T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

# AKUT MYELOİD LÖSEMİ'Lİ OLGULARDA SERUM SOLUBLE ENDOGLİN (CD105) DÜZEYİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

Dr. Muhammed Emin SOYDAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Gülden SİNCAN

ERZURUM-2024

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

# ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

## I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER

**Adı, Soyadı** : MUHAMMED EMİN SOYDAN

**Anabilim Dalı** : İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi:** Doç.Dr.Gülden SİNCAN / 13.03.2020

**Sınav tarihi:**
06 / 03 / 2024

**Tezin Konusu ve Başlığı :** Akut Myeloid Lösemi'li Olgularda Serum Soluble Endoglin (CD105) Düzeyinin Prognostik Önemi

**Belirlenme Tarihi** : 26.04.2022

**Tezin Niteliği** : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi
☐ Klinik Çalışmalar (X) Prospektif ( ) Retrospektif ( ) Kesitsel
☐ Laboratuvar Çalışmaları ( ) Invitro (Cansız) Çalışmaları ( ) Hayvan Çalışmaları

**Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı:** ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)

## II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

## III. AÇIKLAMALAR

*Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız*

## IV. JÜRİ ÜYELERİ

| | Unvanı Adı Soyadı | Uzmanlık Dalı | Kurum Bilgisi | İmza |
|---|---|---|---|---|
| **Jüri Başkanı** | Prof. Dr. İlyas ÇAPOĞLU | İç Hastalıkları Endokrinoloji | Atatürk Üniversitesi | |
| **Jüri Üyesi** | Prof. Dr. Erdem ÇANKAYA | İç Hastalıkları Nefroloji | Atatürk Üniversitesi | |
| **Jüri Üyesi** | Doç. Dr. Gülden SİNCAN | İç Hastalıkları Hematoloji | Atatürk Üniversitesi | |

**ONAY**

*"*Akut Myeloid Lösemi'li Olgularda Serum Soluble Endoglin (Cd105) Düzeyinin Prognostik Önemi*"* konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 13.03.2020 tarihli 5 No'lu oturumunun 2 No'lu kararı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nın 26.04.2022 tarihli ve 7 No'lu oturumunun 32 No'lu kararı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 02.06.2022 tarihli ve 5 No'lu oturumunun 34 No'lu kararı ile *Doç. Dr. Gülden SİNCAN* denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. Muhammed Emin SOYDAN tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve onay verilmiştir.

# İÇİNDEKİLER

**ONAY** ..... **i**
**İÇİNDEKİLER** ..... **ii**
**TABLOLAR DİZİNİ** ..... **iv**
**ŞEKİLLER DİZİNİ** ..... **vi**
**KISALTMALAR DİZİNİ** ..... **vii**
**TEŞEKKÜR** ..... **viii**
**ÖZET** ..... **ix**
**ABSTRACT** ..... **xi**
**1. GİRİŞ VE AMAÇ** ..... **1**
**2. GENEL BİLGİLER** ..... **2**
2.1. Akut Myeloid Lösemi ..... 2
2.1.1. Tanım ..... 2
2.1.2. Epidemiyoloji ..... 2
2.1.3. Etyoloji ve Risk Faktörleri ..... 2
2.1.4. Anamnez ..... 3
2.1.5. Semptom ve Fizik Muayene Bulguları ..... 3
2.1.6. Laboratuvar Bulguları ve Değerlendirilmesi ..... 4
2.1.7. Tanı ..... 6
2.1.8. Sınıflandırma ..... 8
2.1.9. Prognostik Faktörler ..... 10
2.1.10. Tedavi ..... 10
2.1.10.1 Genel Tedavi İlkeleri ..... 10
2.1.10.2. Yeni Tanı AML Hastalarında Tedavi ..... 11
2.1.10.2.1. Yoğun Tedaviye Uygun Yeni Tanı AML Hastalarında Tedavi ... 11
2.1.10.2.2. Yoğun Tedaviye Uygun Olmayan Yeni Tanı AML Hastalarında Tedavi ..... 12
2.1.10.3. Relaps / Refrakter AML Hastalarında Tedavi ..... 13
2.1.10.4. Tedaviye Yanıt Kriterleri ..... 13
2.1.10.5. Allojenik Kemik İliği Transplantasyonu ..... 14
2.2. Serum Soluble Endoglin (CD 105) ..... 15
**3. GEREÇ VE YÖNTEM** ..... **17**

3.1. Gereç ..... 17
3.2. Yöntem ..... 17
3.3. İstatiksel Analiz ..... 18
**4. BULGULAR ..... 19**
**5. TARTIŞMA ..... 34**
**6. SONUÇ VE ÖNERİLER ..... 41**
**KAYNAKLAR ..... 43**

## TABLOLAR DİZİNİ

**Tablo 1.** AML risk faktörleri ..... 2
**Tablo 2.** Uluslararası Konsensus'a göre Akut Myeloid Lösemi tanı kriterleri ..... 6
**Tablo 3.** Uluslararası Konsensus'a göre tanımlanan myelodisplazi ile ilişkili sitogenetik anomali ve somatik mutasyonlar ..... 6
**Tablo 4.** Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımladığı myelodisplazi ilişkili genetik anomaliler ..... 8
**Tablo 5.** Dünya Sağlık Örgütü'nün AML sınıflaması ..... 8
**Tablo 6.** AML'nin Uluslararası Konsensus Sınıflaması ..... 9
**Tablo 7.** Uluslararası Konsensus'un AML genetik risk sınıflandırılması ..... 10
**Tablo 8.** Uluslararası Konsensus'a göre AML tedavisine yanıt kriterleri ..... 14
**Tablo 9.** AML hastalarındaki tanımlayıcı demografik özellikler ..... 19
**Tablo 10.** AML olgularındaki ek hastalık durumlarının incelenmesi ..... 19
**Tablo 11.** AML olgularındaki nüks veya yeni tanı olma durumu ..... 19
**Tablo 12.** Çalışma grubunun performans durumu verilerinin incelenmesi ..... 20
**Tablo 13.** AML hastalarının hemogram verilerinin incelenmesi ..... 20
**Tablo 14.** AML hastalarının biokimya ve hemostaz parametrelerinin incelenmesi .. 21
**Tablo 15.** AML hastalarının EKO ve SFT sonuçlarının incelenmesi ..... 21
**Tablo 16.** AML hastalarının flow sitometri sonuçlarının pozitiflik oranlarının incelenmesi ..... 22
**Tablo 17.** AML hastalarının flow sitometri sonuçlarının ölçümsel olarak incelenmesi ..... 22
**Tablo 18.** AML hastalarının genetik mutasyonlarının incelenmesi ..... 23
**Tablo 19.** Hastaların myeloid lösemi panellerinin incelenmesi ..... 24
**Tablo 20.** Hastaların ELN risk durumunun incelenmesi ..... 24
**Tablo 21.** AML hastalarının aldığı kemoterapi türü ve kemoterapiye yanıtının incelenmesi ..... 24
**Tablo 22.** AML hastalarının yaşam durumu ..... 25
**Tablo 23.**Çalışma gruplarının yaş ve cinsiyet özelliklerinin karşılaştırılması ..... 25
**Tablo 24.** Çalışma gruplarının tedavi öncesi ve sonrası endoglin (CD105) düzeylerinin karşılaştırılması ..... 25

**Tablo 25.** Demografik özellikler ile tedavi öncesi endoglin (CD105) düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi ..... 26
**Tablo 26.** Çalışma grubunun performans durumu verileri ile tedavi öncesi endoglin (CD105) arasındaki ilişkinin incelenmesi ..... 26
**Tablo 27.** AML grubunun hemogram verileri ile tedavi öncesi endoglin (CD105) düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi ..... 27
**Tablo 28.** AML grubunun biokimya ve hemostaz parametrelerinin tedavi öncesi endoglin (CD105) ölçümleri ile korelasyonu ..... 27
**Tablo 29.** Hastaların EKO ve SFT sonuçları ile tedavi öncesi endoglin (CD105) düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi ..... 28
**Tablo 30.** Hastaların flow sitometri sonuçları (eşik değerlere göre gruplanmış) ile tedavi öncesi endoglin (CD105) düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi ..... 29
**Tablo 31.** Hastaların flow sitometri sonuçları (ölçümsel olarak) ile tedavi öncesi endoglin (CD105) düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi ..... 30
**Tablo 32.** Hastaların genetik mutasyonları ile tedavi öncesi endoglin (CD105) düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi ..... 31
**Tablo 33.** Hastaların myeloid lösemi paneli ile tedavi öncesi endoglin (CD105) düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi ..... 31
**Tablo 34.** Hastaların genetik mutasyonları ve risk durumu ile tedavi öncesi endoglin (CD105) düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi ..... 31
**Tablo 35**. Hastaların aldığı kemoterapi türü ve kemoterapiye yanıtı ile tedavi öncesi endoglin (CD105) düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi ..... 32
**Tablo 36.** Çalışma grubunun yaşam durumu, ek hastalık, nüks veya yeni tanı olma durumu ve takip süresi ile tedavi öncesi endoglin (CD105) düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi ..... 32
**Tablo 37.** Endoglin (CD105) düzeylerine göre sağkalım durumu, tedavi yanıt ve risk durumunun öngörülebilmesi için ROC eğrisi analizi ..... 33

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1.** Dünya Sağlık Örgütü'nün AML tanı algoritması ..... 7

## KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|---|---|
| AML | : Akut Myeloid Lösemi |
| aPTT | : Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı |
| BMP-9 | : Kemik morfojenik protein-9 |
| Ca | : Kalsiyum |
| CMV | : Sitomegalovirüs |
| CR | : Tam remisyon |
| CRh | : Kısmi hematolojk toparlanma ile tam yanıt |
| CRi | : Tamamlanmamış hematolojik toparlanma ile tam yanıt |
| DSÖ | : Dünya Sağlık Örgütü |
| ECOG | : Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu |
| ELISA | : Enzim Bağlı Immunosorbent Ölçüm |
| ELN | : Avrupa Konsensus |
| FAB | : Fransız-Amerikan-İngiliz |
| FLAG-IDA | : Fludarabin, Sitozin arabinozid, Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör, İdarubisin |
| HIV | : İnsan İmmünyetmezlik Virüs |
| HSV | : Herpes Simplex virüs |
| K | : Potasyum |
| KLL | : Kronik Lenfositik Lösemi |
| LDH | : Laktat dehidrogenaz |
| MPO | : Myeloperoksidaz |
| NCCN | : Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı |
| P | : Fosfor |
| PBMC | : Periferik kan mononüleer hücreler |
| PCR | : Polimeraz Zincir Reaksiyonu |
| PT | : Protrombin Zamanı |
| ROC | : Alıcı İşletim Karakteristik Analizi |
| TGF-BETA | : Dönüştürücü Büyüme Faktör-Beta |
| VZV | : Varisella Zoster virüs |

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde bilgilerini ve tecrübelerini esirgemeyen, saygıdeğer tez hocam Doç. Dr. Gülden SİNCAN'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca akademik ve kültürel alandaki birikimlerinden yararlandığım anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Fuat ERDEM ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma şükranlarımı sunarım.

Zorlu asistanlık eğitiminin zorlu zamanlarında beraber çalıştığım, dostluklarını ve bilgilerini paylaşan Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın kıymetli asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Muhabbetlerini hissettiğim, devamlı desteklerini gördüğüm aileme ve huzur kaynaklarım eşim ve kızıma sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Muhammed Emin SOYDAN

# ÖZET

## Akut Myeloid Lösemi'li Olgularda Serum Soluble Endoglin (CD105) Düzeyinin Prognostik Önemi

**Amaç:** Akut myeloid lösemi olgularının prognozlarının belirlenmesinde çeşitli klinik, laboratuvar ve genetik belirteçler kullanılmaktadır. Ancak aynı risk grubundaki olgular arasında dahi prognoz farklılık göstermektedir. Bu nedenle prognozun belirlenmesinde ek biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Akut myeloid lösemi gelişiminde vasküler endotel hücreler tarafından uyarılan anjiogenezin arttığı bilinmektedir. Serum soluble endoglin (CD105) ise vasküler endotel hücrelerinin aktivasyonunu ve proliferasyonunu indükleyen bir transmembran proteindir. Biz, bu nedenle akut myeloid lösemili olgularda serum soluble endoglin (CD105) düzeyini belirlemeyi ve prognostik önemini araştırmayı amaçladık.

**Materyal ve Metot:** Çalışmamıza Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde 2022 yılından itibaren takip edilen yeni tanı veya nüks akut myeloid lösemili 30 hasta ile sağlıklı 30 birey alındı. Hastaların demografik özellikleri, hemogram ve biyokimyasal parametreleri, C-reaktif protein ile sedimentasyon değerleri, ekokardiyografi bulguları, pulmoner fonksiyon testleri, bilinen ek sistemik hastalıkları, Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) ve Karnofsky performans skorları, flow sitometri sonuçları, sitogenetik ve moleküler laboratuvar bulguları, takip süreleri, yaşam durumları, kullanılan kemoterapi protokolleri ve kemoterapiye yanıt durumları hasta dosyalarındaki ve hastane otomasyon sistemindeki verilerden kaydedildi. Akut myeloid lösemili olguların kemoterapi tedavisi öncesi ve sonrası serum örnekleri alınarak -80℃ de saklandı. Olgu sayısı tamamlandıktan sonra akut myeloid lösemili ve sağlıklı olguların serum soluble endoglin (CD105) düzeyleri belirlendi. İstatiksel değerlendirme ve analiz için SPSS 20.0 istatistik programı kullanıldı. İstatiksel analizlerde $p<0.05$ istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** AML hastalarının tedavi öncesi endoglin (CD105) düzeyleri ile eozinofil (p:0,001), Laktat dehidrogenaz (p:0,021), CD11B (p:0,045) ve CD7

düzeyleri (p:0,037) arasında orta derecede ve negatif yönlü, aPTT (p:0,009) ve HLADR (p:0,023) düzeyleri ile ise orta derecede ve pozitif yönlü korelasyonlar saptandı. Bununla beraber tedavi öncesi ve sonrası endoglin (CD105) düzeyleri arasında farklılık yoktu. AML'li hastaların tedavi öncesi endoglin (CD105) düzeyi ile kontrol grubunun CD105 düzeyi benzer idi. Endoglin düzeyi ile incelenen diğer parametreler arasında da anlamlı korelasyon yoktu.

**Sonuç:** AML'li hastalarda endoglin (CD105) düzeyi tanısal ve prognostik açıdan anlamlı olmayabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Endoglin (CD105), Akut Myeloid Lösemi, Prognostik faktör

## ABSTRACT

### Prognostic Importance of Serum Soluble Endoglin (CD105) Level in Cases with Acute Myeloid Leukemia

**Objective**: Various clinical, laboratory and genetic markers are used to determine the prognosis of acute myeloid leukemia cases. However, prognosis varies even among cases in the same risk group. Therefore, additional biomarkers are needed to determine prognosis. It is known that angiogenesis stimulated by vascular endothelial cells increases in the development of acute myeloid leukemia. Serum soluble endoglin (CD105) is a transmembrane protein that induces the activation and proliferation of vascular endothelial cells. Therefore, we aimed to determine the serum soluble endoglin (CD105) level in cases with acute myeloid leukemia and to investigate its prognostic significance.

**Method**: Our study included 30 patients with newly diagnosed or relapsed acute myeloid leukemia and 30 healthy individuals who were followed up at the Hematology Clinic of Atatürk University Faculty of Medicine Hospital since 2022. Demographic characteristics of the patients, hemogram and biochemical parameters, C-reactive protein and sedimentation values, echocardiography findings, pulmonary function tests, known additional systemic diseases, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) and Karnofsky performance scores, flow cytometry results, cytogenetic and molecular laboratory findings. , follow-up periods, living conditions, chemotherapy protocols used and response to chemotherapy were recorded from the data in the patient files and the hospital automation system. Serum samples of cases with acute myeloid leukemia were taken before and after chemotherapy treatment and stored at -80℃. After the number of cases was completed, serum soluble endoglin (CD105) levels of acute myeloid leukemia and healthy cases were determined. SPSS 20.0 statistical program was used for statistical evaluation and analysis. In statistical analysis, $p<0.05$ was considered statistically significant.

