

Akut Myeloid Lösemi Olgularının Retrospektif DeğerlendirmesiFirdevs Pelin ESKİN^{1,a}, Püsem PATIR², Erdal KURTOĞLU²¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Antalya, Türkiye²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Antalya, Türkiye**ÖZ****Amaç:** Akut myeloid lösemi (AML) tanısı alan hastaların demografik, klinik, sitogenetik ve moleküler özellikleri ile AML remisyon-indüksiyon tedavilerinin progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.**Gereç ve Yöntem:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji kliniğinde 2010-2021 yılları arasında AML tanısı alarak tedavi edilen 157 hasta retrospektif olarak analiz edildi.**Bulgular:** Ortanca izlem süresi 15 ay olan olguların 91'i erkek (%58), 66'sı kadın (%42) olup ortalama yaş 53.1±15 idi. De novo AML grubunda B pozitif ile 0 pozitif ve sekonder AML grubunda A pozitif ile 0 negatif hasta oranı daha yüksekti. Remisyon-indüksiyon kemoterapisi alan 139 hastanın yanıt durumu değerlendirildiğinde; 91 (%65.4) hastada tam yanıt, 28 (%20.1) hastada primer dirençli hastalık saptandı. İncelenen 340 febril nötropeni (FEN) atağında kan kültüründen izole edilen patojenlerin %70'ini gram-negatif bakteriler oluşturmaktaydı. Tüm hastalar değerlendirildiğinde ortalama PFS ve OS süresi sırasıyla 64.9 ve 35.6 aydı.**Sonuç:** AML vakalarında tedavi başında risk grubu iyi belirlemeli, hastalara bu doğrultuda uygun tedaviler verilmelidir. Bilinmeyenleri çok olan ve bölgesel olarak klinik, sitogenetik ve sağkalım farklılıklarına sahip olabilen AML'yi anlamak için daha fazla çalışmaya ve ulusal veritabanına ihtiyaç vardır.**Anahtar Sözcükler:** Akut Myeloid Lösemi, Nötropenik Ateş, Sağkalım.**ABSTRACT****Retrospective Evaluation of Acute Myeloid Leukemia Cases****Objective:** We aimed to evaluate the demographic, clinical, cytogenetic and molecular characteristics of patients diagnosed with acute myeloid leukemia (AML), and the effects of AML remission-induction treatments on progression-free survival (PFS) and overall survival (OS).**Material and Method:** A retrospective analysis was conducted on 157 patients diagnosed with AML and treated at the Hematology Clinic of University of Health Sciences Antalya Training and Research Hospital between 2010 and 2021.**Results:** The median follow-up period was 15 months, with 91 (58%) males and 66 (42%) females, with a mean age of 53.1±15 years. The rate of B positive and 0 positive patients in the de novo AML group, and the ratio of A positive and 0 negative patients in the secondary AML group was higher. When the response status of 139 patients who received remission induction chemotherapy was evaluated; complete response was detected in 91 (65.4%) patients, primary induction failure was detected in 28 (20.1%) patients. Of the 340 febrile neutropenia (FEN) attacks studied, 70% of the pathogens isolated from blood culture were gram-negative bacteria. When all patients were evaluated, the mean duration of PFS and OS were 64.9 and 35.6 months, respectively.**Conclusion:** In cases of AML, the risk group should be determined well at the beginning of the treatment, and appropriate treatments should be given to the patients accordingly. More studies and a national database are needed to understand AML, which has many unknowns and may have regional clinical, cytogenetic and survival differences.**Keywords:** Acute Myeloid Leukemia, Neutropenic Fever, Survival.**Bu makale atıfta nasıl kullanılır:** Eskin FP, Patir P, Erdal Kurtoglu E. Akut Myeloid Lösemi Olgularının Retrospektif Değerlendirmesi. Fırat Tıp Dergisi 2024; 29(4): 239-243.**How to cite this article:** Eskin FP, Patir P, Erdal Kurtoglu E. Retrospective Evaluation of Acute Myeloid Leukemia Cases. Fırat Med J 2024; 29(4): 239-243.**ORCID IDs:** F.P.E. 0000-0001-7835-2370, P.P. 0000-0001-5201-4680, E.K. 0000-0002-6867-6053.

