

Akut Miyeloid Lösemi Hastalarında Kemik İliği Fibrozisinin Sağkalım Üzerine Olan Etkisi

The Effect of Bone Marrow Fibrosis on Survival in Patients with Acute Myeloid Leukemia

Mehmet Sezgin PEPELER¹, Merve PAMUKÇUOĞLU¹, Eyüp Can ALEMDAR², Fahir ÖZTÜRK¹, Gülten KORKMAZ¹, Mürüvvet Seda AYDIN¹, Emel İŞLEYEN¹, Merve Ecem ERDOĞAN YÖN¹, Funda CERAN¹, Simten DAĞDAŞ¹, Gülsüm ÖZET¹

¹ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

² Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Akut miyeloid lösemiye (AML) eşlik eden kemik iliği fibrozisi (KİF) durumunun hastalık prognozu üzerine olan etkisi henüz net olarak tanımlanmamıştır. Bu durumu netleştirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Kemik iliği fibrozisi ile ilişkili AML'nin bağımsız bir klinikopatolojik özellik olarak kabul edilme ve prognoz sınıflandırmasına dahil edilme potansiyelini değerlendirmek amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Bu çalışma, Ocak 2019-Aralık 2023 tarihleri arasında Hematoloji Ünitesinde AML tanısı alan 18 yaş üstü 70 hastayı içeren retrospektif bir çalışmadır. Tanı anı ve indüksiyon tedavisi sonrası KİF durumu, indüksiyon tedavisi sonrası yanıt, sağkalım süresi ile fibrozis derecesi arasındaki ilişki retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı 52.5 ± 15.3 yıl olup, 28 (%40) hasta kadındı. Ortanca takip süresi 18.2 aydı (aralık= 0.0-39.9 ay). Çalışmaya katılan hastaların ortalama genel sağkalım süresi 32.4 aydı (aralık= 25.9-38.8 ay). Tanı anında 53 hastada (%75.7) 0-1 derece KİF, 17 hastada (%24.3) 2-3 derece KİF mevcuttu. İndüksiyon tedavisinden sonra 47 hastada (%97.7) 0-1 derece ve 12 hastada (%20.3) 2-3 derece KİF saptandı. Elli yedi hastada (%81.4) remisyon sağlandı. Remisyon sağlanan hastaların 44 (%77.2)'ünde 0-1 derece ve 13 (%22.8)'ünde 2-3 derece KİF vardı. Genel sağkalım oranı, 0-1 derece KİF olan hastalarda 2-3 derece KİF olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti. Çok değişkenli analizde 2-3 derece KİF, sağkalım için en güçlü prognostik faktör olarak saptandı (HR: 4.43, %95 GA 1.23-15.91, p= 0.02).

Sonuç: Akut miyeloid lösemi indüksiyon tedavisi sonrası 2-3 derece KİF varlığının kötü prognozla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Akut miyeloid lösemi; Kemik iliği fibrozisi; Genel sağkalım

ABSTRACT

Objective: The outcomes of patients with acute myeloid leukemia (AML) and bone marrow fibrosis (BMF) are not well understood, and more research is needed to improve our understanding of these conditions. A study is planned to investigate the potential of BMF-associated AML to be accepted as an independent clinicopathological feature and included in prognostic classification.

Patients and Methods: This retrospective study included 70 patients who were older than 18 years of age and diagnosed with AML between January 2019 and December 2023 in our Hematology Unit. The fibrosis status of the bone marrow at the time of diagnosis and after induction therapy was evaluated retrospectively in these patients. The relationship between the diagnosis, disease response after treatment, survival time, and fibrosis grade was assessed.

Results: The mean age of the study patients was 52.5 ± 15.3 years, and 28 (40%) of the patients were female. The median follow-up time was 18.2 months (0.0-39.9). The mean overall survival of

Makale atfı: Pepeler MS, Pamukçuoğlu M, Alemdar EC, Öztürk F, Korkmaz G, Aydın MS ve ark. Akut miyeloid lösemi hastalarında kemik iliği fibrozisinin sağkalım üzerine olan etkisi. LLM Dergi 2025;9(3):79-85.