**Results**: There was a moderate and negative relationship between pre-treatment endoglin (CD105) levels of AML patients and eosinophil (p:0.001), Lactate

dehydrogenase (p:0.021), CD11B (p:0.045) and CD7 (p:0.037), aPTT (p:0.009). ) and HLADR (p:0.023) levels were found to have moderate and positive correlations. However, there was no difference between endoglin (CD105) levels before and after treatment. The pre-treatment endoglin (CD105) level of AML patients and the control group's CD105 level were similar. There was no significant correlation between endoglin level and other parameters examined.

**Conclusion**: Endoglin (CD105) level may not be prognostically significant in patients with AML.

**Keywords:** Endoglin (CD105), Acute Myeloid Leukemia, Prognostic factor

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut miyeloid lösemi (AML), myeloid öncül hücrelerin kemik iliğinde çoğalması ve birikmesiyle karakterize, hematopoietik yetmezliğe neden olan bir malignitedir. Yetişkinlerdeki en yaygın akut lösemi tipidir (1). Akut myeloid lösemi sınıflaması Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından morfoloji, immünofenotip, karyotip, moleküler ve klinik özellikler dikkate alınarak yapılmıştır (2).

AML hastalarında etyolojiyi açıklayacak genetik, edinsel veya çevresel birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Bunlar arasında en önemlileri yaş, sitogenetik/moleküler laboratuvar bulguları, radyasyona veya sitotoksik ajana maruziyet ve hematolojik malignite öyküsü olarak göze çarpmaktadır (3-8). Son yıllarda AML' nin patogenezindeki genomik altyapının daha iyi aydınlatılması ile birlikte hastaların genetik özelliklerinin en önemli prognostik risk faktörü olduğu görülmüştür (9). Ancak tüm bu gelişmelere rağmen aynı risk grubundaki hastalarda dahi hastalığın prognozu farklı olabilmektedir. Bu nedenle hastalığın prognozunun belirlenmesi için yeni biyobelirteçlere gereksinim duyulmaktadır (10).

Serum endoglin (CD105), dönüştürücü büyüme faktör (TGF) beta sinyal kompleksi içinde yer alır. Endotel hücrelerinin aktivasyonunu ve çoğalmasını uyaran transmembran bir proteindir. Anjiogenezin fazla olduğu damar endotelinde aşırı şekilde eksprese edilir. Vasküler endotel hücreleri, fibroblastlar, hematopoetik sistem hücreleri ve vasküler düz kas hücreleri gibi sağlıklı hücreler tarafından salgılanır. Ayrıca anjiosarkom, karaciğer, mide, meme ve endometriyal karsinom gibi solid organ maligniteleri ile akut myeloid lösemi ve akut lenfoblastik lösemi gibi hematolojik malignitelerde de vasküler endotelde tespit edilmiştir (11-14). Serum endoglin (CD105) düzeyinin, AML olgularında prognostik bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği de bildirilmiştir (11).

Bu çalışmada, Atatürk Üniversitesi Hematoloji Kliniği'nde yeni tanı veya nüks AML olarak takip edilen hastalarda serum endoglin (CD105) düzeyini ve prognostik değerini belirlemeyi hedefledik.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. Akut Myeloid Lösemi

### 2.1.1. Tanım

AML, hematopoezin erken hücre serilerinden kaynaklanan myeloblast çoğalması ile özgünleşen bir malignitedir. Myeloid seri hücre öncüllerinin olgunlaşma ve çoğalmasında görülen bu bozukluk sıklıkla hematopoetik yetmezlikle sonuçlanır (11, 15, 16).

### 2.1.2. Epidemiyoloji

AML, yetişkinlerdeki akut lösemilerin %80'inden sorumludur (17, 18). Genel olarak insidansı 3-5/100000'dir (19-21). Erkek cinsiyet kadın cinsiyete göre, beyaz ırk siyah ırka göre daha yüksek insidansa sahiptir. Tanı konulan olguların ortalama yaşı 65 yıldır. İleri yaşla beraber görülme sıklığı artar (22).

### 2.1.3. Etyoloji ve Risk Faktörleri

AML hastalarının tamamında etyoloji belirlenememekle birlikte, yatkınlık oluşturan konjenital, edinsel ve çevresel pek çok faktör tanımlanmıştır (23). AML riskini artıran ve patogenezde rol oynayan bu durumlar aşağıda listelenmiştir (Tablo 1) (24).

**Tablo 1.** AML risk faktörleri

| | |
|---|---|
| Çevresel Faktörler | Kimyasallar (benzen) |
| | İyonize radyasyon |
| | Prenatal dönemde alkolle karşılaşma |
| | Prenatal dönemde sigara dumanı ile karşılaşma |
| Kalıtsal Faktörler | Ataksi telenjiektazi |
| | Bloom sendromu |
| | Ailede AML öyküsü |
| | Diskeratozis konjenita |
| Kalıtsal Faktörler | Fanconi anemisi |
| | Ailevi trombosit hastalığı |
| | Down sendromu |
| | Dubowitz sendromu |
| | Klinefelter sendromu |
| | Kostmann sendromu |

**Tablo 1.** (Devamı)

| | |
|---|---|
| Kalıtsal Faktörler | Konjenital amegakaryositik trombositopeni |
| | Li-Fraumeni sendromu |
| | Nörofibromatozis Tip 1 |
| | Noonan sendromu |
| | Wolf Hirschhorn sendromu |
| | Willms tümörü |
| | Seckel sendromu |
| | Schwachman-Diamond sendromu |
| | Poland sendromu |
| Edinsel Faktörler | Aplastik anemi |
| | Edinsel amegakaryositik trombositopeni |
| | Klonal sitopeniler |
| | Polisitemia vera |
| | Multiple myelom |
| | Myelodisplastik sendrom |
| | Paroksismal noktürnal hemoglobinüri |
| | Esansiyel trombositoz |
| | Primer myelofibrozis |

### 2.1.4. Anamnez

Irk veya etnik köken, toksik ajanlara maruz kalma, malignite öyküsü ve tedavisi, sigara içme alışkanlığı gibi demografik özellikler ve tıbbi geçmiş sorgulanmalıdır. Genetik olarak AML'ye yatkınlık açısından ayrıntılı aile geçmişi, kanama ve önceden var olan trombositopeni öyküsü, kanamaya genetik yatkınlık durumu ve performans kapasitesi öğrenilmelidir (9).

### 2.1.5. Semptom ve Fizik Muayene Bulguları

AML'li olgular genellikle halsizlik ve kolay yorulma gibi spesifik olmayan şikayetlerin yanı sıra pansitopeninin klinik bulguları ile başvururlar. Bunlar arasında anemiyle ilişkili olarak baş dönmesi, solukluk, baş ağrısı, çarpıntı ve efor kapasitesinde azalma, trombositopeni ile ilişkili olarak ekimoz, epistaksis, menoraji ve diş eti kanamaları ile nötropeniye sekonder olarak sık tekrarlayan veya tedaviye dirençli enfeksiyonlar bulunur (25, 26).

Yüksek ateş çoğunlukla enfeksiyonu düşündürmesine rağmen nadir durumlarda lösemiye bağlı da görülebilir. Bu durum akut promyelositik lösemi de daha yaygındır (27).

Cilt bulguları olarak incelmiş veya soluk deri, peteşi ve ekimozların yanı sıra hastaların %13'ünde bulunan lösemik tutuluma sekonder ortaya çıkan lösemi kutis veya myeloid sarkom bulunabilir. Myeloid sarkom, ekstramedüller alanda lokalize olan myeloid hücre proliferasyonudur. En sık kemik, deri ve lenf nodunda bulunmasına rağmen ileum, kolon, brakial pleksus, meme, mediasten veya batında da bulunabilmektedir. Akut nötrofilik dermatoz da bir diğer cilt bulgusudur (28-31).

Orofarenks muayenesinde diş eti hipertrofisi, oral kandidiyazis veya herpetik lezyonlar lösemik tutulumda tespit edilebilmektedir (32).

Lenfadenopati nadir olmasına karşın, hepatomegali ve splenomegali olguların %10'unda görülebilmektedir. Splenomegali, önceki bir myeloproliferatif hastalıktan AML'ye dönüşüm ihtimalini düşündürebilir (33).

Asemptomatik hastalarda rutin değerlendirme yapılmadığı için merkezi sinir sistemi tutulumu sıklığı kesin olarak bilinmemekle birlikte nadir görülmektedir. Monositik hücre komponenti fazla olan veya hiperlökositozu olan olgularda daha fazla rastlanmaktadır. Semptom vermeyebilir veya baş ağrısı ve kraniyal sinir felcine bağlı semptomlar görülebilir (34-37).

Genelde şiddetli kemik ağrısı ile karakterize simetrik veya gezici poliartralji/artrit, lösemi vakalarında %4 oranında görülebilmektedir (38, 39).

### 2.1.6. Laboratuvar Bulguları ve Değerlendirilmesi

Nötropeni, trombositopeni ve normokrom normositer anemi yaygın olarak görülür. Genelde lökosit sayısı yüksek olmasına rağmen bazı hastalarda düşük veya normal olabilir (23). Hastaların yaklaşık %10-20'sinde ise lökosit sayısının 100.000/µL nin üzerinde olduğu hematolojik bir acil olan hiperlökositoz saptanabilir (40). AML ön tanılı olgularda en az 200 çekirdekli hücrenin sayılarak değerlendirildiği periferik yayma yapılmalıdır. Hastaların çoğunun periferik yaymasında genelde büyük çekirdekli, belirgin nükleoluslu ve soluk mavi sitoplazmalı olgunlaşmamış hücreler olan myeloblastlar görülür. Myeloblastların sitoplazmasında pembe/kırmızı çubuk benzeri granüler yapılar olan auer çubukları patognomoniktir (9, 41).

AML'li hastalarda kusma, ishal, yetersiz beslenme, diüretik kullanımı ve böbrek bozukluğunun bir sonucu olarak bir çok metabolik bozukluk görülebilmektedir. Yüksek hücre döngüsünün bir sonucu olarak serum laktat dehidrogenaz (LDH), ürik asit, fosfor (P) ve potasyum (K) seviyeleri yüksek, kalsiyum (Ca) seviyeleri düşük olabilir (42). Hiperürisemi ve hipokalsemi böbrek yetmezliğine yol açabilmektedir. Böbrek yetmezliğinin bir sonucu olarak hiperkalemi veya renal potasyum kaybına bağlı hipokalemi görülebilmektedir (43, 44).

Myeloid sarkom ilişkili kitlesel bası bulguları ve organ disfonksiyonu gelişebilir ve buna bağlı laboratuvar anormallikleri (örn: serum bilirubin, kreatin, alkalen fosfataz, gama glutamil transferaz yükseklikleri gibi) gözlenebilmektedir (31).

Özellikle akut promyelositik lösemide daha sık olarak protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve kanama zamanında uzama, fibrin yıkım ürünleri ve D-Dimerde artış ile trombositopeninin saptandığı akut dissemine intravasküler koagülopatiye de rastlanabilmektedir (45, 46).

En az 500 çekirdekli hücrenin sayıldığı kemik iliği aspirasyonuna ek olarak dry trap kemik iliği olan olgularda kemik iliği biyopsisi de uygulanmalıdır. CD 34, CD117, HLA-DR, sitoplazmik myeloperoksidaz (MPO), CD33, CD13, CD11b, CD15, CD64, CD14, CD11c, CD41, CD61, CD235a, CD56 ve CD7'i içeren immünfenotipik özellikler belirlenmelidir.

AML ön tanısına yönelik gen mutasyonlarının ve yeniden düzenlenmelerinin değerlendirildiği genetik incelemeler yapılmalıdır.

Merkezi sinir sistemi tutulumu düşünülüyorsa lomber ponksiyon ve gerekli olgularda kraniyal görüntüleme tetkiklere eklenmelidir (9).

Tanı sonrası uygun profilaksilerin başlanması için Hepatit B, Hepatit C, İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV), Sitomegalovirüs (CMV), Herpes Simpleks Virüsü (HSV), Varisella Zoster Virüsü (VZV) ile pulmoner ve kardiyak fonksiyonları değerlendirmek amacıyla akciğer filmi (gerekirse bilgisayarlı göğüs tomografisi), solunum fonksiyon testi, 12 derivasyonlu elektrokardiyogram ve ekokardiyografi

istenmelidir. Doğurganlık çağında olan kadınlar için gebelik testi uygulanmalı ve ileride çocuk sahibi olmak isteyen hastalar kriyoprezervasyon açısından değerlendirilmelidir. Kemik iliği transplantasyonu açısından uygun olan hastalar için HLA doku tiplemesi ve uygun donör taraması yapılmalıdır (9).

### 2.1.7. Tanı

Uluslararası konsensus (ELN) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), AML tanı kriterlerini 2022 yılında güncellemiştir. Yapılan bu güncelleme ile genetik özellikler ön plana çıkmış ve tanı için gerekli olan periferik kandaki veya kemik iliğindeki %20 blast sınırı daha da esnetilmiştir. AML'nin Uluslararası konsensus tanı kriterleri Tablo 2'de belirtilmiştir (2, 9).

**Tablo 2.** Uluslararası Konsensus'a göre Akut Myeloid Lösemi tanı kriterleri

| Genetik birliktelik | Blast yüzdesi | Tanı |
|---|---|---|
| AML'de tanımlanmış tekrarlayan genetik anomaliler | 10 ve üzeri | Tekrarlayan genetik anomalili AML |
| TP53 Mutasyonu | 20 ve üzeri | TP53 Mutasyonlu AML |
| | 10-19 | TP53 Mutasyonlu MDS/AML |
| Myelodisplazi ile ilişkili gen mutasyonları | 20 ve üzeri | Myelodisplazi ilişkili gen mutasyonlu AML |
| | 10-19 | Myelodisplazi ilişkili gen mutasyonlu AML/MDS |
| Myelodisplazi ile ilişkili sitogenetik anomaliler | 20 ve üzeri | Myelodisplazi ile ilişkili sitogenetik anomalili AML |
| | 10-19 | Myelodisplazi ile ilişkili sitogenetik anomalili AML/MDS |
| AML, aksi belirtilmedikçe | 20 ve üzeri | AML, aksi belirtilmedikçe |
| | 10-19 | AML/MDS aksi belirtilmedikçe |

Uluslararası Konsensus'a göre myelodisplazi ile ilişkili tanımlanan sitogenetik anormaliler ve somatik mutasyonlar Tablo 3'te sunulmuştur (9).