Akut myeloid lösemi (AML), kemik iliğindeki malign myeloid öncü hücrelerin proliferasyonu ve birikimi ile karakterize klonal bir hastalıktır. Erişkinlerde en sık görülen akut lösemi tipidir (1). AML'de en önemli prognostik faktörler; hastanın yaşı, performans durumu, lösemik klonun sitogenetik ve moleküler özellikleridir (2, 3). 2021 yılı Amerika Birleşik Devletleri kanser istatistiklerine göre AML tüm kanserler içinde %1.8 oranında paya sahiptir (4). 2012-2016 yılları Amerikan Kanser Enstitüsü verilerine göre AML'ye bağlı ölüm sayısı yılda 2.8/100.000 kişi olarak bildiril-

miştir. 2010-2019 yılları arasındaki veriler incelendiğinde ise 5 yıllık sağ kalım %27 olarak bulunmuştur (5). AML istatistiksel olarak nadir bir kanser türü olmasına rağmen tanı aşamasında atlanmaması gereken, tanıdan itibaren yakın takip ve tedavi gerektiren hayatı tehdit eden komplikasyonları nedeniyle iyi bilinmesi gereken bir hastalıktır. Son yıllarda artan bilimsel çalışmalar, genetik analizler AML'yi daha iyi tanımamıza, hedefe yönelik tedavi protokollerinin ve yeni yaklaşımların geliştirilmesine katkıda bulunmuştur. AML'nin klasik ve hedefe yönelik tedavisi konusunda

^aYazışma Adresi: Firdevs Pelin ESKİN, SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Antalya, Türkiye

Tel: 0242 249 4400

Geliş Tarihi/Received: 26.04.2023

e-mail: drfirdevs16@gmail.com

Kabul Tarihi/Accepted: 17.11.2023

ülkemizde yapılan retrospektif yayın sayısı ve yayınlardaki hasta sayısı kısıtlıdır (6-11). AML tedavisinde ülkemiz verilerinin oluşması için daha çok yayına ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada, kliniğimizde takip edilen AML tanılı hastaların tanımlayıcı istatistiksel özelliklerinin vurgulanması ve literatur verilerine Akdeniz bölgesinin verileri ile katkıda bulunulmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 2010 ile 2021 tarihleri arasında hematoloji kliniğinde AML tanısı alarak tedavi edilen 157 hasta alındı. AML tanısı alan hastaların demografik, klinik, sitogenetik ile moleküler özellikleri, kemoterapiye bağlı gelişen febril nötropeni (FEN) atakları retrospektif olarak incelendi.

Hastalara AML tanısı; klinik, tam kan sayımı, periferik yayma, kemik iliği akım sitometrisi, aspirasyonu, biyopsisi ve sitogenetik-moleküler değerlendirmesi ile konuldu.

Herhangi bir çevresel faktör olmaksızın, tek seferde 38.3°C ve üstü veya bir saat süreyle 38.0-38.2°C arası sıcaklık ölçümü ateş olarak kabul edildi. Nötrofil düzeyi 500/mm³'ün altında olan veya nötrofil düzeyi 500-1000/mm³ arasında olup 24-48 saat içinde 500/mm³'ün altına düşmesi beklenen durumlar nötropeni olarak değerlendirildi (12). FEN kriterlerini karşılayan hastaların ataklarında, klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon ve kültür sonuçları dosya kayıt sistemi ve mikrobiyoloji kayıtlarından elde edildi.

Çalışmanın etik izni T.C. S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 01.04.2021 tarihinde onaylandı ve 4/29 sayı numarası verildi.

