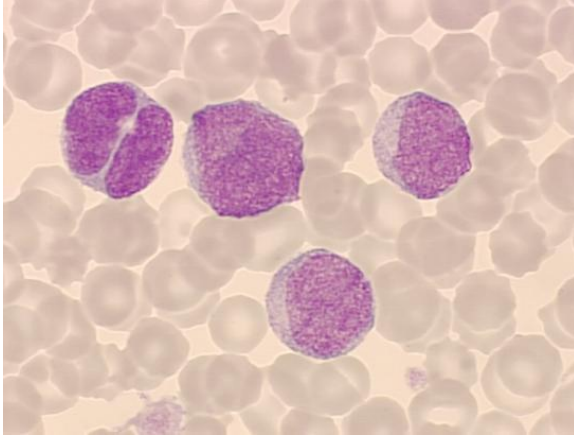
Resim 3: AML FAB M2

FAB M3: Akut promiyelositik lösemi (APL), normal promiyelositlere benzeyen hücreler ön plandadır. Sitoplazmasında çok sayıda kaba atipik azurofil granüller, böbrek şeklinde nükleus ve sık olarak dallanma ve birbirine yapışma gösteren auer cisimleri içerirler. Sudan Black (+), peroksidaz şiddetli pozitifdir.



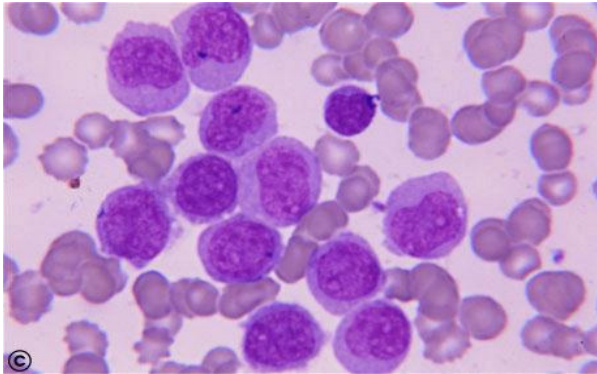
Resim 4: AML FAB M3

FAB M3v: Akut promiyelositik löseminin mikrogranüler varyantıdır. Bu grupta granüller görülme de miyeloperoksidaz pozitifdir. Hiperlökositoz ve ciddi koagülopati görülebilir.



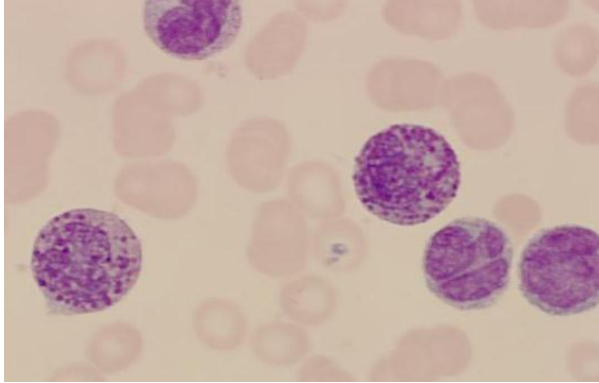
Resim 5: AML FAB M3v

FAB M4: Miyelomonositik lösemi, monositik hücreler miyeloblastlar birlikte bulunurlar. Noneritroid seri hücrelerinin %20-80'i monositik seridendir. Periferik kanda monositoz görülebilir ve serum veya idrar lizozim düzeyi normalden 3 kat fazla saptanabilir.



Resim 6: AML FAB M4

FAB M4Eo: Bu grubun bir varyantı olup eozinofili olması karakteristiktir. Eozinofillerin %5 veya daha fazlası anormal granüller içerir.

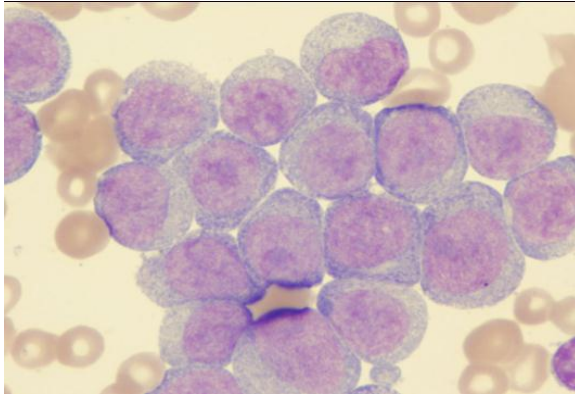


Resim 7: AML FAB M4E0

FAB M5: Monositik lösemi, lösemik hücreler monoblast karakterindedir. Hücreler büyüktür. Sitoplazmada ince granüller vardır. Auer cisimleri nadir, çekirdek sıklıkla kıvrımlıdır ve 1-4 adet büyük nükleolus içerir. NSE (+), SB (-)'dir. PAS granüller ve bloklar halinde görülür. M4 ile karışabilir.

FAB M5a: Farklılaşma olmaksızın akut monositik lösemi

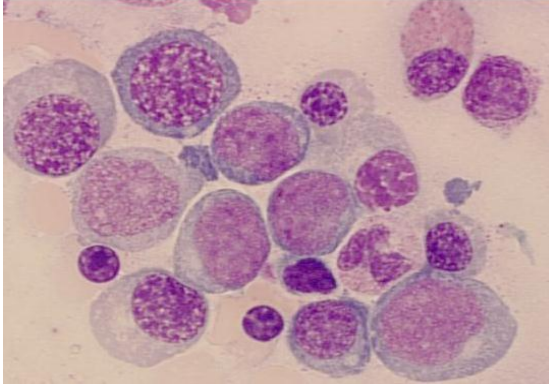
FAB M5b: Farklılaşma ile birlikte akut monositik lösemi



Resim 8: AML FAB M5

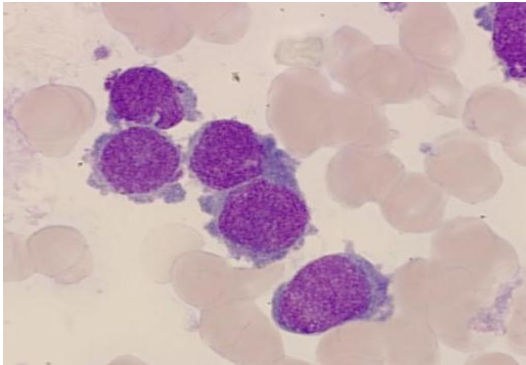
FAB M6: Eritroblastik lösemi, başlangıçta kemik iliği ve çevresel kanda bol miktarda atipik, megaloblastik görünümde eritroblastlar bulunur. Daha sonra miyeloblastlar ortaya çıkar ve gittikçe artarak kemik iliğine hakim olurlar. Bu evrede görünüm miyeloblastik lösemide ayırt edilemez. Eritroblastlar genellikle PAS boyası ile çok iyi boyanır. Eritrolösemi tanısı

kemik iliğindeki hücrelerin %50'den fazlasının eritroblast ve %30'dan fazlasının miyeloblast olması ile konur.



Resim 9: AML FAB M6

FAB M7: Megakaryoblastik lösemi, kemik iliğinde polimorfik megakaryoblastlar hakimdir. Bunlar genellikle miyeloperoksidaz ve sudan black negatiftir. PAS(+) olabilir ve L2 ile karışabilirler. Diğer yandan M7'de tanı için yüzey belirteçlerinden trombosit glikoprotein Ib, IIb/IIIa, IIIa ve von Willebrand faktör antijenleri saptanabilir. Çevre kanında blast sayısı azdır ve organ infiltrasyonu nadirdir. Sıklıkla miyelofibroz ile birlikte ve çoğu kez ponksiyonla ilik alınamayabilir.



Resim 10: AML FAB M7

Sitogenetik ve moleküler genetik anormalliklerin saptanması ve bunların prognostik değerlerinin ispatlanmasıyla yeni bir sınıflama gereksinimi ortaya çıkmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2001 de bir sınıflama yapmış; 2008 yılında ise tekrar gözden geçirmiştir (46,47). Bu sınıflamada morfoloji, immünofenotip, sitogenetik ve moleküler özellikler birlikte göz önüne alınmıştır. Ayrıca lösemi tanısı için blastik hücre sayısını tüm çekirdekli hücrelerin %30'undan %20'sine indirmiştir (47).

Miyeloid lösemiler DSÖ'ne göre 4 gruba ayrılmıştır (46).

1. Tekrarlayan genetik anomalilerle seyreden AML

- t(8;21)(q22;q22), (AML 1/ETO) ile AML
- inv(16)(p13q229 veya t(16;16)(p13;q22), (CBFβ/MYH11) ile AML
- Akut promiyelositer lösemi (t(15;17)(q22;q22), (PML/RARα)
- t(9;11)(p22;q23) anomalisi ile AML
- t(6;9) (p23;q34), DEK-NUP214 anomalisi ile AML
- inv(3)(q21q26.2) veya t(3;3)(q21;q26.2), RPN1-EVI1
- AML M7 ve t(1;22)(p13;q13), RBM15-MKL1
- Mutant NPM1 ile AML
- Mutant CEBPA ile AML

2. AML Miyelodisplazi ile ilişkili durumlar

3. Tedaviye ikincil AML

4. Başka türlü sınıflandırılmayan AML: FAB sınıflamasının yeniden düzenlenmiş şeklidir.

- Minimal farklılaşma ile AML
- Maturasyon göstermeyen AML
- Maturasyon gösteren AML,
- Akut miyelomonositik lösemi
- Akut monoblastik lösemi ve monositik lösemi
- Akut eritroid lösemi
- Akut megakaryblastik lösemi
- Akut bazofilik lösemi (ABL)
- Miyelofibrozis
- Miyeloid sarkom
- Down sendromu ile ilişkili miyeloid proliferasyon
 - Geçici anormal miyelopoez
 - Down sendromuna eşlik eden miyeloid lösemi

Akım Sitometri

Akım sitometri ile yapılan çalışmada; süspansiyon halindeki hücre ya da partiküller, lazer ışığı ile aydınlatılmakta olan bir bölmeden geçirilir ve hücrelerin ışığın önünden geçerken verdikleri sinyaller toplanarak analiz edilir. Oluşan sinyale göre, hücrenin büyüklük, granül yoğunluğu gibi fiziksel özellikleri belirlenir. Sonra ortama eklenen özel antikolar yardımı ile hücrenin immunfenotipi, DNA içeriği, enzim aktiviteleri, hücre membran potansiyeli, canlılığı gibi çeşitli özellikleri hakkında bilgi toplanabilir.

İmmunfenotipleme, hematolojik malignitelerin tanınmasına ve morfolojiye ek bilgiler kazandırarak tiplendirilmesine yardımcı olmaktadır. Hücre yüzey antijenlerinin tanımlanmasında "Cluster of Differentiation, CD" terminolojisi kullanılır. Antijenlerin çoğu bir hücre serisine eşlik etseler de o seriye özgün değildirler. Farklılaşmanın değişik evrelerinde sergilenen antijenler, hücrenin olgunlaşmasının takibinde kullanılabilir. Hücreyi tanıyıp gelişiminin hangi evresinde olduğunu belirleyebilmek için çeşitli antikor panellerinin kullanılması gerekir.

İmmunfenotipleme yapmanın yararları:

- Büyüklük ve granüler yapılarına göre hücreler sınıflandırılabilir.
- Ölü hücreler çalışma dışı tutulabilir.
- Zayıf eksprese edilen yüzey antijenleri tespit edilebilir.
- Çok renkli(2,3,4,...) analizler ile hücrenin fenotipi, gelişiminin hangi evresinde bulunduğu belirlenebilir.
- Eş zamanlı bulunan birden çok hematolojik malignitenin, bifenotipik hücrelerin belirlenmesi mümkündür.

Kısıtlamalar:

- Siklerotik kemik iliğinden, hiposellüler kemik iliklerinden akım sitometri için yeterli sayıda hücre toplanamaz.

Antijenlerin çoğu bir hücre serisine eşlik etseler de o seriye özgün değildirler. Normal hücrelerde de bulunurlar. Bu yüzden akım sitometri sonuçlarının daima ışık mikroskobu verileri ile birlikte değerlendirilmesi

gerekir. Klinik veriler, moleküler ve sitogenetik çalışmalar ile beraber, verilerin değerlendirilmesinde yardımcı olan unsurlardır. Akım sitometri, morfolojik olarak şüphelenilen hastalıkları doğrulamakta, hastalık alt tiplerinin belirlenmesinde, ayırıcı tanıda seçenekleri azaltmada kullanılabilir.

Akım sitometri, AML'nin FAB sınıflamasına göre gruplanmasında sitokimyasal yöntemlerin önüne geçmiştir. Özellikle M0 ve M7 olgularında tanı için immünolojik yöntemler gereklidir (Tablo 1). AML hücreleri CD13, CD33, MPO'ya özgün antikorlarla işaretlenir, diğer miyeloid antijenler sınıflamada yardımcı olsalar da prognostik değerleri sınırlıdır (48). CD11b'nin kötü prognostik değeri dışında CD34 başta olmak üzere bazı antijenlerin önemine dair çalışmalar olsa da görüş birliği yoktur (48). AML hücrelerinde lenfoid antijenlerin bulunması her zaman "mix-lineage" veya bifenotipik olduğunu göstermez. CD2 varlığının özellikle çocuklarda kötü prognostik değeri olduğu düşünülmektedir (49). İntegrinlerin kaybı (CD11a, CD11b, CD18) M3 için tipik bir bulgudur (50).

Akut lösemilerin sınıflaması esas olarak morfolojik ve histokimyasal kriterlere dayanılarak yapılırsa da ALL'lerin %4-25'i miyeloid antijen, AML'lerin %11-28'i lenfoid antijen ekspres eder (49,51). Bazı çalışmalar lenfoid belirteçlerin varlığının kötü prognoza işaret ettiğini belirtse de, bunun prognoza etkisi olmadığı yönünde görüş bildirilmektedir (49).

Sitogenetik İncelemeler

Çocukluk çağı AML'lerinde klonal kromozom anormallikleri %70-85 arasında değişen oranlarda saptanabilmektedir (30). Kromozom anormallikleri; sayısal (kromozom sayısı değişiklikleri), yapısal (translokasyon, delesyon veya inversiyon) ve/veya sayısal ve yapısal beraber olabilir. Birçok kromozom bozukluğunun gerek DSÖ sınıflandırması gerekse uygulanan protokollerin risk sınıflamasında yer aldığını bilinmektedir (47). Genel olarak t(8;21), t(15;17) ve inv (16) iyi risk grubunda yer alırken, 5/del(5q), 7/del(7q) ve kompleks karyotipler (üçten fazla kromozom anormalliği) kötü prognostik özellik olarak değerlendirilir (30,52,53).

Tablo 1: AML FAB alt grupları ve yüzey belirteçleri

AML FAB Alt grup	Görülme sıklığı (%)	Spesifik yüzey belirteci	Kök hücre belirteci	Lenfoid yüzey belirteci	Ek yüzey belirteçleri
AML M0	5.5	CD13, CD33	CD34	CD7	
AML M1	13	CD13, CD33, CD15 (düşük)	CD34, CD117	CD7, CD56	
AML M2	25	CD13, CD33, CD15	CD34, CD117	CD56, CD19	
AML M3	5	CD13, CD33, CD15	CD117±		HLA-DR Negatif
AML M4	11	CD13, CD33, CD14, CD15, CD65w	CD34±, CD117 ±	CD7, CD56	
AML M4Eo	7	CD13, CD14, CD15, CD33, CD65w	CD34±, CD117 ±	CD2, CD56	
AML M5a	20	CD13, CD14, CD15, CD33, CD65w	CD34	CD56, CD4	
AML M5b		CD13, CD14, CD15, CD33, CD65w		CD56, CD4	
AML M6	3.5	CD13, CD15 (düşük) CD33	CD34±, CD117 ±	CD7, CD56	Glikoforin A, CD36
AML M7	9	CD13, CD15 (düşük) CD33	CD34±, CD117 ±	CD7	CD41, CD42b, CD61, CD62

Normal Karyotip

Normal karyotip içeren hastalar genelde orta risk grubunda yer alırlar ve çeşitli kemoterapi protokollerine göre değişik prognoz gösterirler. Normal karyotip çocukluk çağı AML'lerinde %30 civarında bulunur (29-30). Normal olarak raporlanan kemik iliği örnekleri tekrar moleküler tetkiklerle incelendiğinde FLT3-ITD, MLL-PTD (miks lineage lösemi gen parsiyel tandem duplikasyon) veya NPM1 (nükleofosmin) mutasyonlarına sahip olduğu görülmüştür (30).

Bir çalışmada normal karyotip olarak raporlanan kemik iliği örneklerinde %20-25 FLT3-ITD mutasyonu saptanmıştır ve bu mutasyon kötü prognostik faktör kabul edilmektedir(54). Yine başka bir çalışmada genetik anormallik saptanmayan kemik iliği örneklerinde %20-30 oranında NPM1 pozitifliği bulunmuştur (55).

NPM1; 5. kromozomun q35 bölgesinde yer alan bir gendir. Pek çok temel hücresel olayda rol oynar. Ribozom yapısında anahtar rol oynar. Nükleus sitoplazma oranını korumada rolü vardır. Genomik stabilitenin sağlanmasında önemlidir. NPM hücre döngüsünde proliferasyon ve apoptozu düzenleyerek rol oynar. Tümör baskılayıcı genlerden p53 ve alternate reading frame (ARF) protein üzerinden apoptozu düzenler (56). 5.kromozom üzerindeki mutasyonlar miyelodisplazi ve sonrasında AML gelişimi ile sonuçlanabilir (57)

t(8;21) (q22;q22) (AML-1-MTG 8/ETO)

AML'de en sık görülen translokasyonlardan birisidir. Çocuk ve genç erişkinlerde görülen de novo AML olgularının %5-10'unda rastlanır. Bu grubun özellikleri belirgin Auer rodlarının ve kuvvetli miyeloperoksidaz aktivitesinin bulunması, geniş sitoplazmik vakuollerin ve kemik iliğinde eozinofilinin görülmesidir. t(8;21) görülen olgulardan %90'ından fazlasında FAB M2 morfolojisi ve M2 morfolojisi saptanan tüm olguların %30-40'ında bu translokasyon görmektedir (30). Bu olguların çoğunda CD19, CD13, CD34 ve CD56 pozitifdir. Ekstramedüller hastalık t(8;21)'li hastalarda sık görülür

(58,59). Çocuklarda t(8;21) iyi prognostik faktör olmasına rağmen yaklaşık %50 relaps oranı bildirilmektedir (60).