**Tablo 3.** Uluslararası Konsensus'a göre tanımlanan myelodisplazi ile ilişkili sitogenetik anomali ve somatik mutasyonlar

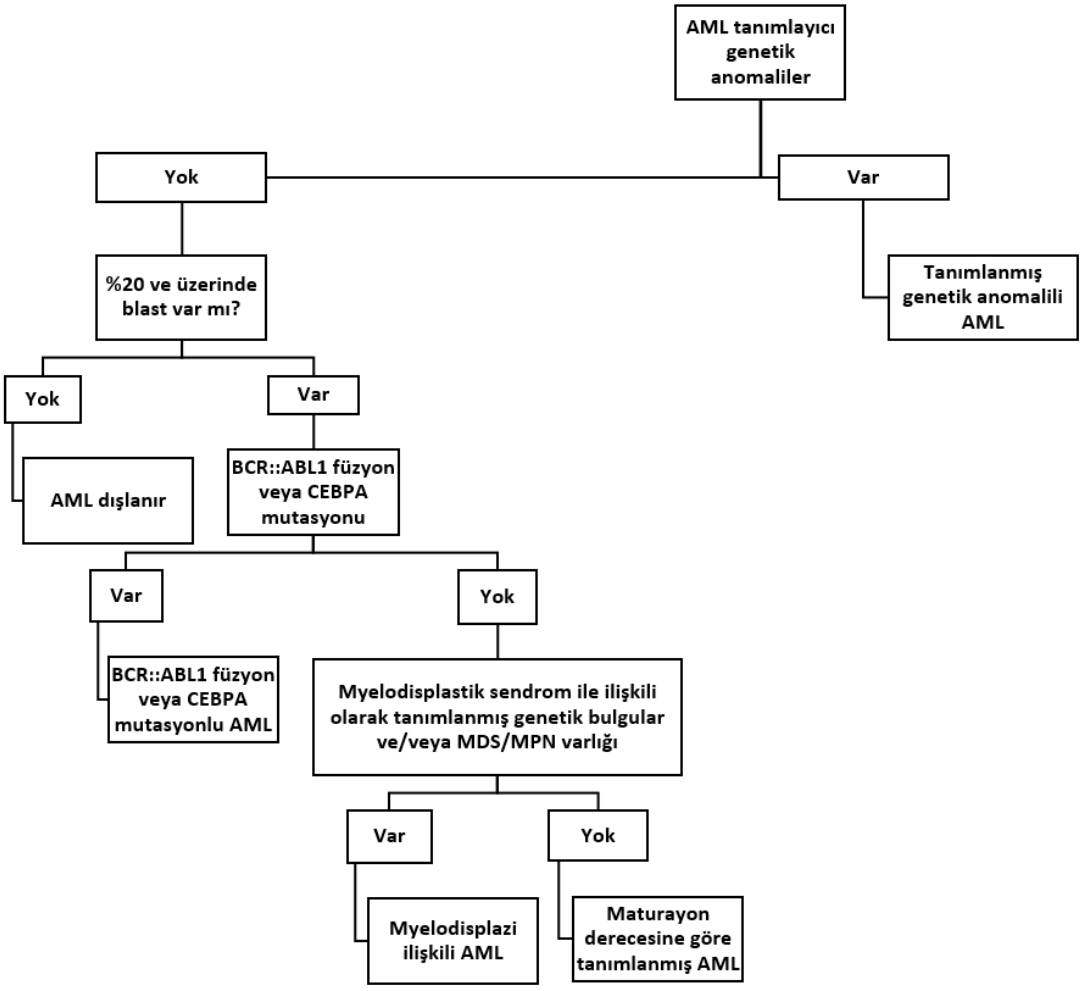
| | |
|---|---|
| **Tanımlanmış sitogenetik anomaliler** | Kompleks karyotip (≥3 anomali) |
| | del(5q), / +(5q) / add(5q) |
| | Monozomi 7, del(7q) |
| | Trizomi 8 |
| | del(12p) / t(12p) / add(12p) |
| | i(17q) / monozomi 17 / add(17p) / del(17p) |
| | idic(X)(q13) |
| | del(20q) |

**Tablo 3.** (Devamı)

| | |
|---|---|
| **Tanımlanmış somatik mutasyonlar** | ASXL1 |
| | BCOR |
| | EZH2 |
| | SF3B1 |
| | SRSF2 |
| | STAG2 |
| | U2AF1 |
| | ZRSR2 |
| | RUNX1 |

Uluslararası konsensus sınıflamasının tanı şeması hiyerarşiktir. Yani sınıflamada üstte bulunan tanı diğerlerine göre daha önceliklidir (9).

DSÖ sınıflamasına göre ise periferik kan/kemik iliğindeki blastlarda çoğalma gibi patolojik ve klinik olarak AML şüphesinin olması durumunda tanı algoritması şu şekildedir (2) (Şekil 1).




**Şekil 1.** Dünya Sağlık Örgütü'nün AML tanı algoritması

DSÖ'nün tanımladığı myelodisplazi ilişkili genetik anomaliler Tablo 4'te açıklanmıştır (2).

**Tablo 4.** Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımladığı myelodisplazi ilişkili genetik anomaliler

| | |
|---|---|
| **Tanımlanmış sitogenetik anomaliler** | Kompleks karyotip (≥3 anomali) |
| | 5q delesyonu veya dengesiz translokasyon sonucu olan 5q kaybı |
| | Monozomi 7, 7q delesyonu veya dengesiz translokasyon sonucu olan 7q kaybı |
| | 11q delesyonu |
| | 12p delesyonu veya dengesiz translokasyon sonucu olan 12p kaybı |
| | Monozomi 13 veya 13q delesyonu |
| | 17p delesyonu veya dengesiz translokasyon sonucu olan 17p kaybı |
| | Izokromozom 17q |
| | idic(X)(q13) |
| **Tanımlanmış somatik mutasyonlar** | ASXL1 |
| | BCOR |
| | EZH2 |
| | SF3B1 |
| | SRSF2 |
| | STAG2 |
| | U2AF1 |
| | ZRSR2 |

### 2.1.8. Sınıflandırma

Son yıllarda hastaların genetik altyapısının AML'nin tanısı, kliniği, tedavi yönetimi ve prognozuna etkilerinin gittikçe arttığı tespit edilmiştir. DSÖ ve Uluslararası Konsensus, 2022 yılındaki güncellemelerinde bu duruma öncelik vermektedir. Bu sınflandırmalar sırasıyla Tablo 5 ve Tablo 6' da belirtilmiştir (2, 9).

**Tablo 5.** Dünya Sağlık Örgütü'nün AML sınıflaması

| | |
|---|---|
| **Tanımlanmış genetik anomaliler görülen AML** | RUNX1:RUNX1T1 füzyonlu AML |
| | CBFB:MYH11 füzyonlu AML |
| | PML:RARA füzyonlu akut promyelositik lösemi |
| | KMT2A yeniden düzenlenmesi olan AML |
| | DEK:NUP214 füzyonlu AML |
| | MECOM yeniden düzenlenmesi olan AML |
| | RBM15:MRTFA füzyonlu AML |
| | BCR:ABL1 füzyonlu AML |
| | NUP98 yeniden düzenlemesi olan AML |

**Tablo 5.** (Devamı)

| | |
|---|---|
| | Diğer nadir genetik değişiklikler içeren AML |
| | NPM1 mutasyonu olan AML |
| | CEBPA mutasyonu olan AML |
| | Myelodisplazi ilişkili olan AML |
| | Tanımlanmış diğer genetik değişiklikler olan AML |
| **Maturasyona göre AML** | Minimal farklılaşma olan AML |
| | Maturasyon olmayan AML |
| | Maturasyon gösteren AML |
| | Akut myelomonositik lösemi |
| | Akut monoblastik/monositik lösemi |
| | Akut eritroid lösemi |
| | Akut megakaryoblastik lösemi |
| | Akut bazofilik lösemi |

**Tablo 6.** AML'nin Uluslararası Konsensus Sınıflaması

| | |
|---|---|
| **Tekrarlayan genetik anomali görülen AML** | t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1:RUNX1T1 ile AML |
| | inv(16)(p13.1q22) veya t(16;16)(p13.1;q22)/*CBFB:MYH11 ile AML* |
| | t(15;17)(q24.1;q21.2)/ PML:RARA veya diğer RARA yeniden düzenlenmesine sahip akut promyelositik lösemi |
| | t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3:KMT2A veya diğer KMT2A yeniden düzenlenmesi olan AML |
| | t(6;9)(p22.3;q34.1)/DEK:NUP214 olan AML |
| | inv(3)(q21.3q26.2) veya t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EVI1) ile AML |
| | t(9.22)/BCR:ABL1 füzyonu ile AML |
| | Diğer nadir tekrarlayan translokasyonlar görülen AML |
| | NPM1 mutasyonu ile AML |
| | bZIP CEBPA mutasyonu ile AML |
| **AML veya MDS/AML olarak belirlenmiş kategoriler** | TP53 mutasyonu görülen AML |
| | Myelodisplazi ilişkili gen mutasyonu olan AML |
| | Myelodisplazi ilişkili sitogenetik anomali görülen AML |
| **Down Sendromu ile ilişkili AML** | |
| **Myeloid sarkom** | |

### 2.1.9. Prognostik Faktörler

Hastalığın prognozunun belirlendiği genetik risk faktörlerine göre hastalar Uluslararası Konsensus tarafından iyi riskli, orta riskli ve kötü riskli grup olarak sınıflandırılmıştır. Elde edilen son bilgiler, AML nin tanı anındaki genetik risk sınıflandırılmasının belirlenmesi için yeni veriler ortaya çıkarmıştır. Bu güncel veriler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (9).

**Tablo 7.** Uluslararası Konsensus'un AML genetik risk sınıflandırılması

| Risk Faktörleri | Genetik Anormallikler |
|---|---|
| İyi risk grubu | t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1:RUNX1T1 |
| | inv(16)(p13.1q22) veya t(16;16)(p13.1;q22)/ CBFB:MYH11 |
| | NPM1A Mutasyonu (FLT3-ITD olmaksızın) |
| | CEBPA'nın bZIP bölgesini etkileyen çerçeve içi mutasyonu |
| Orta risk grubu | FLT3-ITD ile beraber NPM1A mutasyonu |
| | FLT3-ITD ile beraber Wild-tip NPM1A, (kötü risk geni olmaksızın) |
| | t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3:KMT2A |
| | İyi veya kötü risk grubuna dahil edilemeyen anomaliler |
| Kötü risk grubu | t(6;9)(p23.3;q34.1)/DEK:NUP214 |
| | t(v;11q23.3)/KMT2A yeniden düzenlenmesi |
| | t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR:ABL1 |
| | t(8;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A:CREBBP |
| | inv(3)(q21.3q26.2) veya t(3;3)(q21.3;q26.2)/ GATA2, MECOM(EVI1) |
| | t(3q26.2;v)/MECOM(EVI1) yeniden düzenlenmesi |
| | Monozomi 5 veya del(5q);-7; -17/abn(17p) |
| | Kompleks karyotip, monozomal karyotip |
| | ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ve/veya ZRSR2 mutasyonu |
| | TP53 mutasyonu |

### 2.1.10. Tedavi

#### 2.1.10.1 Genel Tedavi İlkeleri

Genel amaç hastalığın kontrolü ve tam kür sağlanmasıdır. Tam remisyon sağlanabilmesi için bir indüksiyon kemoterapisi ile sonrasında remisyonun uzun süre

devam ettirilmesi için konsolidasyon kemoterapisi uygulanmalıdır. Hedefe yönelik kemoterapi tedavisinin verilebilmesi amacı ile genetik sonuçların en geç 5 gün içinde elde edilmesi gerekmektedir (9). Hastaları stabilize etmek ve en iyi tedavi seçeneğini belirlemek için tedaviyi kısa süreli geciktirmenin zararının olmadığı görülmüştür (47). Eğer hiperlökositoz var ise en kısa sürede sitoredüktif tedavi başlanmalıdır. Hastalar, yoğun tedaviye uygun veya uygun olmayan ile kemik iliği nakline aday olmalarına göre genel tedavi ilkeleri doğrultusunda yönetilmelidirler (9). Yoğun hatta yoğun olmayan tedavi dahi tolere edilemiyorsa hedef, komplikasyonların önlenmesi için uygun profilaksi ile komplikasyonlarının palyatif tedavisi olmalıdır. Çünkü düşkün hastaya verilecek tedavi faydadan çok zarar verecektir (48-52).

#### 2.1.10.2. Yeni Tanı AML Hastalarında Tedavi

##### 2.1.10.2.1. Yoğun Tedaviye Uygun Yeni Tanı AML Hastalarında Tedavi

Yoğun tedaviye uygun hastalarda tedavi, remisyon indüksiyonu ile başlar. Tam remisyona ulaşıldıktan sonra hastalara postremisyon tedavisi uygulanır. Postremisyon tedavisi verilmeyen hastaların neredeyse tamamı nüksedeceği için mutlaka verilmelidir. Bu tedavideki amaç nüksün azaltılmasının yanı sıra rezidüel hastalığın yok edilmesi ve uzun vadeli hastalığın kontrolüdür. Postremisyon olarak daha yoğun bir tedavi olan konsolidasyon ile bazı olgularda daha uzun bir süreçte, daha az toksik etkisi olan ve myelosupresyon yapmayan idame tedavileri uygulanabilir (9).

###### 2.1.10.2.1.1. İndüksiyon Tedavisi

AML de tam remisyon amacıyla uygulanan indüksiyon tedavisinin başlangıç kemoterapisi antrasiklin ile sitozin arabinozid kombinasyonudur. Başlangıç tedavisine FLT3 mutasyonun olup olmamasına göre karar verilir. FLT3 mutant olmayan AML'de sitozin arabinozid+daunorubisin/idarubisin/doksorubisin tedavisi standart tedavidir. FLT3 mutant AML'de ise bu tedaviye midostaurin veya quizartinib eklenmektedir. Bu standart tedavilerin yerine alternatif indüksi yon rejimleri de bulunmaktadır. Ancak bu tedaviler standart tedaviye göre tedavi etkinliği veya daha az toksisite açısından üstün değildir. Alternatif tedavilerden Fludarabin, sitozin arabinozid, granülosit koloni

uyarıcı faktör ile idarubisin (FLAG-IDA), CD33 pozitifliği olanlarda standart tedaviye eklenen gemtuzumab ozogamisin veya mitoksantron bazlı tedavilerin standart tedaviye üstünlüğü gösterilememiştir (9, 53).

#### 2.1.10.2.1.2. Konsolidasyon Tedavisi

Yeni tanı AML vakaları yoğun indüksiyon kemoterapisi sonrası %60-80 oranında tam remisyona ulaşmaktadır. Bununla birlikte ek sitotoksik tedavi olmaksızın hemen hemen tamamı 4 ile 8 ay içerisinde nüksedetmektedir (54). Post-remisyon tedavi için üç alternatif bulunmaktadır. Bunlar konsolidasyon kemoterapisi, allojenik kemik iliği nakli veya otolog kemik iliği naklidir. Genel yaklaşım olarak konsolidasyon kemoterapisi ile beklenen nüks ihtimali ile kök hücre transplantasyonu ile maruz kalınacak toksisite arasında tercih yapılmalıdır. Tedavi kararı risk gruplarına göre verilmektedir. İyi ve orta riskli grupta olan hastalara verilen yüksek doz sitozin arabinozid tedavisi en az toksisite ve en iyi sağkalımı sağlamaktadır (55). Kötü riskli grupta bulunan vakalarda allojenik kemik iliği transplantasyonu önerilmektedir. Eğer nakil yapılamıyorsa klinik araştırmaya dahil edilebilir (9).

#### 2.1.10.2.1.1.3. İdame Tedavisi

İdame tedavisinde temel hedef hastalığın tekrarlamasını engellemektir. Faydası kesin kanıtlanamamış olsada bu amaçla kullanılmak üzere oral azasitidin, desitabin veya midostaurin etkinliği araştırılmıştır (56, 57). Oral azasitidin tedavisinin hastalıksız sağ kalımı iyileştirdiği görülmüştür (58).

### 2.1.10.2.2. Yoğun Tedaviye Uygun Olmayan Yeni Tanı AML Hastalarında Tedavi

Yoğun tedaviye uygun olmayan hastalar için net kriterler olmasa da 75 yaş üstü olması, ECOG skorunun 2'nin üstünde olması, ciddi kalp hastalığı veya ciddi akciğer hastalığının olması hasta değerlendirmesinde kılavuzluk edebilmektedir (9).

Bu hastalarda azasitidine+venetoklaks kombinasyon kemoterapisi standart tedaviyi oluşturmaktadır (59). Buna ek olarak desitabin+venotoklaks kombinasyonu da benzer sonuçlar ortaya çıkarmıştır (60). Hipometile edici ajan alamayan hastalarda düşük doz sitozin arabinozid+venetoklaks verilebilir (61). IDH1 mutant olan yeni tanı hastalara azasitidine ek olarak IDH1 inhibitörü ivosidenib eklenmesi genel sağkalımı arttırabilir (62). Eğer hasta hipometile edici ajanları da tolere edemeyecek ise o zaman tek başına IDH1/2 inhibitörleri verilebilir (63). Hidroksiüre dahil hiçbirini tolere edemeyen hastalara destekleyici bakım önerilmektedir (64).