Yazışma Adresi

Mehmet Sezgin PEPELER

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi,
Erişkin Hematoloji Kliniği,
Ankara, Türkiye

Geliş: 27.08.2025 - Kabul: 08.12.2025

E-posta: drsezgin44@gmail.com

the patients in this study was 32.4 months (range= 25.9-38.8 months). Fifty-three patients (75.7%) had grade 0-1 fibrosis and 17 patients (24.3%) had grade 2-3 fibrosis at the time of diagnosis. After induction therapy, 47 patients (79.7%) had grade 0-1 fibrosis and 12 (20.3%) had grade 2-3 fibrosis. Remission was achieved in 57 patients (81.4%), of whom 44 (77.2%) had grade 0-1 BMF and 13 (22.8%) had grade 2-3 BMF. The overall survival rate was statistically significantly higher in patients with grade 0-1 BMF than in those with grade 2-3 BMF. In multivariate analysis, grade 2-3 BMF was identified as the strongest prognostic factor for survival (HR: 4.43, 95% CI: 1.23-15.91, $p=0.02$).

Conclusion: In summary, grade 2-3 myelofibrosis has been shown to be associated with a worse prognosis following induction therapy for AML.

Key Words: Acute myeloid leukemia; Myelofibrosis; Overall survival

GİRİŞ

Akut miyeloid lösemi (AML), normal farklılaşma sürecini tamamlamayan miyeloid blastların veya progranülositlerin proliferasyonu ile karakterize, oldukça heterojen bir hematolojik malignitedir. Akut miyeloid lösemisinin patogenezinde esas olarak kromozomal translokasyonlar ile hematopoetik proliferasyon ve farklılaşmada rol oynayan genlerdeki mutasyonlar rol oynamaktadır. Birçok çalışma, sitogenetik anormalliklerin ve moleküler değişikliklerin AML tedavisinin sonucunu etkileyen en önemli faktörler olduğunu bildirmiştir (1-2). Günümüzde AML risk sınıflandırması ve tedavisi, 2022 Avrupa Lösemi Ağı sınıflandırmasında tanımlandığı gibi belirli sitogenetik ve moleküler özelliklere dayanmaktadır (3).

Kemik iliği mikroçevresi, hematopoezi desteklemede önemli rol oynayan nişlerde bulunan heterojen hücre popülasyonları, mikrovasküler yapılar ve çeşitli moleküllerden oluşmaktadır. Kemik iliğindeki mezenkimal ve stromal hücrelerde herhangi bir nedenle oluşan hasar, mikroçevrede fibroze ve nişin bozulmasına yol açmaktadır. Oluşan fibrozisin malign hastalıklarla olan ilişkisi AML dışı malignitelerde daha önceden değerlendirilmiştir. Örneğin solid tümörlerde ve miyelodisplastik sendromda (MDS) doku fibrozisinin sağkalımı etkilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (4-5). Miyelodisplastik sendromda kemik iliği fibrozisinin (KİF) prognoz üzerinde olumsuz bir etkisi vardır ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2022 miyeloid malignite sınıflandırmasında bağımsız bir gösterge olarak tanımlanmıştır (6). Bugüne kadar AML hastalarında KİF'in prognoz üzerindeki olumsuz etkisini gösteren iki çalışma yapılmıştır (7,8).

Bu çalışmanın amacı, tanı anında ve indüksiyon tedavisi sonrası KİF derecesinin genel sağkalım ve hastalıklı sağkalım üzerindeki etkisini araştırmaktır.

HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışma, Ocak 2019-Aralık 2023 tarihleri arasında Hematoloji Ünitesinde AML tanısı almış 18 yaş üstü 70 hastayı kapsayan retrospektif bir çalışmadır. Hastaların demografik ve moleküler özellikleri, tedavi seçenekleri, başlangıçtaki kemik iliği biyopsisindeki fibrozis derecesi ve takip sırasında indüksiyon tedavisi yanıtları hakkındaki bilgiler hastaların tıbbi dosyalarından alınmıştır. Risk değerlendirmesi ELN 2022 kılavuzuna uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Kemik iliği fibrozisi derecelendirmesinde 2005 Avrupa KİF konsensüs derecelendirmesi (0-1-2-3. derece) dikkate alınmıştır (4). Tek bir patoloji uzmanı tarafından kemik iliği fibrozis durumu tekrar değerlendirilmiştir. Bu konsensusa göre: Derece 0: Dağınık doğrusal retikülün lifleri (normal kemik iliğine karşılık gelir), Derece 1: Özellikle perivasküler alanlarda birçok kesişimli gevşek retikülün ağı, Derece 2: Yaygın ve yoğun retikülün artışı, yaygın kesişimler, bazen sadece fokal kollajen demetleri ve/veya fokal osteoskleroz, Derece 3: Yaygın ve yoğun retikülün artışı, yaygın kesişimler, kaba kollajen demetleri, sıklıkla belirgin osteoskleroz ile ilişkili olarak belirtilmiştir. Fibrozisi değerlendirmek için retikülün boyası kullanılmıştır. Fibrozis durumuna göre hastalar 0-1 derece ve 2-3 derece olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tüm hastalardan aydınlatılmış onam alındı ve klinik verilerinin tıbbi araştırmalarda kullanılmasına izin verildi. Çalışma, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 2 Nolu Tıbbi Araştırmalar Bilimsel ve Etik Değerlendirme Kurulu (TABED) Başkanlığı tarafından onaylandı (onay numarası: TABED 2-25-1387). Tüm hastalardan aydınlatılmış onam alındı ve klinik verilerinin tıbbi araştırmalarda kullanılmasına izin verildi.

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 24.0 kullanılarak analiz edildi. Veri dağılımını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılıma sahip sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma (SS) olarak, normal dağılıma sahip olmayan sürekli değişkenler ise medyan ve yüzdelik değer (p) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için Pearson ki-kare ve Fisher exact testleri kullanıldı. Normal dağılım gösteren bağımsız değişkenler için Student t-testi, normal dağılım göstermeyen bağımsız değişkenlerin iki grup karşılaştırmaları için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Genel sağkalım ve KİF arasındaki tek değişkenli ilişkiyi incelemek için Kaplan-Meier analizi ve ilişkiyi diğer değişkenlerden bağımsız olarak değerlendirmek için Cox regresyon analizi kullanıldı. p değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı 52.5 ± 15.3 yıl olup 28 (%40) hasta kadındı. Ortanca takip süresi 18.2 aydı (aralık= 0.0-39.9 ay). Ortalama genel sağkalım süresi 32.4 aydı (aralık= 25.9-38.8 ay). Hastaların demografik

Tablo 1. Kemik iliği fibrozisi varlığına göre demografik, kromozomal anormallikler ve moleküler özelliklerin karşılaştırılması (n= 70)

