

Tedavi ilişkili Miyeloid Neoplaziler: Tek Merkezli Retrospektif Klinik Özellikler ve Sonlanımlar

Therapy-Related Myeloid Neoplasms: Clinical Characteristics and Outcomes in A Single-Center Retrospective Cohort

Mehmet Gökhan GÖNENLİ¹, Burçin SAĞLAM¹, Olga Meltem AKAY²

¹ Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada tek merkezde izlenen tedavi ilişkili miyeloid neoplazi [tedavi ilişkili akut miyeloid lösemi (t-AML), tedavi ilişkili miyelodisplastik sendrom (t-MDS) ve tedavi ilişkili kronik miyelomonositik lösemi (t-KMML)] olgularının klinik özellikleri, öncül tedavi öyküleri, latens süreleri, sitogenetik ve floresan in situ hibridizasyon bulguları ile sonlanımlarının tanımlanması amaçlandı.

Hastalar ve Yöntem: Tek merkezli bir hematoloji kliniğinde Nisan 2010-Ağustos 2020 döneminde tedavi ilişkili miyeloid neoplazi tanısı alan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Latens, primer hastalık tanı tarihi ile tedavi ilişkili miyeloid neoplazi tanı tarihi arasındaki süre olarak tanımlandı. Genel sağkalım Kaplan-Meier yöntemi ile değerlendirildi; yaşayan hastalar 31 Ağustos 2025 tarihinde sansürlendi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 17 hasta dahil edildi (11 kadın, 6 erkek). Tedavi ilişkili miyeloid neoplazi tanısına göre alt tip dağılımı t-AML 12/17 (%70.6), t-MDS 4/17 (%23.5) ve t-KMML 1/17 (%5.9) idi. Hastaların tümü kemoterapi almıştı. Radyoterapi öyküsü 11/17 (%64.7) olguda mevcuttu; kemoterapi sınıf ayrıştırması 12/17 (%70.6) olguda elde edilebildi. Bu alt grupta 10/12 (%83.3) olgu en az bir alkilleyici ajan, 7/12 (%58.3) olgu ise hem alkilleyici ajan hem topoizomeraz II inhibitörü almıştı. Medyan latens 54.7 ay (çeyrekler arası aralık: 41.3-91.0) idi. Kompleks karyotip 8/17 (%47.1), kromozom 5 ve/veya 7 anomalisi 5/17 (%29.4) ve anormal floresan in situ hibridizasyon bulgusu 6/17 (%35.3) olguda saptandı. Kaplan-Meier yöntemiyle medyan genel sağkalım 506 gün olarak hesaplandı; 6, 12 ve 24 aylık genel sağkalım oranları sırasıyla %82.4, %70.6 ve %41.2 idi.

Sonuç: Bu tek merkezli retrospektif seri, tedavi ilişkili miyeloid neoplazi olgularında heterojen öncül tedavi öyküleri sonrasında değişken latens süreleri ile sık sitogenetik ve floresan in situ hibridizasyon anormalliklerinin görülebildiğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Tedavi ilişkili miyeloid neoplazi; Akut miyeloid lösemi; Miyelodisplastik sendrom

ABSTRACT

Objective: In this study, the clinical characteristics, prior treatment histories, latency periods, cytogenetic profiles, and treatment outcomes of patients with treatment-associated myeloid neoplasia [treatment-associated acute myeloid leukemia (t-AML), treatment-associated myelodysplastic syndrome (t-MDS), and treatment-related chronic myelomonocytic leukemia (t-CMML)] followed at a single center.

Patients and Methods: We retrospectively evaluated patients diagnosed with therapy-related myeloid neoplasms at a single tertiary-care hospital between April 2010 and August 2020. Latency was defined as the interval between primary disease diagnosis and therapy-related myeloid neoplasm diagnosis. Overall survival was estimated by Kaplan-Meier analysis, with surviving patients censored on August 31, 2025.

Results: A total of 17 patients were included in the study (11 women, 6 men). The distribution of subtypes based on the diagnosis of treatment-related myeloid neoplasia was as follows:

Makale atfı: Gönenli MG, Sağlam B, Akay OM. Tedavi ilişkili miyeloid neoplaziler: Tek merkezli retrospektif klinik özellikler ve sonlanımlar. LLM Dergi 2026;10(1):1-9.

Yazışma Adresi

Mehmet Gökhan GÖNENLİ

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye

Geliş: 17.03.2026 - Kabul: 27.03.2026

E-posta: mgonenli@ku.edu.tr

t-AML 12/17 (70.6%), t-MDS 4/17 (23.5%), and t-CMML 1/17 (5.9%). All patients had received chemotherapy. A history of radiotherapy was present in 11/17 (64.7%) cases; chemotherapy class details were available for 12/17 (70.6%) cases. In this subgroup, 10/12 (83.3%) cases had received at least one alkylating agent, and 7/12 (58.3%) cases had received both an alkylating agent and a topoisomerase II inhibitor. The median latency was 54.7 months (interquartile range: 41.3–91.0). A complex karyotype was detected in 8/17 (47.1%) cases, an abnormality of chromosome 5 and/or 7 in 5/17 (29.4%) cases, and abnormal fluorescence in situ hybridization findings in 6/17 (35.3%) cases. Median overall survival was calculated as 506 days using the Kaplan-Meier method; the 6-, 12-, and 24-month overall survival rates were 82.4%, 70.6%, and 41.2%, respectively.

Conclusion: In this single-center retrospective cohort, therapy-related myeloid neoplasms were characterized by heterogeneous antecedent treatment histories, variable latency, frequent cytogenetic abnormalities, and limited survival.