İnv 16

İnversiyon 16 ve t(16;16) adolesan yaş grubundaki AML'lilerin %10-12'sinde görülmektedir. En sık görüldüğü FAB alt grubu ise FAB-M4Eo dur. Bunun dışında daha az olarak M2, M4 ve M5 morfolojilerinde de görülebilir. Genellikle bu hastalarda tanı beyaz küre sayısı yüksektir (61). İnv16 ve t(16;16) anomalileri olan hastalar genellikle yoğun kemoterapiye iyi cevap verirler.

t(15;17) (q21;q12)

Akut promiyelositik lösemi olgularının %90'ında t(15;17) görülür. Bu translokasyon sonunda 15q21 deki PML geni ile 17q12 üstündeki (RARA) geninin füzyonu sonucunda bir füzyon proteini oluşur. PML bir tümör baskılayıcı gendir. RARA ise normal hematopoez için gerekli bir gendir ve diferansiyasyonu kolaylaştırıcı bir faktördür. Dominant PML/RARA füzyon proteini retinoik asit bağlayan proteinlerle heterodimer yaparak PML ve RARA'nın fonksiyonlarını inhibe eder. Bu nedenle lökomogenezde rol oynadığı düşünülmektedir (62). Çocukluk çağında %2-10 görülür. Farmakolojik dozlarda all-transretinoik asitle promiyelositlerde oluşan duraksama uyarılır ve maturasyon ile farklılaşma sağlanır. Bu ilacın kemoterapi ile kullanılması sayesinde kür şansı %75-90'lara kadar yükselmiştir.

11q23 Anormallikleri

11q23 anomalileri tüm FAB alt gruplarında görülmekle birlikte en çok M4 ve M5 te rastlanmaktadır. Bu grup hastalarda yumuşak doku infiltrasyonu sıktır. Bebeklik lösemilerinde %50-60 oranında görülür. Ayrıca "mix lineage" lösemilerde de 11q23 anomalilerine sık rastlanmaktadır. 11q23 rearanjmanları tedaviye cevabı olumsuz olarak etkilerler. 11q23 anomalileri orta risk veya çoğunlukla kötü risk grubu olarak kabul edilmektedir (63). Bazı

çalışmalarda t(9;11) (p22;q23)'ün diğer 11q23 anomalilerine göre daha iyi olduğunu gösterilmiştir (63,64).

Akut Miyeloid Lösemide Klinik Belirti ve Bulgular

Akut miyeloid löseminin en önemli klinik belirti ve bulguları; kemik iliğinin ve/veya diğer organların lösemik hücrelerce infiltrasyonu sonucu, normal hematopoezin ve etkilenen organ fonksiyonlarının bozulmasıyla ortaya çıkar (65). Hastalık genellikle herhangi bir prodromal belirti olmadan birdenbire başlar. Belirtilerin başlaması ile tanının konması arasında geçen süre birkaç gün ile birkaç hafta arasında değişir. Hastaların %5-25'inde prelsemik bir durum olabilir. Prelsemik olgularda, anemi ve diğer sitopeniler yada monositoz gibi anormal kan bulguları klinik yakınmalar olmaksızın, klasik tablo ortaya çıkmadan aylar hatta yıllar öncesinden beri var olabilir (65).

Akut miyeloid löseminin ana klinik belirtileri;

- 1) **Kemik iliği infiltrasyonuna bağlı bulgular:** Anemiye bağlı halsizlik, çabuk yorulma, çarpıntı ve efor dispnesi, trombositopeniye bağlı kanamalar ve ntrpeniye bağlı enfeksiyonlara yatkınlıktır. Fizik bakıda cilt ve mukozalar soluktur. Kanama deride peteşi, ekimoz ve purpura şeklinde olabilir. Burun, dişeti ve konjunktival kanamalar da sıktır (65). Trombosit sayısı 20.000/mm³'n altına düştüğü zaman kanama riski artar. Lkostaz varsa SSS veya akciğerde kanamalar meydana gelebilir. Lkostaz; blast sayısının 100.000/mm³ üzerinde olduğu durumlarda ortaya çıkar. Blastlar beyin, akciğer, penis gibi organların küçük damarlarında birikerek tıkanmalara, dolayısıyla enfarkt ve kanamalara yol açabilir(1,65). Granlositopeniye bağlı olarak her türlü bakteriyel, viral, fungal ve protozoal enfeksiyonlar görülebilir. Mutlak nötrofil sayısı <500/mm³ olduğunda enfeksiyon riski artar. Tanı anında hastaların çoğunda (%60) ateş vardır. Ateş genellikle enfeksiyon göstergesi olmakla beraber hastalığın genel sistemik etkisine de bağlı olabilir (66).

- 2) **Lösemik infiltrasyon ve tümör kitlesine bağlı bulgular:** Kemik ve eklem ağrıları, sinovit ve eklem şişliği sıklıkla akut eklem romatizması yada juvenil romatoid artrit ile karışır. Sternum palpasyonla ağrılı olabilir. Organomegali gelişimi her zaman lösemik infiltrasyona bağlı olmayıp artmış metabolik aktivite ve artmış hücre yıkımına da bağlı olabilir (67). Tanı sırasında santral sinir sistemi (SSS) tutulumu %5'den daha az olguda görülür. Kafa içi basınç artışı olan hastalarda; kusma, baş ağrısı, papil ödemi oluşurken, parankim invazyonuna bağlı olarak fokal nörolojik bulgular, hemiparezi ve konvulsiyonlar gelişebilir. Miyeloblast veya monoblast içeren, özellikle deri, orbita, paranasal sinüsler, kemik, göğüs duvarı, meme, GIS, solunum sistemi, genitoüriner sistem, santral ve periferik sinir sistemi veya lenf nodlarını tutan tümöral oluşumlar görülebilir. Bu tümörler çok miktarda miyeloperoksidaz enzimi içerdiklerinden kesitleri yeşil renkte görünür ve bu nedenle "kloroma" olarak adlandırılmıştır. Daha sonra "granulositik sarkom" terimi kullanılmaya başlanmıştır. Bu tümöral oluşumlar AML'nin ilk bulgusu olabilmektedir (68).
- 3) **Genel malignite bulguları:** Sadece AML'ye özgün değildir. Diğer malignitelerde de görülebilen spesifik olmayan bulgulardır. Ateş yüksekliği, zayıflama, iştahsızlık ve halsizlik görülebilir.

Laboratuvar

Tanı için kemik iliği ve/veya periferik kandaki miyeloblastların gösterilmesi esastır.

Tam kan: Kemik iliğinin infiltrasyon derecesine bağlı olarak beyaz küre sayısı artmış, normal veya azalmış olabilir. AML'li olguların %20'sinde beyaz küre 100.000mm^3 üzerindedir. Hiperlökositoz daha çok AML M4 ve M5 tipi ile ilişkilidir. Değişik derecelerde anemi ve trombositopeni eşlik edebilir. Periferik kan yayması mutlaka değerlendirilmelidir. Özellikle sekonder AML'de periferik yaymada miyelodisplazi bulguları olabilir.

Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi: Genellikle kemik iliği aspirasyonu yeterlidir. Kemik iliğinde %20 ve üzerinde miyeloblast olması ile tanı konur.

Kemik iliği yaymaları: Wright, giemsa ve hematoksilen eozin boyaları ile boyanır. Ayrıca alt grupların belirlenmesinde yardımcı olması için histokimyasal boyalarda kullanılabilir. Kemik iliğinden boyamanın yanı sıra genetik ve akımsitometrik tetkiklerde yapılmalıdır.

Bazen kemik iliği aspirasyonu ile örnek elde edilemez; bu olay ya artmış fibrozise ya da çok aşırı blast sayısına bağlıdır. Böyle durumlarda kemik iliği biyopsisi yapılır. Direkt ve histokimyasal boyamaların yanı sıra blast hücre süspansiyonları hazırlanıp akım sitometrik ve genetik analizler yapılabilir.

Biyokimya: Plazma elektrolitleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri gözden geçirilmelidir. Ayrıca ürik asit düzeyleri izlenmelidir.

Görüntüleme:Granülositik sarkomdan şüpheleniyorsa mutlaka ultrasonografi veya magnetik rezonans görüntüleme ile incelenmelidir.

Lomber ponksiyon: SSS tutulumu varlığının incelenmesi için gereklidir. BOS örneğinde mm³'de 5 ve üzeri hücre varlığı tutulum olarak kabul edilir. BOS'da hücre sayılması yanı sıra sitosantrifuj sonrası direkt ve/veya boyama ile mikroskopik inceleme ve BOS'da protein ve laktat dehidrogenaz düzeyleri de bize hücre varlığı açısından fikir verebilir.

Ayırıcı Tanı

Lösemi tanısı, çevre kanı ve kemik iliği incelemeleri ile kolayca doğrulansa da nadiren bazı hastalıklarla karışabilir.

a) Miyelodisplastik ve miyeloproliferatif hastalıklar: Daha çok ileri yaşların sorunudur. Nadiren çocukluk döneminde görülür. Blast sayısı %20'den azdır. Başlangıç döneminde ki AML ile karışabilir. Tekrarlayan kemik iliği incelemeleri ve diğer miyelodisplazi bulguları (periferde lenfomonositoz, nötrofillerde granülasyon ve çekirdek segmentasyon anormallikleri gibi) ayırıcı yardımcı olur.

b)Enfeksiyöz mononükleoz: Genellikle ateş, farenjit, lenfadenomegali ve splenomegali ile birlikte çevre kanında atipik lenfositler vardır. Kemik iliği incelemesi ile kesin ayırım yapabilir. Kemik iliğinde az sayıda atipik lenfosit bulunsa da blastik karakterde değildir. Eritroid, miyeloid ve megakaryositik seri elemanları normaldir.

c) Lökomoid reaksiyonda lökosit sayısı çok yükselir ve çevre kanında genç miyeloid elemanlar görülür. Bunlarda da anemi ve trombositopeni olmaz. Kemik iliği normaldir.

d) Ewing sarkomu, embriyonal rabdomiyosarkom ve nöroblastom gibi solid tümörlere bağlı kemik iliği infiltrasyonu ile karışabilir. Tümöre bağlı klinik bulgular söz konusudur.

e) Eritrolösemi megaloblastik anemilerle karışabilir. Megaloblastların çok çekirdekli atipik görünmeleri, aneminin B12 ve folik asit vermekle düzelmemesi, zamanla miyeloblastların artması ile megaloblastik anemiden ayırt edilir.

Akut Miyeloid Lösemide Prognostik Faktörler

*İyi Prognostik Faktörler;

- t(8;21)
- Inv(16)
- t(15;17)
- Down sendromu ile AML beraberliği

* Tam Tanımlanmamış (Orta Dereceli) Prognostik Faktörler;

- Normal karyotip
- FLT3-ITD mutasyonu
- MLL amplifikasyonu
- Bir yaş altında AML
- t(9;11) varlığı

*Kötü Prognostik Faktörler;

- Monozomi 7
- Monozomi 5
- t(6;9)(p23;q34) varlığı.
- Kompleks karyotip anormallikleri
- Miyedisplazik sendroma ikincil gelişen AML
- Akut megakaryoblastik lösemi
- Kemoterapi ile ilişkili AML
- İndüksiyon kemoterapisine dirençli AML (6)

Tanı anında beyaz küre sayısının 100.000mm³ üzerinde olması bazı protokollere göre kötü prognoz iken diğer protokollerde lökosit sayısını prognostik bir kriter olarak kabul edilmemektedir (69).

*İndüksiyon kemoterapisine kemik iliği yanıtı (blast sayısının %5'in altında olması iyi ve blast sayısının %20'nin üstünde olması kötü), prognozda çok etkilidir. Relaps ve genel sağ kalım üzerine doğrudan etkilidir.

*FAB alt grubunun prognostik değeri tartışmalıdır. Ancak bazı protokollerde AML M6 ve M7 kötü prognozlu kabul edilmektedir (70).

Genel Tedavi Kuralları

Çocukluk çağı AML'lerinde yüksek relaps riski ve ilaç direnci nedeniyle en iyi kemoterapi protokolleri ile bile ortalama olaysız sağ kalım %57, genel sağ kalım %68'dir. Tedavide ana şemayı antrasiklinler ve sitarabin (yüksek ve düşük doz) oluşturmaktadır. Normal dozda steroidlerin tedavide yeri olmadığı bilinmesine karşın Türkiye'den yüksek doz steroid ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır (71).

- a) Esas tedavi şekli kemoterapidir. Tümör lizis veya yaygın damar içi pıhtılaşması gibi acil bir durum yoksa, tanı ve temel değerlendirmeler yapılır yapılmaz acilen kemoterapi başlanmalı.
 - a. İndüksiyon kemoterapisi: Genelde sitozin arabinosid, etoposid ve antrasiklin grubu ilaçları içerir. İndüksiyon yanıtı prognoz için önemlidir. Günümüzde indüksiyon tedavileri ile olguların %75-92'si remisyona girmektedir (69,70,72). Ancak indüksiyonda ölümler hala sorun oluşturmaktadır.
 - b. Konsolidasyon tedavisi: Tam remisyon sağlandıktan sonra konsolidasyon tedavisi verilir. Eğer olgu yüksek riskli ise ve tam uyumlu kardeş vericisi varsa bu aşamada hematopoetik kök hücre nakli düşünülmelidir. Tüm kemoterapi ilaçları hastanede yatarak verilmelidir.
 - c. APL: Kemoterapi protokolüne ATRA eklenmesi ile tam remisyon oranları %90-95'lere çıkmıştır. Tedavinin başlangıcında yaygın damar içi pıhtılaşması açısından dikkatli

olmak gerekir. Yine tedavi sırasında ATRA sendromu akılda tutulmalıdır.

- b)** İntratekal tedaviler: SSS tutulumu yoksa bile profilaksi amacıyla yapılmalıdır.
- c)** Radyoterapi: Profilaktik SSS ışınlaması BFM grubu hariç hiçbir protokolde yer almamaktadır. Ancak granülositik sarkom tedavisinde lokal radyoterapinin kemoterapiye ek olarak kullanılması önerilmektedir (1, 4).

HASTALAR ve YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilimdalında, Ocak 1997- Aralık 2009 tarihleri arasında tanı alan ve tedavi edilen 50 yeni tanı AML'li olgu değerlendirildi. Bu olguların tanıları; rutin hematolojik ve biyokimyasal ölçümleri ile immünolojik değerlendirme, giemsa ve özel sitokimyasal boyalar kullanılarak yapılan periferik yayma ve kemik iliği aspirasyonu preparatlarının değerlendirilmesi ile konuldu.

Olguların başvuruları sırasındaki semptomları, öz ve soy geçmişlerine ilişkin öyküleri, fizik bakı bulguları ve laboratuvar verileri değerlendirildi. Olgular MRC-AML-12 protokolüne göre tedavi edildi. MRC-12 protokolüne göre risk grupları, kemoterapi yanıtı, genetik özellikleri, yaş, cinsiyete göre yaşam analizleri incelendi. Nüks ve ölüm oranları ve bu hastaların özellikleri incelendi. Tedaviye ilişkin akut yan etkiler değerlendirildi.

Hastaların MRC-12 kemoterapisi çalışmaya alınma kriterleri;

- Yeni tanı veya sekonder AML'nin herhangi bir tipi olabilir.
- Yoğun kemoterapi için uygun olan hastalar,
- 18 yaşının altında olan hastalar protokole alındı.

Hastaların çalışmadan dışlanma kriterleri;

- Daha önceden sitotoksik kemoterapi almışlarsa
- Eşlik eden aktif malignansileri varsa
- Down sendromuna sekonder AML'li olgular çalışmaya alınmadılar.

Akut Miyeloid Lösemi Tanısının Konması:

Kemik iliği aspirasyonu sonrası standart FAB kriterleri kullanılarak AML tanısı ve alt tipleri tayin edildi. Akım sitometri ile immunofenotiplendirme yapıldı. Sitogenetik incelemelerle kromozomal anormallikler saptanarak tanı desteklendi.

Tanımlar

Tam Remisyon: Kemik iliği normal hematopoetik hücreleri yeniden üretir ve blast oranı %5'in altındadır. Değerlendirme nötrofil ve trombosit sayılarından bağımsızdır.

Kısmi Remisyon: Kemik iliği normal hematopoetik hücreleri yeniden üretir ve blast oranı % 5-20 arasındadır.

Dirençli Hastalık: Kemik iliğinde blast oranı %20'den fazladır.

İndüksiyonda Ölüm: Tedaviye bağlı olarak kemik iliğinde hipoplazi veya dirençli hastalığa ikincil kemik iliği yetmezliğine bağlı, tedavinin ilk 30 günü içinde olan ölümlerdir.

Erken Ölüm: İlk kür kemoterapi başladıktan sonra 8 hafta içindeki ölümlerdir.

Santral Sinir Sistemi Hastalığı: Tüm çocuklara tanı anında lomber ponksiyon yapıldı. Beyin omurilik sıvısında sitosantrifüj örneğinde mm³'de 5'den fazla blast olmasıyla tanımlandı.

