

T.C  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



AKUT LÖSEMİ TANILI HASTALARDA TEDAVİ YANITININ ve  
SAĞKALIMIN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Alpay MEDETALİBEYOĞLU

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Meliha NALÇACI

İSTANBUL- 2017

T.C  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



AKUT LÖSEMİ TANILI HASTALARDA TEDAVİ YANITININ ve  
SAĞKALIMIN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Alpay MEDETALİBEYOĞLU

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Meliha NALÇACI

İSTANBUL- 2017

## I. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen ve iyi şekilde yetişmem için çalışan değerli hocalarıma , başta her konuda bana yardımcı olan değerli Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr.Őükri PALANDÜZ'e ,tez çalışmamı tamamlama konusunda büyük bir titizlikle beni yönlendiren tez hocam Sayın Prof.Dr. Meliha NALÇACI 'ya olmak üzere, ayrıca bu tez çalışmamda büyük emeği ve katkısı olan Sayın Doç.Dr.Timur Selçuk AKPINAR'a ve desteğini benden esirgemeyen Uz.Dr. Murat KÖSE'ye Uz.Dr.Erol DEMİR'e ve Dr.Rabia DENİZ'e sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı arz ederim.

Diğer taraftan, eğitim sürem boyunca emeklerini, yardımlarını ve dostluklarını esirgemeyen çalışma arkadaşlarıma ve kliniğimizin tüm çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Bunun yanında, hayatımın her aşamasında her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen anneme, babama, kardeşlerime teşekkür ederim.

**Dr.Alpay MEDETALİBEYOĞLU**

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>i</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>1</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	<b>3</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	<b>4</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b>	<b>5</b>
<b>ÖZET</b>	<b>7</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>9</b>
<b>1.GİRİŞ .....</b>	<b>11</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>13</b>
2.1.Akut Lösemiler.....	13
2.1.1. Tarihçe.....	13
2.1.2. Epidemiyoloji .....	14
2.1.3. Etiyoloji.....	15
2.1.4. Sınıflandırma.....	17
2.1.5. Patogenez.....	20
2.1.6. Klinik.....	22
2.1.7. Laboratuvar Bulguları ve Tanı.....	26
2.1.8 Prognostik Faktörler.....	28
2.1.9. Tedavi.....	31
2.1.9.1. ALL Tedavisi.....	32
2.1.9.1.1. İndüksiyon Tedavisi.....	33
2.1.9.1.2. Post-İndüksiyon Tedavisi.....	33
2.1.9.1.3. İdame Tedavisi.....	33
2.1.9.1.4. SSS Profilaksi ve Tedavisi.....	33
2.1.9.1.5. ALL'de Hematopoitik hücre nakli .....	34
2.1.9.2. AML Tedavisi.....	35
2.1.9.2.1. Remisyon İndüksiyon Tedavisi.....	36
2.1.9.2.2. Post-remisyon Tedaviler.....	37

2.1.9.2.3. Destekleyici Tedaviler.....	38
2.1.9.2.4. AML'de Hematopoietik hücre nakli .....	39
2.1.9.3. Yaşlılarda Akut Lösemi Tedavisi.....	40
<b>3. MATERYAL ve METOD .....</b>	<b>43</b>
3.1. İstatistiksel Yöntem.....	44
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>45</b>
<b>5.TARTIŞMA .....</b>	<b>63</b>
<b>6.SONUÇ .....</b>	<b>72</b>
<b>7.KAYNAKLAR .....</b>	<b>74</b>