Key Words: Therapy-related myeloid neoplasms; Acute myeloid leukemia; Myelodysplastic syndromes

GİRİŞ

Tedavi ilişkili miyeloid neoplaziler (t-MN), sitotoksik kemoterapi ve/veya radyoterapi sonrası gelişen; tedavi ilişkili miyelodisplastik sendromları (t-MDS) ve tedavi ilişkili akut miyeloid lösemi (t-AML) içeren bir spektrumdur (1). t-MN'de del(5q)/-5, -7/del(7q), kompleks karyotip ve TP53 mutasyonları gibi olumsuz sitogenetik ve moleküler özelliklerin sık görülebildiği; t-AML'de de novo akut miyeloid lösemiye kıyasla yoğun indüksiyon sonrası yanıtının bazı kohortlarda daha düşük raporlandığı ancak seriler arasında heterojenlik bulunduğu bildirilmiştir (1-5). Kanser sağkalımındaki iyileşme, sekonder hematolojik maligniteler dahil geç dönem komplikasyonlar açısından risk altındaki popülasyonun büyümesine yol açmaktadır. Bu nedenle t-MN giderek daha önemli bir klinik ve halk sağlığı sorunu olarak öne çıkmaktadır (6).

Klasik klinikopatolojik gözlemler, öncül tedavinin tipi ve latens süresi ile ilişkili, kısmen örtüşen en az iki t-MN örneğini düşündürmektedir: (i) alkilleyici ilaç ve/veya radyoterapi ile ilişkili, daha uzun bir latens sonrasında ortaya çıkma eğiliminde olan hastalık ve (ii) topoizomeras II inhibitörü ile ilişkilendirilen, daha kısa bir latens sonrasında ortaya çıkan hastalık (7). Alkilleyici ilaç ve/veya radyoterapi ile ilişkilendirilen tabloda miyelodisplastik bir faz ile 5. ve/veya 7. kromozom anomalileri ve kompleks karyotipler daha sık bildirilmiştir; buna karşılık topoizomeras II inhibitörü ile ilişkilendirilen tabloda KMT2A ve RUNX1 gibi genleri içeren dengeli yeniden düzenlenmeler raporlanmıştır (8,9).

2022 Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması ile 2022 Uluslararası Uzlaşma Sınıflaması; morfoloji, immünotip, sitogenetik ve mevcutsa moleküler genetik verilerin klinik öykü ile birlikte değerlendirilmesini vurgulamaktadır; önceki sitotoksik tedavi öyküsü tedavi ilişkili hastalığın uygun biçimde nitelendirilmesinde temel unsurlardan biridir (10,11). Ayrıntılı gerçek yaşam serileri, özellikle bazı popülasyon temelli veri setlerinde sitogenetik, moleküler ve yanıtla ilişkin değişkenlerin sınırlı olabildiği durumlarda tamamlayıcı nitelik taşıyıcı (12).

Bu çalışmada, kurumumuzda izlenen t-MN olgularının demografik ve klinik özellikleri, öncül tedavileri, latens süreleri, sitogenetik ve floresan in situ hibridizasyon bulguları ile gözlenen sonuçlarını tanımlayıcı olarak sunulmuştur.

HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışma, tek merkezli bir hematoloji kliniğinde yürütülen retrospektif, gözlemsel bir kohort çalışmasıdır. Olgu dönemi Nisan 2010-Ağustos 2020 olarak tanımlandı. Yaşayan hastalar 31 Ağustos 2025 tarihine kadar takip edildi. Olgu saptama, hastane otomasyon sistemi ile hematoloji klinik kayıtları, kemik iliği ve patoloji raporları, sitogenetik kayıtları ve floresan in situ hibridizasyon raporlarının geriye dönük taranması yoluyla yapıldı. Tarama, t-MN, t-AML, t-MDS ve tedavi ilişkili kronik miyelomonositik lösemi (t-KMML) ile uyumlu tanı başlıkları ve serbest metin anahtar kelimeleri üzerinden gerçekleştirildi. Çalışmaya, belirtilen dönem içinde t-MN tanısı alan ve t-MN niteliği klinik kayıtlar üzerinden doğrulanabilen hastalar dahil edildi; yeterli belge bulunmayan olgular dışlandı. t-MN kapsamında t-AML, t-MDS ve t-KMML alt tipleri değerlendirildi.

Demografik veriler, primer hastalık ve primer hastalık tanı tarihi, öncül tedavi öyküleri, radyoterapi öyküsü, kemoterapi sınıf ayrıntıları, t-MN tanı tarihi, yaşam durumu, ölüm tarihi, konvansiyonel sitogenetik ve floresan in situ hibridizasyon sonuçları tıbbi kayıtlardan derlendi. Tanılar klinik, kemik iliği ve ilgili laboratuvar kayıtları üzerinden doğrulandı. Retrospektif tasarım nedeniyle değişkenlere göre veri eksikliği bulunduğundan, paydalar değişken bazında belirtildi.

Bu çalışmada t-MN, t-MN'leri ifade eden üst terim olarak kullanıldı; alt tipler t-AML, t-MDS ve t-KMML olarak sınıflandırıldı. Latens, operasyonel olarak primer hastalık tanı tarihi ile t-MN tanı tarihi arasındaki süre olarak tanımlandı. Genel sağkalım, t-MN tanısından herhangi bir nedene bağlı ölüme kadar geçen süre; yaşayan hastalarda ise 31 Ağustos 2025 tarihine kadar olan süre olarak tanımlandı. Erken mortalite, t-MN tanısından sonraki 30, 60 ve 90 gün içinde gerçekleşen ölüm olarak değerlendirildi.

Konvansiyonel sitogenetik ve floresan in situ hibridizasyon sonuçları, rutin klinik uygulamada düzenlenen raporlardan alındı. Sitogenetik ve floresan in situ hibridizasyon bulgularının özetlenmesinde; kompleks karyotip, kromozom 5 anomalisi, kromozom 7 anomalisi, kromozom 5 ve/veya 7 anomalisi ve anormal floresan in situ hibridizasyon değişkenlerinin yanı sıra, mevcut olduğunda KMT2A/MLL, RUNX1 ve TP53/p53 ile ilişkili seçilmiş bulgulara da yer

verildi. Kompleks karyotip, aynı klonda ≥ 3 kromozomal anomali varlığı olarak kabul edildi. Başlıca sonlanımlar yaşam durumu ve genel sağkalımdı. İkincil sonlanımlar latens, sitogenetik ve floresan in situ hibridizasyon bulguları ile 30, 60 ve 90 günlük erken mortaliteydi.