#### 2.1.10.3. Relaps / Refrakter AML Hastalarında Tedavi

Relaps AML vakalarının değerlendirilmesi, hedefe yönelik kurtarma tedavilerinin belirlenebilmesi amacıyla moleküler incelemelerin tekrarlanmasına dayanmaktadır. Bu hastaların araştırmalara katılması, tedavilerin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır. Refrakter AML, 2 kez indüksiyon tedavisine rağmen remisyon sağlanamayan hastaları tanımlamaktadır. Bu olgular klasik kemoterapi tedavilerinde yarar görmemektedir. Bundan dolayı klinik araştırmalara dahil edilme gibi tedavi seçeneği düşünülmelidir (9, 65).

Relaps veya refrakter AML olgularına genel olarak sitoredüksiyon sağlandıktan sonra allojenik kemik iliği nakli önerilmektedir. Eğer nakil uygun değilse venetoklaks içeren veya içermeyen hipometile edici ajan tedavisi düşünülmelidir. Relaps/refrakter FLT3 mutant AML'de gilteritinib veya quizartinib kullanılabilir (66-68). IDH1/IDH2 mutant AML'li hastalarda ise tam remisyon ve hematolojik iyileşme oranlarını arttıran ivosidenib veya enasidenib kullanılır (69-71).

#### 2.1.10.4. Tedaviye Yanıt Kriterleri

Tedaviye yanıt değerlendirilirken hastalar, tam remisyon, tam olmayan iyileşme, kısmi remisyon, morfolojik lösemisiz durum veya tedaviye cevapsız olarak nitelendirilmektedir. Tablo 8'de bu kriterler gösterilmiştir (9).

**Tablo 8.** Uluslararası Konsensus'a göre AML tedavisine yanıt kriterleri

| Tanımlama | Kriterler |
|---|---|
| Tam remisyon (CR) | Blast sayısının kemik iliğinde %5'den az bulunması, periferik kanda blast görülmemesi, ekstramedüller hastalığın olmaması, mutlak nötrofil sayısının 1000/mm³'e eşit veya fazla olması, trombosit sayısının 100.000/mm³'e eşit veya fazla olması |
| Kısmi hematolojik toparlanma ile tam yanıt (CRh) | Mutlak nötrofil sayısı>500/mm³ ve trombosit sayısı>50.000/mm³'ün olmasına ek olarak diğer tam remisyon kriterleri |
| Tamamlanmamış hematolojik toparlanma ile tam yanıt (CRi) | Mutlak nötrofil sayısının 1000/mm³'e eşit veya fazla olması, trombosit sayısının 100.000/mm³'e eşit veya fazla olması dışındaki tam remisyon kriterleri |
| Kısmi remisyon | Tam remisyonun hematolojik kriterlerine ek olarak blast sayısının kemik iliğinde %5 ile %25 arasında bulunması veya blast sayısındaki azalmanın %50 olması |
| Morfolojik lösemisiz durum | Hematolojik kriterlerin sağlanamadığı durumlarda blast sayısının kemik iliğinde %5'den az olması ile ekstramedullar hastalığın olmaması |
| Dirençli hastalık | 2 kür yoğun indüksiyon tedavisi veya daha az yoğun tedaviden 180 gün sonra CR, CRh veya CRi'nin olmaması |
| Nüks hastalık | Kemik iliğinde bakılan blastların %5'ten çok olması veya en az 1 hafta ara ile değerlendirilen en az 2 periferik kan numunesinde yeniden blast ortaya çıkması veya ekstramedüller hastalık gelişimi |
| Cevapsız durum | Hiçbir grubun kriterlerinin karşılanmadığı durum |

#### 2.1.10.5. Allojenik Kemik İliği Transplantasyonu

Kemik iliği naklinin en sık sebebi AML dir (72, 73). Primer dirençli hastalığı olanlarda tek iyileştirici tedavi ve nükseden olgulardaki en iyi tedavi seçeneğidir (74). Ayrıca orta veya yüksek riskli grupta olup, remisyon indüksiyon tedavisini alabilecek vakalarda ilk remisyonun ardından kemik iliği transplantasyonu önerilir (75). Eşlik eden hastalıklar, donör kaynağı, bireysel hasta hedefleri, nakil ünitesine ulaşım güçlüğü gibi diğer faktörler nedeniyle ancak az sayıda olguya kemik iliği transplantasyonu yapılabilmektedir (72, 76).

## 2.2. Serum Soluble Endoglin (CD 105)

Tümörler, gelişimlerini sağlayabilmek için damar yapısına gereksinim duyarlar. Bu ihtiyaç tümörün davranışını tayin etmekte, hastalığın seyrinde, prognozunda ve tedavi yanıtında belirleyici olmaktadır. Bu durum anjiogenez olarak adlandırılmaktadır (77).

Tümör anjiogenezinin mekanizması, birbirleriyle etkileşim halinde olan birçok faktörün kapsamlı bir işbirliğini içermektedir. Bunlardan bazıları tümörle ilişkili sitokinler, büyüme faktörleri ve stromal hücrelerdir. Anjiogenezin en önemli uyarıcılarından biri hipoksidir. Hipoksik tümör hücreleri vasküler endotelyal büyüme faktör A'yı salgılar. Bu da çevredeki kan damarlarının endotel hücrelerinden vasküler endotelyal büyüme faktör reseptörü 2'yi uyararak anjiogenezi başlatır. Oluşan kan damarları tümörler için besin ve oksijen desteği sağlamakta, atık maddeleri uzaklaştırmakta ve uzak metastazlara neden olmaktadır (78). Tümör için hayati öneme sahip bu mekanizmayı hedef alan anti-anjiyogenez etkili ilaçlar malignite tedavisinde önem kazanmaktadır (79).

Serum endoglin (CD105), TGF-Beta süper ailesinin çoklu kinaz reseptör komplekslerinin yardımcı bir preoteinidir. 90-95 kDal'lık disülfit bağlı alt birimlerden oluşan bir homodimerik integral membran glikoproteindir. Zona pellusida proteinleri grubundan olup 633 aminoasitten oluşmaktadır. 14 ekzondan meydana gelen insan endoglin (CD105) geni kromozom 9 üzerindedir. Ayrıca bu gendeki mutasyonun kalıtsal hemorajik telenjiektaziye yol açtığı bilinmektedir (80).

Endoglin (CD105) ile kemik morfojenik protein-9 (BMP9) beraberliği anjiogenezi güçlendirmektedir. İzoformları arayıcılığı ile hem anti-anjiyogenik hemde proanjiyogenik etki gösterir. Lökosit adezyonuna ve lökositlerin damar dışına çıkmasına katkıda bulunur. Kardiyometabolik bozukluklar ve preeklampsi gibi patolojik süreçlerde rol alır (80). Preeklampside, plasental endoglin (CD105)'in çokça dolaşıma salındığı bulunmuştur (81)

Serum endoglin (CD105)'in makrofaj olgunlaşması, sitokin üretimi, T hücre aktivasyon ve proliferasyonunun arttırılması gibi immün sistemde de etkili olduğu tespit edilmiştir (80)

Endoglin (CD105) özellikle hızlı bölünen vasküler endotelyal hücrelerinde ve term plasentanın sinsityotrofoblastlarında yüksek oranda eksprese edilir (82-84). Monositlerin aktivasyonuyla salınımı uyarılır (85). Kemik iliği stromal fibroblastları pre-eritroblastlar, lenfoid ve myeloid lösemik hücreler diğer eksprese edildiği yerlerdir (82, 86, 87). Proliferasyonla ilişkili ve hipoksi ile indüklenebilir özelliktedirler (88).

Karaciğer, pankreas, kolorektal, akciğer, meme, böbrek, prostat kanseri, sarkom ve glioblastom gibi pek çok malignitede endoglin (CD105) düzeyindeki artışın olumsuz prognozla bağlantısı tespit edilmiş (78, 89). Ayrıca kronik lenfositik lösemide de kötü prognozla ilişkisi gösterilmiştir (90).

Endoglin (CD105), TGF-B1 ve TGF-B3'ün dönüştürülmesinde rol oynayarak tümör anjiogenez ve vaskülogenezde önemli rol oynamaktadır. Bu sebeple anti-anjiogenez tedavide hedef olarak kabul edilir (81, 91-93).

# 3. GEREÇ VE YÖNTEM

## 3.1. Gereç

Çalışmamıza Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde 2022 yılından itibaren takip edilen yeni tanı veya nüks AML'li 30 kişi ile kontrol grubu olarak sağlıklı 30 kişi dahil edildi. Olguların yaş ve cinsiyetleri, hemogram ve biyokimyasal parametreleri, C-reaktif protein ile sedimentasyon değerleri, EKO bulguları, pulmoner fonksiyon testleri, bilinen ek sistemik hastalıkları, ECOG ve Karnofsky performans skorları, flow sitometri sonuçları, sitogenetik ve moleküler laboratuvar bulguları, takip süreleri, yaşam durumları, kullanılan kemoterapi protokolleri ve kemoterapiye yanıt durumları kaydedildi.

30 AML'li hastanın kliniğimize ilk başvuru anındaki ve verilen ilk kemoterapi tedavisinden sonraki(nötropeniden çıktıktan sonra veya 28. Günde) kanları ile 30 sağlıklı kontrol grubunun kanları alınarak santrifüj edilip serumları -80 derecede saklandı.

Serum soluble CD105 düzeyi enzim bağlı immunosorbent ölçüm (ELISA) kiti temin edildikten sonra tüm kanlarda çalışıldı.

## 3.2. Yöntem

Kan örnekleri, çalışmaya dahil edilen AML tanılı hastalar ve eşlik eden hastalığı olmayan bireylerden jel seperatörlü biyokimya tüpüne alındı. Jelli tüplerdeki numunelerin süpernatant kısmı 3000 rpm devirde 10 dakikalık santrifüj işleminin ardından ayrıldı. Kalan serumlar kapaklı mikrosantrifüj tüplerine alınarak alikotlandı ve çalışana dek -80°C'de muhafaza edildi. Değerlendirme gününde ilk önce örnekler -20°C'ye, ardından +4°C'ye daha sonrada oda sıcaklığına maruz bırakıldı. Bu şekilde kademeli bir şekilde çözdürüldü. Endoglin ölçümleri ELISA metoduyla ve ticari kitlerde yer alan direktiflere göre serum numunesinde gerçekleştirildi.

Serum numunesinde Endoglin tespiti amacıyla ticari ELISA kiti (Human soluble Endoglin ELISA kit, Katalog No: E0316Hu, Bioassay Technology Laboratory, China) kullanıldı. İdrar, hücre kültürü, serum, plazma süpernatantı ve doku homojenatında insan Endoglin düzeyi tespiti amacıyla üretilen kitin ölçüm aralığı 0,5 ng/mL – 200 ng/mL, duyarlılığı 0.25 ng/mL, çalışma içi kesinlik varyasyon katsayısı (CV) değeri <%8, çalışmalar arası kesinlik CV değeri <%10 idi.

Endoglin (CD105) düzeyi Sandviç ELISA prensibi ile belirlendi. Öncelikle insan soluble Endoglin monoklonal antikoruyla kaplanmış kuyucuklara numune eklendi. Sonra biotinlenmiş insan Endoglin antikoru ve ardından streptavidin-HRP eklendi. 37°C'de 60 dk inkübasyondan sonra yıkama işlemi yapıldı. Substrat solüsyonu A ve B eklendi ve 10 dk 37°C'de karanlıkta inkübe edildi. Numunelerdeki Endoglin konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak mavi renk oluştu. Stop solüsyonunun eklenmesi ile mavi rengin sarı renge dönüşmesi sağlandı ve 450 nm'de absorbans ölçümü yapıldı.

### 3.3. İstatiksel Analiz

Çalışmada tanımlayıcı veriler sayı ve yüzde ile, ölçümsel değerler ise ortalama ± standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) değerlerinden uygun olanı ile gösterildi. Kategorik verilerin kıyaslanmasında Ki-kare ile Fisher testlerinden yararlanıldı. Ölçümlerin normal dağılım varsayımının incelenmesinde Kolmogrov Smirnow testi ve histogram grafiklerinden yararlanıldı. Normal dağılım gösteren ölçümlerin gruplar arasında kıyaslanmasında bağımsız gruplarda T testi, normal dağılım göstermeyen ölçümlerin gruplar arasında kıyaslanmasında Mann Whitney U testi ile Kruskal Wallis testleri kullanıldı. Wilcoxon testi ile tekrarlayan ölçümlerin analizi yapıldı. Spearman korelasyon analizi iki ölçüm arasındaki korelasyonun incelenmesinde kullanıldı. Hastalık kestiriminde Alıcı İşletim Karakteristiği (ROC) eğrisi analizi ile eşik değerler belirlendi. İstatistiksel anlamlılık için $p<0.05$ kabul edildi. IBM SPSS 20 istatistik programı ile analizler gerçekleştirildi.

## 4. BULGULAR

Çalışma grubunun tanımlayıcı verileri incelendiğinde hastaların %43,3'ünü (n=26) erkekler ve %56,7'sini (n=34) kadınlar oluşturdu. Hastaların ortalama yaşı 49,3 ± 14,9 yıl olarak görüldü (Tablo 9).

**Tablo 9.** AML hastalarındaki tanımlayıcı demografik özellikler

| | | n (%) |
|---|---|---|
| Cinsiyet | Erkek | 26 (43,3) |
| | Kadın | 34 (56,7) |
| Yaş* | | 49,3 ± 14,9 |

* Ortalama ± Standart.Sapma

Hastaların %53,3'ünde (n=16) ek bir hastalık bulunmamışken, %46,7'sinde (n=14) ek bir hastalık bulunmaktaydı (Tablo 10).

**Tablo 10.** AML olgularındaki ek hastalık durumlarının incelenmesi

| | | N (%) |
|---|---|---|
| Ek hastalık varlığı | Yok | 14 (46,7) |
| | Var | 16 (53,3) |

Hastaların %80'i (n=24) yeni tanı almış, %20'si (n=6) ise nüks vaka idi (Tablo 11).

**Tablo 11.** AML olgularındaki nüks veya yeni tanı olma durumu

| | | N (%) |
|---|---|---|
| Nüks/Yeni Tanı | Yeni tanı | 24 (80) |
| | Nüks | 6 (20) |

Hastaların performans durumu incelendiğinde; hastaların %36,7'si (n=11) ECOG 1, %36,7'si (n=11) ECOG 2, %23,3'ü (n=7) ECOG 3 ve %3,3'ü (n=1) ECOG 4 idi. Hastaların ortanca Karnofsky skoru 80 (20-90) olarak bulundu (Tablo 12).

**Tablo 12.** Çalışma grubunun performans durumu verilerinin incelenmesi

| | | n (%) |
|---|---|---|
| ECOG | 1 | 11 (36,7) |
| | 2 | 11 (36,7) |
| | 3 | 7 (23,3) |
| | 4 | 1 (3,3) |
| Karnofsky* | | 80 (20-90) |

* Ortanca (minimum-maksimum) değerler

Hastaların hemogram parametreleri incelendiğinde, hastaların %30'unun (n=9) lökosit seviyeleri düşük, %26,7'sinin (n=8) lökosit seviyeleri normal ve %43,3'ünün (n=13) lökosit seviyeleri yüksek bulundu. Diğer verilerin ortalama ve ortanca düzeyleri Tablo 13'te sunuldu.

**Tablo 13.** AML hastalarının hemogram verilerinin incelenmesi

| | Ortalama ± Standart Sapma |
|---|---|
| Lökosit (µL)* | 8210 (390-268950) |
| Hemoglobin (g/dl) | 8,9 ± 1,8 |
| Hematokrit (%) | 25,9 ± 5 |
| Ortalama eritrosit hacmi (fl) | 88,5 ± 8,4 |
| Nötrofil (µL)* | 1240 (10-30830) |
| Lenfosit (µL)* | 3190 (50-145530) |
| Monosit (µL)* | 2745 (40-111890) |
| Eozinofil (µL)* | 15 (0-920) |
| Bazofil (µL)* | 10 (0-800) |
| Platelet (µL)* | 33500 (58-174000) |

* Normal dağılım göstermeyen verilerdeki ortanca (minimum-maksimum) değerler

Çalışma grubunun biokimya ve hemostaz parametrelerinin ortanca ve ortalama değerleri aşağıdaki tabloda sunuldu (Tablo 14).