## TABLolar DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1.</b> ALL FAB sınıflaması	18
<b>Tablo 2.</b> AML FAB sınıflaması	18
<b>Tablo 3.</b> Akut lösemi DSÖ sınıflaması	20
<b>Tablo 4.</b> ALL fizik muayene bulguları	24
<b>Tablo 5.</b> AML fizik muayene bulguları	26
<b>Tablo 6.</b> ALL'de sıklıkla karşılaşılan laboratuvar bulguları	27
<b>Tablo 7.</b> AML'de sıklıkla karşılaşılan laboratuvar bulguları	28
<b>Tablo 8.</b> Akut lösemi hastalarında yaş ve cinsiyet karşılaştırması	46
<b>Tablo 9.</b> FAB sınıflamasına göre hastalarımızda akut lösemi tipleri	47
<b>Tablo 10.</b> Tanı sırasında hastaların laboratuvar bulguları	48
<b>Tablo 11.</b> ALL hastalarında indüksiyon protokolü dağılımı	49
<b>Tablo 12.</b> AML hastalarında indüksiyon protokolü dağılımı	49
<b>Tablo 13.</b> Hastalarda indüksiyon protokolü ile remisyon süreleri karşılaştırması	52
<b>Tablo 14.</b> ALL hastalarında konsolidasyon kemoterapisi protokolü dağılımı	53
<b>Tablo 15.</b> AML hastalarında konsolidasyon kemoterapisi protokolü dağılımı	53
<b>Tablo 16.</b> ALL hastalarında idame protokolü dağılımı	56
<b>Tablo 17.</b> Hastaların klinik özellikler ile sağkalım süreleri karşılaştırması	59
<b>Tablo 18.</b> ALL indüksiyon protokolü ile sağkalım süreleri karşılaştırması	60
<b>Tablo 19.</b> AML indüksiyon protokolü ile sağkalım süreleri karşılaştırması	61
<b>Tablo 20.</b> 5 Yıllık takip sonunda remisyonunda izlenen hastalara ait veriler	62

## GRAFİKLER DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Grafik 1.</b> Akut lösemi tiplerinde indüksiyon terapisi dağılımı	50
<b>Grafik 2.</b> Akut lösemi tiplerine göre remisyonda sağkalım çizergesi	51
<b>Grafik 3.</b> Akut lösemi tiplerinde konsolidasyon kemoterapisi dağılımı	54
<b>Grafik 4.</b> Akut lösemi yaşa (> 50, < 50) göre sağkalım çizergesi	57
<b>Grafik 5.</b> Akut lösemi prognoz skoruna göre sağkalım çizergesi	58

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1.</b> Konsolidasyon fazı sonrası hastaların seyri	55
---	----

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AKİT: Allojeneik Kemik İliği Transplantasyonu  
ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi  
alloHKHN: Allejeneik Hematopoietik Kök Hücre Nakli  
AML: Akut Myeloblastik Lösemi  
AMN107: Nilotinib  
aPTZ: Aktive protrombin zamanı  
ARA-C: Sitozin arabinosid  
ARDS: Akut Respiratuar Distres Sendromu  
BCR/ABL: breakpoint cluster region/Abelson  
BFM: Berlin-Frankfurt-München  
BFMGEÇ: Geç Dönem BFM Rejimi  
BT: Bilgisayarlı Tomografi  
DIC: Yaygın damar içi pıhtılaşma (Disseminated intravascular coagulopathy)  
DNA: Deoksiribo Nükleik Asit  
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü  
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Performans Ölçeği  
EGIL: European Group for the Immunological Classification of Leukemias  
ERG: ETS related gen  
FAB: French American British Akut Lösemi Sınıflama Sistemi  
FEN: Febril Nötropeni  
FISH: Floresan in situ Hibridizasyon  
FLT-3: FMS related tyrosine kinase 3  
GMALL: German multicenter ALL  
GvHH: Graft versus Host Hastalığı  
HDARAC: Yüksek Doz ARA-C  
HKHN: Hematopoietik Kök Hücre Nakli  
HLA: Human (insan) Lökosit Antijeni  
Hyper-CVAD:  
INR: International Ratio  
inv: inversiyon  
İPA: İnvaziv Pulmoner Aspergilloz  
KIT: Kinase receptor  
KİT: Kemik İliği Transplantasyonu  
KLL: Kronik Lenfositik Lösemi  
KML: Kronik Myeloid Lösemi  
LDH: Laktat Dehidrogenaz  
MLL: Mixed Lineage Leukemia (karışık kökenli lösemi)  
MNS: Mutlak Nötrofil Sayısı  
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme  
MTX: Metotrexate  
OKİT: Otolog Kemik İliği Transplantasyonu  
p53: tumor protein 53