Kategorik değişkenler n (%), sürekli değişkenler medyan [çeyrekler arası aralık (IQR)] olarak özetlendi. Genel sağkalım Kaplan-Meier yöntemiyle değerlendirildi; medyan genel sağkalım ile 6, 12 ve 24 aylık genel sağkalım oranları raporlandı. Öncül hastalık grubu ve kompleks karyotip durumuna göre keşifsel Kaplan-Meier eğrileri oluşturuldu; karşılaştırmalarda p değerleri log-rank testinden elde edildi. Analizler RStudio ortamında, R yazılımının 4.4.3 sürümü kullanılarak yapıldı. Eksik veriler için herhangi bir tamamlama yöntemi uygulanmadı.

Bu çalışma, yerel etik kurul tarafından 10.03.2026 tarihinde 2026.142.IRB2.079 sayılı karar ile onaylandı. Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütüldü. Retrospektif tasarım nedeniyle aydınlatılmış onam yerel etik kurul tarafından gerekli görülmemiştir.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 17 hasta dahil edildi. On bir (%64.7) hasta kadın, 6 (%35.3) hasta erkekti. Tedavi ilişkili miyeloid neoplazi tanısına göre alt tip dağılımı t-AML 12/17 (%70.6), t-MDS 4/17 (%23.5) ve t-KMML 1/17 (%5.9) olarak saptandı. 31 Ağustos 2025 itibarıyla 4/17 (%23.5) hasta hayatta, 13/17 (%76.5) hasta vefat etmişti. Tek t-KMML olgusunda t-MN tanısı t-KMML idi; izlemde daha sonra akut miyeloid lösemiye dönüşüm kaydedildi.

Öncül hastalıklar solid tümör (n= 10) ve hematolojik malignite (n= 7) olarak sınıflandırıldı. Hastaların tamamı kemoterapi almıştı (17/17, %100). Radyoterapi öyküsü 11/17 (%64.7) olguda mevcuttu. Kemoterapi sınıflarına ilişkin ayrıntılı kayıt 12/17 (%70.6) olguda elde edilebildi; bu alt grupta 10/12 (%83.3) olgu en az bir alkileyici ilaç kullanmış, 7/12 (%58.3) olgu ise hem alkileyici ilaç hem topoizomeraz II inhibitörü almıştı. Kök hücre nakli öyküsü 3/17 (%17.6) olguda mevcuttu; bunların 2/17 (%11.8)'si allojenik, 1/17 (%5.9)'si otolog kök hücre nakliydi. Kohortun temel özellikleri, öncül tanılar ve tedavi öyküleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

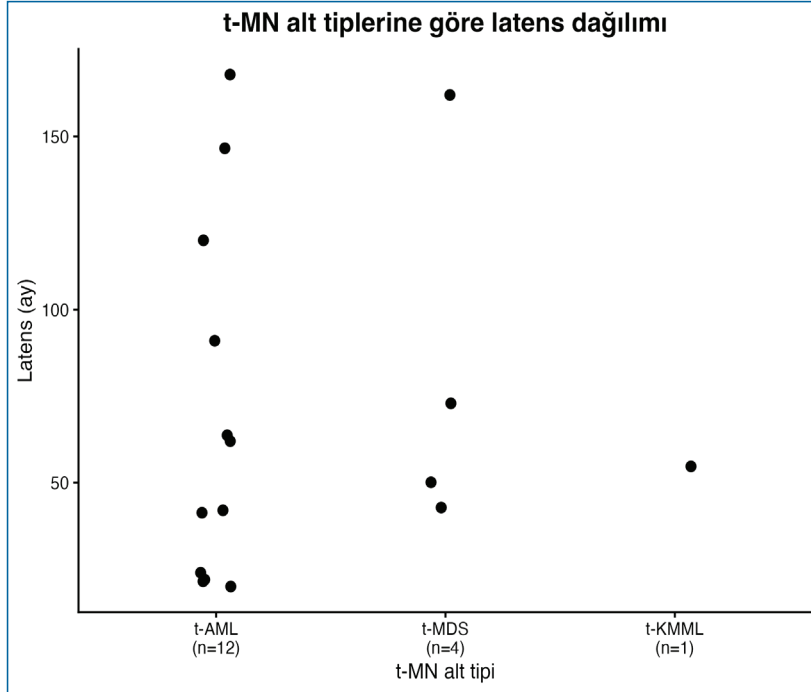
Tablo 1. Temel klinik özellikler, öncül tanılar ve tedavi öyküleri

Değişken	Solid Tümör (n= 10)	Hematolojik Malignite (n= 7)	Toplam (N= 17)
Kohort özellikleri			
Kadın, n/N (%)	8/10 (%80.0)	3/7 (%42.9)	11/17 (%64.7)
Erkek, n/N (%)	2/10 (%20.0)	4/7 (%57.1)	6/17 (%35.3)
Yaş, medyan [IQR], yıl	60 [56-62]	59 [34-64]	59 [50-64]
Öncül tanılar - solid tümör			
Meme kanseri, n/N (%)	5/10 (%50.0)	-	5/17 (%29.4)
Kolorektal kanser, n/N (%)	3/10 (%30.0)	-	3/17 (%17.6)
Over kanseri, n/N (%)	1/10 (%10.0)	-	1/17 (%5.9)
Timoma, n/N (%)	1/10 (%10.0)	-	1/17 (%5.9)
Öncül tanılar - hematolojik malignite			
Hodgkin lenfoma, n/N (%)	-	2/7 (%28.6)	2/17 (%11.8)
Diffüz büyük B hücreli lenfoma, n/N (%)	-	2/7 (%28.6)	2/17 (%11.8)
Multipl miyelom, n/N (%)	-	2/7 (%28.6)	2/17 (%11.8)
Mediastinal gri zon lenfoması, n/N (%)	-	1/7 (%14.3)	1/17 (%5.9)
Tedavi öyküleri			
Kemoterapi, n/N (%)	10/10 (%100.0)	7/7 (%100.0)	17/17 (%100.0)
Radyoterapi, n/N (%)	5/10 (%50.0)	6/7 (%85.7)	11/17 (%64.7)
Kök hücre nakli, n/N (%)	0/10 (%0.0)	3/7 (%42.9)	3/17 (%17.6)
Allojenik kök hücre nakli, n/N (%)	0/10 (%0.0)	2/7 (%28.6)	2/17 (%11.8)
Otolog kök hücre nakli, n/N (%)	0/10 (%0.0)	1/7 (%14.3)	1/17 (%5.9)
Kemoterapi sınıf ayrıntısı mevcut, n/N (%)	5/10 (%50.0)	7/7 (%100.0)	12/17 (%70.6)
En az bir alkileyici ilaç*, n/N (%)	3/5 (%60.0)	7/7 (%100.0)	10/12 (%83.3)
En az bir topoizomeraz II inhibitörü*, n/N (%)	2/5 (%40.0)	5/7 (%71.4)	7/12 (%58.3)
Alkileyici ilaç + topoizomeraz II inhibitörü birlikte*, n/N (%)	2/5 (%40.0)	5/7 (%71.4)	7/12 (%58.3)

Not: Veriler medyan [IQR] veya n/N (%) olarak sunuldu. Yüzdeler sütun paydasına göre hesaplandı. ^{1,2} uygulanabilir olmayan hücreleri gösterir.