**Tablo 14.** AML hastalarının biokimya ve hemostaz parametrelerinin incelenmesi

| | Ortanca (Min-Max) |
|---|---|
| Sedimentasyon (mm/h) | 41 (8-140) |
| C-reaktif protein (mg/L) | 26 (1-294) |
| Kan üre azotu (mg/dl) | 15 (3-42) |
| Kreatin (mg/dl) | 0,6 (0,3-1,9) |
| Kalsiyum (mg/dl) | 8,4 (7,3-10,4) |
| Fosfor (mg/dl)* | 3,3 ± 1 |
| Aspartat aminotranferaz (U/L) | 21,5 (3-86) |
| Alanin aminotranferaz (U/L) | 20,5 (5-149) |
| Laktat dehidrogenaz (U/L) | 478 (152-2135) |
| Ürik asit (mg/dl) | 3,5 (1-12,4) |
| Protrombin zamanı (sn) | 16 (14-23) |
| Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (sec) | 27 (21-40) |
| Uluslararası normalizasyon oranı (INR) | 1,3 (1,1-1,8) |
| D-Dimer (ng/ml) | 2610,5 (643-35200) |
| Fibrinojen (mg/dl)* | 345,9 ± 150,3 |

* ortalama ± standart sapma

EKO sonuçları incelendiğinde, hastaların %96,7'sinin (n=29) EKO'su normal olup %3,3'ünde (n=1) kalp kapak yetmezliği vardı. SFT sonuçları incelendiğinde, hastaların %70'i (n=21) normal ve %30'unda (n=9) solunum yetmezliği olduğu görüldü (Tablo 15).

**Tablo 15.** AML hastalarının EKO ve SFT sonuçlarının incelenmesi

| | | N (%) |
|---|---|---|
| EKO | Normal | 29 (96,7) |
| | Kalp kapak yetmezliği | 1 (3,3) |
| SFT | Normal | 21 (70) |
| | Solunum yetmezliği | 9 (30) |

Hastaların flow sitometri sonuçları pozitiflik oranlarına göre incelendiğinde sırasıyla %83,3'ünde (n=25) CD33, %73,3'ünde (n=22) CD117, %76,7'sinde (n=23) CD38, %56,7'sinde (n=17) CD34, %40'ında (n=12) CD13, %36,7'sinde (n=11) CD64, %33,3'ünde (n=10) CD11B, %30'unda (n=9) CD7, %30'unda (n=9) CD15, %6,7'sinde (n=2) CD10, %6,7'sinde (n=2) CD11C ve %6,7'sinde (n=2) CD14 pozitif bulundu. Flow sitometri sonuçlarının pozitiflik oranlarına göre incelemesi Tablo 16'da gösterildi.

**Tablo 16.** AML hastalarının flow sitometri sonuçlarının pozitiflik oranlarının incelenmesi

| | Pozitif olgu sayısı | |
|---|---|---|
| | N | (%) |
| CD33 | 25 | (83,3) |
| CD38 | 23 | (76,7) |
| CD117 | 22 | (73,3) |
| CD34 | 17 | (56,7) |
| CD13 | 12 | (40) |
| CD64 | 11 | (36,7) |
| CD11B | 10 | (33,3) |
| CD7 | 9 | (30) |
| CD15 | 9 | (30) |
| CD11C | 2 | (6,7) |
| CD10 | 2 | (6,7) |
| CD14 | 2 | (6,7) |

Flow sitometri sonuçlarının median değerleri ile blast sayısının ortalama değerleri Tablo 17'de sunuldu.

**Tablo 17.** AML hastalarının flow sitometri sonuçlarının ölçümsel olarak incelenmesi

| | Ölçümsel değeri |
|---|---|
| | Median (Min-Max) |
| CD33 | 97 (1-99) |
| CD38 | 56,5 (1-98) |
| CD117 | 70,5 (1-99) |
| CD34 | 52,5 (1-99) |
| CD13 | 1,5 (1-99) |
| CD64 | 11 (1-99) |
| CD11B | 7,5 (1-96) |
| CD7 | 1 (1-91) |
| CD15 | 7 (1-94) |
| CD11C | 1 (1-64) |
| CD10 | 1 (1-88) |
| CD14 | 1 (1-99) |
| HLADR | 58 (1-99) |
| ANTİ-MPO | 79,5 (1-99) |
| CD64 | 11 (1-99) |
| Blast sayısı* | 56,8 ± 26,7 |

* ortalama ± standart sapma

Hastaların genetik mutasyonları ve risk durumları incelendiğinde hastaların %20'sinde (n=6) t(15:17) pozitif, %10'unda (n=3) inv(16) pozitif, %6,7'sinde (n=2) trizomi 5 pozitif, %6,7'sinde (n=2) t(8:21) pozitif, %6,7'sinde (n=2) 5q delesyonu pozitif bulundu. t(9:22) ve del(7q) pozitifliği olan hasta yoktu. PCR yöntemi ile FLT3 mutasyonu olan hastaların oranı %26,7 (n=8), NPM1A mutasyonu olanların oranı ise %16,7 (n=5) olarak bulundu (Tablo 18). Yeni Nesil Dizileme (NGS) yöntemi ile incelendiğinde hastaların %63,3'ünde (n=19) herhangi bir mutasyon bulunmazken %13,3'ünde (n=4) FLT3 mutasyonu, %13,3'ünde (n=4) FLT3+NPM1A mutasyonu, %3,3'ünde (n=1) NPM1A mutasyonu, %3,3'ünde (n=1) KRAS/NRAS mutasyonu ve %3,3'ünde (n=1) CEBPA mutasyonu tespit edildi (Tablo 19). ELN risk durumu analizinde, olguların %26,7'si (n=8) düşük, %46,7'si (n=14) orta ve %26,7'si yüksek risktedir (n=8) (Tablo 20).

**Tablo 18.** AML hastalarının genetik anomalilerinin incelenmesi

| | | N (%) |
|---|---|---|
| t(9:22) | Negatif | 30 (100) |
| | Pozitif | 0 (0) |
| t(15:17) | Negatif | 24 (80) |
| | Pozitif | 6 (20) |
| Tirzomi 5 | Negatif | 28 (93,3) |
| | Pozitif | 2 (6,7) |
| t(8:21) | Negatif | 28 (93,3) |
| | Pozitif | 2 (6,7) |
| ınv(16) | Negatif | 27 (90) |
| | Pozitif | 3 (10) |
| 5q del | Negatif | 28 (93,3) |
| | Pozitif | 2 (6,7) |
| 7q del | Negatif | 30 (100) |
| | Pozitif | 0 (0) |
| FLT3 | Negatif | 22 (73,3) |
| | Pozitif | 8 (26,7) |
| NPM1A | Negatif | 25 (83,3) |
| | Pozitif | 5 (16,7) |

**Tablo 19.** Hastaların yeni nesil dizileme yöntemi ile mutasyonlarının incelenmesi

| | | N (%) |
|---|---|---|
| Myeloid lösemi paneli | Negatif | 19 (63,3) |
| | FLT3 | 4 (13,3) |
| | FLT3+NPM1A | 4 (13,3) |
| | NPM1A | 1 (3,3) |
| | KRAS/NRAS | 1 (3,3) |
| | CEBPA | 1 (3,3) |

**Tablo 20.** Hastaların ELN risk durumunun incelenmesi

| | | N (%) |
|---|---|---|
| ELN Risk Durumu | Düşük | 8 (26,7) |
| | Orta | 14 (46,7) |
| | Yüksek | 8 (26,7) |

Hastaların aldığı kemoterapi türü ve kemoterapiye verdikleri yanıtlar incelendiğinde %70'i (n=21) yoğun remisyon indüksiyon (R-İ), %30'u (n=9) ise 5-Azasitidin tedavisi aldı. Hastaların %56,7'sinde (n=17) remisyon, %43,3'ünde (n=13) ise tedaviye direnç görüldü (Tablo 21).

**Tablo 21.** AML hastalarının aldığı kemoterapi türü ve kemoterapiye yanıtının incelenmesi

| | | N (%) |
|---|---|---|
| Kemoterapi türü | R-İ | 21 (70) |
| | 5-azasitidin | 9 (30) |
| Kemoterapiye yanıt | Remisyon | 17 (56,7) |
| | Dirençli | 13 (43,3) |

Hastaların ortalama takip süresi 30,3 ± 11,5 gündü. Çalışma grubunun yaşam durumu incelendiğinde, hastaların %73,3'ü (n=22) sağ olup, %26,7'si (n=8) exitus olduğu görüldü. (Tablo 22).

**Tablo 22.** AML hastalarının yaşam durumu

| | | N (%) |
|---|---|---|
| Yaşam Durumu | Sağ | 22 (73,3) |
| | Exitus | 8 (26,7) |

Çalışma ve kontrol gruplarının demografik özellikleri karşılaştırıldığında cinsiyet ve yaş dağılımları gruplar arasında benzer bulundu (Tablo 23).

**Tablo 23.**Çalışma gruplarının yaş ve cinsiyet özelliklerinin karşılaştırılması

| | | Hasta | Kontrol | p |
|---|---|---|---|---|
| | | n (%) | n (%) | |
| Cinsiyet | Erkek | 13 (43,3) | 13 (43,3) | >0,999[a] |
| | Kadın | 17 (56,7) | 17 (56,7) | |
| Yaş | | 49,3 ± 14,9 | 50,8 ± 16,6 | 0,720[b] |

[a] Ki-kare testi, [b] Bağımsız Gruplarda T testi, ortalama ± standart sapma değerleri

AML ve kontrol grubunun endoglin (CD105) düzeyleri benzer idi. AML'li hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası endoglin (CD105) düzeyleri benzer olarak bulundu (Tablo 24).

**Tablo 24.** Çalışma gruplarının tedavi öncesi ve sonrası endoglin (CD105) düzeylerinin karşılaştırılması

| | Hasta | Kontrol | p[a] |
|---|---|---|---|
| | Median (Min-Max) | Median (Min-Max) | |
| Tedavi öncesi endoglin (CD105) | 42,5 (23-1191) | 39,5 (17-424) | 0,264 |
| Tedavi sonrası endoglin (CD105) | 53,5 (26-878) | | |
| P[b] | 0,494 | | |

[a] Mann Whitney U testi, [b] Wilcoxon testi

Tedavi öncesi endoglin (CD105) düzeyleri ile demografik veriler arasındaki ilişki incelendiğinde tedavi öncesi endoglin (CD105) düzeyi ile cinsiyet ve yaş arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 25).

**Tablo 25.** Demografik özellikler ile tedavi öncesi endoglin (CD105) düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

| | | Endoglin (CD105) Tedavi Öncesi | p |
|---|---|---|---|
| | | Median (Min-Max) | |
| Cinsiyet | Erkek | 44 (33-1191) | 0,079[a] |
| | Kadın | 40 (23-249) | |
| Yaş | | Rho: -0,203 | 0,283 [b] |

[a] Mann Whitney U testi, [b] Spearman korelasyon analizi katsayısı ve p değeri

AML grubunun performans durumu verileri ile tedavi öncesi endoglin (CD105) düzeyleri arasında anlamlı ilişki tespit edilemedi (Tablo 26).

**Tablo 26.** Çalışma grubunun performans durumu verileri ile tedavi öncesi endoglin (CD105) arasındaki ilişkinin incelenmesi

| | | Tedavi Öncesi endoglin (CD105) | p |
|---|---|---|---|
| | | Median (Min-Max) | |
| ECOG | 1 | 48 (34-1191) | 0,252[a] |
| | 2 | 42 (33-439) | |
| | 3 | 41 (23-57) | |
| | 4 | 33 (33-33) | |
| Karnofsky | | Rho:0,272 | 0,146 [b] |

[a] Kruskal Wallis testi, [b] Spearman korelasyon analizi katsayısı ve p değeri

AML grubunun hemogram verileri ile tedavi öncesi endoglin (CD105) düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde tedavi öncesi endoglin (CD105) düzeyi ile eozinofil arasında orta düzeyde ve negatif yönlü (Rho:-0,568, p:0,001) bir korelasyon bulundu. Lökosit değeri, düşük (<4000 µL), normal (4000-11000) ve yüksek (>11000) olarak sınıflandırılıp endoglin (CD105) ile kıyaslandığında aralarında anlamlı bir ilişki bulunmadı. İncelenen diğer hemogram verileri ile endoglin (CD105) arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 27).

**Tablo 27.** AML grubunun hemogram verileri ile tedavi öncesi endoglin (CD105) düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

| | Tedavi Öncesi endoglin (CD105) | p |
|---|---|---|
| | Median (Min-Max) | |
| Lökosit (µL) | Rho: -0,260 | 0,166 [a] |
| Hemoglobin (g/dl) | Rho: 0,057 | 0,765 [a] |
| Hematokrit (%) | Rho: 0,027 | 0,887 [a] |
| Ortalama eritrosit hacmi (fl) | Rho: -0,243 | 0,196 [a] |
| Nötrofil (µL) | Rho: -0,345 | 0,062 [a] |
| Lenfosit (µL) | Rho: -0,018 | 0,925 [a] |
| Monosit (µL) | Rho: -0,260 | 0,166 [a] |
| Eozinofil (µL) | Rho: **-0,568** | **0,001** [a] |
| Bazofil (µL) | Rho: -0,175 | 0,355 [a] |
| Platelet (µL) | Rho: -0,237 | 0,207 [a] |

[a] Spearman korelasyon analizi katsayısı ve p değeri

AML grubunun biokimya ve hemostaz parametrelerinin tedavi öncesi endoglin (CD105) ölçümleri ile korelasyonu incelendiğinde tedavi öncesi endoglin (CD105) düzeyleri ile LDH (Rho:-0,421, p:0,021) arasında orta düzeyde ve negatif yönlü, aPTT (Rho:0,472, p:0,009) arasında orta düzeyde ve pozitif yönlü korelasyonlar saptandı. İncelenen diğer biyokimya ve hemostaz parametreleri ile endoglin (CD105) düzeyi arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 28).

**Tablo 28.** AML grubunun biokimya ve hemostaz parametrelerinin tedavi öncesi endoglin (CD105) ölçümleri ile korelasyonu

| | Tedavi Öncesi endoglin (CD105) | |
|---|---|---|
| | Rho | p[a] |
| Sedimentasyon (mm/h) | -0,094 | 0,619 |
| C-reaktif protein (mg/L) | 0,224 | 0,233 |
| Kan üre azotu (mg/dl) | -0,017 | 0,930 |
| Kreatin (mg/dl) | 0,276 | 0,140 |
| Kalsiyum (mg/dl) | 0,037 | 0,845 |
| Fosfor (mg/dl) | 0,155 | 0,412 |
| Aspartat aminotranferaz (U/L) | -0,265 | 0,158 |

**Tablo 28.** (Devamı)

| | | |
|---|---|---|
| Alanin aminotranferaz (U/L) | -0,196 | 0,299 |
| Laktat dehidrogenaz (U/L) | **-0,421** | **0,021** |
| Ürik asit (mg/dl) | -0,104 | 0,584 |
| Protrombin zamanı (sn) | -0,005 | 0,979 |
| Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (sec) | **0,472** | **0,009** |
| Uluslararası normalizasyon oranı (INR) | 0,060 | 0,754 |
| D-Dimer (ng/ml) | -0,221 | 0,240 |
| Fibrinojen (mg/dl) | -0,013 | 0,946 |

[a] Spearman korelasyon analizi

Hastaların EKO ve SFT sonuçları ile tedavi öncesi endoglin (CD105) düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldı. Yapılan değerlendirmede anlamlı bir bağlantı bulunmadı (Tablo 29).