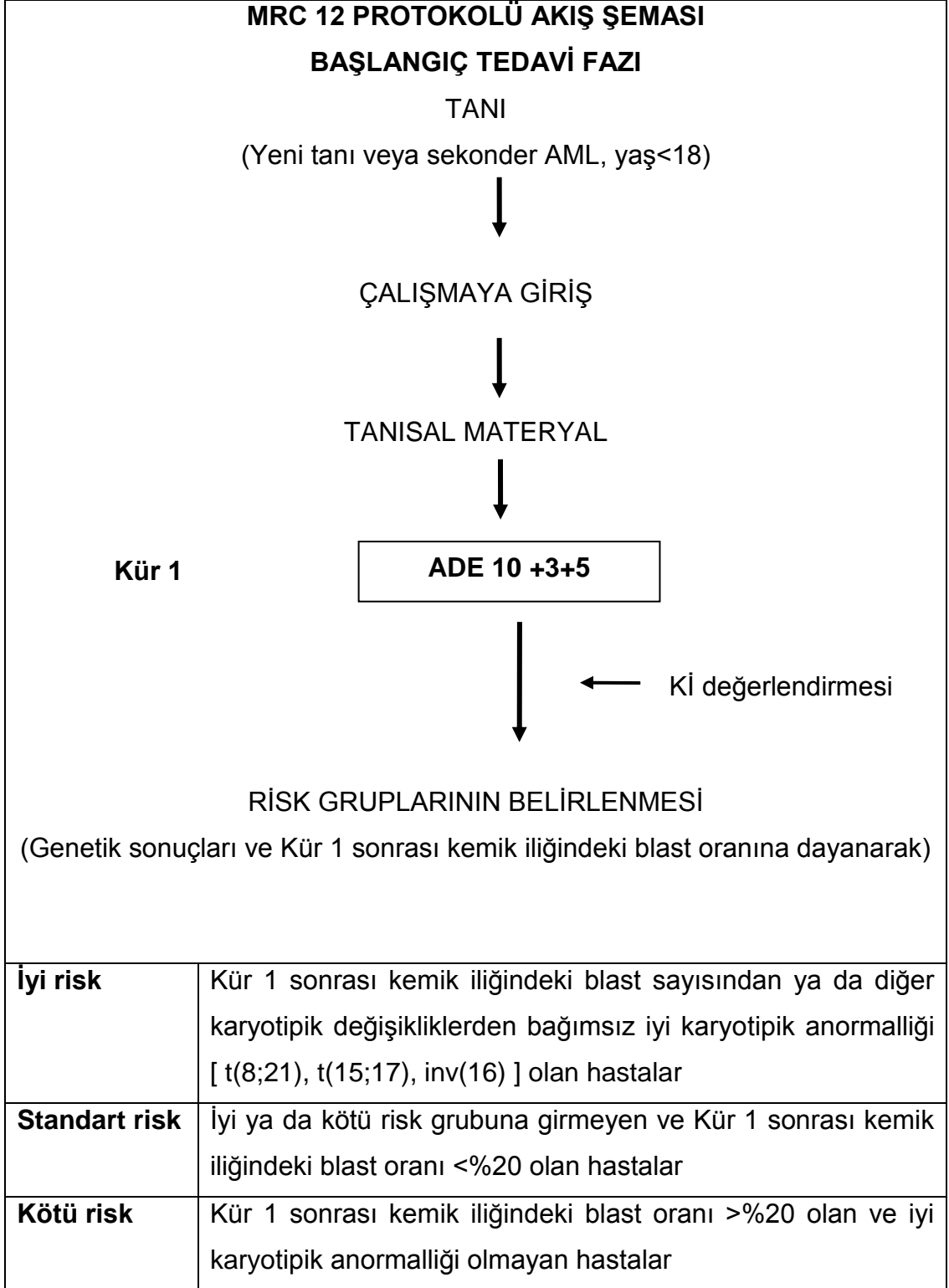
Genel Sağ Kalım (GS): Kemoterapi başladıktan sonra herhangi bir nedenle ölene kadar ya da yaşıyorsa son izlem tarihine kadar geçen süredir.

Olaysız Sağ Kalım (OS): Kemoterapi başladıktan sonra ilk relapsa veya ölüme kadar geçen süredir.

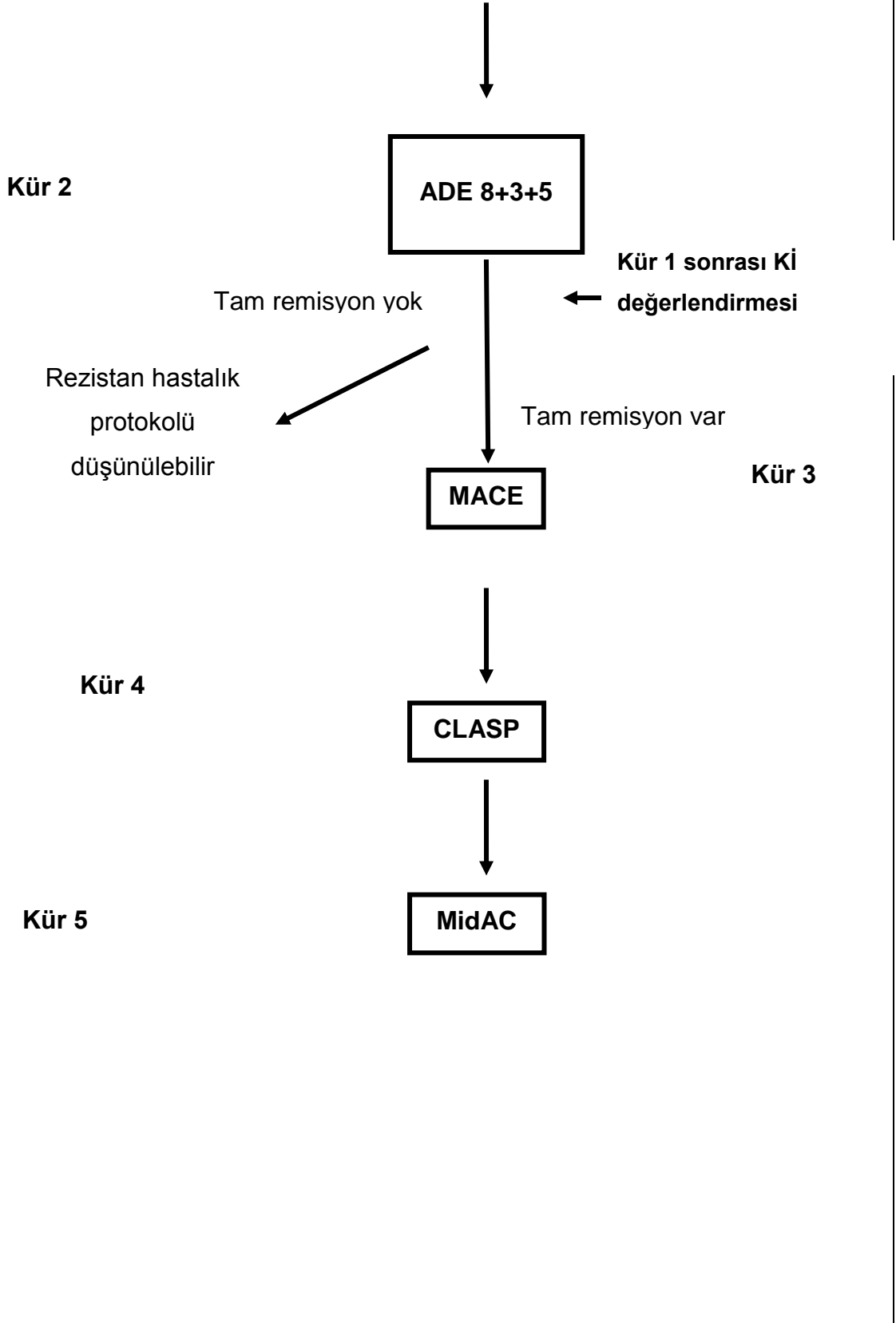
Hastaliksız Sağ Kalım (HS): Hastalar ilk remisyonla girdikten sonra relaps, ölüm veya tam remisyonadaki son izlem tarihine kadar geçen süredir.

MRC-12 kemoterapi protokolü

MRC-12 AML protokolü indüksiyon, reindüksiyon, konsolidasyon ve rekonsolidasyon bloklarından oluşan bir tedavi şeması içerir. İndüksiyon tedavisi 2 kürden oluşur. İndüksiyon sonunda remisyon tanımlamasına göre hastanın risk grubuna karar verilir.



MRC 12 PROTOKOLÜ AKIŞ ŞEMASI



İndüksiyon Kemoterapisi: Kür 1 ve 2

Tanı sonrası allopurinol oral 100 mg/m² dozunda en kısa zamanda başlandı. İndüksiyon şeması 2 kür kemoterapi içermektedir. Her kür sonrası remisyon durumu gözden geçirildi. İkinci kür sonrası remisyonda değilse, hasta AML12 protokolünden çıkarıldı ve Refrakter/Relaps protokollerinden bir tedavi uygulandı.

ADE şeması

Kür 1 ADE 10 + 3 + 5

- 1) Cytarabine 100 mg/m² 12 saatte bir i.v. puşe 1-10 günlerde (20 doz)
- 2) Daunorubicin 50 mg/m²/gün 6 saatte i.v. infüzyon, 1. 3. ve 5. günlerde (3 doz)
- 3) Etoposide 100 mg/m²/gün 4 saatte i.v. infüzyon 1-5 günlerde (5 doz) uygulandı.

Kür 2 ADE 8 + 3 + 5

- 1) Cytarabine 100 mg/m² 12 saatte bir i.v. puşe 1-8 günlerde (16 doz)
- 2) Daunorubicin 50 mg/m²/gün 6 saatte i.v. infüzyon 1. 3. ve 5. günlerde (3 doz)
- 3) Etoposide 100 mg/m²/gün 4 saatte i.v. infüzyon 1-5 günlerde (5 doz) uygulandı.

Bir yaşından küçük çocuklarda yukarıdaki dozlar % 25 azaltıldı.

Santral Sinir Sistemi Tedavisi

Tüm çocuklara tanı anında lomber ponksiyon yapıldı. SSS hastalığı, BOS sitospin materyalinde mm³'de 5'den fazla blast olmasıyla tanımlandı.

SSS tutulumu yoksa: Tanı anında SSS tutulumu yoksa hastalara ilk üç kür kemoterapinin bitiminde toplamda 3 kez üçlü intratekal kemoterapi verildi.

SSS hastalığı: Tanı anında SSS hastalığı bulunuyorsa hastalara BOS bulguları normale dönene kadar, her hafta iki kür üçlü intratekal kemoterapi verildi. BOS bulguları normale döndükten sonra iki kür daha intratekal kemoterapi verildi. Tanı sonrası 3 hafta içerisinde minimum 6 kür verildi. Bu

intensif fazı son kür sistemik kemoterapinin bitimine kadar aylık üçlü intratekal tedaviler izledi.

İntratekal tedavi (IT): IT aşağıdaki üçlü ilaç kombinasyonunu kapsamaktadır:

Yaş (yıl)	Metotreksat	Sitarabin	Hidrokortizon
1 yaş altı	5 mg	15 mg	5 mg
1 yaş	7,5 mg	20 mg	7,5 mg
2 yaş	10 mg	25 mg	10 mg
3 yaş üzeri	12,5 mg	30 mg	12,5 mg

Risk Grubu Belirlenmesi ve Kemoterapi Yanıtının Değerlendirilmesi

Remisyon durumunu değerlendirme kemik iliği aspirasyonu Kür 1'in bitiminden yaklaşık 21 gün sonra yapıldı. Eğer kemik iliği hipoplastik ise ve remisyon değerlendirilmesi mümkün değilse tekrarlayan kemik iliği 7-10 gün sonra tekrar yapıldı ve remisyon durumu değerlendirildi.

Risk Grubunun Belirlenmesi

Risk grubunun belirlenmesi aşağıda özetlendi.

İyi Risk: Birinci kür sonrası kemik iliği durumundan bağımsız olarak iyi karyotipik anormallik kabul edilen t(8;21), t(15;27), inv(16)'ya sahip olan hastalar bu gruba alındı.

Standart Risk: İyi risk ya da kötü risk grubunda olmayan, yani iyi karyotipik anormalliliği olmayan ve birinci kürden sonra kemik iliğinde %20'den az blast saptanan hastalar alındı.

Kötü Risk: Birinci kürden sonra yapılan kemik iliğinde %20'den fazla blast varlığı ve iyi karyotipik özelliklerin olmaması olarak tanımlandı.

İndüksiyon Sonrası Kemoterapi – Kür 3

İndüksiyon kemoterapisinin her iki kürünü de tamamlayan ve tam remisyonda olan hastalara MACE konsolidasyon kemoterapisi verildi (Kür 3).

MACE

- 1) Amsacrine $100\text{mg}/\text{m}^2$ /gün bir saatlik intravenöz infüzyonla 1-5 günler arası (5 doz).
- 2) Cytarabine $200\text{mg}/\text{m}^2$ /gün sürekli intravenöz infüzyonla günlük 1-5 günler arası.
- 3) Etoposide $100\text{mg}/\text{m}^2$ /gün dört saatlik intravenöz infüzyonla 1-5 günler arası (5 doz) uygulandı.

Konsolidasyon Kemoterapisi – 4.kür

MACE kürünü takiben CLASP protokolü verildi.

CLASP

- 1) Cytarabine $3\text{ gr}/\text{m}^2$ 12 saatte bir 3 saatlik infüzyon olarak 1,2, 8 ve 9 günlerde (toplam 8 doz)
- 2) Asparaginase $6000\text{ unite}/\text{m}^2$ subkutan 2 ve 9 günlerde 4 ve 8. doz cytarabine tamamlandıktan 3 saat sonra (2 doz) uygulandı.

Konsolidasyon Kemoterapisi – 5.kür

CLASP sonrası trombosit sayısı mm^3 'de 50000 üzerine çıkınca ve absolü nötrofil sayısı 750mm^3 den fazla ise hastanın da genel durumu uygun ise 5. kür kemoterapi verildi.

MidAC

- A) 1-5. günler Mitoksantron $10\text{ mg}/\text{m}^2$ 6 saatlik infüzyon ile (5 doz)
 - B) Cytarabine $1\text{ gr}/\text{m}^2$ 12 saatte bir 2 saatlik infüzyon olarak 1-3.günlerde (toplam 6 doz) verilerek kemoterapi tamamlandı.
- AML MRC-12 sırasında kullanılan ilaçların toplam dozları tablo 2'de verildi.

Tablo 2: Tüm Protokol Süresince Kullanılan Kemoterapotiklerin Toplam Dozları

	Antrasiklin dozu (mg/m²)	Cytarabine dozu (gr/m²)	Etoposide dozu (mg/m²)
ADE 3+5+10	150	2	500
ADE 3+5+8	150	1.6	500
MACE	-	1	500
MidAC	250	6	-
CLASP	-	24	-
Toplam Doz	550	34.6	1500

Akut Toksikite

Hastaların kemoterapi alırken veya kemoterapi protokolünü tamamlayıp periferik kan bulguları normale dönene kadar geçen sürede gelişen yan etkiler DSÖ'nün kriterlerine göre değerlendirildi. Bu kriterler ve kullanılan form tablo 3'de verildi.

İstatistik

Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS 13 istatistik programı yaşam analizi ve varyant analizleri kullanıldı. Yaşam süresine etkili olduğu düşünülen yaş, cinsiyet, risk grupları Kaplan Meier analizi ile değerlendirildi. Gruplar arasındaki parametrelerin karşılaştırılmasında 'Pearsan Chi Square' testi kullanıldı. Ayrıca yaşam süresine etkileyen faktörler lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi.

Uludağ Üniversitesi Etik kurulundan 26.5.2009 tarihli ve 2009-9/67 sayılı etik kurulu onayı alınmıştır.

Tablo 3: Dünya Sağlık Örgütüne göre kemoterapinin akut yan etkilerinin skorlanması

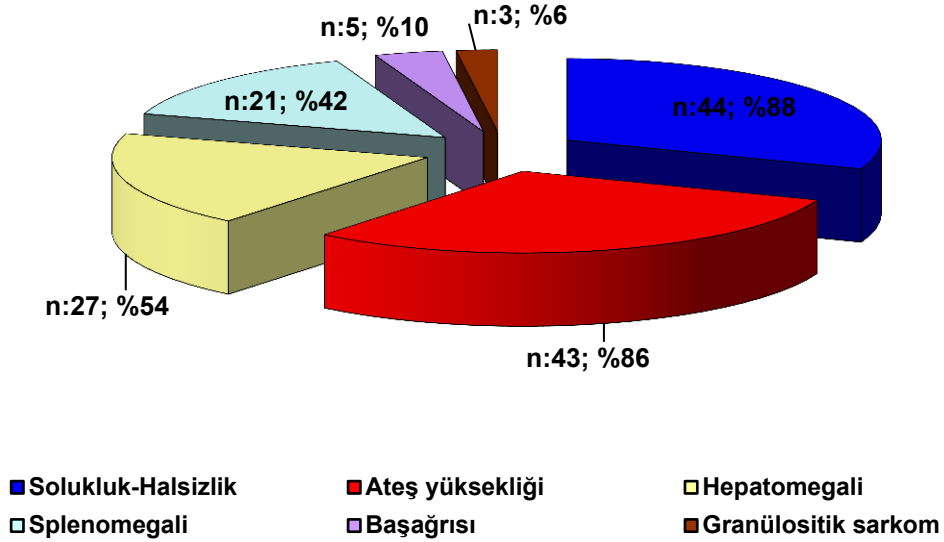
	EVRE				
	0	1	2	3	4
GENEL					
Genel durum	çok iyi	iyi	orta	kötü	çok kötü
Hb (g/dl)	yaşa göre normal	> 10	> 8	>6,5	< 6,5
HEMATOLOJİK YAN ETKİLER					
WBC (mm ³)	> 4000	< 4000	< 3000	< 2000	< 1000
Nötrofil	> 2000	< 2000	< 1500	< 1000	< 500
Trombosit	> 100 000	< 100 000	< 75 000	< 50 000	< 10 000
ENFEKSİYÖZ YAN ETKİLER					
Enfeksiyon	yok	minör	orta, üreme yok	ciddi üreme var	hayatı tehdit eder ve hipotansiyon
Ateş	yok	< 38	< 40	> 40 (< 24 saat)	> 40 (> 24 saat)
GİS YAN ETKİLER					
Bulantı	yok	yeterli oral alım	azalmış oral alım	oral alım yok	TPN gerekli
Kusma (sayı/gün)	yok	1	2 veya 5 kez	6 veya 10 kez	> 10 (TPN gerekli)
Stomatit	yok	ağrılı ülser/eritem	ağrılı ülser/eritem yivebilir	ağrılı ülser/eritem yivemez	TPN gerekli
Dişare (sayı/gün)	yok	< 4	< 7 orta sıklıkta kramp	< 10 inkontinans sık kramp	> 10 kanlı diyare TPN gerekir
CİLT					
Deri değişiklikleri	yok	eritem	kaşıntı, kuruma, vaskülit	ülser, yaş lezyonlar	nekroz, eksofoliyatif dermatit
Kreatinin	normal	< 1,5 x N	< 3 x N	< 6 x N	> 6 x N
RENAL YAN ETKİLER					
Proteinüri (g/L)	yok	< 3	< 10	> 10	nefrotik sendrom
Hematüri	yok	mikroskopik	makroskopik pıhtı yok	makroskopik/pıhtı var	transfüzyon gerekir
Kreatinin Klirensi	> 90	< 80	< 50	< 30	< 20
KC YAN ETKİLERİ					
Bilirubin	normal	< 1,5 x N	< 3 x N	< 10 x N	> 10 x N
AST/ALT	normal	< 2,5 x N	< 5 x N	< 20 x N	> 20 x N
NÖROLOJİK YAN ETKİLER					
SSS toksisitesi	yok	geçici letarji	<%50 uyukulu hafif dezoryante	>%50 uyukulu belirgin dezoryante	koma/nöbet
Periferik sinir hasarı	yok	parestezi	ciddi parestezi hafif yorgunluk	ağır parestezi belirgin yorgunluk	paralizi

SONUÇLAR

Merkezimizde değerlendirilen yeni tanı 50 AML'li olgunun %40'ı (n:20) kız, %60'ı (n:30) erkek idi. Olguların yaş ortalaması 89 ± 57 ay (4.5 ay-17.5 yıl) saptandı. Hastaların ortalama izlem süresi 62 ± 22.5 ay (15 gün ile 13 yıl) olarak bulundu. Çalışmaya alınan olguların tümü yeni tanı AML idi. Öyküsünden bir olguda tanı öncesi hiperimmunglobulin M sendromu olduğu öğrenildi.