Çalışmamızda tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için frekans (n) ve yüzde (%), normal dağılan sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma (SS) ve normal dağılmayanlar için medyan (IQR) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Pearson ki-kare test ve Fisher's Exact test kullanılmıştır. İki grubun ölçüm değerleri arasındaki farkın analizinde normal dağılıma uymadığı durumda Mann-Whitney U testi, uyduğu durumda ise Student's t-testi kullanılmıştır. Genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) eğrileri Kaplan-Meier yöntemiyle oluşturulmuştur. OS ile ilişkili faktörler tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizi ile incelenmiş ve tek değişkenli analizde p <0.1 çıkan çalışma parametreleri ile çok değişkenli regresyon modeli kurulmuştur. Elde edilen sonuçlar risk oranları (Hazard ratio (HR)) ve %95'lik güven aralığı ile sunulmuştur. Tüm analizler IBM SPSS 23.0 paket programı ile yapılmış ve 0.05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Ortanca izlem süresi 15 ay olan olguların 91 (%58)'i erkek, 66 (%42)'si kadın olup ortalama yaş 53.1±15

idi. Hastaların tanı anındaki laboratuvar sonuçları incelendiğinde ortanca değerleri; hemoglobin 8.2 (2-14.4) g/dL, lökosit 12.600 (700-315.000) /mm³, trombosit 39.000 (3.000-1.957.000) /mm³, LDH 410 (53-2455) U/L, albümin 3.7 (1.5-7.2) gr/dL, ferritin 320 (11-13.484) ng/mL, ürik asit 5.3 (1.6-21) mg/dL, CRP 25 (1-396) mg/L, sedimentasyon 60 (3-257) mm/saat, B12 vitamini 326 (51-1500) pg/mL, folik asit 7.5 (1.7-23) ng/mL olarak saptandı. Yüz kırk yedi (%93.6) hasta de novo ve 10 (%6.4) hasta sekonder AML'ydi. Hastaların 64 (%40.8)'ü A, 24 (%15.3)'ü B, 9 (%5.7)'ü AB, 58 (%36.9)'i 0 kan grubuyken; 2 hastanın kan grubu tespit edilemedi. İki grubun kan grubu dağılımları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü (p =0.006). De novo AML grubunda B Rh pozitif (%15 ve %0) ile 0 Rh pozitif (%32 ve %0) ve sekonder AML grubunda A Rh pozitif (%50 ve %35.4) ile 0 Rh negatif (%20 ve %6.1) kan grupları oranı daha yüksekti (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri.

Değişkenler	Tüm hastalar (n :157)	De novo (n :147)	Sekonder (n :10)	p
Yaş	53.1±15	52.7±15.2	58.4±11.5	0.248
65 yaş altı	124 (%79)	117 (%79.6)	7 (%70)	0.439
65 yaş üstü	33 (%21)	30 (%20.4)	3 (%30)	
Cinsiyet				
Kadın	66 (%42)	61 (%41.5)	5 (%50)	0.743
Erkek	91 (%58)	86 (%58.5)	5 (%50)	
Kan grubu				
Bilinmiyor	2 (%1.3)	1 (%0.7) ^a	1 (%10) ^a	0.006
A pozitif	57 (%36.3)	52 (%35.4) ^a	5 (%50) ^b	
A negatif	7 (%4.5)	7 (%4.8) ^a	0 (%0) ^a	
B pozitif	22 (%14)	22 (%15) ^a	0 (%0) ^b	
B negatif	2 (%1.3)	1 (%0.7) ^a	1 (%10) ^a	
AB pozitif	8 (%5.1)	7 (%4.8) ^a	1 (%10) ^a	
AB negatif	1 (%0.6)	1 (%0.7) ^a	0 (%0) ^a	
0 pozitif	47 (%29.9)	47 (%32) ^a	0 (%0) ^b	
0 negatif	11 (%7)	9 (%6.1) ^a	2 (%20) ^b	

Bulgular ort±SS veya n (%) ile verilmiştir. Student's t-test, Fisher's Exact test. Post-hoc ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunan durumlar farklı küçük harfler ile gösterilmiştir.