PCP: Pneumocystis carinii Pnömonisi

PETHEMA: Pediatrik Temelli İspanyol Hematolojik Tedavi Grubu Protokolü

Ph kromozomu: Philedelphia kromozomu

RAS: Retroviruse associated DNA sequences geni

RUNX1: Runt related transcription factor 1

SSS: Santral Sinir Sistemi

t: translokasyon

TPN: Total Parenteral Nütrisyon

TR: Tam Remisyon

TRM: Transplanta bağı mortalite

TVI: Tüm Vücut Işınlama



## ÖZET

**Giriş:** Akut lösemiler, hematopoetik sistemin progenitör hücrelerinin klonal ve neoplastik proliferasyonu sonucunda ortaya çıkan heterojen bir hastalık grubudur. Akut lösemilerin klinik bulguları hızla proliferen olan immatur blast hücrelerin kemik iliğinde normal hematopoetik hücrelerin yerini almasıyla oluşur.

**Amaç:** Bu çalışmada ALL ve AML tanısı almış yatan hastaların demografik özellikleri, laboratuvar bulguları, klinik özellikleri, tedaviye yanıt ve sağkalım verilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metod:** Çalışmamıza, İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda 01/07/2017-30/06/2013 arasında akut lösemi tanısı almış ve yatarak tedavi görmüş 50 hasta dahil edilmiştir (K/E: 19/31). Bu hastaların 25'i ALL (K/E: 9/16; yaş ortalaması 35,38±13,71), 25'i (%50) AML (K/E:10/15; yaş ortalaması: 43,88±10,91) tanısı almıştır. Bütün hastaların fizik muayene bulguları ve demografik özellikleri, başvuru sırasındaki tam kan sayım, rutin biyokimya, periferik yayma gibi laboratuvar tetkikleri, kemik iliği aspirasyon biyopsisi sonuçları değerlendirildi. ALL tanısıyla takip edilen hastalara BFM (Berlin-Frankfurt-München), GMALL (German multicenter ALL) ve Hiper-CVAD; AML tanısı alan hastalara ise idarubisin-sitarabin (3+7) ve PETHEMA indüksiyon protokolü uygulandı. Konsolidasyon ve idame tedavi verileri ile birlikte elde edilen sağkalım bulguları retrospektif olarak analiz edildi.

**Bulgular:** 25 ALL hastasından 18'i (%72) BFM, 4'ü (%16) GMALL ve 3'ü (%12) Hiper-CVAD; 25 AML hastasından 20'si (%80) 3+7 ve 5'i (%20) PETHEMA indüksiyon protokolü almıştır. Dokuz (%18) hasta indüksiyon tedavisi sırasında gelişen

komplifikasyonlar sebebiyle kaybedilmiş, geriye kalan 41 hastanın 24'ü remisyonunda kalmış 17'si nüks etmiştir. Konsolidasyon tedavisini tamamlayan AML tanılı 7 hastaya allojeneik kemik iliği transplantasyonu (AKİT), idame tedavisi alan ALL tanılı 5 hastaya AKİT ve 1 hastaya otolog KİT (OKİT) yapılmıştır. 3 hastada AKİT sonrası nüks izlenmiştir (Allojeneik nakillerin %25'i). Hastaların tamamında tedaviye bağlı komplifikasyonlardan febril nötropeni gelişmiştir. Remisyonunda kalan 24 hastanın tamamı 5 yıllık gözlem sonunda hayatta olduğu saptanmıştır.