**Tablo 29.** Hastaların EKO ve SFT sonuçları ile tedavi öncesi endoglin (CD105) düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

| | | Tedavi Öncesi endoglin (CD105) | p[a] |
|---|---|---|---|
| | | Median (Min-Max) | |
| EKO | Normal | 43 (23-1191) | 0,267 |
| | Kalp kapak yetmezliği | 33 (33-33) | |
| SFT | Normal | 42 (27-1191) | 0,689 |
| | Solunum yetmezliği | 44 (23-65) | |

[a] Mann Whitney U testi

Hastaların flow sitometri sonuçları (eşik değerlere göre gruplanmış CD parametreleri) ile tedavi öncesi endoglin (CD105) düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde CD 7 sonucu pozitif hastalarda tedavi öncesi endoglin (CD105) düzeyleri, CD 7 sonucu negatif bulunanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edildi (p:0,028). İncelenen diğer parametreler ile tedavi öncesi endoglin (CD105) düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 30).

**Tablo 30.** Hastaların flow sitometri sonuçları (eşik değerlere göre gruplanmış) ile tedavi öncesi endoglin (CD105) düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

| | | Tedavi Öncesi endoglin (CD105) Median (Min-Max) | p[a] |
|---|---|---|---|
| CD11B | Negatif | 45 (27-1191) | 0,082 |
| | Pozitif | 41 (23-57) | |
| CD11C | Negatif | 42,5 (23-1191) | 0,777 |
| | Pozitif | 42 (40-44) | |
| CD34 | Negatif | 42 (23-1191) | 0,805 |
| | Pozitif | 44 (27-439) | |
| CD38 | Negatif | 55 (27-1191) | 0,288 |
| | Pozitif | 42 (23-249) | |
| CD7 | Negatif | 44 (27-1191) | **0,028** |
| | Pozitif | 40 (23-57) | |
| CD10 | Negatif | 43,5 (23-1191) | 0,225 |
| | Pozitif | 37 (34-40) | |
| CD13 | Negatif | 42 (23-249) | 0,415 |
| | Pozitif | 46 (27-1191) | |
| CD14 | Negatif | 42 (23-1191) | 0,225 |
| | Pozitif | 241,5 (44-439) | |
| CD15 | Negatif | 44 (27-439) | 0,372 |
| | Pozitif | 41 (23-1191) | |
| CD33 | Negatif | 57 (33-1191) | 0,481 |
| | Pozitif | 42 (23-439) | |
| CD117 | Negatif | 43 (34-57) | 0,801 |
| | Pozitif | 42,5 (23-1191) | |
| CD64 | Negatif | 42 (23-1191) | 0,582 |
| | Pozitif | 44 (27-439) | |

[a] Mann Whitney U testi,

Hastaların flow sitometri sonuçları (ölçümsel olarak) ile tedavi öncesi endoglin (CD105) düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde; endoglin (CD105) düzeyi ile CD11B (Rho:-0,369, p:0,045) ve CD7 (Rho:-0,383, p:0,037) düzeyleri arasında orta düzeyde ve negatif yönlü korelasyonlar saptanmıştır. İncelenen diğer flow sitometri sonuçları ile tedavi öncesi endoglin (CD105) değerleri arasında bir korelasyon saptanmadı (Tablo 31).

**Tablo 31.** Hastaların flow sitometri sonuçları (ölçümsel olarak) ile tedavi öncesi endoglin (CD105) düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

| | Tedavi Öncesi endoglin (CD105) | |
|---|---|---|
| | Rho | p[a] |
| Blast sayısı | 0,099 | 0,603 |
| CD11B | **-0,369** | **0,045** |
| CD11C | 0,088 | 0,645 |
| CD34 | 0,126 | 0,508 |
| CD38 | -0,266 | 0,155 |
| HLADR | -0,322 | 0,083 |
| CD7 | **-0,383** | **0,037** |
| CD10 | 0,036 | 0,852 |
| CD13 | 0,109 | 0,566 |
| CD14 | 0,028 | 0,882 |
| CD15 | -0,280 | 0,134 |
| CD33 | -0,027 | 0,888 |
| CD117 | -0,137 | 0,469 |
| ANTİ-MPO | 0,038 | 0,844 |
| CD64 | -0,090 | 0,637 |

[a] Spearman korelasyon analizi

Hastaların genetik anomalileri, mutasyon durumları ve ELN risk durumu ile tedavi öncesi endoglin (CD105) düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde, incelenen verilere göre tedavi öncesi endoglin (CD105) düzeyleri benzer bulunmuştur. Sonuçlar tablo 32, tablo 33 ve Tablo 34'te sunuldu.

**Tablo 32.** Hastaların genetik anomalileri ile tedavi öncesi endoglin (CD105) düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

| | | Tedavi Öncesi endoglin (CD105) | p |
|---|---|---|---|
| | | Median (Min-Max) | |
| t(15:17) | Negatif | 42,5 (23-1191) | 0,595[a] |
| | Pozitif | 49,5 (27-439) | |
| Trizomi 5 | Negatif | 43,5 (27-1191) | 0,225 [a] |
| | Pozitif | 32,5 (23-42) | |
| t(8:21) | Negatif | 43,5 (23-1191) | 0,331 [a] |
| | Pozitif | 38 (35-41) | |
| ınv(16) | Negatif | 42 (23-1191) | 0,426 [a] |
| | Pozitif | 48 (41-98) | |
| 5q del | Negatif | 42,5 (23-1191) | 0,607 [a] |
| | Pozitif | 39 (34-44) | |
| FLT3 | Negatif | 43,5 (27-439) | 0,909 [a] |
| | Pozitif | 42 (23-1191) | |
| NPM1A | Negatif | 44 (27-439) | 0,914 [a] |
| | Pozitif | 42 (23-1191) | |

[a] Mann Whitney U testi

**Tablo 33.** Hastaların yeni nesil dizileme metodu ile tedavi öncesi endoglin (CD105) düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

| | | Tedavi Öncesi endoglin (CD105) | p |
|---|---|---|---|
| | | Median (Min-Max) | |
| Myeloid lösemi paneli | Negatif | 44 (27-439) | 0,808 [a] |
| | FLT3 | 43 (33-98) | |
| | FLT3+NPM1A | 42 (23-1191) | |
| | NPM1A | 43 (43-43) | |
| | KRAS/NRAS | 41 (41-41) | |
| | CEBPA | 249 (249-249) | |

[a] Kruskal Wallis testi

**Tablo 34.** Hastaların ELN risk skoru ile tedavi öncesi endoglin (CD105) düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

| | | Tedavi Öncesi endoglin (CD105) | p |
|---|---|---|---|
| | | Median (Min-Max) | |
| ELN risk durumu | Düşük | 41,5 (23-249) | 0,806 [a] |
| | Orta | 44 (27-1191) | |
| | Yüksek | 43 (33-98) | |

[a]Kruskal Wallis testi

Hastaların aldığı kemoterapi türü ve kemoterapiye yanıtı ile tedavi öncesi endoglin (CD105) düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde incelenen verilere göre tedavi öncesi endoglin (CD105) düzeyleri benzer bulunmuştur (Tablo 35).

**Tablo 35**. Hastaların aldığı kemoterapi türü ve kemoterapiye yanıtı ile tedavi öncesi endoglin (CD105) düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

| | | Tedavi Öncesi endoglin (CD105) Median (Min-Max) | p[a] |
|---|---|---|---|
| Kemoterapi türü | R-İ | 42 (23-1191) | 0,965 |
| | 5-azasitidin | 44 (33-65) | |
| Kemoterapiye yanıt | Remisyon | 42 (33-1191) | 0,245 |
| | Dirençli | 43 (23-98) | |

[a] Mann Whitney U testi

Çalışma grubunun yaşam durumu, ek hastalık, nüks veya yeni tanı olma durumu ve takip süresi ile tedavi öncesi endoglin (CD105) düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde incelenen veriler ile tedavi öncesi endoglin (CD105) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki belirlenmedi (Tablo 36).

**Tablo 36.** Çalışma grubunun yaşam durumu, ek hastalık, nüks veya yeni tanı olma durumu ve takip süresi ile tedavi öncesi endoglin (CD105) düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

| | | Tedavi Öncesi endoglin (CD105) Median (Min-Max) | p |
|---|---|---|---|
| Yaşam Durumu | Sağ | 43,5 (33-1191) | 0,070[a] |
| | Exitus | 37 (23-57) | |
| Ek hastalık varlığı | Yok | 42,5 (27-1191) | 0,697 [a] |
| | Var | 43 (23-439) | |
| Nüks/Yeni Tanı | Yeni tanı | 42 (27-1191) | 0,860 [a] |
| | Nüks | 44,5 (23-439) | |
| Takip Süresi (Gün) | | Rho: 0,214 | 0,256 [b] |

[a] Mann Whitney U testi, [b] Spearman korelasyon analizi

Endoglin (CD105) düzeyleri için sağkalım durumu, tedavi yanıt ve ELN risk durumunu öngörmede bir eşik değer belirlenebilip belirlenemeyeceğinin hesaplanması

için ROC eğrisi analizi gerçekleştirilmiştir. Analiz sonucunda tedavi öncesi endoglin (CD105) değerleri için istatistiksel olarak anlamlı bir eşik değer bulunmadı (Tablo 37).

**Tablo 37.** Endoglin (CD105) düzeylerine göre sağkalım durumu, tedavi yanıt ve risk durumunun öngörülebilmesi için ROC eğrisi analizi

| | EAA | %95 GA sınırları | | p[a] |
|---|---|---|---|---|
| | | Alt | Üst | |
| Sağkalım durumu | 0,258 | 0,017 | 0,498 | 0,073 |
| Tedavi yanıt | 0,620 | 0,405 | 0,836 | 0,290 |
| ELN Risk durumu | 0,480 | 0,238 | 0,721 | 0,874 |

[a] ROC Eğrisi Analizi

# 5. TARTIŞMA

Yapmış olduğumuz çalışmamızda Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde 2022 yılından itibaren takip edilen yeni tanı veya nüks AML'li 30 hasta ile kontrol grubu olarak sağlıklı 30 birey incelendi. Hastaların demografik özellikleri, hemogram ve biyokimyasal parametreleri, C-reaktif protein ile sedimentasyon değerleri, ekokardiyografi bulguları, pulmoner fonksiyon testleri, bilinen ek sistemik hastalıkları, ECOG ve Karnofsky performans skorları, flow sitometri sonuçları, sitogenetik ve moleküler laboratuvar bulguları, takip süreleri, yaşam durumları, kullanılan kemoterapi protokolleri ve kemoterapiye yanıt durumları kaydedildi. AML'li olguların kemoterapi tedavisi öncesi ve sonrası alınan serumlardan serum endoglin (CD105) düzeyi çalışıldı. AML'li olgularda remisyon indüksiyon kemoterapisi öncesi serum endoglin (CD105) düzeyi ile tedavi sonrası serum endoglin (CD105) düzeyleri benzer bulundu. Buna karşın tedavi öncesi endoglin (CD105) düzeyi ile Laktat dehidrogenaz, CD11B ve CD7 arasında orta düzeyde ve negatif yönlü, aPTT ve HLADR düzeyleri ile ise orta düzeyde ve pozitif yönlü korelasyonlar saptandı. İncelenen diğer parametreler ile endoglin (CD105) düzeyi arasında yapılan tüm kıyaslamalarda istatiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Kauer ve arkadaşları tarafından yapılan, endoglin (CD105)'in AML'de negatif prognostik bir gösterge olup olmadığının araştırıldığı bir makalede, 30 erkek ve 32 kadın olmak üzere 62 AML olgusu incelendi. Hastaların periferik kan mononükleer hücreleri (PBMC) ile bazı lösemik hücreler yoğunluk gradyanlı santrifüjleme yoluyla izole edildi ve akış sitometri analizi için kullanıldı. Tüm hastalar için medyan gözlem süresi 360 gündü. AML tanısı ve sınıflaması Fransız-Amerikan-İngiliz (FAB) sınıflandırmasına göre yapıldı. Endoglin (CD105) ekspresyonu B hücreleri, T hücreleri ve doğal öldürücü hücrelerde saptanmazken, monositlerde önemli ölçüde endoglin (CD105) saptandı. Olumlu (M1, M2, M3, M4, M5) ve olumsuz (M0, M6) prognoza sahip FAB sınıflaması gruplarının karşılaştırılmasında endoglin (CD105) düzeyleri farklı bulunmadı. Bunun yanı sıra Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) risk değerlendirmesine göre, endoglin (CD105) düzeyleri, olumsuz riske sahip grupta, anlamlı ölçüde yüksek bulundu. Yaş ve cinsiyet dağılımı açısından endoglin (CD105) değerlerinde anlamlı bir farklılık bulunmadı (11). Bizim çalışmamızla

kıyasladığımızda yaş ve cinsiyet açısından, endoglin (CD105) düzeyinde anlamlı farklılık olmaması ortak bir sonuç olarak görülmektedir. Bunun yanısıra bizim çalışmamızda endoglin (CD105) düzeyi ile genetik özelliklere göre sınıflandırılmış risk grupları arasında bir ilişki görülmezken, bu çalışmada NCCN risk puanına göre yapılan gruplamada, endoglin (CD105) düzeyleri ile risk grupları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu durum, çalışmamızın daha az vaka ile yapılmasından ve endoglin (CD105) düzeylerinin tespit edilmesinde ELİSA yönteminin kullanılmasından kaynaklanabilir. Ayrıca çalışmalarda arasında farklı risk sınıflamaları kullanılması da bu sonuca katkı sağlamış olabilir.

Placencio-Hickok ve arkadaşları prostat karsinomunun nüks etme riskini göstermede hem plazma endoglin (CD105) düzeyini hem de endoglin (CD105)'in hücresel ekspresyonunu değerlendirdi. PSA<10, en az 5 yıllık takip süresi olup tümü prostatektomili risk kategorisi NCCN'e göre yapılan 181 vaka incelendi. Alınan numuneler hem ELISA hem de immünhistokimyasal boyama ile çalışıldı. Bu çalışmada yüksek plazma endoglin (CD105) seviyeleri nüksüz biyokimyasal sağkalımın öngörülmesinde önemli prognostik belirteç olarak tespit edildi. Ayrıca endoglin (CD105)'in plazma seviyeleri ile hücresel ekspresyonları arasındaki ilişki araştırıldı. Plazma endoglin (CD105) seviyelerindeki azalmanın, hücresel ekspresyondaki artma ve nüksüz sağkalımda azalma ile ilişkili olduğu görüldü. Ek olarakta risk gruplarının tamamında nükseden hastalar bulunduğundan NCCN'nin risk sınıflandırmasının iyileştirilmesi gerektiği sonucuna ulaşıldı (94). Bizim çalışmamızın AML'li hastalarda yapılmış olması bu çalışmayla kıyaslamayı sınırlandırmaktadır. Bununla birlikte özellikle plazma endoglin (CD105) düzeyi ile hücresel endoglin (CD105) ekspresyonunun ilginç bir şekilde negatif korelasyonu, yaptığımız çalışmada endoglin (CD105)'in anlamlı olarak bulunamamasını açıklayabilir.

Marklin ve arkadaşları kök hücre nakli yapılan AML hastalarında risk belirteci olarak endoglin (CD105) düzeyini araştırdı. AML'li 41 hasta çalışmaya alınarak periferik kan mononükleer hücreleri izole edildi. Bunlar akış sitometri ile analiz edildi. Tanı ve sınıflamada FAB sınflaması, risk skorlamasında NCCN kullanıldı. FAB sınıflaması ile yapılan prognostik sınıflamada anlamlı bir fark ortaya konulamadı. Ancak NCCN'e göre yapılan sınflamada endoglin (CD105)'in düşük ekspresyonu iyi

riskli grupla, yüksek ekspresyonu ise kötü riskli grupla ilişkilendirildi. Nükseden veya dirençli hastalığı olanlarda endoglin (CD105) ekspresyonu daha düşük bulundu. Endoglin (CD105) düzeyi ile yaş ve cinsiyet arasında istatiksel açısından anlamlı bir fark yoktu. Özet olarak akış sitometri ile yapılan bu çalışmada yüksek endoglin (CD105) ekspresyonunun kötü risk skoru ve kök hücre nakli sonrası genel sağ kalımda azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Çalışmamızla benzer olarak yaş ve cinsiyetin endoglin (CD105) düzeyi ile ilişkisiz olduğu görülmektedir (95). Bizim çalışmamıza kıyasla kötü riskli grupta endoglin (CD105)'in yüksek bulunması, risk sınıflaması için NCCN kullanılmasına veya endoglin (CD105)'in ölçülmesinde akış sitometri kullanılmasına bağlı olabilmektedir.