* Kemoterapi sınıfı bilgileri yalnız ayrıntılı kemoterapi kaydı bulunan olgularda hesaplandı (solid tümör n= 5, hematolojik malignite n= 7, toplam n= 12).

IQR: Çeyrekler arası aralık.



Şekil 1. t-MN alt tiplerine göre latens dağılımı. Primer hastalık tanısından t-MN tanısına kadar geçen sürenin alt tiplere göre dağılımı gösterilmektedir. Her nokta bir hastayı temsil etmektedir. t-MN alt tipleri t-AML, t-MDS ve t-KMML olarak sınıflandırıldı.

Primer hastalık tanı tarihi ile t-MN tanı tarihi arasındaki medyan latens 54.7 ay [IQR: 41.3-91.0] idi. Kompleks karyotip 8/17 (%47.1) olguda saptandı. Kromozom 5 anomalisi 4/17 (%23.5), kromozom 7 anomalisi 4/17 (%23.5) ve kromozom 5 ve/veya 7 anomalisi 5/17 (%29.4) olguda saptandı. Anormal floresan in situ hibridizasyon bulgusu 6/17 (%35.3) olguda saptandı. Seçilmiş FISH bulguları içinde KMT2A/MLL ilişkili bulgu 2/17 (%11.8), RUNX1 ilişkili bulgu 1/17 (%5.9) ve TP53/p53 ilişkili bulgu 1/17 (%5.9) olguda raporlandı. t-MN alt tiplerine göre latens dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir.

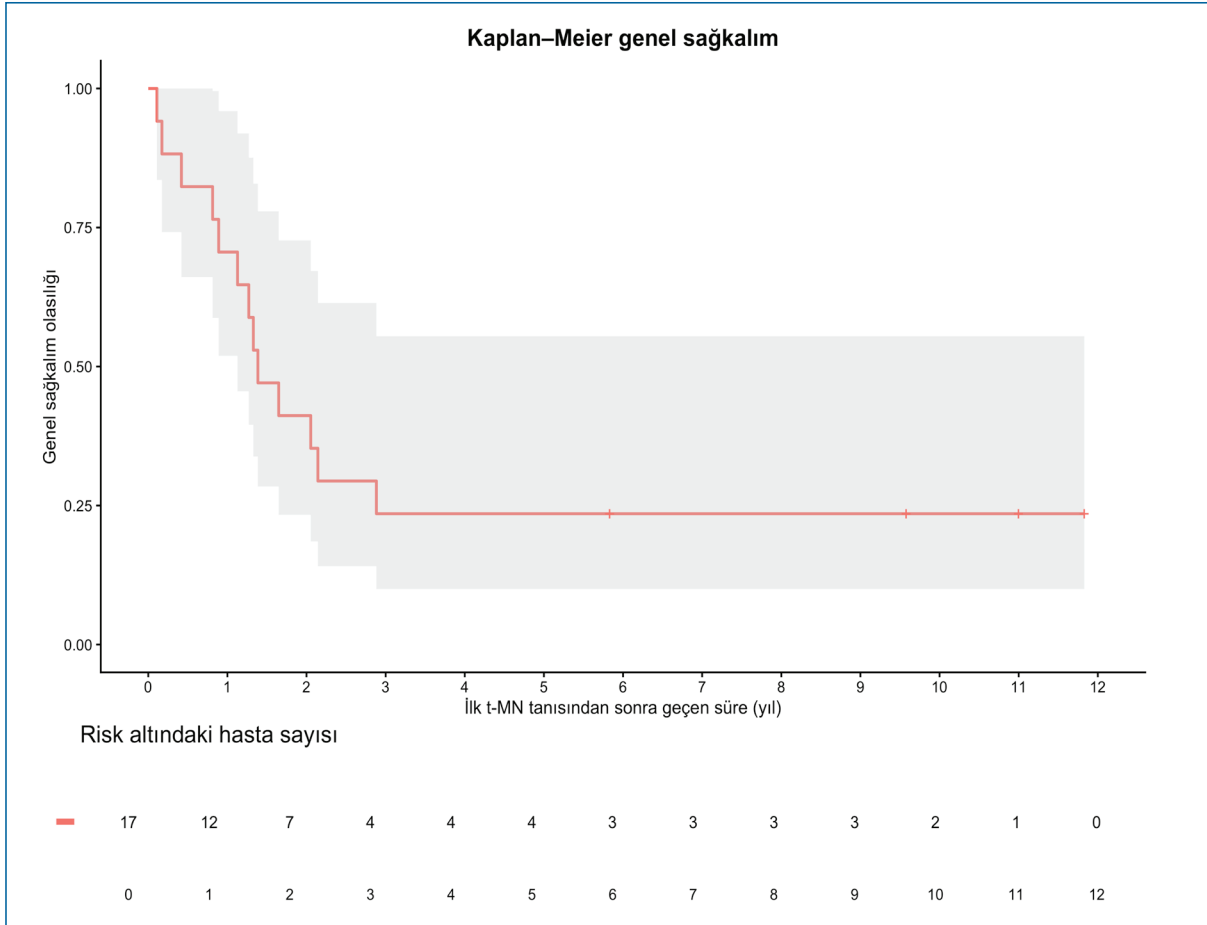
t-MN tanısından sonraki 30 günlük erken mortalite 0/17 (%0), 60 günlük erken mortalite 1/17 (%5.9) ve 90 günlük erken mortalite 2/17 (%11.8) idi. Kaplan-Meier yöntemiyle medyan genel sağkalım 506 gün olarak hesaplandı (alt %95 güven aralığı 412 gün; üst sınır hesaplanmadı). Altı, 12 ve 24 aylık genel sağkalım oranları sırasıyla %82.4, %70.6 ve %41.2 idi. Kaplan-Meier genel sağkalım eğrisi Şekil 2'de, t-MN tanı özellikleri, latens, sitogenetik ve floresan in situ hibridizasyon bulguları, erken mortalite ve genel sağkalım özeti ise Tablo 2'de sunulmuştur.