Hastaneye başvuru yakınmaları arasında; en sık solukluk-halsizlik (n:44,%88) ve ateş yüksekliği (n:43, %86) vardı. Yakınmaların tümü şekil 3'de verildi.

Şekil 3: Hastaların Başvuru Sırasındaki Yakınmaları



Yaşa göre yaşam analizleri:

Olgular:

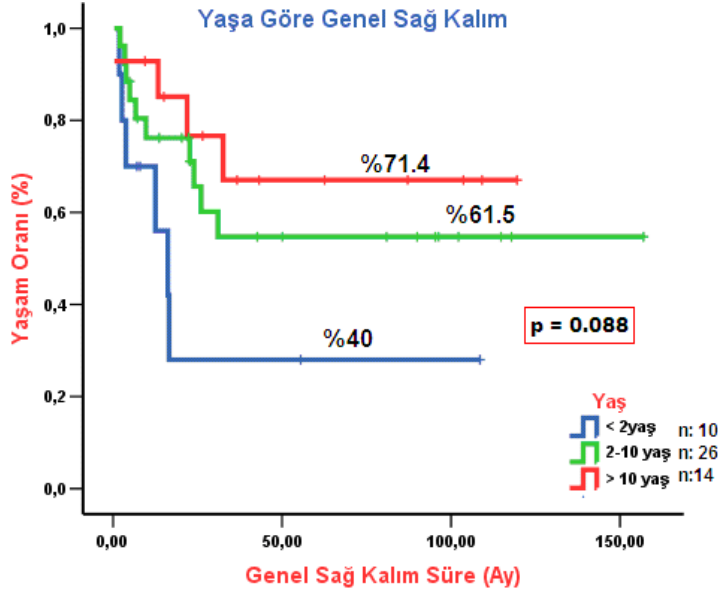
a) İki yaşın altındakiler (n=10; %20)

b) 2-10 yaş arasındakiler (n=25; %50)

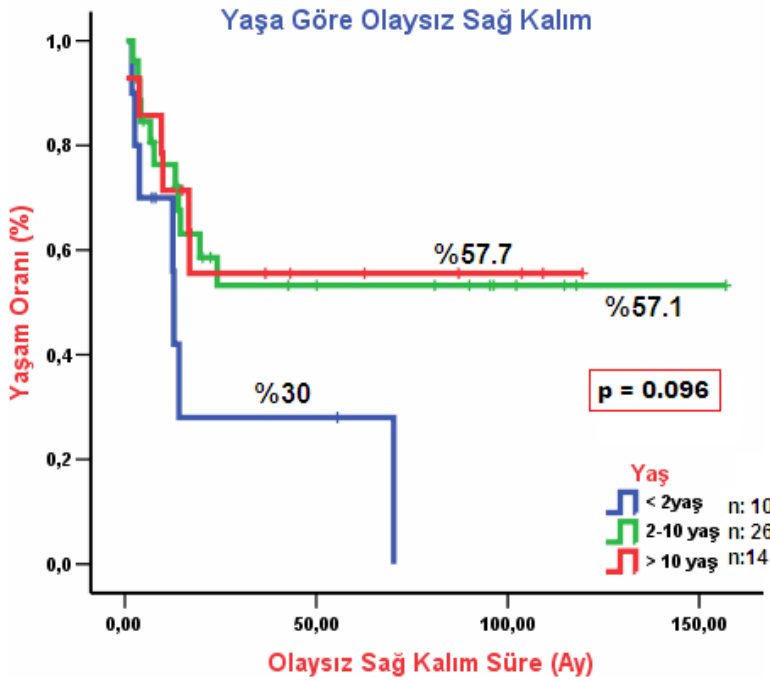
c) 10 yaş üzerinde olanlar (n=15; %30) olarak 3 gruba ayrıldı. Olguların yaşlarına göre olaysız sağ kalım (OS) ve genel sağ kalım (GS) grafikleri şekil 4 ve şekil 5'de verildi. İki yaş altında OS diğer yaş gruplarına göre

düşük bulundu ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Yaş gruplarına göre genel ve olaysız sağ kalım süreleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.088$, $p=0.096$).

Şekil 4: Yaşa Göre Genel Sağ Kalım



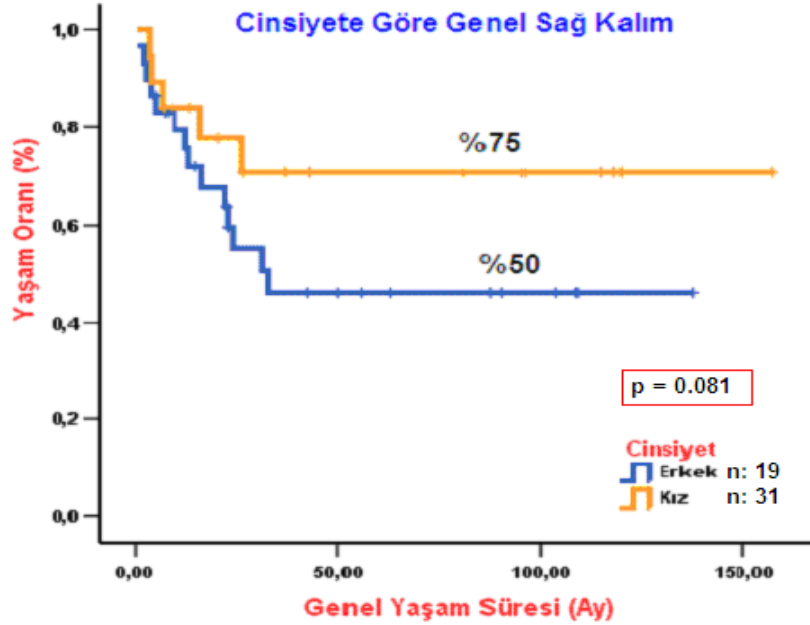
Şekil 5: Yaşa Göre Olaysız Sağ Kalım



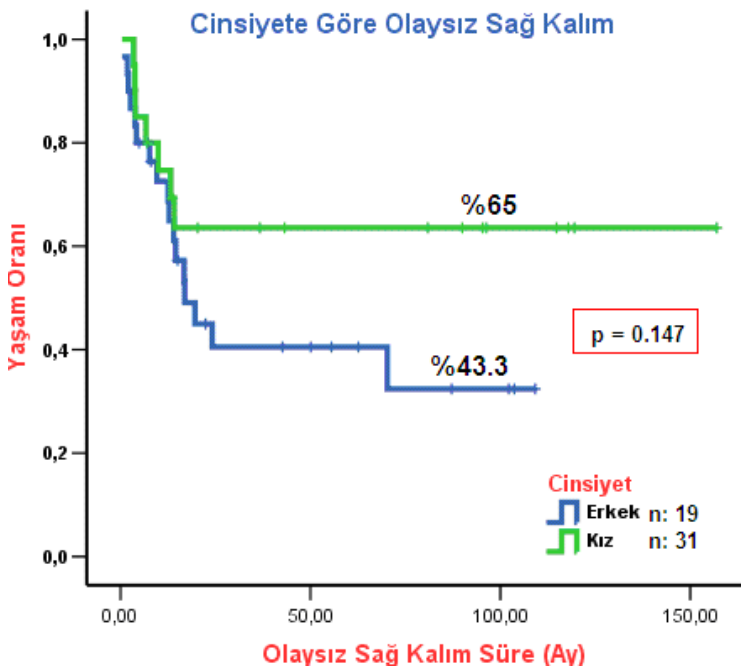
Cinsiyete göre yaşam analizleri:

Olguların %62'si (n: 31) kız , %38'i (n:19) erkek idi. Cinsiyetin olaysız ve genel yaşam oranlarına etkisi şekil 6 ve şekil 7'de verilmiştir. Cinsiyetin GS ve OS'ye anlamlı etkisi olmadığı saptandı (p=0.081, p=0.147)

Şekil 6: Cinsiyete göre Genel Sağ Kalım



Şekil 7: Cinsiyete göre Olaysız Sağ Kalım



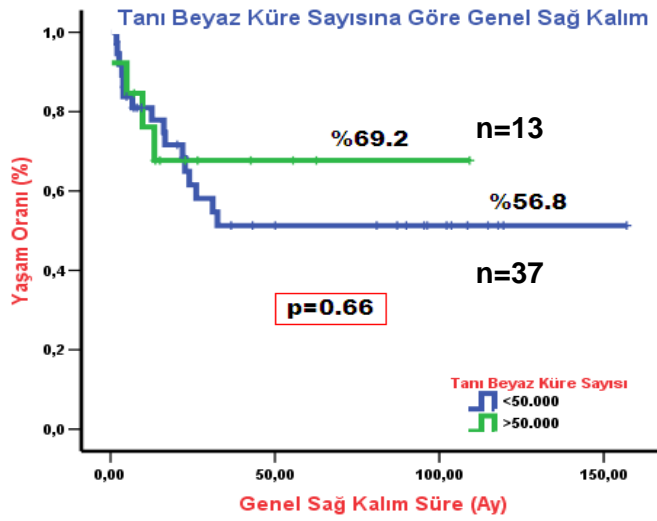
Tanı anındaki beyaz küre sayısına göre yaşam analizleri:

Olgular tanı anındaki beyaz küre sayılarına göre iki gruba ayrıldı:

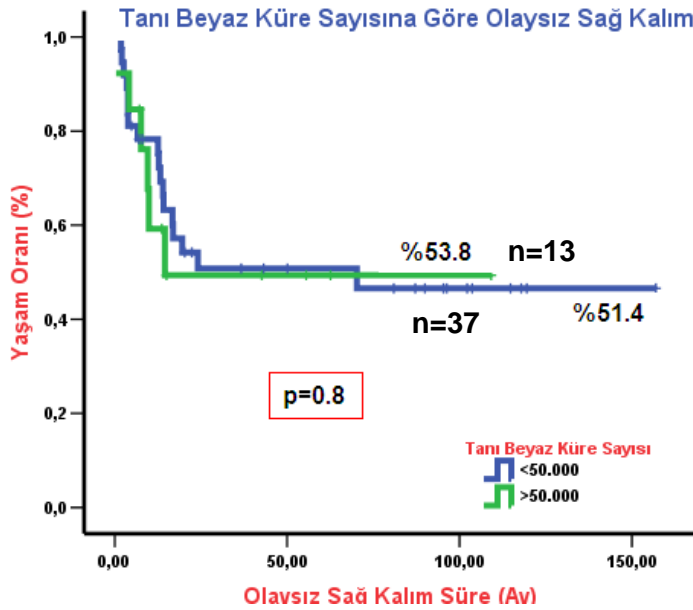
- Beyaz küre sayısı 50.000 mm^3 altında (n:37),
- Beyaz küre sayısı 50.000 mm^3 üzerinde (n:13) olanlar olarak gruplandı.

Tanı anındaki beyaz küre sayısının GS ve OS'ye etkisi istatistiksel olarak anlamsız bulundu (p=0.66 ve 0.8).

Şekil 8: Beyaz Küre Sayısına Göre Genel Sağ Kalım

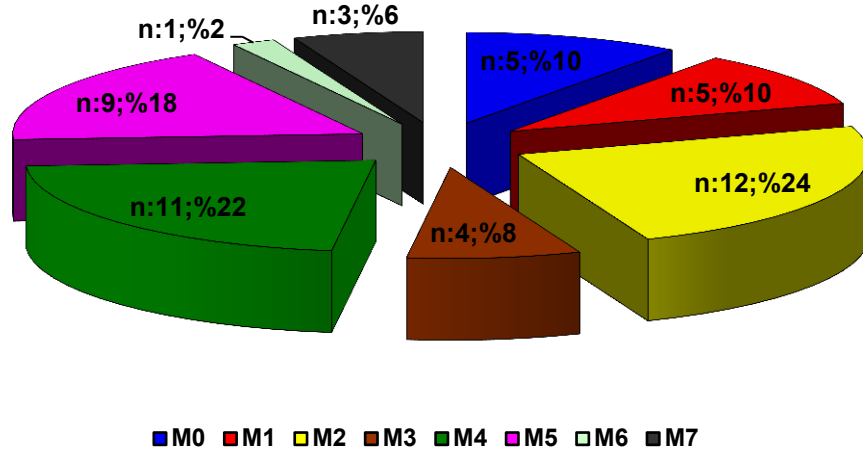


Şekil 9: Beyaz Küre Sayısına Göre Olaysız Sağ Kalım



FAB sınıflandırmasına göre alt grupların dağılımı şekil 10'da verildi. En sık AML M2 (%24), AML M4 (%22) ve AML M5 (%18) görüldü.

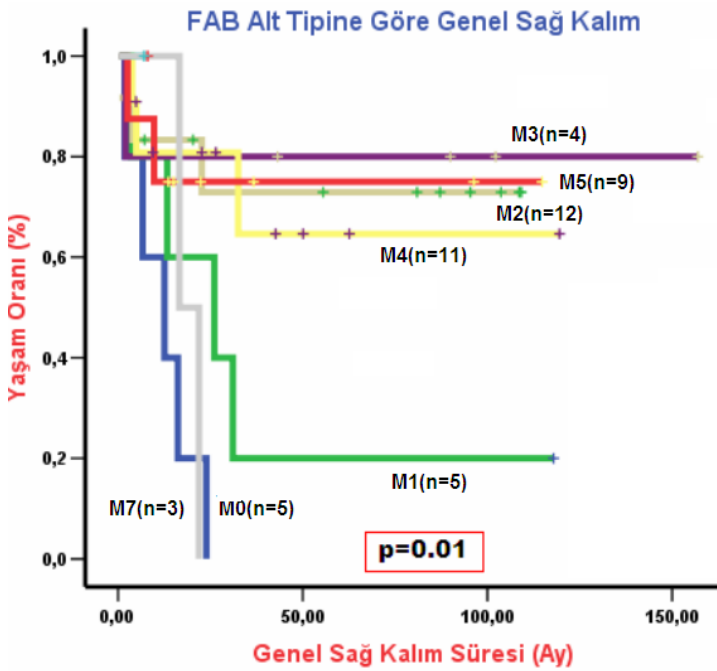
Şekil 10: Hastaların FAB Sınıflandırmasına Göre Alt Grupların Dağılımı



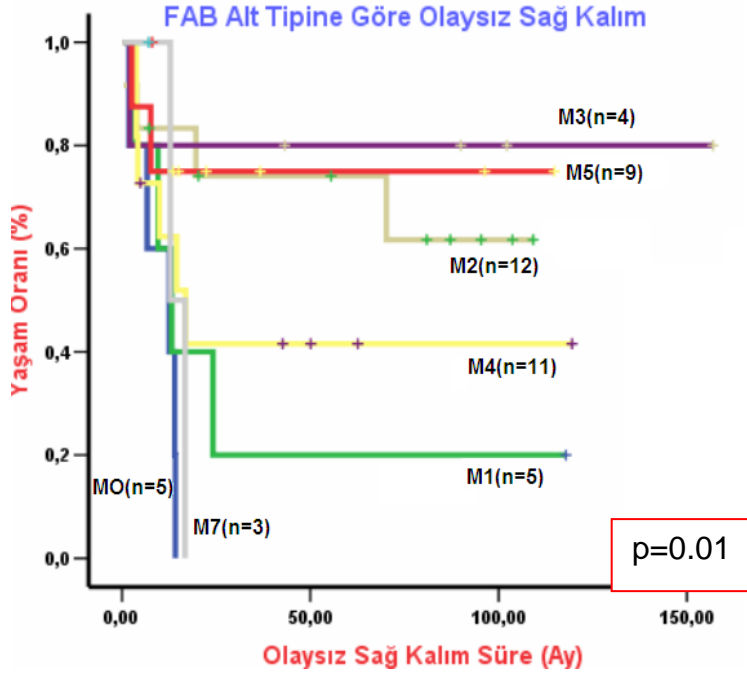
FAB Sınıflamasına Göre Yaşam Analizleri:

Olgularda tanı anında morfolojik ve akimsitometri yardımıyla FAB sınıflaması ile alt gruplar belirlendi. Alt gruplar arasında hem GS hem de OS açısından anlamlı farklılık vardı ($p=0.01$). AML M1, M1 ve M7 grubunda yaşam oranları diğer gruplara göre anlamlı düşük bulundu.

Şekil 11: FAB Sınıflamasına Göre Genel Sağ Kalım



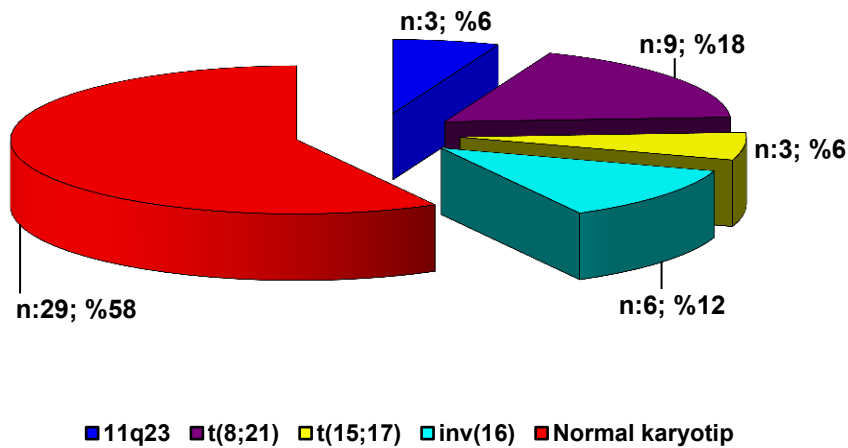
Şekil 12: FAB Sınıflamasına Göre Olaysız Sağ Kalım



Genetik Özelliklere Göre Analizler:

Tanı sırasında tüm olguların kemik iliğinden genetik analizler yapıldı. Karyotiplendirme için alınan kemik ilik örneklerinin ancak, %41'inde üreme sağlandı ve karyotiplendirme yapılabildi. Tüm olguların periferik kan ve kemik iliği örneklerinde floresan insitu hibridizasyon (FISH) ve reverse transkriptaz polimerize zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemi ile inv(16), t(15:17), t(8:21) ve 11q23 çalışıldı. Olguların 21'inde (%42) kromozom anormalliği saptandı. Saptanan genetik anormallikleri şekil 13'de verilmiştir.