Klinik özellikler	n (%)	Tanı anı fibrosis		P	İndüksiyon tedavisi sonrası fibrosis		p
		0-1 (n= 53, %75.7)	2-3 (n= 17, %24.3)		0-1 (n= 47, %79.7)	2-3 (n= 12, %20.3)	
Ortalama yaş	52.5 ± 15.3	51.1 ± 15.5	56.8 ± 14.2	0.18	51.9 ± 14.8	48.2 ± 16.9	0.48
Cinsiyet				0.11			0.10
Kadın	28 (40.0)	24 (45.3)	4 (23.5)		22 (46.8)	2 (16.7)	
Erkek	42 (60.0)	29 (54.7)	13 (76.5)		25 (53.2)	10 (83.3)	
Sekonder AML	10 (14.3)	5 (9.4)	5 (29.4)	0.06	4 (8.5)	4 (33.3)	0.046
Orta-yüksek risk	22 (31.4)	11 (20.8)	6 (35.3)	0.33	11 (23.4)	3 (25.0)	1.0
Kromozomal anormallik	15 (33.3)	11 (30.6)	4 (44.4)	0.45	9 (31.0)	4 (50.0)	0.41
PML/RAR alfa	13 (21.3)	11 (24.4)	2 (12.5)	0.48	13 (31.0)	0	0.047
NMP1	11 (26.2)	10 (30.3)	1 (11.1)	0.40	7 (25.9)	1 (14.3)	1.0
FLT-3	14 (24.1)	13 (28.3)	1 (8.3)	0.26	10 (26.3)	1 (10.0)	0.42
RUNX1/RUNX1T1	4 (7.4)	2 (4.9)	2 (15.4)	0.24	1 (2.9)	2 (18.2)	0.14
CEBPA	4 (12.5)	2 (8.3)	2 (25.0)	0.25	3 (15.8)	1 (16.7)	1.0
WT1	16 (80.0)	11 (78.6)	5 (83.3)	1.0	10 (76.9)	4 (100)	0.54
Allojenik kemik iliği nakli	22 (31.4)	17 (32.1)	5 (29.4)	0.84	17 (36.2)	1 (8.3)	0.08
Remisyon	57 (86.4)	44 (88.0)	13 (81.3)	0.68	42 (89.4)	9 (81.8)	0.61
Nakil öncesi relaps	9 (12.9)	9 (17.0)	0	0.10	8 (17.0)	1 (8.3)	0.67
Nakil sonrası relaps	4 (18.2)	2 (11.8)	2 (40.0)	0.21	4 (23.5)	0	1.0
Relaps	13 (18.6)	11 (20.8)	2 (11.8)	0.50	13 (27.7)	0	0.05
Sağkalım* (ay)	18.7 ± 15.2	20.9 ± 14.7	19.4 ± 18.6	0.36	22.5 ± 15.4	13.0 ± 14.2	0.01
1 yıllık yaşam süresi	40 (57.1)	31 (58.5)	9 (52.9)	0.69	32 (68.1)	4 (33.3)	0.045
Eksitus	34 (48.6)	24 (45.3)	10 (58.8)	0.41	18 (38.3)	8 (66.7)	0.08

AML: Akut miyeloid lösemi, NMP1: Nükleofosmin 1, WT1: Wilms tümör 1.

özellikleri ve indüksiyon tedavileri sırasıyla Tablo 1 ve Tablo 2'de gösterilmiştir. Mevcut performans durumları (ECOG= 3-4) ve eşlik eden hastalıkları nedeniyle iki hasta hariç tüm hastalara indüksiyon tedavisi uygulandı. Bu iki hastanın palyatif tedavi ile takip edilmesi planlandı. Altmış (%85.7) hastaya yoğun indüksiyon tedavisi uygulandı (Tablo 2).

Hastalar, KİF derecesine göre 0-1 derece ve 2-3 derece olarak sınıflandırıldı. Kemik iliği fibrosis (başlangıç ve indüksiyon tedavisi sonrası) ile demografik, klinik ve moleküler özellikler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo 1).

İndüksiyon tedavisinden sonra 47 (%79.7) hastanın KİF derecesi aynı kaldı. Yedi (%11.8) hastanın derecesi 2-3'ten 0-1'e gerilerken, 5 (%8.5) hastanın derecesi 0-1'den 2-3'e yükseldi (Tablo 3).

Remisyona giren 57 hastadan 20 (%35.1)'sinde fibrosis stabil kalırken, 14 (%24.6)'ünde azalma, 23 (%40.3)'ünde ise artış tespit edildi.

On bir hasta indüksiyon tedavisiyle remisyona giremedi. Bunlardan ikisinde (2/11) KİF derecesi indüksiyon tedavisi sonrası 2'den 3'e yükseldi. Diğer hastaların (9/11) fibrosis dereceleri aynı kalmış veya azalmıştır. Şekil 1 ve 2, tanı anı ve indüksiyon tedavisi sonrası KİF durumuna göre

sağkalımı göstermektedir. İndüksiyon tedavisinden sonra 0-1 derece ve 2-3 derece fibrosis arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p= 0.01). Bu sonuca göre indüksiyon tedavisi sonrası yanıt alınsa bile yüksek dereceli fibrosis varlığı genel sağkalımı olumsuz etkilemektedir.