Öncül hastalık grubuna göre keşifsel genel sağkalım karşılaştırması Şekil 3'te, kompleks karyotip varlığına göre keşifsel genel sağkalım karşılaştırması ise Şekil 4'te gösterilmiştir.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu tek merkezli retrospektif çalışma, t-MN tanısı t-AML, t-MDS veya t-KMML olarak sınıflanan olgularda öncül hastalıkları, tedavi öykülerini, latens sürelerini, sitogenetik ve floresan in situ hibridizasyon bulgularını ve sağkalımı birlikte tanımlamaktadır. Bulgular, t-MN'lerin klinikte heterojen bir spektrum oluşturduğunu; sitogenetik ve floresan in situ hibridizasyon anormalliklerinin sık, sağkalımın ise sınırlı olduğunu düşündürmektedir. Ayrıntılı klinik ve sitogenetik verilerin daha geniş kayıt verilerinde her zaman aynı düzeyde bulunmadığı durumlarda, tek merkezli gerçek yaşam gözlemleri tamamlayıcı olabilir (12).

Literatürde alkilleyici ilaçlar ve/veya radyoterapi ile ilişkilendirilen daha uzun latensli; topoizomeraz II inhibitörleri ile ilişkilendirilen ise daha kısa latensli örüntüler tanımlanmıştır. Alkilleyici ilaçlar ve/veya radyoterapi ile ilişkilendirilen tabloda kromozom 5 ve/veya 7 anomalileri ile kompleks karyotipler; topoizomeraz II inhibitörleri ile ilişkilendirilen tabloda ise dengeli yeniden düzenlenmeler daha sık bildirilmiştir. Bizim kohortumuzda radyoterapi öyküsü 11/17 olguda bulunuyordu, kemoterapi sınıf ayrıntısı ise yalnız 12/17 olguda elde edilebildi; ayrıca tedavi öykülerinin önemli ölçüde örtüşmesi nedeniyle belirli bir ilaç sınıfı ile latens ya da sitogenetik örüntüler arasında nedensel veya ilaç sınıfına özgü bir ilişki kurulamaz.



Şekil 2. Tüm kohortta genel sağkalım için Kaplan–Meier eğrisi. t-MN tanısından itibaren genel sağkalım Kaplan–Meier yöntemi ile gösterilmiştir. Gri gölgeli alan %95 güven aralığını göstermektedir. Alt panelde risk altındaki hasta sayıları sunulmuştur.

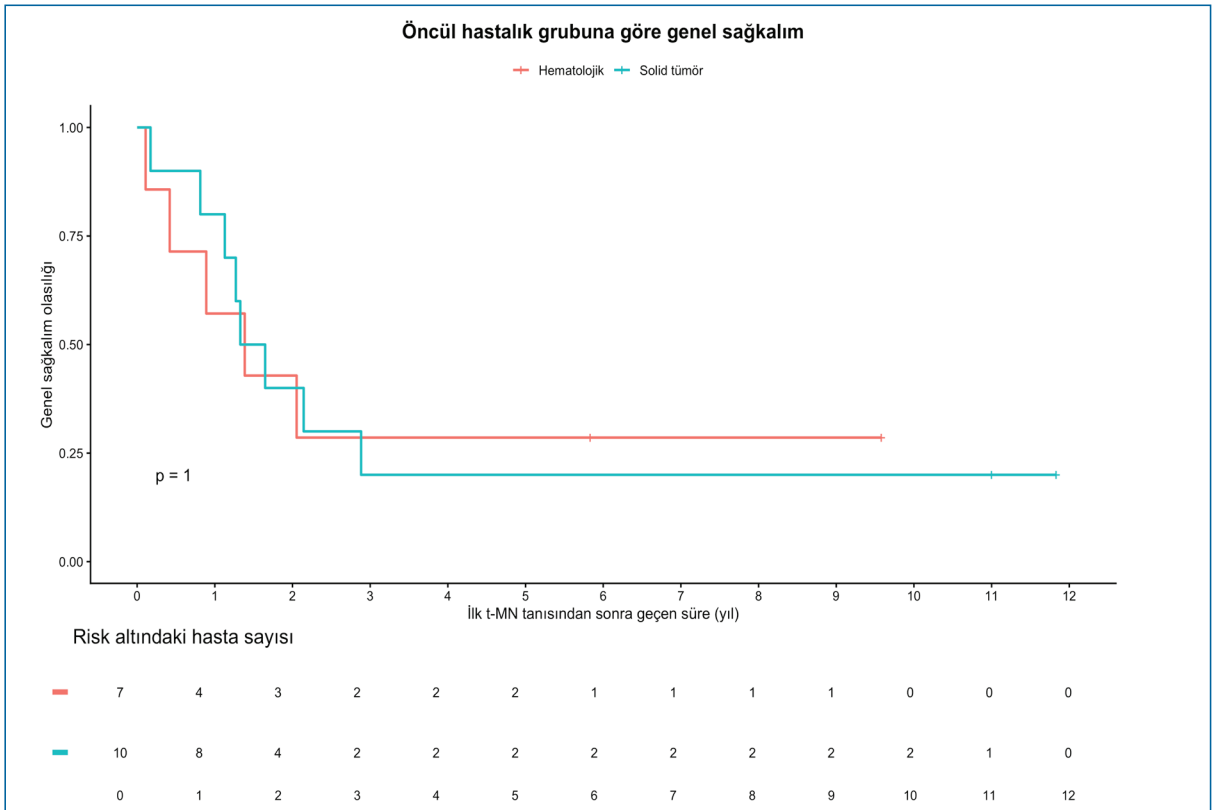
Tablo 2. Tanısal özellikler, latens, sitogenetik/FISH bulguları, erken mortalite ve genel sağkalım özeti