Tanıdaki sitogenetik sonuçları değerlendirildiğinde olguların 105 (%66.9)'inde normal, 18 (%11.5)'inde t(15;17), 13 (%8.8)'ünde t(8;21), 5 (%3.2)'inde inv 16, 3 (%1.9)'ünde t(11q23), 2 (%1.3)'inde del p53, 1 (%0.6)'inde del 5q, 1 (%0.6)'inde del 7, 1 (%0.6)'inde t (9;22), 1 (%0.6)'inde t(3;5), 1 (%0.6)'inde t(1;11), 1 (%0.6)'inde t(8;21) ile del 9q birlikteliği ve 5 (%3.2)'inde bakılmamış olduğu saptandı.

Olgularımızdan 147 tanesine moleküler test yapılmış olduğu görüldü. Yüz yirmi (%81.6)'si normal, 17 (%11.6)'si PML-RARA pozitif, 5 (%3.4)'i RUNX1-RUNX1T1, 2 (%1.4)'si FLT3-ITD, 1 (%0.7)'i del p53, 1 (%0.7)'i BCR-ABL, 1 (%0.7)'i MLL pozitif bulundu.

Altmış beş yaş üstü grupta indüksiyon tedavisi olarak 19 hastaya düşük yoğunluklu tedavi, 1 hastaya yüksek yoğunluklu tedavi uygulandı; 13 hasta tedavi almayı reddetti. Altmış beş yaş altı grupta ise 95 hastaya yüksek yoğunluklu tedavi, 25 hastaya düşük yoğunluklu tedavi uygulandı; 4 hasta tedavi almayı reddetti.

Remisyon-indüksiyon kemoterapisi alan 139 hastanın yanıt durumu değerlendirildiğinde; 91 (%65.4) hastada tam yanıt, 28 (%20.1) hastada primer dirençli hastalık saptandı. Yirmi (%14.3) hasta ise tedavi sırasında kaybedildiğinden yanıt durumu değerlendirilemedi. Yirmi yedi (%29.6) hastanın relaps olduğu ve relapsların 0-3 ay arasında 2 (%7.4), 3-6 ay arasında 3 (%11.1), 6-12 ay arasında 12 (%44.4) hastada olduğu görüldü.

Ortanca 15 aylık izlem süresi sonunda %67.5 olgunun ex olduğu ve nedenleri incelendiğinde ise %48.1'inin hastalık, %38.6'sının enfeksiyon ve %13.2'sinin de diğer nedenli olduğu görüldü.

Hastalarda genel sağkalımı etkileyen risk faktörlerini belirlemek amacıyla tek değişkenli ve çok değişkenli Cox Regresyon analizi yapılmış ve elde edilen bulgular tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2. Genel sağkalım ile ilişkili faktörlerde tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizi.

Değişkenler	HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Yaş >65	2.379 (1.554-3.644)	<0.001	0.952 (0.581-1.56)	0.845
Erkek cinsiyet	1.018 (0.691-1.499)	0.928		
De novo AML	1.717 (0.698-4.223)	0.239		
APL	0.333 (0.162-0.687)	0.003	0.811 (0.258-2.547)	0.720
AML tedavi yanıtı (TY ve TY olmayanlar)	5.933 (3.673-9.583)	<0.001	2.988 (1.622-5.505)	<0.001
Remisyon indüksiyon yanıtı (TY ve TY olmayanlar)	5.14 (3.417-7.732)	<0.001	2.675 (1.552-4.613)	<0.001
İnvaziv mantar enfeksiyonu	1.344 (0.899-2.011)	0.150		
İntrakranial kanama	5.792 (2.558-13.113)	<0.001	4.44 (1.794-10.987)	0.001
Sepsis	2.835 (1.738-4.622)	<0.001	3.026 (1.675-5.467)	<0.001
SSS tutulumu	0.309 (0.043-2.217)	0.243		
Lökositoz (50bin-100bin/ μ L)	1.848 (1.019-3.354)	0.043	0.832 (0.28-2.474)	0.832
CRP (>20 mg/L)	1.534 (1.036-2.27)	0.033	1.277 (0.816-1.998)	0.285
Sedimentasyon (>100 mm/saat)	1.39 (0.891-2.17)	0.147		