Greiner ve arkadaşları , kronik lenfositik lösemi (KLL)'de risk belirteci olarak endoglin (CD105) düzeyini araştırdı. 71 KLL hastasının periferik kanları akış sitometri ile incelendi. Vakaların %70'inde endoglin (CD105) pozitifliği tespit edildi. Lenfosit değeri ile yapılan kıyaslamada endoglin (CD105) düzeyi ile lenfosit değerleri korele bulunmadı. Kötü sitogenetik özellik taşıyan hastalarda endoglin (CD105) yüksekliğine eğilim gözlensede istatiksel olarak anlamlı değildi. Bununla birlikte endoglin (CD105) yüksekliğinin genel sağkalımda azalma ile ilişki olduğu gösterildi. Bu çalışma literatür tarandığında diğer çalışmalarla ortalama sağkalım açısından farklı değildi. Çalışmamızda benzer olarak endoglin (CD105) ile lenfosit arasında bir korelasyon yoktu. Ek olarak risk gruplarında da anlamlı bir farklılık bulunamadı (90). Muhtemelen ELISA testiyle yapılması nedeniyle de çalışmamızda endoglin (CD105) düzeyinin genel sağ kalıma etkisi gösterilemedi.

Ebian ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CD318 ve endoglin (CD105) ekspresyonunun AML'li hastalarda prognostik rolü araştırıldı. 65 yeni tanı almış AML hastası 2 yıl boyunca takip edildi. Hastalardan alınan numuneler polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile incelendi. CD318 ve endoglin (CD105) seviyeleri yüksek olan hastalar düşük olanlara kıyasla daha yüksek beyaz kan hücresi, M2 alt tipi, yüksek riskli sitogenetik özellik, azalmış tam remisyon ve daha fazla sayıda ölüm ile ilişkiliydi (96). Bu durum faydalı bir prognostik belirteç olabileceklerini gösterdi. Bu çalışma literatürde de nadir olan PCR ile yapılmış olup özellikle immünfiksasyon ile yapılanlarla benzer sonuçları vermesine rağmen hem bizim çalışmamızda hemde diğer

çalışmalardakinin aksine endoglin (CD105) düzeyi ile lökosit arasında pozitif korelasyon bulmuştur. Bu PCR yönteminin kullanılması ile alakalı olabilir.

Chakhachiro ve arkadaşları AML'nin alt gruplarındaki endoglin (CD105) düzeylerini değerlendirdi. Ardışık olarak seçilen 119 AML'li hastanın kemik iliği biyopsi örnekleri ile klinik veya patolojik olarak myeloid neoplazm düşünülmeyen ve takiplerinde de gelişmemiş olan 13 kontrol vakası retrospektif olarak incelendi. Biyopsiler immünohistokimyasal olarak çalışıldı. Endoglin (CD105) pozitif hücrelerin yüzdesine göre sınıflama yapıldı. %80 ve üstü pozitif olan vakalar güçlü pozitif, %80-20 olanlar kısmi pozitif, %20'nin altı negatif olarak değerlendirildi. Sonucunda t(15;17), t(8;21) ve t(6;9) pozitif genetiğe sahip olguların diğerlerine oranla güçlü ve yaygın olarak endoglin (CD105)'i eksprese ettiği bulundu. Bu çalışma ile endoglin (CD105) düzeyine etkileyen faktörler arasında AML'nin alt tiplerininde olabileceği gösterildi (97). Bizim çalışmamızda sitogenetik özellikler ile endoglin (CD105) düzeyi arasında bir korelasyon bulunamamıştı. Bu durum kısıtlı hasta ile yapılması nedeniyle oluşabilir.

Bastos ve arkadaşları, anti-anjiogenik tedavi sonrası nükseden glioblastoma multiforme vakalarında endoglin (CD105) düzeyini akış sitometri ile inceledi. 102 glioblastom vakasının ilk tanı ve nüks sonrası yapılan ameliyat materyallerinden elde edilen dokularda endoglin (CD105) düzeyi tespit edildi. Çalışma sonucunda primer tümörlerin nükseden tümörlerdeki gibi %94 oranında endoglin (CD105) pozitifliği görüldü. Primer tümörlerde endoglin (CD105) ekspresyonundaki artış ile genel sağkalım veya progresyonsuz sağkalım arasında bir ilişki yoktu. Bununla birlikte nükseden tümördeki endoglin (CD105) ekspresyonunda artış daha kısa sağkalım ile ilişkili idi. Özetle yüksek endoglin (CD105) ekspresyonunun nüksüz sağkalımda ve genel sağkalımda azalma ile ilişkili olmasına rağmen primer tümörlerde prognostik bir öneme sahip olmadığı görüldü. Oldukça vaskülarize ve agresif bir tümör olan glioblastomda anjiogenezde arttığı bilinen endoglin (CD105)'in özellikle anti-anjiogenik tedavi alan vakalar üzerinde yapılması endoglin (CD105)'in anlaşılması açısından da önemliydi. Nükseden tümörlerdeki endoglin (CD105)'in genel sağkalım ile negatif korelasyonunun bulunmasına karşın; primer tümörde endoglin (CD105) ile sağkalımın ilişkisiz bulunması endotel hücre reaktivitesindeki değişiklikler, doku

işlem prosedürleri ve istatistiksel yöntem farklılıklarından kaynaklanabilir (98). Bizim çalışmamızda endoglin'in (CD105) benzer şekilde prognostik açıdan önemli olmadığı görülsede farklı bir malignitede, daha az hasta ile yapıldığı ve farklı bir metod kullanıldığı unutulmamalıdır.

Kong ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalizde 11 çalışma incelendi. Bu makalelerde 352 si düşük dereceli olmak üzere 785 gliomalı vaka incelendi. Alınan makalelerde CD105 düzeyi akış sitometri veya PCR yöntemi ile değerlendirilmişti. Endoglin (CD105) düzeyi ile hastalığın evresi ve genel sağkalım karşılaştırıldı. Endoglin (CD105)'in aşırı ekspresyonunun daha yüksek evre ve düşük hayatta kalma ile ilişkili olduğu bulundu. Bastos ve arkadaşlarının ileri evre gliomlarda yaptığı çalışma düşük evreli gliomlarla karşılaştırma içermemesi nedeniyle sınırlıydı. Nükseden tümörlerdeki veriler bu metaanalizi destekler mahiyettedir (99). Bizim çalışmamızda hastaların hayatta kalma durumu ile CD105 düzeyi arasında ilişki saptanmadı. Bu sonuca olgu sayımızın az olmasının neden olabileceğini düşünüyoruz.

Giorello ve arkadaşları erken invaziv duktal meme kanseri olgularında kemik metastazı için bir biobelirteç olarak endoglin (CD105)'i araştırdı. 342 vaka retrospektif olarak incelendi. 50 yaş altında olanlarda endoglin (CD105) düzeyi 50 yaş üstündekilere göre daha yüksek bulundu. Farklı meme kanseri alt tiplerinde anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Tümör boyutu 2 cm üzerinde olanlarda endoglin (CD105) değeri daha yüksek tespit edildi. Çeşitli patolojik süreçlerde rol oynayan mikrokalsifikasyonlar yüksek endoglin (CD105) ekspresyonu ile ilişkiliydi. Yüksek endoglin (CD105) ekspresyonu, özellikle kemik metastazı olmak üzere metastaz riskinde artış ve daha kısa genel sağ kalım ile ilişkili olduğu görüldü. Bu çalışmada farklı olarak yaş ile endoglin (CD105) arasında anlamlı ilişki bulunmuş olup, çalışmamızda literatürle uyumlu olarak ilişkisiz bulunmuştu (100).

Muhammed ve arkadaşları tarafından kolorektal kanserli olgularda endoglin (CD105) ve CD31'in prognostik açıdan değeri incelendi. Yapılan çalışmada 50 hastanın örnekleri immünohistokimyasal boyama kullanılarak değerlendirmeye alındı. Vakaların %68'inde endoglin (CD105) düzeyi yüksek olarak tespit edildi. Endoglin (CD105) yüksekliği yüksek tümör derecesi, daha büyük tümör boyutu, lenf nodu

metastazı insidansı ve ileri evre ile koreleydi. Dolayısı ile endoglin (CD105) değerleri nüks ve hayatta kalma ile negatif korelasyona sahip olarak bulundu. Giorello ve arkadaşlarının meme kanserindeki tümör boyutu ve metastaz riski ile endoglin (CD105) ilişkisi açısından benzerlik mevcuttu (101). Çalışmamızda ise olguların nüks olma durumu ve sağkalımı ile endoglin (CD105) düzeyi arasında ilişki saptanmadı. Bu sonuç çalışmamızdaki vaka sayısının azlığı ile beraber kullandığımız yöntem ile alakalı olabilir.

Yang ve arkadaşları, sunitinib tedavisi alan ileri evre hepatosellüler karsinomlu hastalarda tümör dokusundan ve periferik kandan alınan monositlerdeki endoglin (CD105) ekspresyonunu araştırdı. Sunitinib uygulanan ileri evre hepatosellüler karsinomlu toplam 50 hasta incelendi. Tümör dokusundaki endoglin (CD105) ekspresyonunu değerlendirmek için immünohistokimya kullanıldı ve tümör dokusu ve periferik kandaki monositlerin endoglin (CD105)'inin mRNA ekspresyonunun yanı sıra TGFβ1'in mRNA ekspresyonunu belirlemek için gerçek zamanlı kantitatif PCR (qPCR) kullanıldı. Genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımın endoglin (CD105) düzeyi yüksek olan vakalarda düşük olanlara göre anlamlı olarak düşük seyrettiği bulundu. Düşük endoglin (CD105) seviyesi olan olgularda sunitib tedavisi yüksek olanlara kıyasla daha faydalı olduğu görülmektedir. Bu durumun endoglin (CD105)'in yüksek ekspresyonunun genel sağkalımı azaltması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bundan dolayı sunitib tedavi etkinliği açısından da öngörücü bir yaklaşım olarak kullanılabilir (102).

Metcalfe ve arkadaşları radikal radyoterapi tedavisi alan skuamoz hücreli serviks karsinomunda endoglin (CD105) ekspresyonunun prognostik açıdan önemini araştırdı. Radikal radyoterapi veya sisplatin bazlı kemoradyoterapi ile küratif tedavi edilen, medyan yaşı 61 olan 70 servikal skuamöz hücreli kanserli hastanın retrospektif olarak verileri incelendi. Numuneler parafin blokların immünohistokimyasal boyama yapılarak elde edildi. İncelenen tüm vakalarda endoglin (CD105) pozitif bulundu. Buna karşın endoglin (CD105) düzeyinin genel sağkalım veya progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi bulunmadı. Bu immünhistokimyasal boyama ile yapılan makalelerin neredeyse tamamı ile uyumsuz bir sonuç olarak görülmekte (103). Bizim çalışmamız bu makale ile benzer sonuçlara sahiptir

Yapılan çalışmalar incelendiği zaman endoglin (CD105)'in birçok kanser türünde değerlendirildiği görülmektedir. Çoğunlukla immünfenotipleme ile yapılan çalışmalarda, endoglin'in (CD105) prognostik önemini gösteren sonuçlar bulunmuştur. Bunun yanısıra bazı çalışmalarda prognoz ile anlamlı bir ilişkisi gösterilemedi. Bir çalışmada ise endoglin (CD105)'in plazma seviyesi ile hücresel ekspresyonunun ters ilişkisinin olduğu tespit edildi. Literatürde daha az olan ELISA testi ile daha az sayıda çalışması olan AML'li hastalarda yapılan bu çalışmanın literatüre faydasının olacağını öngörmekteyiz.

# 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda yeni tanı/nüks AML'li olgularda endoglin (CD105) düzeyinin prognostik değerini belirlemeyi hedefledik.

Çalışmamızdan ortaya çıkan sonuçlar;

1. Çalışma gruplarının demografik özellikleri karşılaştırıldığında cinsiyet ve yaş dağılımları gruplar arasında benzer bulunmuştur.
2. AML'li hastalarla kontrol gruplarının tedavi öncesi endoglin (CD105) düzeyleri istatiksel olarak benzer bulundu. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası endoglin (CD105) düzeylerinin kıyaslamasında da anlamlı farklılık bulunmadı.
3. Tedavi öncesi endoglin (CD105) düzeyleri ile ECOG ve Karnofsky skoru, EKO ve SFT sonuçları, verilen kemoterapiye yanıt durumu, sağkalım durumu, nüks/yeni tanı olma durumu, takip süresi ve ek hastalık varlığı karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki bulunmadı.
4. Tedavi öncesi endoglin (CD105) düzeyleri ile çalışmada incelenen hemogram, biokimyasal parametreler, hemostaz, flow sitometri ve genetik sonuçlarının korelasyonu incelendiğinde; tedavi öncesi endoglin (CD105) düzeyleri ile eozinofil (Rho:-0,568, p:0,001), Laktat dehidrogenaz (Rho:-0,421, p:0,021), CD11B (Rho:-0,369, p:0,045) ve CD7 (Rho:-0,383, p:0,037) arasında orta düzeyde ve negatif yönlü, aPTT (Rho:0,472, p:0,009) ve HLADR (Rho:0,428, p:0,023) düzeyleri ile ise orta düzeyde ve pozitif yönlü korelasyonlar saptanmıştır. CD 7 sonucu pozitif hastalarda tedavi öncesi endoglin (CD105) düzeyleri, CD 7 sonucu negatif hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edildi (p:0,028). İncelenen diğer parametreler ile endoglin (CD105) düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.
5. Endoglin (CD105) düzeyleri için sağkalım durumu, tedavi yanıt ve risk durumunu öngörmede bir eşik değer belirlenip belirlenemeyeceğinin hesaplanması için ROC eğrisi analizi gerçekleştirilmiştir. Analiz sonucunda

gerek tedavi öncesi gerek ise tedavi sonrası endoglin (CD105) düzeyleri için istatistiksel olarak anlamlı bir eşik değer yoktu (Tablo 16).

Çalışmamızın tek merkezli olması, az sayıda hasta ile çalışılması ve endoglin (CD105) düzeyine sadece ELISA yöntemi ile bakılması çalışmamızı kısıtlayan faktörlerdir. Çalışmamızda endoglin (CD105)'in prognostik öneminin olduğuna dair veri elde edilememiş olsa da daha fazla sayıda hasta ve mümkünse birden fazla test ile (ELISA, immünfenotipleme veya polimeraz zincir reaksiyonu gibi) yapılacak çalışmalarda daha fazla veri elde edilmesi mümkündür.