Değişken	Solid Tümör (n= 10)	Hematolojik Malignite (n= 7)	Toplam (N= 17)
İlk t-MN tanı özellikleri			
t-AML, n/N (%)	7/10 (%70.0)	5/7 (%71.4)	12/17 (%70.6)
t-MDS, n/N (%)	3/10 (%30.0)	1/7 (%14.3)	4/17 (%23.5)
t-KMML, n/N (%)	0/10 (%0.0)	1/7 (%14.3)	1/17 (%5.9)
Hayatta (31 Ağustos 2025), n/N (%)	2/10 (%20.0)	2/7 (%28.6)	4/17 (%23.5)
Vefat (31 Ağustos 2025), n/N (%)	8/10 (%80.0)	5/7 (%71.4)	13/17 (%76.5)
Latens			
Latens, medyan [IQR], ay	82.0 [43.5-139.9]	42.8 [31.8-58.4]	54.7 [41.3-91.0]
Sitogenetik/FISH			
Kompleks karyotip, n/N (%)	5/10 (%50.0)	3/7 (%42.9)	8/17 (%47.1)
Kromozom 5 anomalisi, n/N (%)	3/10 (%30.0)	1/7 (%14.3)	4/17 (%23.5)
Kromozom 7 anomalisi, n/N (%)	3/10 (%30.0)	1/7 (%14.3)	4/17 (%23.5)
Kromozom 5 ve/veya 7 anomalisi, n/N (%)	3/10 (%30.0)	2/7 (%28.6)	5/17 (%29.4)
Anormal FISH, n/N (%)	3/10 (%30.0)	3/7 (%42.9)	6/17 (%35.3)
KMT2A/MLL ilişkili FISH, n/N (%)	1/10 (%10.0)	1/7 (%14.3)	2/17 (%11.8)
RUNX1 ilişkili FISH, n/N (%)	0/10 (%0.0)	1/7 (%14.3)	1/17 (%5.9)
TP53/p53 ilişkili FISH, n/N (%)	0/10 (%0.0)	1/7 (%14.3)	1/17 (%5.9)

Tablo 2. Tanısal özellikler, latens, sitogenetik/FISH bulguları, erken mortalite ve genel sağkalım özeti (devamı)

Değişken	Solid Tümör (n= 10)	Hematolojik Malignite (n= 7)	Toplam (N= 17)
Erken mortalite			
30 gün içinde ölüm, n/N (%)	0/10 (%0.0)	0/7 (%0.0)	0/17 (%0.0)
60 gün içinde ölüm, n/N (%)	0/10 (%0.0)	1/7 (%14.3)	1/17 (%5.9)
90 gün içinde ölüm, n/N (%)	1/10 (%10.0)	1/7 (%14.3)	2/17 (%11.8)
Genel sağkalım (toplam kohort)			
Medyan genel sağkalım, gün (KM; n= 17)	-	-	506 (alt %95 GA 412; üst sınır hesaplanamadı)
6 aylık genel sağkalım (KM; n= 17)	-	-	%82.4
12 aylık genel sağkalım (KM; n= 17)	-	-	%70.6
24 aylık genel sağkalım (KM; n= 17)	-	-	%41.2

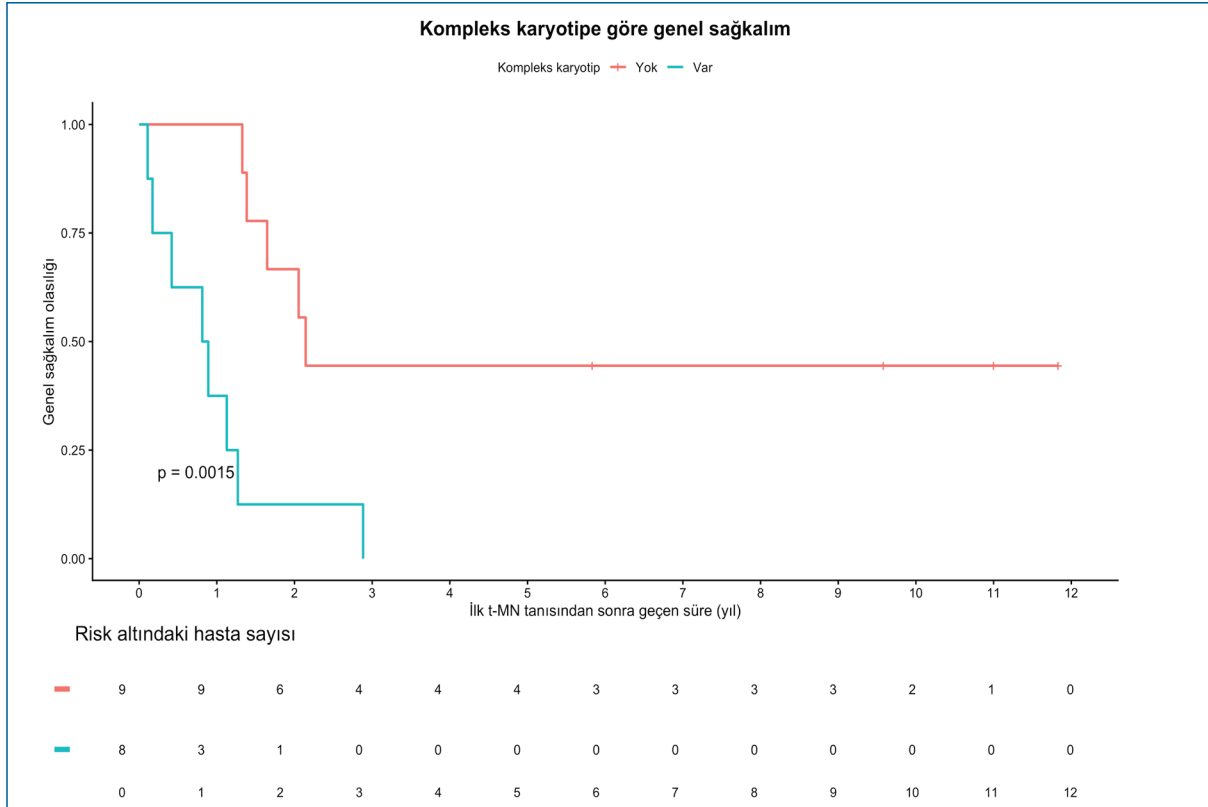
Not: Veriler medyan [IQR] veya n/N (%) olarak sunuldu. Latens, primer hastalık ilk tanı tarihi ile ilk t-MN tanı tarihi arasındaki süre olarak tanımlandı. Genel sağkalım Kaplan-Meier yöntemiyle ilk t-MN tanısından hesaplandı; yaşayan hastalar 31 Ağustos 2025 tarihinde sansürlendi. Alt grup sütunlarında '-' kullanıldı. IQR: Çeyrekler arası aralık, GA: Güven aralığı, t-MN: Tedavi ilişkili miyeloid neoplazi, KM: Kaplan-Meier.