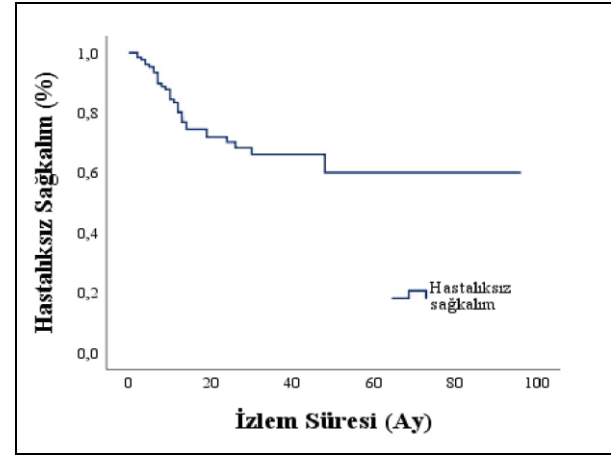
HR: Hazard ratio; GA: Güven aralığı; AML: Akut myeloid lösemi; APL: Akut promyelositer lösemi; TY: Tam yanıt; CRP: C-reaktif protein.

Tek değişkenli analizlerde $p < 0.1$ olan değişkenler çok değişkenli modele dahil edilmiştir.

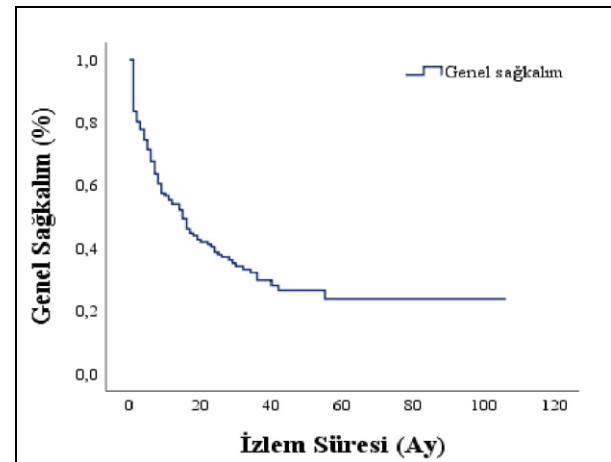
Yapılan tek değişkenli analizler sonucunda yaş, akut promyelositer lösemi tanılı olma, AML tedavi yanıtı, remisyon indüksiyon tedavi yanıtı, intrakranial kanama, sepsis, başvuru sırasında 50000-100000/ μ L lökositoz varlığı, C-reaktif protein değerleri OS ile ilişkili bulundu. Tek değişkenli analizler sonucunda $p < 0.1$ çıkan değişkenler çok değişkenli modele dahil edildi. Buna göre, AML tedavisinde tam yanıt elde edilememesinin (HR: 2.988; %95 CI: 1.622-5.505; $p < 0.001$), remisyon indüksiyon tedavisinde tam yanıt elde edilememesinin (HR: 2.675; %95 CI: 1.552-4.613; $p < 0.001$), intrakranial kanama varlığının (HR: 4.44; %95 CI: 1.794-10.987; $p = 0.001$) ve sepsis durumunun (HR: 3.026; %95 CI: 1.675-5.467; $p < 0.001$) OS'yi olumsuz yönde etkilediği saptandı.

Yüz elli yedi hastada gelişen toplam 340 FEN atağı incelendiğinde atakların %24'ünde etken patojen izole edildi. İzole edilen patojenlerin %70'ini gram-negatif bakterilerin, %27'sini gram-pozitif bakterilerin ve %2'sini fungal patojenlerin oluşturduğu saptandı. En sık bakteriyel etken olarak gram-negatif etkenlerden K.Pneumonia, gram-pozitiflerden ise Koagülaz-negatif Stafilokok izole edildi. İdrar kültüründe %77.1 üreme saptanmazken, %22.9'unda üreme tespit edildi ve en sık bakteriyel etken olarak genişlemiş spektrumlu betalaktamaz üreten E.coli izole edildi. Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyonlar arasında ise %48.2 pnömoni, %13.9 perianal enfeksiyon, %5.3 tromboflebit, %3.5 katater enfeksiyonu ve %29.1 diğer enfeksiyonlar saptandı.