Şekil 13: Hastaların kromozom çalışmalarının sonuçlarının dağılımı



Genetik özelliklerine göre yaşam analizleri:

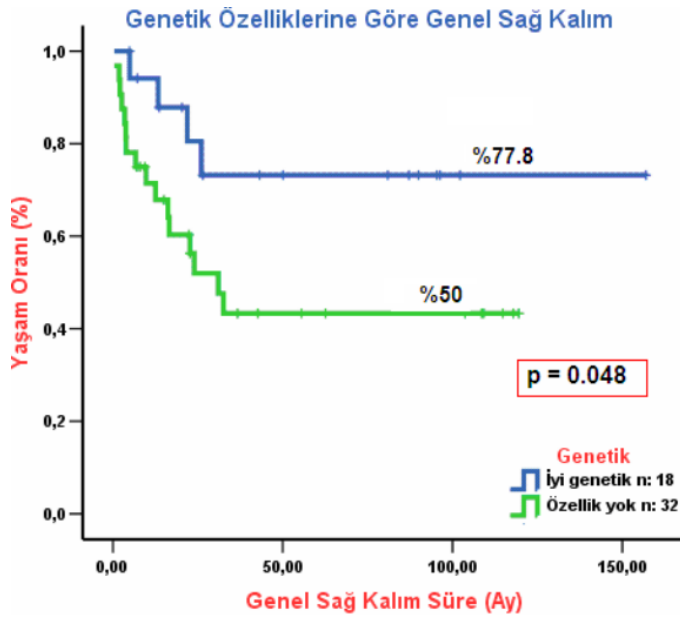
Olgular genetik özelliklerine göre 2 gruba ayrıldı;

a) MRC-12 protokolüne göre iyi prognostik faktör sayılan t(8:21), t(15:17) ve inv (16) anormallikler,

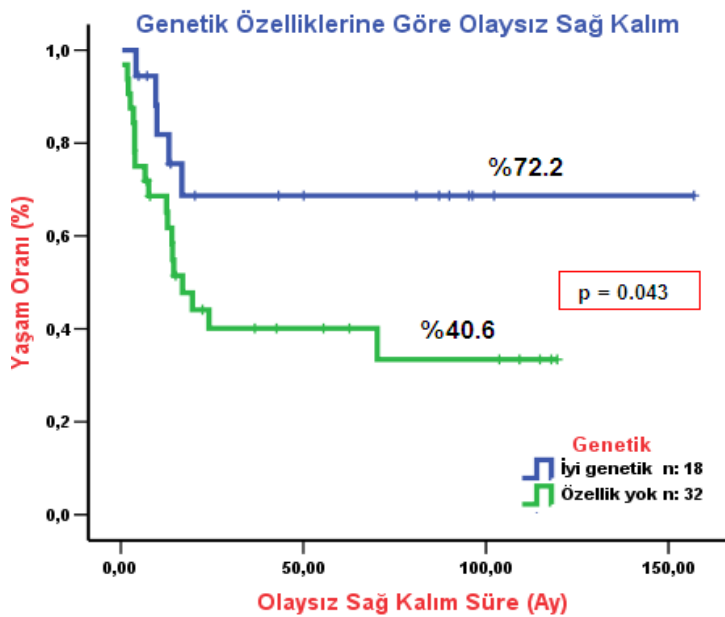
b) Genetik anormallik saptanmayanlar.

İyi prognostik genetik özelliği olan olguların diğerlerine göre hem GS hem de OS daha yüksekti (p=0.048, p=0.043).

Şekil 14: Genetik Özelliklerine Göre Genel Sağ Kalım



Şekil 15: Genetik Özelliklerine Göre Olaysız Sağ Kalım

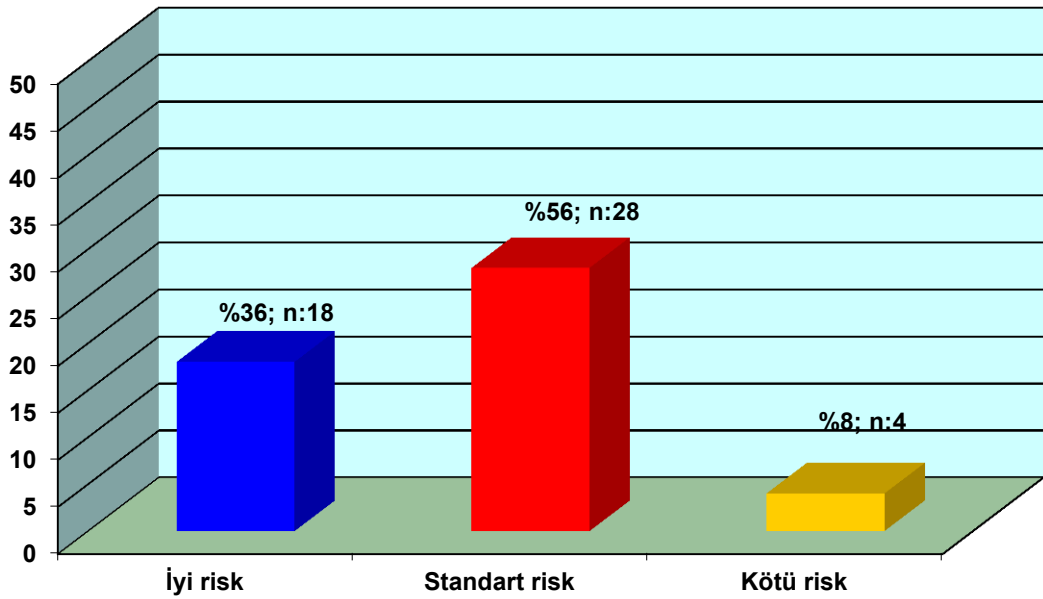


Genetik özelliklerine göre olgular değerlendirildiğinde 3 olguda da 11q23 anomalisi saptandı. Bu üç olgunun ikisi relaps oldu ve relaps olanların biri kaybedildi, bir olgu remisyonda, olaysız olarak izlenmektedir.

Olguların 1. kür indüksiyon tedavisine (ADE 1) verdikleri yanıt değerlendirildi. Olguların %68'inde (n:34) tam remisyona (ADE 1 sonrası kemik iliğinde blast oranı %5 altında), %24'ünde (n:12) kısmi remisyona (blast oranı %5 – 20 arasında) saptandı. İndüksiyon yanıtı %92 saptandı. 4 (%8) olguda ise dirençli hastalık saptandı (blast oranı %20'nin üzerinde).

Hastaların genetik analiz sonuçları ve/veya ADE 1 indüksiyon tedavisi sonrası saptanan kemik iliği yanıtı ile oluşturulan risk gruplarının dağılımı şekil 16'da verildi.

Şekil 16: Olguların risk grubuna göre dağılımı



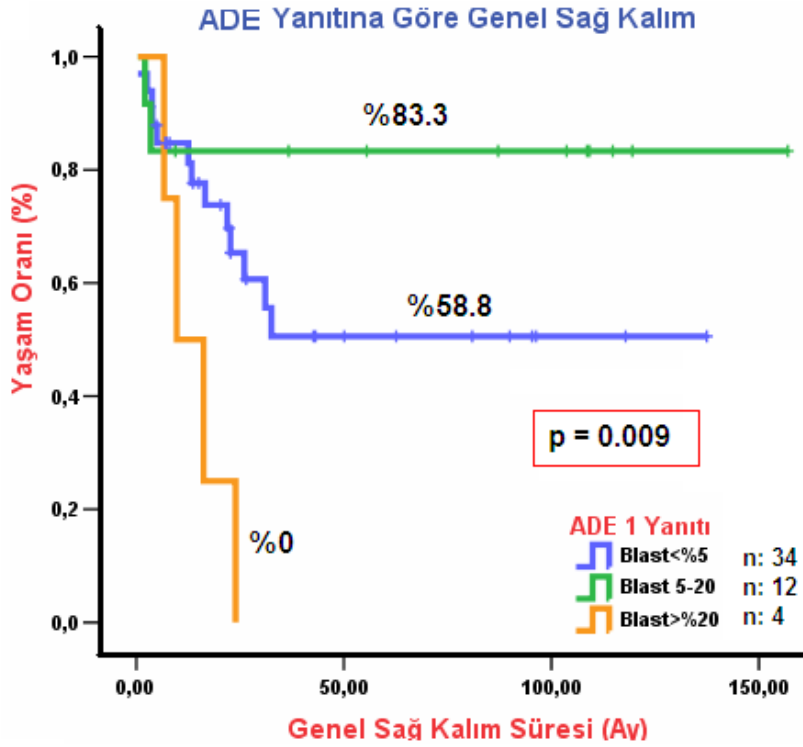
ADE 1 yanıtına göre sağ kalım analizleri

Olgular birinci kür (ADE 1) kemoterapi sonrası kemik iliği yanıtına göre 3 gruba;

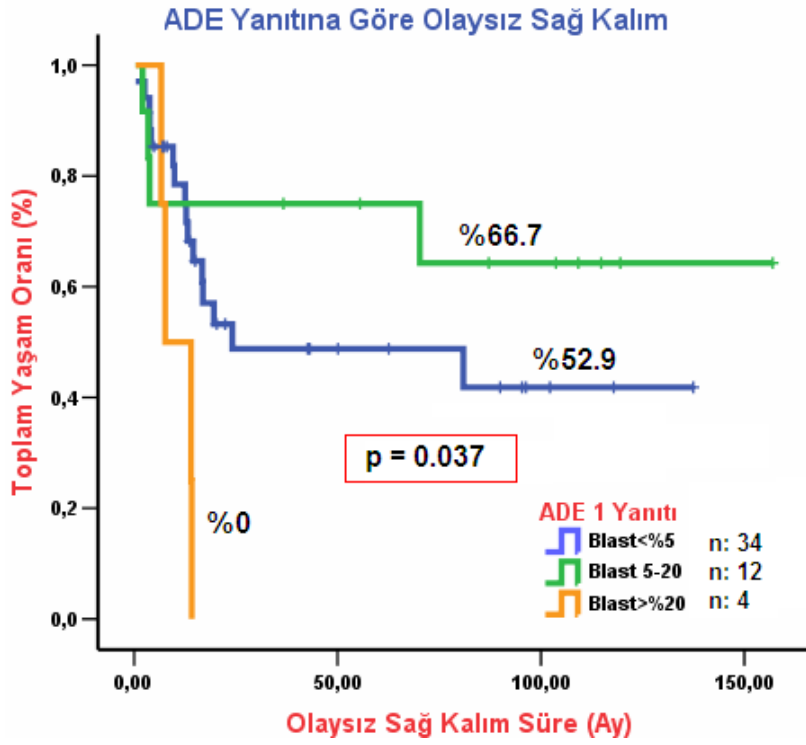
- Blast sayısı % 5 altında olanlar (n:34)
- Blast sayısı %5-20 arası olanlar (n:12)
- Blast sayısı %20 üzerinde olanlar (n:4) olarak ayrıldılar.

ADE 1 yanıtının GS ve OS üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi vardı (p=0.009; p=0.037)

Şekil 17: ADE 1 Yanıtına Göre Genel Sağ Kalım



Şekil 18: ADE 1 Yanıtına Göre Olaysız Sağ Kalım



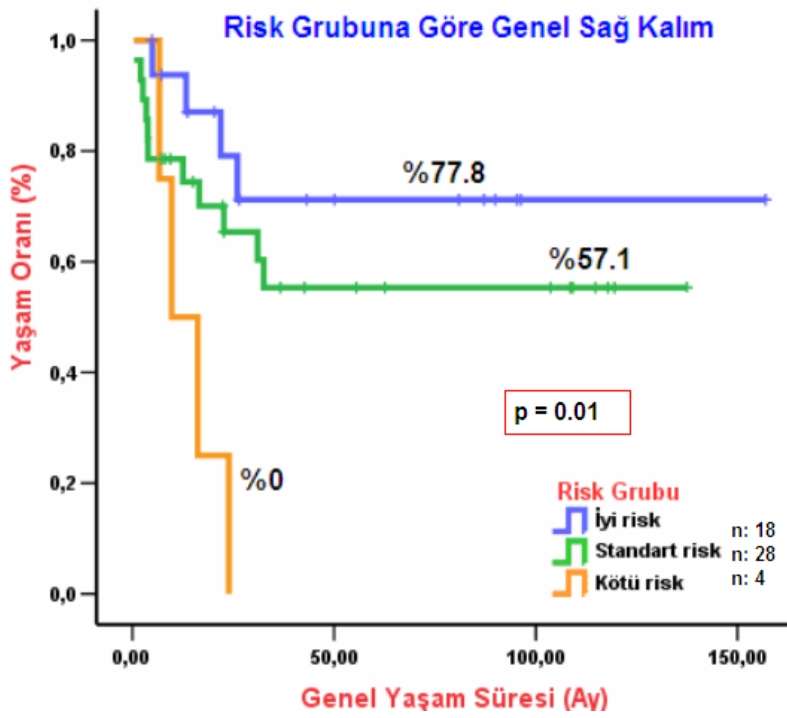
Risk Grubuna Göre Yaşam Analizleri

Olgular yöntemde anlatıldığı gibi 1. kür kemoterapi yanıtı ve tanı genetik çalışmalarına göre 3 risk grubuna ayrıldı;

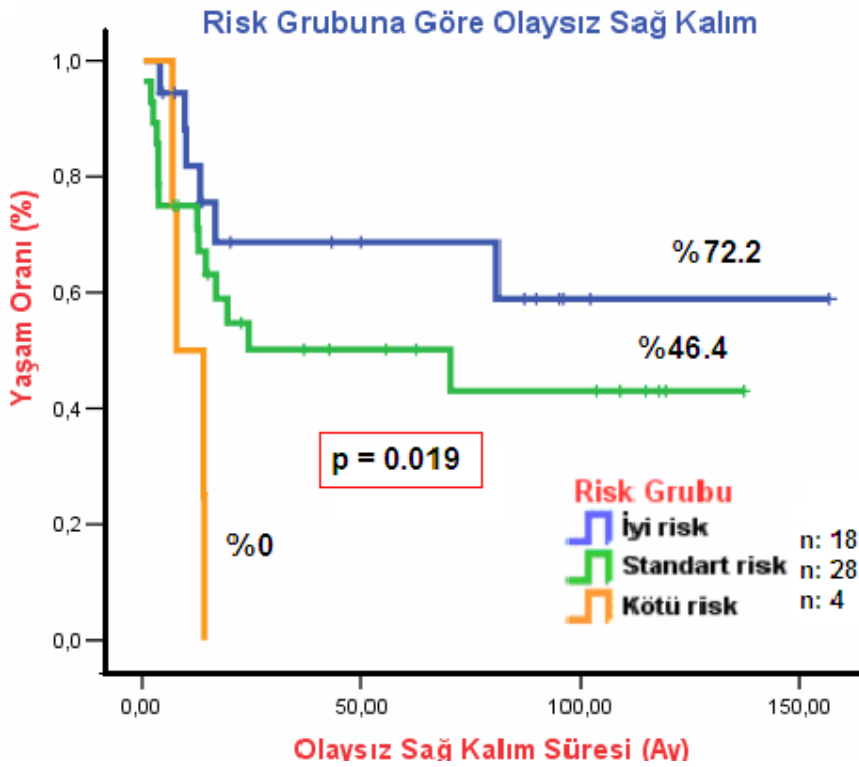
- a) İyi risk grubu (n:18; %36)
- b) Standart risk grubu (n:28; %56)
- c) Kötü risk grubu (n:4; %8)

Gruplar arasında hem GS hem de OS açısından farklılık vardı (p=0.01;p=0.019).

Şekil 19: Risk Grubuna Göre Genel Sağ Kalım

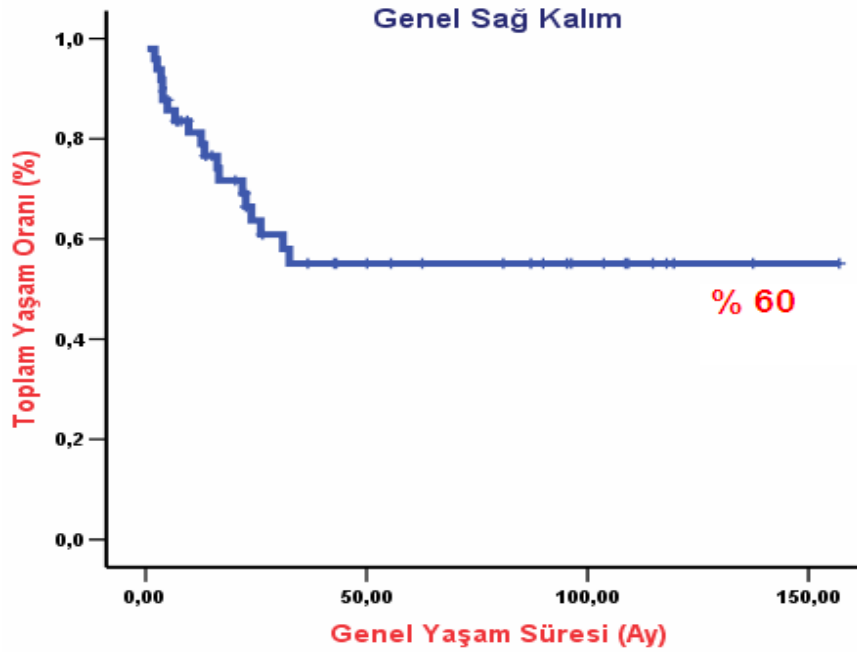


Şekil 20: Risk Grubuna Göre Olaysız Sağ Kalım

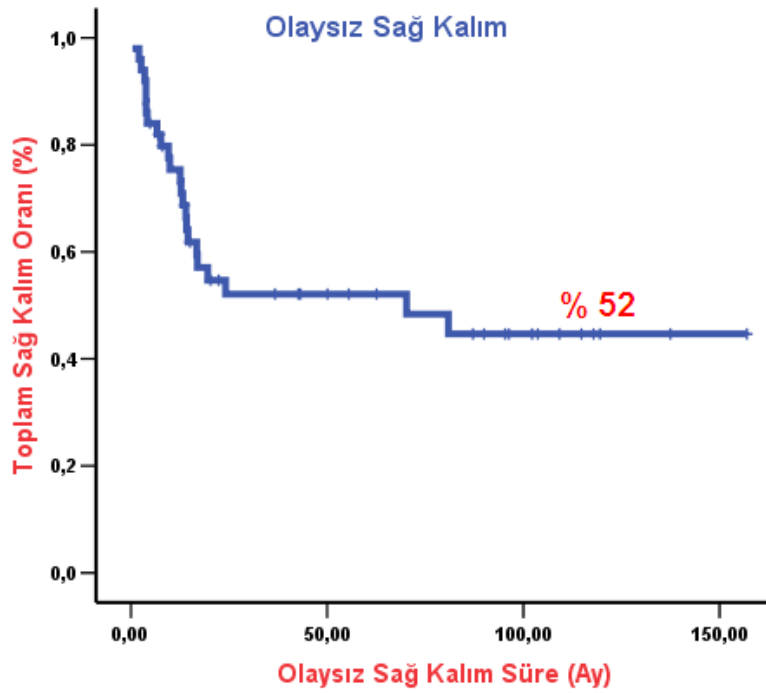


Tüm hastalar için ortalama izlem süresi olan 62 ± 22.5 ay (15 gün ile 13 yıl) içinde genel sağ kalım oranı %60 (Şekil 21), olaysız sağ kalım ise %52 (Şekil 22) olarak bulundu.