Tablo 2. İndüksiyon tedavisi (n= 70)

	n (%)
3+7	38 (54.3)
3+7+ATRA	2 (2.9)
3+7+Midostaurin	1 (1.4)
ARA-C	2 (2.9)
ARA-C -Etoposid	2 (2.9)
ATRA	1 (1.4)
ATRA- ARA-C	2 (2.9)
ATRA- Idarubisin	9 (12.8)
2+5	2 (2.8)
Azasitidin	8 (11.4)
Azasitidine-venetoclax	1 (1.4)
Destek tedavi	2 (2.9)

3+7: Idarubisin-sitarabin, ATRA: All trans-retinoik asit, ARA-C: Sitarabin, 2+5: Idarubisin-sitarabin.

Tablo 3. İndüksiyon tedavisi sonrası kemik iliği fibrozis durumu

Fibrozis (n= 59)	İndüksiyon tedavisi öncesi (n)	İndüksiyon tedavisi sonrası (n)
0-1 derece	45 (%76.2)	47 (79.6)
2-3 derece	14 (23.8)	12 (20.4)

Tablo 4. Genel sağkalım için Cox regresyon analizi

	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
	HR	%95 GA	P	HR	%95 GA	p
Yaş (her yıl için)	1.05	1.02-1.07	0.001	1.04	1.00-1.08	0.06
Kadın cinsiyet	0.82	0.41-1.65	0.58	1.12	0.42-2.97	0.82
Orta-yüksek risk	0.88	0.59-1.32	0.54			
Sekonder akut miyeloid lösemi	3.59	1.59-8.12	0.002	1.01	0.27-3.81	0.99
Allojenik kemik iliği nakli	0.35	0.15-0.80	0.01	0.30	0.08-1.11	0.07
Remisyon	0.017	0.004-0.070	<0.001			
Nakil öncesi relaps	1.24	0.51-3.00	0.63			
Nakil sonrası relaps	1.81	0.35-9.38	0.48			
Relaps	1.07	0.48-2.37	0.87			
Tanı anı kemik iliği fibrozis durumu	1.41	0.67-2.96	0.36			
İndüksiyon tedavisi sonrası kemik iliği fibrozis durumu	2.81	1.21-6.54	0.02	4.43	1.23-15.91	0.02
Kromozomal anormallik	0.90	0.38-2.13	0.81			
PML/RAR alfa	0.21	0.05-0.89	0.04	0.30	0.07-1.39	0.13
NMP1	0.68	0.22-2.04	0.48			
FLT-3	1.08	0.46-2.54	0.86			
RUNX1/RUNX1T1	2.02	0.60-6.79	0.25			
CEBPA	0.04	0.00-10.51	0.25			
WT1	0.85	0.17-4.22	0.84			

Tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunan ($p < 0.05$) değişkenler Cox regresyon analizi modeline dahil edilirken indüksiyon tedavisi sonrası derece 2-3 kemik iliği fibrozisi olanların %87.9'u remisyonunda olduğundan ve bu birliktelik regresyon modelini bozduğundan remisyon regresyon modeline dahil edilmedi.

GA: Güven aralığı, HR: Hazard ratio, FLT-3: FMS benzeri tirozin kinaz 3, NMP1: Nükleofosmin 1, WT1: Wilms tümör 1.

≥ 60 yaş, sekonder AML ve indüksiyon tedavisinden sonra 2-3 derece KİF'in tek değişkenli Cox regresyon analizinde sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı negatif bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Cox çok değişkenli analizi, indüksiyon tedavisinden sonra KİF'in sağkalım için bağımsız prognostik öneme sahip olduğunu göstermiştir (Tablo 4).