Şekil 3. Öncül hastalık grubuna göre genel sağkalım eğrileri. t-MN tanısından itibaren genel sağkalım, öncül hastalığın hematolojik malignite veya solid tümör olmasına göre Kaplan-Meier yöntemi ile karşılaştırılmıştır. Alt panelde risk altındaki hasta sayıları gösterilmiştir. p değeri log-rank testinden elde edilmiştir. Bu analiz keşifsel niteliktedir.

Bu çalışmada latens, primer hastalık tanı tarihi ile t-MN tanı tarihi arasındaki süre olarak tanımlandı; bu yaklaşım, latensi primer hastalık tanısından tedavi ilişkili hastalık tanısına kadar raporlayan bazı kayıt-temelli kohortlarla uyumludur (13). Bununla birlikte, literatürde öncül tedavinin uygulanmasından t-MN tanısına kadar geçen süreyi kullanan

çalışmalar da bulunduğundan, çalışmalar arası doğrudan karşılaştırmalar temkinli yorumlanmalıdır (14). Medyan latensin 54.7 ay [IQR: 41.3-91.0] olması, t-MN açısından klinik farkındalığın dar bir zaman penceresiyle sınırlandırılmaması gerektiğini düşündüren tanımlayıcı bir bulgudur (7-9,15-17).



Şekil 4. Kompleks karyotip varlığına göre genel sağkalım eğrileri. t-MN tanısından itibaren genel sağkalım, kompleks karyotip varlığına göre Kaplan-Meier yöntemi ile karşılaştırılmıştır. Alt panelde risk altındaki hasta sayıları gösterilmiştir. p değeri log-rank testinden elde edilmiştir. Bu analiz keşifsel niteliktedir.

t-MN'de kompleks karyotip, -5/del(5q) ve -7/del(7q) gibi anomalilerin de novo hastalığa kıyasla daha sık görülebildiği ve bu örüntülerin olumsuz biyolojik özelliklerle ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bizim serimizde kompleks karyotip 8/17, kromozom 5 ve/veya 7 anomalisi 5/17 ve anormal floresan in situ hibridizasyon bulgusu 6/17 olguda saptandı; seçilmiş FISH bulguları içinde TP53/p53 ilişkili bulgu 1/17 olguda raporlandı. Bu bulgular, t-MN'de olumsuz sitogenetik özelliklerin belirgin olabileceğine işaret eden literatürle genel olarak uyumludur. Bununla birlikte çalışmamızdaki "kromozom 5 ve/veya 7 anomalisi" tanımı, kromozom 5/7'yi içeren sayısal ve/veya yapısal değişiklikleri birlikte kapsadığından, literatürde özellikle vurgulanan -5/del(5q) ve -7/del(7q) lezyonlarıyla doğrudan karşılaştırılabilirlik sınırlıdır. Ayrıca kapsamlı moleküler profillemeye bulunmadığı için sitogenetik bulguların, başta TP53 olmak üzere, moleküler olaylarla birlikte değerlendirilmesi bu seri içinde mümkün değildir (1,18-20).

Sonuçlar açısından, bu kohortta Kaplan-Meier yöntemiyle medyan genel sağkalım 506 gün olarak hesaplanmış; 6, 12 ve 24 aylık genel sağkalım oranları sırasıyla %82.4, %70.6 ve %41.2 bulunmuştur. Bu sonuçlar tanımlayıcı nitelikte olup t-MN'nin birçok seride sınırlı sağkalımla

seyredebildiğine ilişkin literatürle yön olarak uyumludur. Bununla birlikte örneklem büyüklüğünün küçük olması, kohortun t-AML, t-MDS ve t-KMML alt tiplerini birlikte içermesi ve tek merkezli tasarım, sağkalımın belirleyicilerine ilişkin güçlü çıkarımlar yapılmasını engeller. Bu nedenle çalışmamızın sağkalım bulguları karşılaştırmalı değil, betimleyici bir çerçevede yorumlanmalıdır (4,12,21).

Çalışmanın güçlü yönleri; t-MN spektrumunun tanı düzeyinde t-AML, t-MDS ve t-KMML'yi kapsaması, latens ve genel sağkalım için açık operasyonel tanımlar kullanılması, yaşayan olguların 31 Ağustos 2025 tarihinde sansürlenmesi ve klinik verilerin sitogenetik ile floresan in situ hibridizasyon bulguları ile aynı kohort içinde birlikte sunulmasıdır. Başlıca sınırlılıklar ise retrospektif tasarım, küçük örneklem, tek merkez deneyimi, değişkenler arasında eksik veri, kemoterapi sınıf ayrıntılarının tüm olgularda bulunmaması ve kapsamlı moleküler profilin olmamasıdır. Olgu döneminin uzunluğu boyunca sınıflama ve öncül hastalık tedavi yaklaşımlarındaki değişiklikler de seriler arası karşılaştırmaları güçleştirebilir. Bu nedenle bulgular hipotez üretici nitelikte değerlendirilmeli, geniş popülasyonlara doğrudan genellenmemeli ve daha geniş, tercihen çok merkezli kohortlarda doğrulanmalıdır.