Şekil 21: Tüm Olgular için 5 Yıllık Genel Sağ Kalım (n=50)



Şekil 22: Tüm Olgular için 5 Yıllık Olaysız Sağ Kalım (n=50)



Yaşam üzerine en etkili faktörler kemoterapi yanıtı ve risk grubu olarak bulundu. Kemoterapiye yanıtız ve kötü risk grubunda olmak ölüm riskini 56.4 kat arttırdığı saptandı. İyi genetik özelliklere sahip olmanın ise yaşam oranını 24 kat arttırdığı bulundu

Akut Kemoterapi Yan Etkileri:

Olgularımızda kemoterapi sırasında oluşan akut yan etkiler incelendiğinde; tümünde her kür sırasında hematolojik, enfeksiyöz ve gastrointestinal yan etkilere rastlandığı görüldü. Bu yan etkileri; karaciğer ve böbrek fonksiyon bozuklukları izlemiştir. En nadir ise cilt ve nörolojik yan etkiler gözlenmiştir. Enfeksiyon dışında organ disfonksiyonundan ölüm saptanmadı. Aldıkları kemoterapi protokollerine göre akut yan etkiler tablo 4' a ve b' de verildi.

Tablo 4a: Kemoterapi Protokollerine göre Akut Yan Etkiler

Yan etkiler	Evre	ADE I n: %	ADE II n: %	MACE n: %	MidAC n: %	CLASP n: %
Hematolojik	0	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
	1	4 (%8)	Yok	Yok	Yok	Yok
	2	12 (%24)	11 (%22)	9 (%18)	11 (%22)	14 (%28)
	3	15 (%30)	15 (%30)	18 (%36)	14 (%28)	12 (%24)
	4	19 (%38)	24 (%48)	23 (%46)	25 (%50)	24 (%48)
Toplam	50 (%100)	50 (%100)	50 (%100)	50 (%100)	50 (%100)	
Enfeksiyon	0	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
	1	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
	2	36 (%72)	41 (%82)	40 (%80)	42 (%84)	39 (%78)
	3	8 (%16)	8 (%16)	9 (%18)	6 (%12)	8 (%16)
	4	6 (%12)	1 (%2)	1 (%2)	2 (%4)	3 (%6)
Toplam	50 (%100)	50 (%100)	50 (%100)	50 (%100)	50 (%100)	
GIS	0	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
	1	14 (%28)	11 (%22)	17(%)	15 (%30)	13 (%26)
	2	18 (%36)	27 (%54)	24 (%48)	24 (%48)	23 (%46)
	3	12 (%24)	7 (%14)	6 (%12)	6 (%12)	10 (%20)
	4	6 (%12)	5 (%10)	3 (%6)	5 (%10)	4 (%8)
Toplam	50 (%100)	50 (%100)	50 (%100)	50 (%100)	50 (%100)	
Nörolojik	0	48 (%96)	50 (%100)	50 (%100)	50 (%100)	50 (%100)
	1	2 (%4)	Yok	Yok	Yok	Yok
	2	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
	3	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
	4	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Toplam	2 (%4)	0	0	0	0	

Tablo 4b: Kemoterapi Protokollerine göre Akut Yan Etkiler

Yan etkiler	Evre	ADE I n: %	ADE II n: %	MACE n: %	MidAC n: %	CLASP n: %
Genel Durum	0	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
	1	9 (%18)	13 (%26)	19 (%38)	14 (%28)	9 (%18)
	2	29 (%58)	30 (%60)	25 (%50)	29 (%58)	34 (%68)
	3	5 (%10)	6 (%12)	6 (%12)	7 (%14)	7 (%14)
	4	7 (%14)	1 (%2)	Yok	Yok	Yok
Toplam	50 (%100)	50 (%100)	50 (%100)	50 (%100)	50 (%100)	50 (%100)
Cilt Bulguları	0	46 (%92)	48 (%96)	49 (%98)	50 (%100)	50 (%100)
	1	2 (%4)	2 (%4)	1 (%2)	Yok	Yok
	2	2 (%4)	Yok	Yok	Yok	Yok
	3	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
	4	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Toplam	4 (%8)	2 (%4)	1 (%2)	0	0	0
Karaciğer Fonksiyonları	0	38 (%76)	37 (%74)	40 (%80)	41 (%82)	36 (%72)
	1	7 (%14)	8 (%16)	8 (%16)	8 (%16)	11 (%22)
	2	4 (%8)	5 (%10)	2 (%4)	1 (%2)	3 (%6)
	3	1 (%2)	Yok	Yok	Yok	Yok
	4	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Toplam	12 (%24)	13 (%26)	10 (%20)	9 (%18)	14 (%28)	14 (%28)
Böbrek Fonksiyonları	0	45 (%90)	47 (%94)	45 (%90)	46 (%92)	48 (%96)
	1	3 (%6)	3 (%6)	3 (%6)	3 (%6)	2 (%4)
	2	2 (%4)	Yok	2 (%4)	1 (%2)	Yok
	3	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
	4	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Toplam	5 (%10)	3 (%6)	5 (%10)	4 (%8)	2 (%4)	2 (%4)

Nüks Olgular;

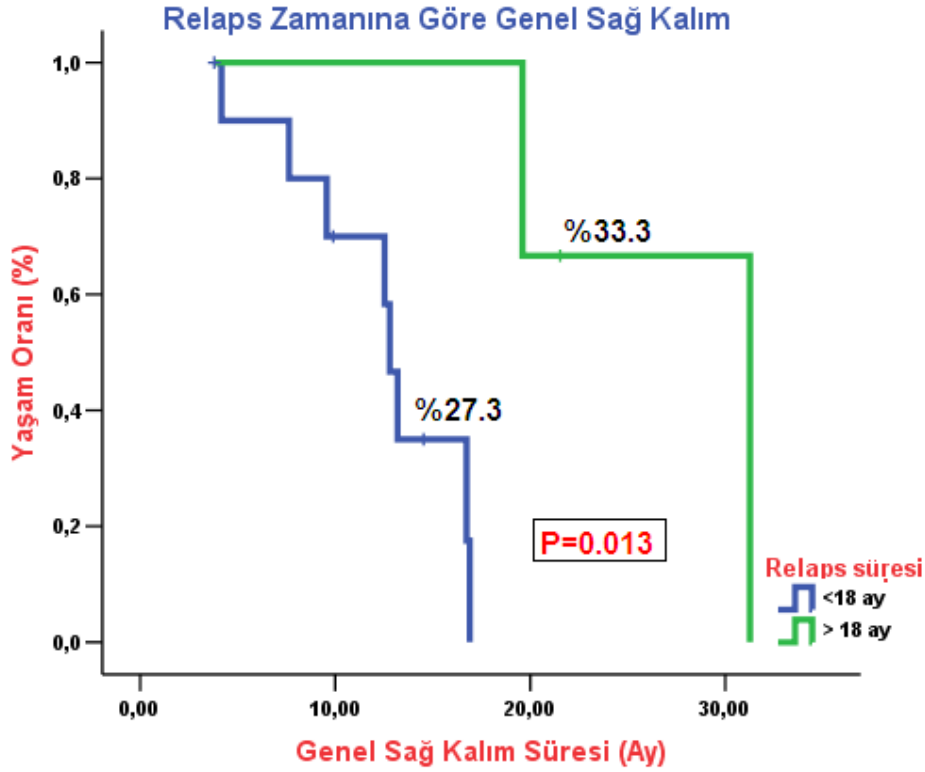
Olgularımızın %28'i (n:14/50) nüks oldu. Bu olguların %84.6'i (n: 11/14) ilk tanıdan sonraki 18 ay içinde nüks oldu. Sadece 3 olgu 18 aydan sonra nüks olmuştu. Nüks olan olguların özellikleri, kemoterapi yanıtları ve sonuçları tablo 5'de verildi.

Tablo 5: Nüks Olan Olguların Özellikleri (n:14,%28)

	Gruplar	Sonuç
Ortalama yaş	Ay	93.1±61.1 (6 – 168)
Erkek/Kız	N	11/3
ADE 1 Yanıtı	< % 5	11 (%78.5)
	% 5 – 20	2 (%14.2)
	> % 20	1 (%7.1)
Risk Grubu	İyi	5 (%35.7)
	Standart	8 (%57)
	Kötü	1 (%7.1)
Genetik Özellikler	t(8;21), inv(16), t(15:17)	5 (%35.8)
	Özellik yok	9 (%64.2)
Kök Hücre Nakli	n	2 (%14.2)
Sonuç	Yaşam	4 (%28.5)
	Ölüm	10 (%)

Olguların ilk tanıdan itibaren nüks olma süresine göre yaşam analizi şekil 23'de verildi.

Şekil 23: Relaps Olma Zamanına Göre Genel Sağ Kalım



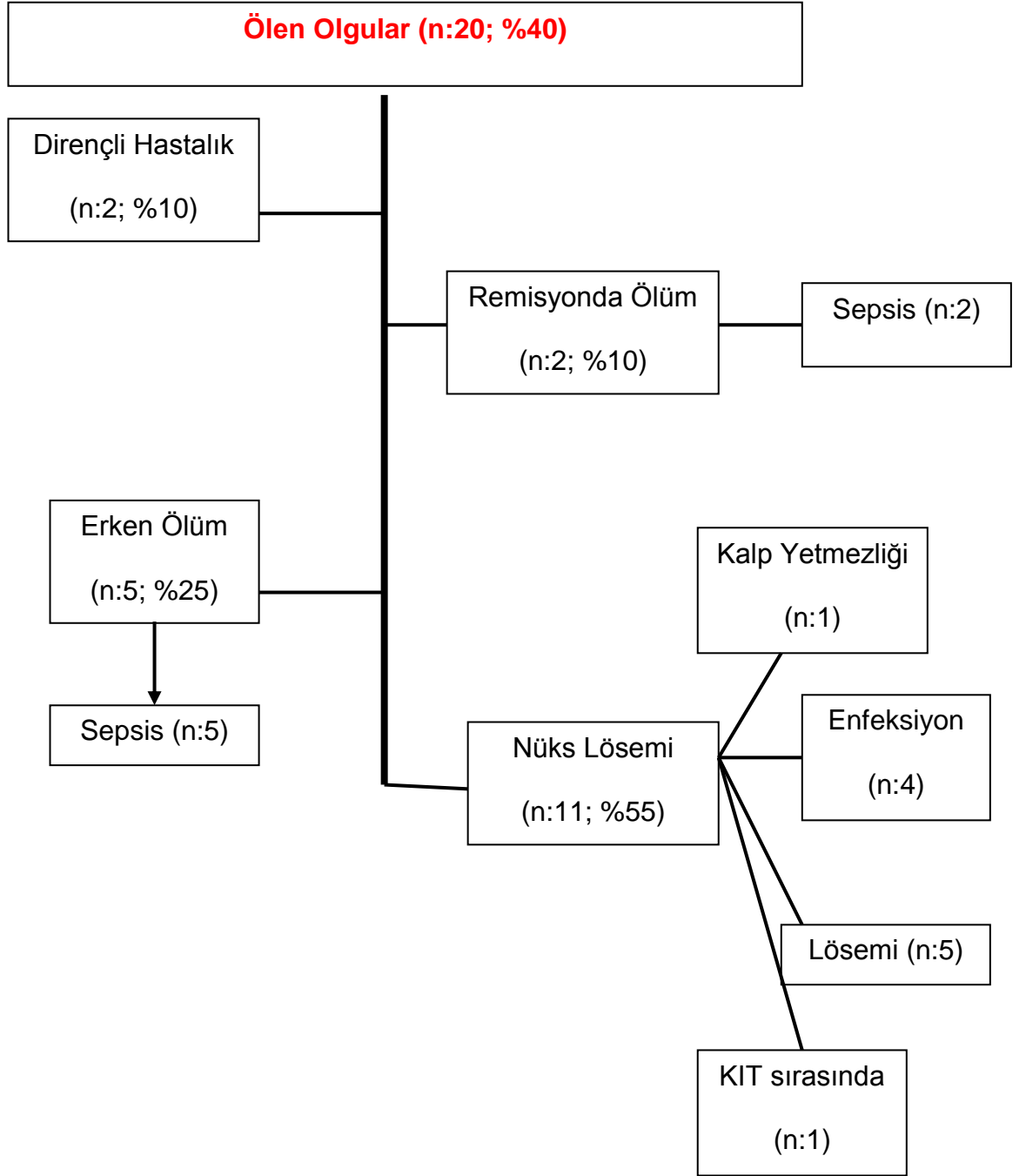
Ölen Olgular;

Serimizde ölüm oranı %40 (n:20)dır. Ölen olguların özellikleri tablo 6'da verildi. Ölüm nedenleri incelendiğinde en sık ölüm nedeni; nüks lösemi (n:11;%55) idi. Nüks olan olguların 5'i dirençli lösemi ile ölürken, 4 olgu remisyona girmeden sepsis ile kaybedildi. Yine nötropenik sepsis (n:7; %35) en önemli ölüm sebeplerindendi. Erken ölen 5 olgunun tümü sepsisten kaybedildi. Ayrıca remisyonda olan 2 olgu da sepsisten kaybedildi. Diğer ölüm nedenleri şekil 24'de verildi.

Tablo 6: Ölen Olguların Özellikleri (n=20)

	Gruplar	Sonuç
Ortalama yaş	Ay	75±55.8 (4.5 – 180)
Erkek/Kız	n	15/5
ADE 1 Yanıtı	< % 5	14 (%70)
	% 5 – 20	2 (%10)
	> % 20	4 (%20)
Risk Grubu	İyi	4 (%20)
	Standart	12 (%60)
	Kötü	4 (%20)
Genetik Özellikler	t(8;21), inv(16), t(15:17)	4 (%20)
	Özellik yok	16 (%80)
Kök Hücre Nakli	n	1 (%5)
Tanıdan Ölüm Tarihine Kadar Geçen Süre	Ay	12.8±10.1 (7 gün – 4 yıl)

Şekil 24: Olguların Ölüm Nedenleri



TARTIŞMA

Son 20 yılda yoğun kemoterapi ve destek tedavi ile çocukluk çağı AML'sinde 5 yıllık yaşam oranları %10'lardan %68'lere çıkmıştır (1). Çalışmamızda ortalama 41.7±40.5 ay (15 gün–13 yıl) olan izlem süresinde, olaysız sağ kalım %52 iken, genel sağkalım %60 olarak saptandı. Türkiye'den MRC protokolü kullanan üç merkezin (n:97) sonuçları birlikte değerlendirilmiş ve 5 yıllık GS %51 ve OS %43.8 saptanmıştır (73). Pediatrik Onkoloji Grubunun POG 9421 protokolü ile 5 yıllık GS %54, OS %36 saptanmıştır (74). St. Jude AML-97 protokolü sonuçlarında; 5 yıllık GS sonuçları ise %36.9 dan %57.5, OS sonuçları %30.8 den %45'e yükselmiştir (75). BFM grubunun AML-93 protokolünde 5 yıllık GS %41, OS %51 bulunmuştur (76). İsveç grubunun sonuçlarında ise NOPHO-AML 93 protokolünde 5 yıllık GS %60, OS %51 bulunmuştur (77). İngiliz MRC grubunun verilerine göre MRC-AML 12 protokolü ile 1995-2002 yılları arasında veriler değerlendirildiğinde; 5 yıllık OS %57 ve GS %68'dir. Bu sonuç şu ana kadar AML'de yayınlanmış en iyi genel ve hastaliksız sağ kalım oranlarıdır (78). Kısıtlı olgu sayımız olmasına karşın NOPHO ve MRC sonuçlarına yakın GS ve OS sonuçları saptanmıştır. Türkiye'den üç merkezin sonuçlarının merkezimizin verilerinden daha düşük saptanmasının nedeni ise; merkezlere göre destek tedavilerin farklı olmasına dayandırılabilir.

Olgularımızın demografik özellikleri incelendiğinde, erkek olguların kızlara oranı 1.5 (n:30/20) bulundu. Literatürde erkek/kadın oranı 1.1 ile 1.6 arasında değiştiği bildirilmiştir (1,6). MRC grubunun 455 olguluk çalışmasında erkek/kız oranı: 1.12 (n:241/214), POG çalışmasında: 1.17 (n:332/283), AML-BFM grup sonuçlarında: 1.19 (n:255/216) ve İtalya'dan 1982-2001 yıllar arasında yapılan çalışmada da 1.17 (n:302/257) saptanmıştır (74-79). Ülkemizden yapılan çalışmalarda ise; Taneli ve arkadaşları (80) erkek/kız oranını 1.24 olarak bildirilmiştir. Bizim sonuçlarımızda da erkek ve kız cinsiyet arasında literatürdekine benzer oranlar bulundu. Çalışmamızda cinsiyetin yaşam analizlerine anlamlı etkisi

olmadığı gösterildi ($p>0,05$). Bazı çalışmalarda erkek cinsiyetin çok az oranda kötü prognoz işaret ettiği bildirilse de, büyük grupların serilerinde yaşam oranları ile cinsiyet arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmamıştır (74-79).