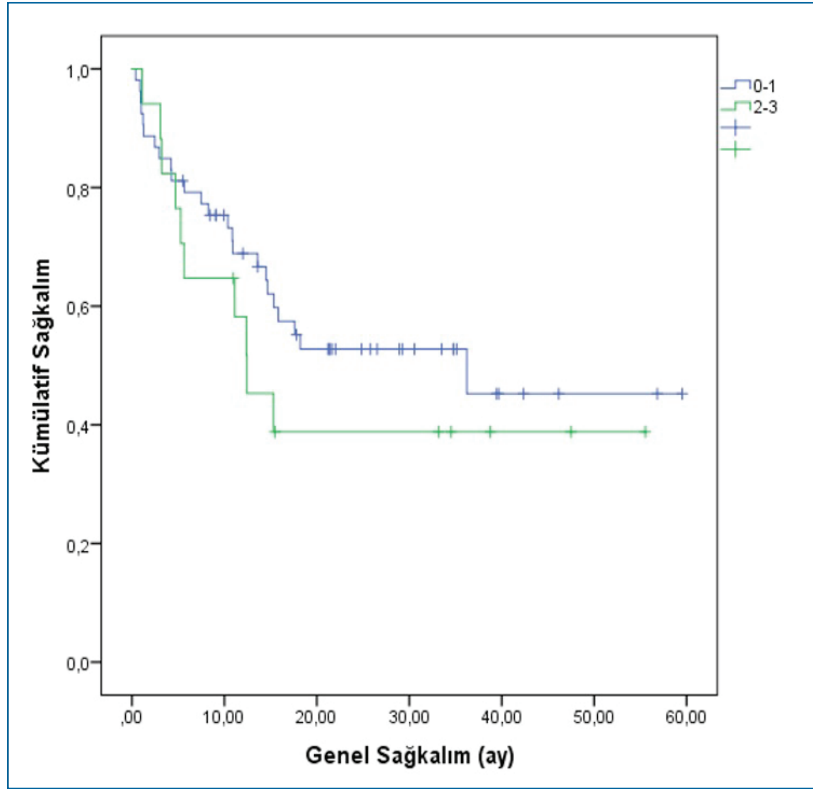
TARTIŞMA ve SONUÇ

Akut miyeloid lösemide KİF durumunun altında yatan mekanizmalar henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. Literatürde fibroze yol açabilecek birçok etkenden bahsedilmiştir. Bunlar arasında inflamatuvar sitokinler, lizil oksidaz, TGF- β 'nin artan ifadenmesi, bozulmuş megakaryosit fonksiyonu ve anormal JAK-STAT sinyal iletimi yer almaktadır. Hassan ve arkadaşları çalışmalarında, çoğalan megakaryositlerin kusurlu partiküllerinde belirli faktörleri (trombosit kaynaklı büyüme faktörü, fibroblast büyüme

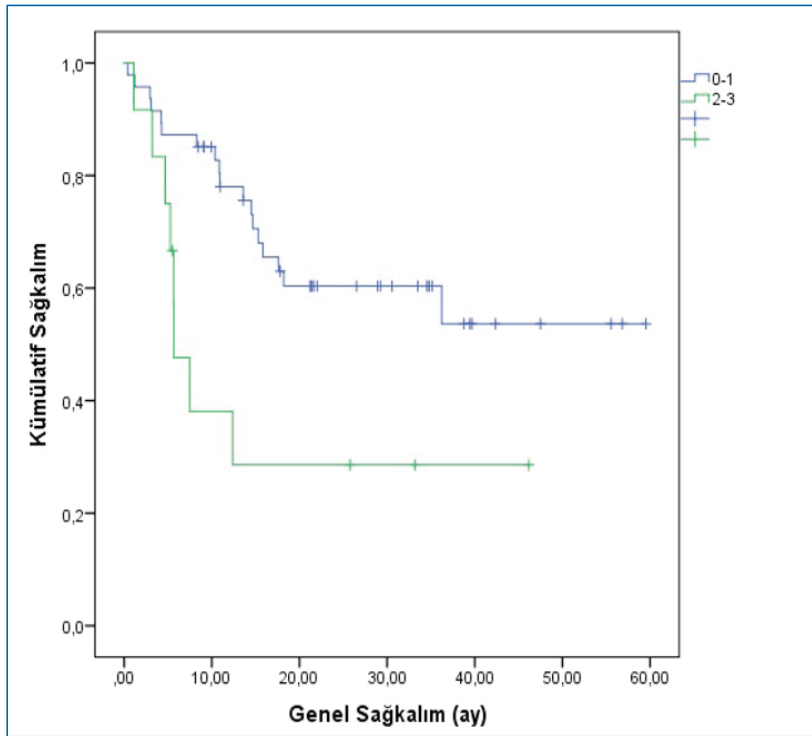
faktörü, trombosit faktörü-4, dönüştürücü büyüme faktörü-b ve beta-tromboglobulin) depolayamadığını ve bu faktörlerin kemik iliği fibroblastlarının büyümesini desteklediğini ileri sürmüştür (9).