Sonuç olarak, bu tek merkezli seri t-MN'nin farklı öncül tedavi öyküleri sonrasında, geniş bir latens aralığı ve sık sitogenetik ve floresan in situ hibridizasyon anormallikleri ile ortaya çıkabildiğini göstermektedir. Daha önce sitotoksik tedavi ve/veya radyoterapi öyküsü bulunan hastalarda klinik farkındalığın korunması; şüpheli olgularda klinik öykü, kemik iliği incelemesi, sitogenetik, floresan in situ hibridizasyon ve mevcutsa moleküler verilerin birlikte değerlendirilmesi, t-MN'nin uygun biçimde tanımlanmasına katkı sağlayabilir (10,11,15).

YAPAY ZEKÂ DESTEĞİ BEYANI

Makale hazırlığı sırasında dil ve anlatımın gözden geçirilmesi amacıyla yapay zekâ destekli araçlardan yararlanıldı. Tüm içerik yazarlar tarafından denetlenmiş olup nihai metnin doğruluğu ve bütünlüğünden yazarlar sorumludur.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Koç Üniversitesi Etik Kurulundan onay alınmıştır (Tarih: 10.03.2026, Karar no: 2026.142.IRB2.079).

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: BS, OMA; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: BS, MGG; Verilerin toplanması: Tüm yazarlar; Makalenin yazımı: Tüm yazarlar; Onaylama: MGG, OMA.

KAYNAKLAR

- McNerney ME, Godley LA, Le Beau MM. Therapy-related myeloid neoplasms: when genetics and environment collide. *Nat Rev Cancer* 2017;17:513-27. <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.60>
- Hulegårdh E, Nilsson C, Lazarevic V, Garelius H, Antunovic P, Rangert Derolf Å, et al. Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting: a report from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Am J Hematol* 2015;90:208-14. <https://doi.org/10.1002/ajh.23908>
- Lalayanni C, Gavriilaki E, Athanasiadou A, Iskas M, Papatthanasiou M, Marvaki A, et al. Secondary Acute Myeloid Leukemia (sAML): similarly dismal outcomes of AML after an antecedent hematologic disorder and therapy related AML. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2022;22:e233-40. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2021.09.019>
- Grønbelt Østgård LS, Medeiros BC, Sengeløv H, Nørgaard M, Andersen MK, Dufva IH, et al. Epidemiology and clinical significance of secondary and therapy-related acute myeloid leukemia: a national population-based cohort study. *J Clin Oncol* 2015;33:3641-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.60.0890>
- Kayser S, Döhner K, Krauter J, Köhne CH, Horst HA, Held G, et al. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood* 2011;117:2137-45. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-301713>
- Joannides M, Grimwade D. Molecular biology of therapy-related leukaemias. *Clin Transl Oncol* 2010;12:8-14. <https://doi.org/10.1007/s12094-010-0460-5>
- Joshi U, Bhetuwal U, Yadav SK, Budhathoki P, Gaire S, Sharma S, et al. Survival outcomes and prognostic factors in therapy-related acute myeloid leukemia: a SEER Database Study, 2000-2020. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2024;24:e827-e834.e1. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2024.07.002>
- 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;140:1345-77. <https://doi.org/10.1182/blood.2022016867>
- Larson RA, Le Beau MM. Prognosis and therapy when acute promyelocytic leukemia and other 'good risk' acute myeloid leukemias occur as a therapy-related myeloid neoplasm. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2011;3:e2011032. <https://doi.org/10.4084/mjhid.2011.032>
- Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1703-19. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 2022;140:1200-28. <https://doi.org/10.1182/blood.2022015850>
- Murthy GSG, Hamadani M, Dhakal B, Hari P, Atallah E. Incidence and survival of therapy related myeloid neoplasm in United States. *Leuk Res* 2018;71:95-9. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2018.07.013>
- Moreno Berggren D, Garelius H, Willner Hjelm P, Nilsson L, Rasmussen B, Weibull CE, et al. Therapy-related MDS dissected based on primary disease and treatment-a nationwide perspective. *Leukemia* 2023;37:1103-12. <https://doi.org/10.1038/s41375-023-01864-6>
- Patel AA, Rojek AE, Drazer MW, Weiner H, Godley LA, Le Beau MM, et al. Therapy-related myeloid neoplasms in 109 patients after radiation monotherapy. *Blood Adv* 2021;5:4140-8. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004964>
- Singh A, Herr MM, Mishra R, Karia R, Hahn T, Thota S. Therapy-Related-Myeloid-Neoplasm-Risk Score: a convenient score for therapy-related myeloid neoplasms risk assessment in adult cancer patients. *JNCI Cancer Spectr* 2025;9:pkaf087. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkaf087>
- Singh A, Hahn T, Mishra R, Herr MM, Thota S. Risk factors beyond chemotherapy exposure for secondary myeloid neoplasms after hematologic cancers: a SEER-based study. *Cancer Res Commun* 2025;5:2149-56. <https://doi.org/10.1158/2767-9764.CRC-25-0340>
- Singhal D, Kutyna MM, Hahn CN, Shah MV, Hiwase DK. Therapy-related myeloid neoplasms: complex interactions among cytotoxic therapies, genetic factors, and aberrant microenvironment. *Blood Cancer Discov* 2024;5:400-16. <https://doi.org/10.1158/2643-3230.BCD-24-0103>

18. Takahashi K, Wang F, Kantarjian H, Doss D, Khanna K, Thompson E, et al. Preleukaemic clonal haemopoiesis and risk of therapy-related myeloid neoplasms: a case-control study. *Lancet Oncol* 2017;18:100-11. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30626-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30626-X)
19. Wong TN, Ramsingh G, Young AL, Miller CA, Touma W, Welch JS, et al. Role of TP53 mutations in the origin and evolution of therapy-related acute myeloid leukaemia. *Nature* 2015;518:552-5. <https://doi.org/10.1038/nature13968>
20. Voso MT, Falconi G, Fabiani E. What's new in the pathogenesis and treatment of therapy-related myeloid neoplasms. *Blood* 2021;138:749-57. <https://doi.org/10.1182/blood.2021010764>
21. Nilsson C, Linde F, Hulegårdh E, Garelius H, Lazarevic V, Antunovic P, et al. Characterization of therapy-related acute myeloid leukemia: increasing incidence and prognostic implications. *Hematologica* 2023;108:1015-25. <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.281233>