## KAYNAKLAR


1. Robak T, Wierzbowska A. Current and emerging therapies for acute myeloid leukemia. Clinical therapeutics 2009;31 Pt 2:2349-70
2. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms Leukemia 2022;36(7):1703-19
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016;127(20):2391-405
4. Dohner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood 2017;129(4):424-47
5. Lindsley RC, Mar BG, Mazzola E, et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. Blood 2015;125(9):1367-76
6. Olesen LH, Aggerholm A, Andersen BL, et al. Molecular typing of adult acute myeloid leukaemia: significance of translocations, tandem duplications, methylation, and selective gene expression profiling. Br J Haematol 2005;131(4):457-67
7. Sekeres MA, Peterson B, Dodge RK, et al. Differences in prognostic factors and outcomes in African Americans and whites with acute myeloid leukemia. Blood 2004;103(11):4036-42
8. Timilshina N, Breunis H, Brandwein JM, et al. Do quality of life or physical function at diagnosis predict short-term outcomes during intensive chemotherapy in AML? Ann Oncol 2014;25(4):883-8
9. Dohner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood 2022;140(12):1345-77
10. Schlenk RF, Dohner K. Impact of new prognostic markers in treatment decisions in acute myeloid leukemia. Curr Opin Hematol 2009;16(2):98-104

11. Kauer J, Schwartz K, Tandler C, et al. CD105 (Endoglin) as negative prognostic factor in AML. Sci Rep 2019;9(1):18337

12. Barbara NP, Wrana JL, Letarte M. Endoglin is an accessory protein that interacts with the signaling receptor complex of multiple members of the transforming growth factor-beta superfamily. J Biol Chem 1999;274(2):584-94

13. Minhajat R, Mori D, Yamasaki F, et al. Organ-specific endoglin (CD105) expression in the angiogenesis of human cancers. Pathol Int 2006;56(12):717-23

14. Burrows FJ, Derbyshire EJ, Tazzari PL, et al. Up-regulation of endoglin on vascular endothelial cells in human solid tumors: implications for diagnosis and therapy. Clin Cancer Res 1995;1(12):1623-34

15. Verhaak RG, Goudswaard CS, van Putten W, et al. Mutations in nucleophosmin (NPM1) in acute myeloid leukemia (AML): association with other gene abnormalities and previously established gene expression signatures and their favorable prognostic significance. Blood 2005;106(12):3747-54

16. Schnittger S, Schoch C, Kern W, et al. Nucleophosmin gene mutations are predictors of favorable prognosis in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. Blood 2005;106(12):3733-9

17. Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. Cancer Causes Control 2008;19(4):379-90

18. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin 2017;67(1):7-30

19. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. Blood 2010;116(19):3724-34

20. Smith A, Howell D, Patmore R, et al. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. Br J Cancer 2011;105(11):1684-92

21. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, et al. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. Blood 2012;119(1):34-43

22. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012;62(1):10-29

23. Pagana L, Pulsoni A, Tosti ME, et al. Clinical and biological features of acute myeloid leukaemia occurring as second malignancy: GIMEMA archive of adult acute leukaemia. Br J Haematol 2001;112(1):109-17

24. Lichtman MA. Williams hematology: McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2006

25. Meyers CA, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. Cancer 2005;104(4):788-93

26. Nebgen DR, Rhodes HE, Hartman C, et al. Abnormal Uterine Bleeding as the Presenting Symptom of Hematologic Cancer. Obstet Gynecol 2016;128(2):357-63

27. Daly PA, Schiffer CA, Wiernik PH. Acute promyelocytic leukemia--clinical management of 15 patients. Am J Hematol 1980;8(4):347-59

28. Ratnam KV, Khor CJ, Su WP. Leukemia cutis. Dermatol Clin 1994;12(2):419-31

29. Bakst RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. Blood 2011;118(14):3785-93

30. Werstein B, Dunlap J, Cascio MJ, et al. Molecular Discordance between Myeloid Sarcomas and Concurrent Bone Marrows Occurs in Actionable Genes and Is Associated with Worse Overall Survival. J Mol Diagn 2020;22(3):338-45

31. Campidelli C, Agostinelli C, Stitson R, Pileri SA. Myeloid sarcoma: extramedullary manifestation of myeloid disorders. Am J Clin Pathol 2009;132(3):426-37

32. Blum W, Mrozek K, Ruppert AS, et al. Adult de novo acute myeloid leukemia with t(6;11)(q27;q23): results from Cancer and Leukemia Group B Study 8461 and review of the literature. Cancer 2004;101(6):1420-7

33. Byrd JC, Mrozek K, Dodge RK, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). Blood 2002;100(13):4325-36

34. Castagnola C, Nozza A, Corso A, Bernasconi C. The value of combination therapy in adult acute myeloid leukemia with central nervous system involvement. Haematologica 1997;82(5):577-80

35. Cassileth PA, Sylvester LS, Bennett JM, Begg CB. High peripheral blast count in adult acute myelogenous leukemia is a primary risk factor for CNS leukemia. J Clin Oncol 1988;6(3):495-8

36. Dekker AW, Elderson A, Punt K, Sixma JJ. Meningeal involvement in patients with acute nonlymphocytic leukemia. Incidence, management, and predictive factors. Cancer 1985;56(8):2078-82

37. Shihadeh F, Reed V, Faderl S, et al. Cytogenetic profile of patients with acute myeloid leukemia and central nervous system disease. Cancer 2012;118(1):112-7

38. Naschitz JE, Rosner I. Musculoskeletal syndromes associated with malignancy (excluding hypertrophic osteoarthropathy). Curr Opin Rheumatol 2008;20(1):100-5

39. Avina-Zubieta JA, Galindo-Rodriguez G, Lavalle C. Rheumatic manifestations of hematologic disorders. Curr Opin Rheumatol 1998;10(1):86-90

40. Stahl M, Shallis RM, Wei W, et al. Management of hyperleukocytosis and impact of leukapheresis among patients with acute myeloid leukemia (AML) on short- and long-term clinical outcomes: a large, retrospective, multicenter, international study. Leukemia 2020;34(12):3149-60

41. Kaleem Z, Crawford E, Pathan MH, et al. Flow cytometric analysis of acute leukemias. Diagnostic utility and critical analysis of data. Arch Pathol Lab Med 2003;127(1):42-8

42. Munker R. Modern Hematology. In: Munker R, Hiller E, Glass J, Paquette R, editors. 2nd ed2007 p. 155-72

43. Hande KR, Garrow GC. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. Am J Med 1993;94(2):133-9

44. van den Berg H, Reintsema AM. Renal tubular damage in rasburicase: risks of alkalinisation. Ann Oncol 2004;15(1):175-6

45. Mant MJ, King EG. Severe, acute disseminated intravascular coagulation. A reappraisal of its pathophysiology, clinical significance and therapy based on 47 patients. Am J Med 1979;67(4):557-63

46. Toh CH, Alhamdi Y, Abrams ST. Current Pathological and Laboratory Considerations in the Diagnosis of Disseminated Intravascular Coagulation. Ann Lab Med 2016;36(6):505-12

47. Rollig C, Kramer M, Schliemann C, et al. Does time from diagnosis to treatment affect the prognosis of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia? Blood 2020;136(7):823-30

48. Sekeres MA, Stone RM, Zahrieh D, et al. Decision-making and quality of life in older adults with acute myeloid leukemia or advanced myelodysplastic syndrome. Leukemia 2004;18(4):809-16

49. Yogaparan T, Panju A, Minden M, et al. Information needs of adult patients 50 or older with newly diagnosed acute myeloid leukemia. Leuk Res 2009;33(9):1288-90

50. Klepin HD. Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia in the Elderly. Clin Geriatr Med 2016;32(1):155-73

51. Oran B, Weisdorf DJ. Survival for older patients with acute myeloid leukemia: a population-based study. Haematologica 2012;97(12):1916-24

52. Harb AJ, Tan W, Wilding GE, et al. Treating octogenarian and nonagenarian acute myeloid leukemia patients--predictive prognostic models. Cancer 2009;115(11):2472-81

53. Döhner H, Weber D, Krzykalla J, et al. Midostaurin plus intensive chemotherapy for younger and older patients with AML and FLT3 internal tandem duplications. Blood Advances 2022;6(18):5345-55

54. Cassileth PA, Harrington DP, Hines JD, et al. Maintenance chemotherapy prolongs remission duration in adult acute nonlymphocytic leukemia. J Clin Oncol 1988;6(4):583-7

55. Burnett AK, Hills RK, Milligan D, et al. Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin: results of the MRC AML15 trial. J Clin Oncol 2011;29(4):369-77

56. Buyse M, Squifflet P, Lange BJ, et al. Individual patient data meta-analysis of randomized trials evaluating IL-2 monotherapy as remission maintenance therapy in acute myeloid leukemia. Blood 2011;117(26):7007-13

57. Schlenk RF, Weber D, Fiedler W, et al. Midostaurin added to chemotherapy and continued single-agent maintenance therapy in acute myeloid leukemia with FLT3-ITD. Blood 2019;133(8):840-51

58. Huls G, Chitu DA, Havelange V, et al. Azacitidine maintenance after intensive chemotherapy improves DFS in older AML patients. Blood 2019;133(13):1457-64

59. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2020;383(7):617-29

60. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. Blood 2019;133(1):7-17

61. Maiti A, Rausch CR, Cortes JE, et al. Outcomes of relapsed or refractory acute myeloid leukemia after frontline hypomethylating agent and venetoclax regimens. Haematologica 2021;106(3):894-8

62. Montesinos P, Recher C, Vives S, et al. Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2022;386(16):1519-31

63. Roboz GJ, DiNardo CD, Stein EM, et al. Ivosidenib induces deep durable remissions in patients with newly diagnosed IDH1-mutant acute myeloid leukemia. Blood 2020;135(7):463-71

64. DiNardo CD, Wei AH. How I treat acute myeloid leukemia in the era of new drugs. Blood 2020;135(2):85-96

65. Ferguson P, Hills RK, Grech A, et al. An operational definition of primary refractory acute myeloid leukemia allowing early identification of patients who may benefit from allogeneic stem cell transplantation. Haematologica 2016;101(11):1351-8

66. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. N Engl J Med 2019;381(18):1728-40

67. Perl AE, Larson RA, Podoltsev NA, et al. Follow-up of patients with R/R FLT3-mutation-positive AML treated with gilteritinib in the phase 3 ADMIRAL trial. Blood 2022;139(23):3366-75

68. Cortes JE, Khaled S, Martinelli G, et al. Quizartinib versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory FLT3-ITD acute myeloid leukaemia (QuANTUM-R): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019;20(7):984-97

69. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, et al. Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. N Engl J Med 2018;378(25):2386-98

70. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. Blood 2017;130(6):722-31

71. Stein EM, DiNardo CD, Fathi AT, et al. Molecular remission and response patterns in patients with mutant-IDH2 acute myeloid leukemia treated with enasidenib. Blood 2019;133(7):676-87

72. D'Souza A, Fretham C, Lee SJ, et al. Current Use of and Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States. Biol Blood Marrow Transplant 2020;26(8):e177-e82

73. Niederwieser D, Baldomero H, Bazuaye N, et al. One and a half million hematopoietic stem cell transplants: continuous and differential improvement in worldwide access with the use of non-identical family donors. Haematologica 2022;107(5):1045-53

74. Heinicke T, Krahl R, Kahl C, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation improves long-term outcome for relapsed AML patients across all ages: results from two East German Study Group Hematology and Oncology (OSHO) trials. Ann Hematol 2021;100(9):2387-98

75. Ustun C, Le-Rademacher J, Wang HL, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation compared to chemotherapy consolidation in older acute myeloid leukemia (AML) patients 60-75 years in first complete remission (CR1): an alliance (A151509), SWOG, ECOG-ACRIN, and CIBMTR study. Leukemia 2019;33(11):2599-609

76. Eapen M. Since everyone has a donor, why are some eligible patients still not transplanted? Best Pract Res Clin Haematol 2021;34(4):101321

77. Kuczynski EA, Vermeulen PB, Pezzella F, et al. Vessel co-option in cancer. Nat Rev Clin Oncol 2019;16(8):469-93

78. Saad RS, Jasnosz KM, Tung MY, Silverman JF. Endoglin (CD105) expression in endometrial carcinoma. Int J Gynecol Pathol 2003;22(3):248-53

79. De Palma M, Biziato D, Petrova TV. Microenvironmental regulation of tumour angiogenesis. Nat Rev Cancer 2017;17(8):457-74

80. Oladejo M, Nguyen HM, Wood L. CD105 in the progression and therapy of renal cell carcinoma. Cancer Lett 2023;570:216327

81. ten Dijke P, Goumans MJ, Pardali E. Endoglin in angiogenesis and vascular diseases. Angiogenesis 2008;11(1):79-89

82. Gougos A, Letarte M. Identification of a human endothelial cell antigen with monoclonal antibody 44G4 produced against a pre-B leukemic cell line. J Immunol 1988;141(6):1925-33

83. Gougos A, Letarte M. Primary structure of endoglin, an RGD-containing glycoprotein of human endothelial cells. J Biol Chem 1990;265(15):8361-4

84. Gougos A, St Jacques S, Greaves A, et al. Identification of distinct epitopes of endoglin, an RGD-containing glycoprotein of endothelial cells, leukemic cells, and syncytiotrophoblasts. Int Immunol 1992;4(1):83-92

85. Lastres P, Bellon T, Cabanas C, et al. Regulated expression on human macrophages of endoglin, an Arg-Gly-Asp-containing surface antigen. Eur J Immunol 1992;22(2):393-7

86. Buhring HJ, Muller CA, Letarte M, et al. Endoglin is expressed on a subpopulation of immature erythroid cells of normal human bone marrow. Leukemia 1991;5(10):841-7

87. Robledo MM, Hidalgo A, Lastres P, et al. Characterization of TGF-beta 1-binding proteins in human bone marrow stromal cells. Br J Haematol 1996;93(3):507-14

88. Marioni G, D'Alessandro E, Giacomelli L, Staffieri A. CD105 is a marker of tumour vasculature and a potential target for the treatment of head and neck squamous cell carcinoma. J Oral Pathol Med 2010;39(5):361-7

89. El-Gohary YM, Silverman JF, Olson PR, et al. Endoglin (CD105) and vascular endothelial growth factor as prognostic markers in prostatic adenocarcinoma. Am J Clin Pathol 2007;127(4):572-9

90. Greiner SM, Marklin M, Holzmayer S, et al. Identification of CD105 (endoglin) as novel risk marker in CLL. Ann Hematol 2022;101(4):773-80

91. Seon BK, Haba A, Matsuno F, et al. Endoglin-targeted cancer therapy. Curr Drug Deliv 2011;8(1):135-43

92. Paauwe M, ten Dijke P, Hawinkels LJ. Endoglin for tumor imaging and targeted cancer therapy. Expert Opin Ther Targets 2013;17(4):421-35

93. Kumar P, Wang JM, Bernabeu C. CD 105 and angiogenesis. J Pathol 1996;178(4):363-6

94. Placencio-Hickok VR, Madhav A, Kim S, et al. Soluble CD105 is prognostic of disease recurrence in prostate cancer patients. Endocr Relat Cancer 2020;27(1):1-9

95. Marklin M, Hagelstein I, Hinterleitner C, et al. CD105 (endoglin) as risk marker in AML patients undergoing stem cell transplantation. Int J Hematol 2020;112(1):57-64

96. Ebian HF, Issa DR, Al-Karamany AS, et al. Evaluation of CDCP1 (CD318) and endoglin (CD105) expression as prognostic markers in acute myeloid leukemia. Cancer Biomark 2022;34(2):285-96

97. Chakhachiro ZI, Zuo Z, Aladily TN, et al. CD105 (endoglin) is highly overexpressed in a subset of cases of acute myeloid leukemias. Am J Clin Pathol 2013;140(3):370-8

98. Bastos AGP, Carvalho B, Silva R, et al. Endoglin (CD105) and proliferation index in recurrent glioblastoma treated with anti-angiogenic therapy. Front Oncol 2022;12:910196

99. Kong X, Wang Y, Liu S, et al. CD105 Over-expression Is Associated with Higher WHO Grades for Gliomas. Mol Neurobiol 2016;53(5):3503-12

100. Giorello MB, Martinez LM, Borzone FR, et al. CD105 expression in cancer-associated fibroblasts: a biomarker for bone metastasis in early invasive ductal breast cancer patients. Front Cell Dev Biol 2023;11:1250869

101. Mohamed SY, Mohammed HL, Ibrahim HM, et al. Role of VEGF, CD105, and CD31 in the Prognosis of Colorectal Cancer Cases. J Gastrointest Cancer 2019;50(1):23-34

102. Yang Y, Guan Q, Guo L, Han C. The prognostic correlation between CD105 expression level in tumor tissue and peripheral blood and sunitinib administration in advanced hepatocellular carcinoma. Cancer Biol Ther 2018;19(11):1006-14

103. Metcalfe E, Arik D, Oge T, et al. CD105 (endoglin) expression as a prognostic marker of angiogenesis in squamous cell cervical cancer treated with radical radiotherapy. J Cancer Res Ther 2018;14(6):1373-8