Uygulanan indüksiyon protokolleri ile remisyon süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki elde edilmemiştir ( $p>0,05$ ). Remisyon sürecinde AML hastalarının, ALL hastalarından istatistiksel olarak daha yüksek mortalite oranına sahip oldukları saptanmıştır ( $p=0,023$ ). Tüm hastalar içinde indüksiyon terapisi olarak BFM uygulanan hastalarda en yüksek sağkalım süresi (ort.  $258,24\pm 174,50$  hafta) elde edilmiştir. Ayrıca tanı anında 50 yaş ve altında olma ( $p=0,008$ ) ile düşük prognoz skoruna sahip olma ( $p=0,035$ ) uzun sağkalım süreleri ile ilişkilendirilmiştir. İndüksiyon, konsolidasyon ve idame tedavi protokolleri ile sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda akut lösemi hastalarında hastalığın tipi, hastanın yaşı ve prognoz skorları sağkalım ve remisyon oranlarını etkileyen en önemli prognostik faktörler olarak değerlendirilmiştir. Uygulanan kemoterapi rejimleri ile ilişkili sağkalım verileri, akut lösemi tanı ve tedavisine yeni yaklaşımlar sağlanması için ileride daha geniş örneklem grupları ile yapılacak olan araştırmaların gerekliliğine işaret etmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Akut lösemiler; Akut lenfoblastik lösemi (ALL); Akut myeloblastik lösemi (AML); Kemoterapi; Sağkalım.

## ABSTRACT

**Background:** Acute leukemia is a heterogeneous group of disease resulted from clonal and neoplastic proliferation of progenitor cells of hematopoietic system. In course of acute leukemia, rapidly proliferating immature blasts are replaced with normal hematopoietic cells of bone marrow.

**Objective:** We aimed to investigate the demographic, laboratory, treatment response, and survival data of patients diagnosed with ALL and AML.

**Material and Methods:** The study was designed as a retrospective study including the 50 patients (F/M: 19/31) diagnosed with acute leukemia and treated on İstanbul Faculty of Medicine Department of Hematology Clinics between July 1st 2007 and June 30th 2013. Of these patients, 25 were ALL (F/M: 9/16; mean age:  $35.38 \pm 13.71$ ) and 25 were AML (F/M:10/15; mean age:  $43.88 \pm 10.91$ ). Demographic characteristics, admission complete blood count, routine biochemical parameters, peripheral blood smear, and bone marrow aspiration and biopsy results were analysed for all patients. Administered induction protocols for ALL were BFM (Berlin-Frankfurt-München), GMALL (German multicenter ALL), and Hiper-CVAD; for AML were idarubicin-cytarabine (3+7), and PETHEMA. Survival data obtained with the addition of data from consolidation and maintainance phases.

**Results:** Induction protocols for ALL were BFM (n=18, 72%), GMALL (n=4, 16%), and Hyper-CVAD (n=3, 12%) and AML were 3+7 (n=20, 80%), and PETHEMA (n=5, 20%). After induction therapy, 9 patients died due to the complications and 24 of remaining 41 patients stayed in remission while other 17 patients relapsed during the course. After consolidation 7 AML patients underwent allogeneic stem cell transplantation (ASCT).

Among ALL patients on maintenance phase, 5 patients underwent ASCT and 1 to autologous SCT. During follow up, 3 patients with ASCT relapsed (25% of all ASCT). All patients complicated with febrile neutropenia. All of the patients achieving remission (n=24) were alive after 5 years of follow up.

There was no statistical relationship between induction protocols and remission time ( $p>0.05$ ). In remission period, patients with AML had significantly higher mortality rate than ALL ( $p=0.023$ ). Among all patients, highest survival time was found with BFM regimen (mean:  $258.24\pm 174.50$  week). Being younger than age of 50 at the time of diagnosis ( $p=0.008$ ) and lower prognosis scores ( $p=0.035$ ) were related with longer survival. There were no significant relationship between survival and induction, consolidation, and maintenance protocols ( $p>0.05$  for all).