Tüm hastalar değerlendirildiğinde ortalama PFS ve OS süresi sırasıyla 64.9 (%95 GA: 55.3-74.6) ve 35.6 (%95 GA: 28.2-43.1) aydı. 1, 3, 5 yıllık PFS ve OS oranları sırasıyla; %80.2, %66.1 %60.1 ve %54.1, %29.8, %23.9 olarak bulundu (Şekil 1, 2).



Şekil 1. Progresyonsuz sağkalım oranları.



Şekil 2. Genel sağkalım oranları.

TARTIŞMA

AML için ulusal bir veritabanı sistemimiz bulunmadığından dolayı AML ile ilgili toplanan bilgiler, erişkinlerde en sık görülen bu akut lösemi tipini anlamak ve geliştirmek için bize yol göstermektedir. Benzer ulusal çalışmaların olmamasına dayanarak, morbidite ve mortalitenin önlenebileceği durumları belirlemek için retrospektif çalışmaların doğasında var olan sınırlamalara rağmen yıllar içinde kaydedilen verileri toplamaya çalıştık.

Türkiye’de kan grubu dağılımına baktığımızda A Rh pozitif %37, 0 Rh pozitif %30, B Rh pozitif %14, A Rh negatif %7, AB Rh pozitif %5, 0 Rh negatif %4, B Rh negatif %2, AB Rh negatif %1 bulunmuştur. Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; de novo AML grubunda B Rh pozitif ile 0 Rh pozitif ve sekonder AML grubunda A Rh pozitif ile 0 Rh negatif hasta oranı daha yüksekti. Bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı gözükmesine rağmen sekonder AML’deki örneklem yetersizliğinden dolayı bulunan p-değeri güvenilir bulunmamıştır ve bu konuda literatürde henüz veri olmadığından daha fazla araştırma yapılması gerektiği düşünülmüştür.

Sitogenetik ve moleküler analiz, AML hastalarının değerlendirilmesinin önemli bir parçasıdır. AML hastaları genetik özelliklerine göre alt gruplara ve risk gruplarına ayrılmakta; verilen tedavi buna göre şekillenmektedir. AML hastalarında sitogenetik ve moleküler değerlendirme en değerli prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. AML hastalarında FLT3-ITD prevalansı %20 ile %30 arasında bir insidans göstermektedir (13). Çalışmamızda FLT3-ITD gen ekspresyonu literatüre göre daha düşük bulunmuştur. Bu oranın düşük

bulunmasının toplumumuzda görülme sıklığının düşük olduğu yorumunu getirmediğini düşünmekteyiz. Çalışmamızdaki olgu sayısının azlığı ve tek merkezli bir çalışma olması nedeniyle bu mutasyon sıklığı ile ilgili bizim ülkemize özgü ek bir çıkarım yapmak olanaklı görülmemiştir.

Çalışmamızda izole edilen patojenlerin %70’ini gram-negatif bakteriler, %27’sini gram-pozitif bakteriler ve %2’sini ise fungal patojenler oluşturmuştur. Literatürden farklı olarak kan kültüründe hem gram negatif etkenler daha sık görülmüştür, hem de en sık izole edilen gram-negatif bakteriyel patojen *K.Pneumonia* olarak bulunmuştur. Ayrıca klinik olarak da tanımlanmış enfeksiyonlar arasında anogenital enfeksiyon sıklığı çalışmamızda literatüre göre daha yüksek oranda saptanmıştır (14-16). Bulduğumuz bu farklı sonuçların bölgesel iklim değişikliği ve sosyoekonomik gelişmişlik düzeyi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda tüm hastaların 1, 3 ve 5 yıllık PFS ve OS süresi ECOG, SWOG, MDA ve EURO-CARE-5 çalışmalarına göre daha uzun bulunmasının nedeninin ise yeni nesil terapötik ve antibiyotik seçeneklerinin gelişmesine, çalışmamızdaki 65 yaş ve altı hasta popülasyonunun fazlalığına, sekonder AML oranının düşüklüğüne, iyi-orta prognostik risk faktörü olan hasta oranlarının fazla olmasına bağlanmıştır (17, 18).