Çalışmamızın temel bulgularından biri, indüksiyon tedavisi sonrası 2-3 derece KİF olan hastaların genel sağkalımlarının önemli ölçüde daha düşük olmasıdır. Ayrıca mevcut sonuçlara göre başlangıçta KİF varlığı ile genel sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Kemik iliği fibrozisinin MDS, akut lenfoblastik lösemi ve multipl miyelom hastalarında klinik sonuçlar üzerindeki etkisi daha önce incelenmiş ve olumsuz klinik sonuçları öngördüğü gösterilmiştir (10,11). Araştırmalar, orta ve şiddetli KİF'in MDS hastaları için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (12). AML-KİF'in tedavisi ve prognozu hakkında veri yetersizliği vardır (13). Wu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, Çin'deki tek bir merkezde



Şekil 1. Tanı anında kemik iliği fibrozisinin varlığına göre genel sağkalım ($p=0.36$).



Şekil 2. İndüksiyon tedavisinden sonra kemik iliği fibrozisinin varlığına göre genel sağkalım ($p=0.01$).

AML tanısı almış 112 hastada kemik iliği retikülün liflerinin yoğunluğunun daha kısa hastalıklı ve genel sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (14). Zhang ve arkadaşları çalışmalarında, 190 yeni yetişkin AML hastasını retrospektif olarak değerlendirmiş ve KİF ve yaşı AML hastalarının genel sağkalımını etkileyen bağımsız prognostik faktörler olduğunu göstermişlerdir (15). Urrutia ve arkadaşları tarafından geniş bir AML hasta popülasyonunda yürütülen çalışmanın çok değişkenli analizinde 2-3 derece KİF'in sağkalım için en güçlü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (HR: 2.0, %95 GA: 1.59-2.51) (16). Çalışmamızda çok değişkenli analizde benzer sonuçlar saptanmıştır. Manoharan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada KİF'in AML hastalarının genel sağkalımını etkilemediğini ve etkin tedavinin KİF'i tersine çevirebileceğini belirtmiştir (17).

Çalışmamızda tedavi sonrası KİF'in prognostik önemi belirgin olmuştur. Bunun nedeni tedavi öncesi mikroçevre ile tedavi sonrası mikroçevrenin farklı olması olabilir. Tedavi sonrası lösemi patogenezinde etkili olan fibrotik faktörlere bağlı yüksek derecedeki fibrozisin tedaviye yanıt vermeyen mikroçevreye bağlı olduğu ve bu durumun blast olmaması durumunda bile mevcudiyetini korumasının prognozu belirleyebileceği düşünülmüştür.

Ayrıca tek değişkenli analizde sağkalım oranının ileri yaşta önemli ölçüde olumsuz etkilendiği gösterilmiştir. Bu çalışmanın sınırlaması, retrospektif yapısı nedeniyle bazı hasta klinik verilerinin eksik olmasıdır.

Güncel AML kılavuzları henüz KİF'in prognostik önemi ni dikkate almamaktadır. Çalışmamızda indüksiyon tedavisi sonrası tedaviye yanıtın yanı sıra KİF durumunun da genel sağkalımda etkili bir faktör olarak değerlendirilmesi gerektiğini gösterdik.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 2 Nolu Tıbbi Araştırmalar Bilimsel ve Etik Değerlendirme Kurulu (TA-BED) Başkanlığı tarafından onaylandı (onay numarası: TA-BED 2-25-1387).