Olgularımızın tanı yaşlarına göre 5 yıllık GS ve OS oranları, 2 yaş altında diğer yaş gruplarına göre sırasıyla %40, %30 olarak daha düşük bulundu. Ancak istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.08$, $p=0.09$). İki yaş altında olan 10 olgunun 6'sı kaybedilmiştir. Bu olguların 4'ü sepsisten (üçü erken ölüm), bir olgu dirençli lösemiden ve bir olgunun da nüks lösemi nedeni ile öldüğü görüldü. Türkiye'den MRC-12 protokolü kullanan merkezlerin 97 olguluk sonuçları incelendiğinde; 2 yaş altında 5 yıllık GS ve OS %38 ve %27 bulunmuştur ve bu grupta nötropenik enfeksiyon nedeniyle ölüm oranın yüksek olduğu saptanmıştır (73). MRC 10 ve 12 çalışmalarında 698 olgunun yaş grubuna göre 5 yıllık yaşam analizlerinde 1 yaş altında (OS;%59,GS;%65), 1-2 yaş (OS;%63, GS;%66) bildirilmiştir (78). St. Jude grubunun çalışmasında ise olgular 10 yaş altı ve üstü olarak iki gruba ayrılmış ve 10 yaş altındaki gruptaki 5 yıllık OS ve GS istatistiksel olarak anlamlı derecede daha iyi saptanmıştır (81). Ülkemiz sonuçları ile karşılaştırıldığında; literatürde 10 yaştan küçük olgularda daha yüksek bir yaşam oranı elde edildiği görülmektedir. Küçük yaştaki olguların hem bizim, hem de Türkiye grubunun serisinde en sık enfeksiyon nedeniyle kaybedildiği görülmüştür (73). Vormoor ve arkadaşlarının (82) çalışmasında ise 2 yaş altında hastalığın dirençli olması ve nüks oranının diğer yaş gruplarına göre anlamlı oranda yüksek bulunduğunu bildirilmiştir. İki yaşın altındaki hastalarda kötü prognozun nedenleri; AML M6 ve M7 gibi alt grupların daha sık bu yaş grubunda görülmesine, iyi prognostik genetik özelliklerin 3 yaş öncesi daha nadir saptanmasına bağlanmaktadır (83). Bizim grubumuzda M7 alt grubunda 3 olgu vardı ve olguların tümü sepsis nedeniyle kaybedildi. Bu sonuçların ışığı altında bizim sonucumuzu tekrar değerlendirdiğimizde, ülkemizde 2 yaş altındaki olgulara daha iyi destek tedavi koşulları sağlanması gerektiği anlaşılmaktadır.

Olgularımızın tanı lökosit sayıları 50.000 mm^3 sınır kabul edilerek yaşam analizleri incelendiğinde; OS ve GS oranları arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.66$ ve 0.8). Amerika'dan yapılan 191 olguluk çalışmada tanıdaki lökosit sayısı için 50.000 mm^3 değeri kabul edilmiş ve analizlerde GS ve OS üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (84). Pediatrik onkoloji gurubunun çalışmasında ise, tanı anındaki lökosit sayısı 50.000 mm^3 altında olmasının 5 yıllık EFS üzerine iyi prognostik etkisi olduğu saptanmıştır (86). İngiliz MRC grubunun çalışmasında olgular tanı anındaki lökosit sayısına göre 10.000 mm^3 altı, $10-99 \text{ 000 mm}^3$ ve 100.000 mm^3 üstü olarak, 3 gruba ayrılmıştır. 100.000 mm^3 üzerindeki lökosit sayısının kötü prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (85). St. Jude hastanesinden yapılan bir çalışmada tanı anındaki lökosit sayısı 100.000 mm^3 üstünde ve altında olanlar incelendiğinde erken ölüm oranları %22.8'e %2.7 bulunmuş (77). Çalışmamızda tanı lökosit sayısı 50.000 mm^3 üzerinde GS oranı istatistik olarak daha yüksek bulundu. Bu gruptaki 13 olgu incelendiğinde 6 olguda iyi prognostik özelliği olan genetik özellik varlığı saptandı. Ayrıca 13 olgudan 12'sinin kemoterapi yanıtının (ADE I yanıtı) iyi olduğu görüldü. Bu nedenlerle, daha yüksek GS oranın elde edildiği kanısına varıldı.

Olgularımızın başvuru yakınmaları ve bulguları incelendiğinde en sık; solukluk ve halsizlik (%88) saptandı. Literatürde halsizlik ve solukluğun akut lösemilerde sık rastlanan yakınmalardan olduğu bildirilmiştir (1,66,87). Boggs ve arkadaşlarının (88) yaptığı 322 olguluk çalışmada halsizlik ve solukluk %88 oranında bildirilmiştir. Cerrahpaşa üniversitesinde yapılan erişkin hasta çalışmasında; ise AML'li olgularda %84 ateş yüksekliği ve %65 halsizlik yakınması vardır (89). Akut lösemili hastaların başlıca yakınmalarından bir diğeri de ateş yüksekliğidir ve çalışmamızda %86 oranında bulunmuştur. Ateş, literatürde de tanı anında %80-85 arasında saptanmıştır (66). Ayrıca, serimizde tanı anında 3 (%6) olguda kemik iliği tutulumu ile beraber oküler granülositik sarkom saptandı. Children Cancer Group tarafından 1500 olguluk çalışmada ilk tanıda izole granülositik sarkom %0.5 saptanırken iken, kemik iliği tutulumu ve granülositik sarkom birlikteliği %10.5 bildirilmiştir (90). Literatürde 2.sıklıkta gözün tutulduğu

(%40) bildirilmiştir (90,91). Literatür incelendiğinde granülositik sarkom ile beraber en sık, t(8:21) birlikteliği (%30-35) bildirilmektedir. Ayrıca 11 ve 16. kromozomlara ait anormallikler de rapor edilmiştir (91). CCG çalışmasında granülositik sarkom ile AML M2 ve M4 alt gruplarının sıklıkla beraber olabileceğine değinilmiştir (90). Üç granülositik sarkomlu olgumuz ayrıntılı incelendiğinde birinde t(8:21) genetik anormalliği ve M4 alt tipi saptandı. Diğer 2 olgunun genetik özelliği olmayıp, AML M2 grubunda değerlendirildiler.

Tüm olgular incelendiğinde FAB sınıflandırması göre en sık M2 (%24), M4 (%22) ve M5 (%18) saptandı. Literatürde de çalışmamıza benzer sonuçlar bildirilmiş, en sık M2, M4 ve M5 alt grupları saptanmıştır (74-77). MRC çalışmasında M2 %26, M5 %24 ve M4 %17 saptanırken (78), AML BFM grubunun serisinde M2 %26.5, M5 %21.4 ve M4 %19 saptanmıştır (76). Her ne kadar M0, M6 ve M7 alt grupları kötü prognozlu olduğu düşünülse de sayı olarak çok az vaka olduğu için FAB alt gruplarının OS ve GS üzerine anlamlı etkisi büyük çalışmalarda saptanmamıştır (74-77). Bizim çalışmamızda M0, M7'de diğer alt gruplara göre OS ve GS oranları düşük bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0.01). En iyi OS ve GS oranları %80 ile M3 alt grubunda saptandı. M3 grubundan sadece bir olgu erken dönemde sepsis nedeniyle kaybedildi. Tüm çalışmalarda AML M3 alt grubu ayrı olarak değerlendirilmiştir. All trans retinoik asitin kemoterapi ile beraber kullanılması ile bu grupta GS %80-90'lara ulaşmıştır (92,93).

Akut miyeloid lösemi takip ve tedavisinde genetik incelemelerin yeri tartışılmazdır. Serimizde tüm olgularımıza genetik inceleme yapıldı. Olgularımızın 21'inde (%42) sitogenetik inceleme ile inv16, t(8;21), t(15;17) ve 11q23 anormalliklerinden birinin varlığı saptandı. BFM 93 çalışmasında %42 (n:185/471), MRC grupta %28.5 (n=161/564) ve İtalyan AIEOP92 çalışmasında ise %39 (n=63/160) oranında iyi genetik özellik bulunmuştur (76,78,79). Çalışmamızda iyi genetik özellikler literatür sonuçlarına benzer şekilde %36 oranında bulunmuştur. Tüm büyük çalışma grupları tarafından inv16, t(8;21) ve t(15;17) iyi prognostik faktör olarak kabul edilmekte ve indüksiyon kemoterapisine iyi yanıt ve artmış genel sağ kalım

ile ilişkilendirilmektedir (74-79). Serimizde de iyi prognostik genetik anormallikleri olan 18 olgumuzun tümü ADE 1 kemoterapisi sonrası tam remisyona girdi. Bu olguların genel ve olaysız sağ kalım oranları diğerlerinden anlamlı olarak yüksekti ($p=0.01$). Çeşitli çalışmalarda $t(8;21)$ saptanan olgularda yüksek nüks oranına dikkat çekilmektedir (94-96). Bu olgularda relaps sıklığı %15-30 arasında verilmektedir. Bizde relaps olan 13 olgumuzun 4'ünde (%30) $t(8;21)$ varlığını saptadık. $11q23$ genetik anomalisi ise ortalama %10-15 sıklıkta görülür (58). $11q23$ anormalliği yaklaşık 50 kadar farklı mutasyon içerir. Bunlar içinde en sık $t(9;11)$ görülür ve 5 yıllık olaysız sağ kalım %65'dir (63,64). $t(9;11)$ dışındaki diğer $11q23$ mutasyonların OS %24 olarak bildirilmektedir (56,63). Üç (%6) olgumuzda $11q23$ varlığını saptadık. Ancak ileri incelemeler ile alt tiplerini saptayamadık. Üç olgumuzdan biri relaps oldu, bir olgu dirençli idi ve hiç remisyona girmedi, bir olgumuz ise remisyonda olaysız olarak izlenmektedir.

AML tedavisinde indüksiyon tedavisine yanıt en önemli prognostik faktörlerdendir (97). Olgularımızın ADE1 yanıtı değerlendirildiğinde %92'sinde Kemik iliğinde blast sayısı %20'nin altında idi (tam veya kısmi remisyon). Benzer şekilde MRC-12 çalışmasında ADE1 indüksiyon tedavisi sonrası remisyon %92 bulunmuştur. İndüksiyon tedavisi yanıtına göre olaysız ve genel sağ kalım analizlerini incelediğimizde kemik iliğinde blast sayısı >%20 olan dört olgunun da kaybedildiği görüldü ($p=0.003$). Literatürde de indüksiyon sonrası remisyona girmeyen olgularda %90-94 ölüm bildirilmiştir (1,56,97). Ayrıca değişik protokollerin analizlerinde; indüksiyon tedavisinin sonunda kemik iliğinde morfolojik olarak remisyon %80-92 arasında sağlanmaktadır (1,74-79). Ancak morfolojik olarak bu kadar iyi remisyon oranlarına karşın, bu olguların yaklaşık yarısında relaps görülmektedir. Bu sonuçlar morfolojik değerlendirmenin yanı sıra minimal rezidüel hastalığın, ALL'de olduğu gibi AML'de de kullanıma girmesinin önemini vurgulamaktadır. İndüksiyon tedavisi ile remisyona girmeyen dirençli AML çok ciddi bir sorundur ve en önemli mortalite sebeplerindendir (97-99). Kurtarma tedavileri ile remisyona giren nüks olgularda, kök hücre transplantasyonun da

tedaviye eklenmesine rağmen yaşam oranları en fazla %20'lerde saptanmıştır (99).

Çocukluk çağında AML tedavisinde, kemoterapinin daha kolay yönetimi, gereksiz ve/veya yetersiz kemoterapinin uygulanmaması ve kök hücre transplantasyon stratejilerinin belirlenmesi için risk grupları tanımlanmıştır. Risk grupları tedaviye yanıt üzerine etkilidir. Çalışmamızda iyi risk grubunda OS %72, GS %77.8 saptanırken, standart risk grubunda %46.4 ve %57.1 bulunmuştur. Kötü risk grubunda ise yaşayan olgumuz yoktur (p=0.01). Türkiye MRC çalışmasında kötü risk grubunda olup, transplantasyon ile yaşayan 2 olgu bulunmaktadır (73). MRC-12 çalışmasında GS iyi risk grubunda %81.2, standart risk %60 ve kötü risk grubunda ise %25 olarak yayınlanmıştır (78). İtalyan AML çalışmasında olgular yüksek ve standart risk grubu olarak ikiye ayrılmışlar ve GS standart riskte %67.1, yüksek riskte %47 bulunmuştur (79). MRC çalışmasında kötü risk grubunda %25 yaşam oranının olması, nüks tedavisi sonrası remisyon sağlanan olgulara hızlı bir şekilde kök hücre transplantasyonu yapılmasına bağlanmaktadır. İtalyan grubunda ise yüksek risk grubu daha farklı belirlenmekte ve daha geniş bir grubu içermektedir. Ayrıca bu yüksek risk içinde de çok yüksek risk olarak bir alt grup daha tanımlanmakta ve bu grupta, transplantasyonun tedaviye eklenmesine rağmen yaşam oranı yaklaşık %10-15 verilmektedir (79). Ülkemiz şartlarında kötü risk grubunda ki olgularda çeşitli kurtarma rejimleri ile kısa süreli remisyon sağlansa bile, akraba dışı kök hücre transplantasyonu için donör taramalarının çok uzun sürmesi nedeniyle yaşam oranları çok düşük olmaktadır.

Çeşitli çalışmalarda OS ve GS üzerine etkili faktörler incelendiğinde kemoterapi yanıtı ve genetik özelliklerin en etkili faktörler olduğu bildirilmiştir (1,56,97,98). Bizim çalışmamızda da kemoterapi yanıtının kötü olması ölüm riskini 56.4 kat artırırken, iyi genetik özelliğe sahip olmak yaşam oranını 24 kat arttırdığı saptandı.

Kemoterapi sırasında veya bitiminden 15 gün içinde görülen yan etkiler akut yan etkiler olarak kabul edildi. Tüm bloklar sırasında en sık görülen yan etkiler hematolojik, gastroenterolojik ve enfeksiyöz yan etkilerdi.

Tüm olgularda değişik derecede hematolojik yan etki gözlemlendi. Çalışmamızda enfeksiyon oranı %100 bulundu ve ölümlerden en sık sorumlu yan etki olduğu saptandı. Çalışmamızda tüm olgular en az bir defa febril nötropeni atağı geçirmiştir. Ortaya çıkabilecek yan etkileri bilmek, daha iyi destek tedavi vererek mortalite ve morbiditeyi azaltmak için önemlidir.

AML'de %60'a varan sağ kalım oranlarına karşın nüks hala önemli bir sorundur. Olgularımızın 14'ü (%28) relaps oldu. Literatürde benzer şekilde relaps oranları %25-40 arasında değişmektedir (74-79). Nüks olgularımızın 4'ü (%28.5) yaşamaktadır. Ancak 2 olgu halen tedavileri devam etmektedir. Diğer 2 olguda remisyonda olaysız izlenmektedir. Nüks olguların literatürde de prognozu kötü olarak belirtilmekte ve yaşam oranları %20-30 arasında değişmektedir (98) ve bu yaşam oranlarına en önemli faktör birinci tam remisyonun süresi olduğu bildirilmiştir (56,97,98). Bizim çalışmamızda 18 aydan önce nüks olan olguların tümü öldü. Çalışmalarda erken relaps olan olgularda (12 veya 18 ay) 3 yıllık yaşam oranları %10-20 arasında verilmiştir. Nüks sonrası yaşam sürelerine etkili faktörler incelendiğinde ise; ikinci tam remisyon sağlanması ve uygun donörden erken dönemde transplantasyonun yapılması olduğu bildirilmiştir (97,98). Nüks olan olgularımızdan sadece ikisine kök hücre transplantasyonu yapılabildi. Bu olgulardan biri transplant sırasında kaybedilirken diğer olgu ise halen olaysız izlenmektedir. Nüks olgularda hala en önemli sorunlarımızdan biri uygun akraba dışı verici bulunamaması ve tarama işlemlerin çok uzun sürmesidir.

Çalışmamızda ölüm oranı %40 (n=20) idi. Literatürde mortalite %30-45 arasında bildirilmektedir. En önemli ölüm nedenleri nüks ve dirençli hastalık olarak vurgulanmaktadır (73-79). Serimizde ölen olgularımız incelendiğinde en önemli mortalite nedeninin literatür ile uyumlu olarak, nüks lösemi (n:11;%55) olduğu görüldü. Nüks lösemi grubunda ise ölüm nedenleri; dirençli hastalık, enfeksiyon ve toksisite idi. Yine ölüm nedenleri arasında erken sepsisten (%25) ölümler önemli bir yer tutmaktadır. Literatürde erken ölümler için sıklık %4-10 arasında verilmektedir. MRC-12 çalışmasında %4, POG 8821 protokolünde %4.1 ve BFM çalışmasında ise %7.4 bildirilmiştir (74,76,78). Bizim çalışmamızda erken ölümlerin %25 saptanması destek

tedavimizin yeteri kadar iyi olmaması ve yardımcı sağlık personel sayısının az olmasına bağlanabilir. Erken ölümlerimiz yıllara göre incelendiğinde son 5 yıl içinde erken sepsis nedeniyle kaybettiğimiz olgu bulunmamaktadır. Bu veri şartlarımızı ve destek tedavilerimizi güçlendirdikçe erken ölümlerimizde azalma sağlayabileceğimizi göstermektedir. Çalışmamızda 2(%10) olgumuzu remisyonda sepsisten kaybettik. Bu oran POG çalışmasında %7, MRC çalışmasında %6 ve BFM grubunda %4 olarak saptanmıştır (76,78). Türkiye MRC çalışmasında oran %16'dır ve bu olgular remisyonda ve enfeksiyon ile kaybedilmiştir (73). Türkiye şartlarında enfeksiyonun remisyonda bile hala önemli bir ölüm nedeni olduğu mutlaka akılda tutulmalıdır.

Sonuç olarak; kliniğimizde MRC protokolü ile 5 yıllık GS %60 ve OS %52 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar, İngiliz MRC grubun sonuçlarına benzerdir. Sonuçlarımızın MRC-UK grubu ile kıyaslanabilir olmasındaki başlıca nedenlerin; hastalarımızın yoğunlaştırılmış kemoterapi sırasında iyi bir destek tedavi almasına, olguların hem laboratuvar hem de klinik olarak yakın takibine ve hastaların deneyimli sağlık personeli tarafından çok yakın izlenmesine bağlı olduğu kanısındayız. Ayrıca enfeksiyon önlemlerinin düzenlenmesi ve 2 yaş altı olgularda destek tedavisinin artırılması ile daha iyi yaşam oranları elde edebileceğimizi düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Pui CH, Schrappe M, Ribeiro RC, Niemeyer CM. Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004:118-45.
2. O'Brien TA, Russell SJ, Vowels MR, et al. Australian and New Zealand Children's Cancer Study Group. Results of consecutive trials for children newly diagnosed with acute myeloid leukemia from the Australian and New Zealand Children's Cancer Study Group. *Blood* 2002;100:2708-16.
3. Shibata A, Bennett JM, Castoldi GL, et al. Recommended methods for cytological procedures in haematology. International Committee for Standardization in Haematology (ICSH). *Clin Lab Haematol* 1985;7:55-74.
4. Henderson ES. Acute Leukemia: General considerations, in Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Hichtman MA editors. *Hemayology* 4 ed. McGraw Hill Puplicing Company. 2001:236-251.
5. Heerema-McKenney A, Arber DA. Acute myeloid leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009 ;23:633-54.
6. Stone RM, O'Donnell MR, Sekeres MA. Acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004:98-117.
7. Yaris F, Dikici M, Akbulut T, Yaris E, Sabuncu H. Story of benzene and leukemia: epidemiologic approach of Muzaffer Aksoy. *J Occup Health* 2004;46:244-7.
8. Aksoy M. Leukemogenic and carcinogenic effects of benzene. In: Mehlman MA ed. *Benzene occupational and environmental hazards scientific update. Volume 16. Advances in Modern Environmental Technology.* New Jersey: Princeton Scientific Publishing Co., 1989: 87-98.
9. Infante-Rivard C. Chemical risk factors and childhood leukaemia: a review of recent studies. *Radiat Prot Dosimetry* 2008;132:220-7.

10. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: a review. *Environ Health Perspect* 2007;115:138-45.
11. Licht JD, Sternberg DW. The molecular pathology of acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:137-42.
12. Haferlach T, Bacher U, Kern W, Schnittger S, Haferlach C. Diagnostic pathways in acute leukemias: a proposal for a multimodal approach. *Ann Hematol* 2007;86:311-27.
13. Harper DP, Aplan PD. Chromosomal rearrangements leading to MLL gene fusions: clinical and biological aspects. *Cancer Res.* 2008;68:1024-7.
14. Ünüvar A. Akut myeloblastik lösemi. *Klinik gelişim* 2007;20:226-32.
15. Malinge S, Izraeli S, Crispino JD. Insights into the manifestations, outcomes, and mechanisms of leukemogenesis in Down syndrome. *Blood* 2009;113:2619-28.
16. Shimizu R, Engel JD, Yamamoto M. GATA1-related leukaemias. *Nat Rev Cancer* 2008;8:279-87.
17. Klusmann JH, Creutzig U, Zimmermann M, et al. Treatment and prognostic impact of transient leukemia in neonates with Down syndrome. *Blood.* 2008;111:2991–2998.
18. Creutzig U, Reinhardt D, Diekamp S, Dworzak M, Stary J, Zimmermann M. AML patients with Down syndrome have a high cure rate with AML-BFM therapy with reduced dose intensity. *Leukemia.* 2005;19:1355–1360.
19. Gamis AS, Woods WG, Alonzo TA, et al. Increased age at diagnosis has a significantly negative effect on outcome in children with Down syndrome and acute myeloid leukemia: a report from the Children's Cancer Group Study 2891. *J Clin Oncol.* 2003;21:3415–3422.
20. Saydam G. Akut Lösemiler. *THD Moleküler Hematoloji Kursu* 2009; Kayseri: 30-3.
21. Hemminki K, Rawal R, Chen B, Bermejo JL. Genetic epidemiology of cancer: from families to heritable genes. *Int J Cancer* 2004;111:944-50.

22. Ripert M, Menegaux F, Perel Y, et al. Familial history of cancer and childhood acute leukemia: a French population-based case-control study. *Eur J Cancer Prev* 2007;16:466-70.
23. Brunetti D, Tamaro P, Cavallieri F, Santa G. Malignant tumors in first-degree relatives of cancer patients aged 0–25 years. *Int J Cancer* 2003;106:252–59.
24. Hemminki K, Vaittinen P, Dong C, Easton D. Sibling risks in cancer: clues to recessive or X-linked genes? *Br J Cancer* 2001;84:388-91.
25. Greaves MF, Maia AT, Wiemels JL, Ford AM. Leukemia in twins: lessons in natural history. *Blood* 2003; 102: 2321-33.
26. Smith M. Double trouble: cancer in twins. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:412-3.
27. Tischkowitz M, Easton DF, Ball J, et al. Cancer incidence in relatives of British Fanconi Anaemia patients. *BMC Cancer* 2008;11;8:257-65.
28. Miles DK, Freedman MH, Stephens K et al. Patterns of hematopoietic lineage involvement in children with neurofibromatosis type 1 and malignant myeloid disorders. *Blood* 1996;88:4314-20.
29. McCormack E, Bruserud O, Gjertsen BT. Review: genetic models of acute myeloid leukaemia. *Oncogene* 2008;27:3765-79.
30. Farr C, Gill R, Katz F, et al.: Analysis of ras gene mutations in childhood myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 1991;77: 323-7.
31. Neubauer A, Maharry K, Mrózek K, et al Patients with acute myeloid leukemia and RAS mutations benefit most from postremission high-dose cytarabine: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4603-9.
32. Pollard JA, Alonzo TA, RB Gerbing et al. Prevalence and prognostic significance of KIT mutations in pediatric core binding factor AML patients enrolled on serial pediatric cooperative trials for de novo AML. *Blood*. 2010 Jan 7.
33. Schnittger S, Schoch C, Dugas M, et al. Analysis of FLT3 length mutations in 1003 patients with acute myeloid leukemia: correlation to cytogenetics, FAB subtype, and prognosis in the AMLCG study and

usefulness as a marker for the detection of minimal residual disease. *Blood* 2002;100: 59-66.

- 34.** Thiede C, Steudel C, Mohr B, et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood* 2002;99: 4326-35.
- 35.** Whitman SP, Archer KJ, Feng L, et al. Absence of the wild-type allele predicts poor prognosis in adult de novo acute myeloid leukemia with normal cytogenetics and the internal tandem duplication of FLT3: a cancer and leukemia group B study. *Cancer Res* 2001; 61:7233-9.
- 36.** Iwai T, Yokota S, Nakao M, et al.: Internal tandem duplication of the FLT3 gene and clinical evaluation in childhood acute myeloid leukemia. The Children's Cancer and Leukemia Study Group, Japan. *Leukemia* 1999;13: 38-43.
- 37.** Meshinchi S, Alonzo TA, Stirewalt DL, et al. Clinical implications of FLT3 mutations in pediatric AML. *Blood* 2006;108: 3654-61.
- 38.** Lück SC, Russ AC, Du J. KIT mutations confer a distinct gene expression signature in core binding factor leukaemia. *Br J Haematol* 2010;102:1-14
- 39.** Elagib KE, Goldfarb AN. Oncogenic pathways of AML1-ETO in acute myeloid leukemia: multifaceted manipulation of marrow maturation. *Cancer Lett.* 2007;251:179-86.
- 40.** Gameiro P, Vieira S, Carrara P, et al.: The PML-RAR alpha transcript in long-term follow-up of acute promyelocytic leukemia patients. *Haematologica* 2001; 86: 577-85.
- 41.** Jurcic JG, Nimer SD, Scheinberg DA, et al. Prognostic significance of minimal residual disease detection and PML/RAR-alpha isoform type: long-term follow-up in acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2001; 98: 2651-6.
- 42.** Li ZY, Liu DP, Liang CC. New insight into the molecular mechanisms of MLL-associated Leukemia. *Leukemia* 2005; 19: 183-90.

43. Huret JL. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol 2001. <http://www.infobiogen.fr/services/chromacancer/Anomalies/11q23ID1030.html>.
44. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985;103:620-5.
45. Ali R. Akut lösemiler WHO sınıflaması ve nadir akut lösemi tipleri. http://www.thd.org.tr/doc/kurs_pdf/08_04_2006_ridvan_ali_08-45_09-10.pdf
46. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al., eds.: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press, 2001. World Health Organization Classification of Tumours, 3.
47. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2008.
48. Kuerbitz SJ, Civin CI, Krischer JP, et al. Expression of myeloid-associated and lymphoid-associated cell-surface antigens in acute myeloid leukemia of childhood: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992;10: 1419-29.
49. Smith FO, Lampkin BC, Versteeg C, et al. Expression of lymphoid-associated cell surface antigens by childhood acute myeloid leukemia cells lacks prognostic significance. *Blood* 1992;79: 2415-22.
50. Orfao A, Chillón MC, Bortoluci AM, et al. The flow cytometric pattern of CD34, CD15 and CD13 expression in acute myeloblastic leukemia is highly characteristic of the presence of PML-RARalpha gene rearrangements. *Haematologica* 1999;84: 405-12.
51. Dinndorf PA, Andrews RG, Benjamin D, et al. Expression of normal myeloid-associated antigens by acute leukemia cells. *Blood* 1986;67:1048-53.

52. Wells RJ, Arthur DC, Srivastava A, et al. Prognostic variables in newly diagnosed children and adolescents with acute myeloid leukemia: Children's Cancer Group Study 213. *Leukemia* 2002;16: 601-7.
53. Hasle H, Alonzo TA, Auvrignon A, et al. Monosomy 7 and deletion 7q in children and adolescents with acute myeloid leukemia: an international retrospective study. *Blood* 2007;109: 4641-7.
54. Shimada A, Taki T, Tabuchi K, et al. KIT mutations, and not FLT3 internal tandem duplication, are strongly associated with a poor prognosis in pediatric acute myeloid leukemia with t(8;21): a study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Blood* 2006;107: 1806-9.
55. Gale RE, Green C, Allen C, et al. The impact of FLT3 internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with NPM1 mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2008;111: 2776-84.
56. Chou WC, Tang JL, Lin LI, et al. Nucleophosmin mutations in de novo acute myeloid leukemia: the age-dependent incidences and the stability during disease evolution. *Cancer Res* 2006;66: 3310-6.
57. Cazzaniga G, Dell'Oro MG, Mecucci C, et al.: Nucleophosmin mutations in childhood acute myelogenous leukemia with normal karyotype. *Blood* 2005;106:1419-22.
58. Manola KN. Cytogenetics of pediatric acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol.* 2009;83:391-405.
59. Rubnitz JE, Raimondi SC, Halbert AR, et al. Characteristics and outcome of t(8;21)-positive childhood acute myeloid leukemia: a single institution's experience. *Leukemia* 2002;16:2072-7.
60. Shimada A, Taki T, Tabuchi K, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Hayashi Y. KIT mutations, and not FLT3 internal tandem duplication, are strongly associated with a poor prognosis in pediatric acute myeloid leukemia with t(8;21): a study of

- the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Blood* 2006;107:1806–9.
61. Chan NPH, Wong WS, Ng MHL, et al. Childhood acute myeloid leukaemia with CBF β -MYH11 rearrangement: study of incidence, morphology, cytogenetics, and clinical outcomes of Chinese in Hong Kong. *Am J Hematology* 2004;76:300–3
 62. Forestier E, Heim S, Blennow E, et al. Cytogenetic abnormalities in childhood acute myeloid leukaemia: a Nordic series comprising all children enrolled in the NOPHO-93-AML trial between 1993 and 2001. *Br J Haematol* 2003;121:566–77.
 63. Rubnitz JE, Raimondi SC, Tong X, et al. Favorable impact of the t(9;11) in childhood acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2002;20:2302–9.
 64. Nigro L, Bottino D, Panarello C, et al. Prognostic impact of t(9;11) in childhood acute myeloid leukemia (AML). *Leukemia* 2003;17:636–56.
 65. Albayrak D. Çocukluk çağında akut myeloid lösemi. *Türkiye Klinikleri* 2009; 3:91-7.
 66. Henderson ES. Acute myeloid Leukemia: General considerations, in Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Hichtman MA editors. Hematology 4 ed. McGraw Hill Publishing Company. 2001:2-251.
 67. Ebb DH, Weinstein HJ: Diagnosis and treatment of childhood acute myelogenous leukemia. *Pediatr Clin North Am* 1997;44: 847-62.
 68. Dusenbery KE, Howells WB, Arthur DC, et al.: Extramedullary leukemia in children with newly diagnosed acute myeloid leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 760-8.
 69. Ferrara F, Palmieri S, Leoni F. Clinically useful prognostic factors in acute myeloid leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;66:181-93.
 70. Meshinchi S, Arceci RJ. Prognostic factors and risk-based therapy in pediatric acute myeloid leukemia. *Oncologist* 2007;12:341-55.
 71. Ozsoylu S. Megadose methylprednisolone for promyelocytic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2000;17:723.

72. Lan TY, Lin DT, Tien HF, Yang RS, Chen CY, Wu K. Prognostic factors of treatment outcomes in patients with granulocytic sarcoma. *Acta Haematol* 2009;122:238-46.
73. Güneş AM, Hazar V, Sarper N, et al. The Treatment Result of MRC-AML-12 Protocol: The First Report From Turkey. 7th Bi-Annual Childhood Leukemia Symposium April 25-27, 2010.
74. Ravindranath Y, Chang M, Steuber CP, et al. Pediatric Oncology Group (POG) studies of acute myeloid leukemia (AML): a review of four consecutive childhood AML trials conducted between 1981 and 2000. *Leukemia*. 2005;19:2101-16.
75. Ribeiro RC, Razzouk BI, Pounds S, Hijiya N , Pui CH, Rubnitz JE. Successive clinical trials for childhood acute myeloid leukemia at St Jude Children's Research Hospital, from 1980 to 2000 *Leukemia* 2005; 19:2125-2129.
76. Creutzig U, Zimmermann M , Ritter J, et al. Treatment strategies and long-term results in paediatric patients treated in four consecutive AML-BFM trials. *Leukemia* 2005;19: 2030-2042.
77. Lie SO, Abrahamsson J , Clausen N ,et al. Long-term results in children with AML: NOPHO-AML Study Group – report of three consecutive trials. *Leukemia* 2005;19: 2090-2100
78. Gibson BES , Wheatley K, Hann IM, et al. Treatment strategy and long-term results in paediatric patients treated in consecutive UK AML trials. *Leukemia* 2005;19: 2130-2138
79. Pession A , Rondelli R, Basso G, et al. Treatment and long-term results in children with acute myeloid leukaemia treated according to the AIEOP AML protocols. *Leukemia* 2005;19: 2043-2053
80. Taneli A, Kılınç Y, Erkman H et al. Çukurova bölgesinde çocukluk çağı maligniteleri. *Çukurova Tıp Fakültesi Dergisi* 1995;20:157-161.
81. Razzouk BI, Estey E, Pounds S, et al. Impact of age on outcome of pediatric acute myeloid leukemia: a report from 2 institutions. *Cancer*. 2006;106:2495-502.

- 82.** Vormoor J, Boos J, Stahnke K, Jürgens H, Ritter J, Creutzig U. Therapy of childhood acute myelogenous leukemias. *Ann Hematol* 1996;73:11-24.
- 83.** Morris EC, Harrison G, Bailey CC, et al. Prognostic factors and outcome for children after second central nervous system relapse of acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2003;120:787-9.
- 84.** 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;109:157-63.
- 85.** Webb DK, Harrison G, Stevens RF et al. Relationships between age at diagnosis, clinical features, and outcome of therapy in children treated in the Medical Research Council AML 10 and 12 trials for acute myeloid leukemia. *Blood*. 2001;98:1714-20.
- 86.** Chang M, Raimondi SC, Ravindranath Y, et al. Prognostic factors in children and adolescents with acute myeloid leukemia (excluding children with Down syndrome and acute promyelocytic leukemia): univariate and recursive partitioning analysis of patients treated on Pediatric Oncology Group (POG) Study 8821. *Leukemia* 2000;14:1201-7.
- 87.** Lanzkowsy P. Editors. *Leukemias*. San Diego: Academic pres, 1999:359-411.
- 88.** Kutanis A. Çocukluk Çağı Akut Lösemi Vakalarının Retrospektif Değerlendirilmesi T Uzmanlık Tezi. C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi. 2005
- 89.** Dolar G. 291 Akut lösemi olgusunun epidemiyolojik, etyolojik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin geriye dönük incelenmesi. Uzmanlık Tezi Cerrahpaşa Tıp Fak. İstanbul, 1994.
- 90.** Dusenbery KE, Howells WB, Arthur DC, et al Extramedullary leukemia in children with newly diagnosed acute myeloid leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:760-8.

91. Kobayashi R, Tawa A, Hanada R, Horibe K, Tsuchida M, Tsukimoto I; Japanese childhood AML cooperative study group. Extramedullary infiltration at diagnosis and prognosis in children with acute myelogenous leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:393-8.
92. Gregory J, Feusner J. Acute promyelocytic leukemia in childhood. *Curr Oncol Rep* 2009;11:439-45.
93. Gregory J, Kim H, Alonzo T, et al. Treatment of children with acute promyelocytic leukemia: results of the first North American Intergroup trial INT0129. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:1005-10.
94. Jiao B, Wu CF, Liang Y, et al. AML1-ETO is correlated with C-KIT overexpression/mutations and indicates poor disease outcome in t(8;21) acute myeloid leukemia-M2. *Leukemia* 2009;23:1598-604.
95. Kelly MJ, Meloni-Ehrig AM, Manley PE, Altura RA. Poor outcome in a pediatric patient with acute myeloid leukemia associated with a variant t(8;21) and trisomy 6. *Cancer Genet cytogenet* 2009;189:48-52.
96. Gandemer V, Rio AG, de Tayrac M, et al. Five distinct biological processes and 14 differentially expressed genes characterize TEL/AML1-positive leukemia. *BMC Genomics*. 2007;8:385-89.
97. Grimwade D, Hills RK. Independent prognostic factors for AML outcome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:385-95.
98. Abrahamsson J, Clausen N, Gustafsson G, et al. Improved outcome after relapse in children with acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2007;136:229-236
99. Hijjiya N, Gaynon P, Barry E, et al. A multi-center phase I study of clofarabine, etoposide and cyclophosphamide in combination in pediatric patients with refractory or relapsed acute leukemia. *Leukemia*. 2009;23:2259-64.

TEŞEKKÜR

Çocuk Hematoloji yan dal eğitimim süresince büyük emekleri olan, beni her zaman destekleyen ve yardımlarını her zaman hissettiğim, pediatrik hematolojiyi sevmemde büyük katkısını gördüğüm, değerli hocam Prof. Dr. Adalet Meral Güneş'e çok teşekkür ederim. Ayrıca yan dal uzmanlığım sırasında eğitimime katkı sağlayan, tecrübeleriyle yol gösteren emekli Prof. Dr. Ünsal Günay ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görev yapan tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Yan dal eğitimim boyunca birlikte çok uyumlu çalıştığımız, bu süre içerisinde büyük destekleri olan, çocuk hematoloji ailesinin değerli poliklinik ve klinik hemşirelerine ve yardımcı sağlık personellerine teşekkür ederim.

Gerek yandal eğitim sürecinde, gerek tez aşamasında bana sonsuz destekte bulunan, sevgisini hep yüreğimde hissettiğim sevgili eşime de sevgilerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

Dokuz ocak 1975 yılında Bursa'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi sırasıyla; Bursa Namık Kemal İlkokulu, Ziya Gökalp Ortaokulu ve Bursa Erkek Lisesinde tamamladım. Tıp eğitimimi, 1992-1998 yılları arasında Ankaralı Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde aldım. 1998-2002 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Eğitimi tamamladım.

2003 yılından beri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Çocuk Hematoloji yan dal ihtisasına devam etmekteyim. Evliyim.