Sonuç

Sonuç olarak, AML vakalarında tedavi başında risk grubu iyi belirlemeli, hastalara bu doğrultuda uygun tedaviler verilmelidir. Bilinmeyenleri çok olan ve bölgesel olarak klinik, sitogenetik ve sağkalım farklılıklarına sahip olabilen AML’yi anlamak için daha fazla çalışmaya ve ulusal veritabanına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. *Cancer Causes Control* 2008; 19: 379-90.
2. Shah A, Andersson TM, Rached B, Bjorkholm M, Lambert PC. Survival and cure of acute myeloid leukaemia in England, 1971-2006: a population-based study. *Br J Haematol* 2013; 162: 509-16.
3. Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J et al. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. *Cancer* 2006; 106: 1090-8.
4. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. *Cancer Statistics, 2021*. CA: A Cancer J Clin 2021; 71: 7-33.
5. American Cancer Society. "Cancer Facts & Figures 2022". <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2022.html> 22.10.2022.
6. Serefhanoglu S, Buyukasik Y, Goker H ve ark. Clinical features and outcomes of 49 Turkish patients with acute promyelocytic leukemia who received ATRA and anthracyclines (PETHEMA protocol) therapy. *Leuk Res* 2010; 34: e317-9.
7. Medeni ŞS, Sevindik ÖG, Acar C ve ark. Akut Myeloid Lösemi Hastalarımızın Retrospektif Değerlendirilmesi. *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2015; 29: 65-9.
8. Özcan MA, Piskin O, Kahraman S ve ark. Tek Merkez Deneyimi: Relaps / Refrakter Akut Lösemi ve Lenfoblastik Lenfomalı Olgularda IDA-FLAG Kemoterapisi. *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2011; 25: 93-8.
9. Aksu S, Goker H, Haznedaroglu IC ve ark. Erişkinlerde hematopoietik kök hücre transplantasyonu: Hacettepe Hematoloji deneyimi: 2001-2004. *UHOD* 2005; 15: 175-83.
10. Erkut N. Akut Promiyelositik Lösemili Hastaların Klinik Özellikleri ve Tedavi Sonuçları: Tek Merkez Deneyimi. *LLM Dergi* 2017; 1: 43-8.
11. Yurur Kutlay N, Tuncalı T, Karabulut HG ve ark. Akut Miyeloid Lösemide Kromozomal Anomaliler: Tek Merkezdten 417 Olgunun Sitogenetik Sonuçları. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2017; 70: 37-51.
12. Febril Nötropeni Çalışma Grubu. Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu. *Flora* 2004; 9: 5-28.
13. Kottaridis PD, Gale RE, Frew ME et al. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. *Blood* 2001; 98: 1752-9.
14. Cannas G, Pautas C, Raffoux E, et al. Infectious complications in adult acute myeloid leukemia: analysis of the Acute Leukemia French Association-9802 prospective multicenter clinical trial. *Leuk Lymphoma* 2012; 53: 1068-76.
15. Dikici N, Ural O. Febril nötropenik olgularda bakteriyemi. *İnfeksiyon Dergisi* 2002; 16: 11-6.
16. Cömert M, Aydoğdu İ, Yetkin F, Kaya E, Erkurt MA, Kuku İ. Akut myeloid lösemi hastalarında febril nötropenik atakların değerlendirilmesi. *Ege Tıp Dergisi* 2014; 53: 33-9.
17. Walter RB, Kantarjian HM, Huang X et al. Effect of complete remission and responses less than complete remission on survival in acute myeloid leukemia: a combined Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and M. D. Anderson Cancer Center Study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1766-71.
18. De Angelis R, Minicozzi P, Sant M et al. Survival variations by country and age for lymphoid and myeloid malignancies in Europe 2000-2007: Results of EURO CARE-5 population-based study. *Eur J Cancer* 2015; 51: 2254-68.