HAKEM DEĞERLENDİRMESİ

Dış bağımsız.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

YAZAR KATKISI

Literatür taranması: Tüm yazarlar; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: MEEY, Eİ, MSA, GK, FC, SD, GÖ; Verilerin toplanması: Tüm yazarlar; Makalenin yazımı: MSP; Onaylama: MSP.

KAYNAKLAR

- Shafat MS, Ganeswaran B, Bowles KM, Rushworth SA. The bone marrow microenvironment-Home of the leukemic blasts. *Blood Rev* 2017;31:277-86. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2017.03.004>
- Steensma DP, Hanson CA, Letendre L, Tefferi A. Myelodysplasia with brosis: A distinct entity? *Leuk Res* 2001;25:829-38.
- Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, 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. <https://doi.org/10.1182/blood.2022016867>
- Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F, Franco V, van der Walt J, Orazi A. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica* 2005;90(8):1128-32.
- Zhang Y, Wu J, Qin T, Xu Z, Qu S, Pan L, et al. Comparison of the revised 4th (2016) and 5th (2022) editions of the World Health Organization classification of myelodysplastic neoplasms. *Leukemia* 2022;36:2875-82. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01718-7>
- Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Büchner T, Willman CL, Estey EH, et al. 6. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 6. 2003;21:4642-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.04.036>
- Thol F, Döhner H, Ganser A. How I treat refractory and relapsed acute myeloid leukemia. *Blood* 2024;143:11-20. <https://doi.org/10.1182/blood.2023022481>
- Zhang H, Guo W, Wang J, Lu N, Zheng X, Sun Q, et al. Impact of bone marrow brosis on outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplantation* 2024;59:1654-66. <https://doi.org/10.1038/s41409-024-02402-3>
- Hassan HT, Hanauske AR, Lux E, Kleine HD, Freund M. A new fibroblast growth stimulating activity from the human megakaryoblastic leukaemia cell line elf-153: In vitro and in vivo findings. *Int J Exp Pathol* 1995;76(5):361-7.
- Senapati J, Urrutia S, Loghavi S, Short NJ, Issa GC, Maiti A, et al. Venetoclax abrogates the prognostic impact of splicing factor gene mutations in newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Blood* 2023;142:1647-57. <https://doi.org/10.1182/blood.2023020649>
- Kramann R, Schneider RK. The identification of fibrosis-driving myofibroblast precursors reveals new therapeutic avenues in myelofibrosis. *Blood* 2018;131:2111-9. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-02-834820>
- Della Porta MG, Alessandrino EP, Bacigalupo A, van Lint MT, Malcovati L, Pascutto C, et al. Predictive factors for the outcome of allogeneic transplantation in patients with MDS stratified according to the revised IPSS-R. *Blood* 2014;123:2333-42. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-12-542720>

13. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391-405. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>
14. Wu Z, Chen R, Wu L, Zou L, Ding F, Wang M, et al. Bone marrow fibrosis at diagnosis predicts survival for primary acute myeloid leukemia. *Clin Transl Oncol* 2017;19:1462-8. <https://doi.org/10.1007/s12094-017-1687-1>
15. Zhang X, Wang F, Yu J, Jiang Z. Significance of bone marrow fibrosis in acute myeloid leukemia for survival in the real-world. *Front Oncol* 2022;12:971082. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.971082>
16. Urrutia S, Kantarjan HM, Ravandi-Kashani F, Bueso-Ramos C, Kanagal-Shamanna R, Jabbour E, et al. Outcomes of patients with acute myeloid leukemia and bone marrow fibrosis. *J Hematol Oncol* 2024;17(1):112. <https://doi.org/10.1186/s13045-024-01630-w>
17. Manoharan A, Horsley R, Pitney WR. The reticulin content of bone marrow in acute leukaemia in adults. *Br J Haematol* 1979;43(2):185-90. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1979.tb03740.x>