**Conclusion:** Our results showed the effect of patient's age, type of disease, and prognosis score on survival and remission rate as a prognostical factor. The analysis of chemotherapy protocols related survival rates addresses the necessity for the future research on that issue to contribute the diagnosis and treatment of acute leukemia via new approaches.

**Keywords:** Acute leukemia; Acute lymphoblastic leukemia (ALL); Acute myeloblastic leukemia (AML); Chemotherapy; Survival

## 1. GİRİŞ

Akut lösemiler, hematopoetik sistemin progenitör hücrelerinin klonal ve neoplastik proliferasyonu sonucunda ortaya çıkan heterojen bir hastalık grubudur. Akut lösemilerin klinik bulguları hızla proliferere olan immatur blast hücrelerin kemik iliğinde normal hematopoetik hücrelerin yerini almasıyla oluşur (1). Akut lösemiler morfolojik, immünofenotipleme, sitogenetik ve moleküler biyolojik özellikler göz önüne alınarak Akut lenfoblastik (ALL) ve Akut myeloblastik lösemi (AML) olmak üzere iki ana gruba ayrılır (2,3). Tüm lösemi tiplerine, erkeklerde kadınlara göre biraz daha sık rastlanmaktadır. Tüm popülasyonda genel ALL insidansı AML insidansına benzerdir, ancak ALL çocukluk döneminde, AML erişkin dönemde daha sıktır (4). Ayrıca her yıl 31.500 kişinin herhangi bir lösemi tipinden yeni tanı almaktadır (2). Etiolojisi henüz aydınlatılmamış olan akut lösemiler multifaktöriyel patogenez nedeniyle ortaya çıkmaktadır (2). Akut lösemilerin klinik bulguları kemik iliğinde normal hematopoetik hücrelerin yerini lösemik hücrelerin almış olmasına bağlı olarak oluşur. Kemik iliğinde çoğalan malign progenitör hücreler normal hematopoezin supresyonuna neden olarak anemi, trombositopeni, granulositopeni ve bunların yarattığı semptomatoloji ile karşımıza çıkmaktadır. Artmış olan bu lösemik hücre kitlesi ayrıca metabolik yönden olumsuz etkilere de neden olabilir. Semptomlar yüksek ateş, kanama gibi olaylarla ya da zamanla artan halsizlik, solukluk, fazla yükselmeyen ateş, küçük kanama olayları veya rekürrent enfeksiyonlar şeklinde kendini gösterebilir. Bununla beraber hiçbir ön semptom vermeyebilir ve fizik muayenede hiç bulgu olmayabilir (2). Anemi ve trombositopeni en sık rastlanan laboratuvar bulgularındandır. Hastaların yaklaşık % 90' ında periferik yaymada blastların varlığı dikkati çeker. ALL ve AML için tanıda altın standart

çoğunlukla kemik iliği aspirasyonunun/biyopsisinin morfolojik, sitoşimik, flow-sitometrik ve genetik incelemesi ile yapılmaktadır (2-7). Erişkin ALL hastalarında son tedavi yöntemleri ile tam remisyon oranı %70–90 iken uzun süreli sağkalım oranı %25–50, erken mortalite oranı %6–7 olarak bulunmuştur. ALL'nin yaklaşık %80-90'ında ve AML yetişkinlerin % 70-80'inde ilk sıra tedaviler ile tam remisyon elde edilse de tüm lösemi hastalarının % 35'i hastalığa, tedavi toksisitelerine bağlı olarak kaybedilir (7). Modern kemoterapi protokolleri ile tedavi edilen lösemi hastalarının prognozuna etkili prognostik faktörler genel olarak; yaş, sitogenetik anormallikler, immünolojik alt tip, beyaz küre sayısı ve tam remisyon elde etme zamanıdır. Akut lösemilerde tedavide genel yaklaşım; remisyon indüksiyonu, intensifikasyon (konsolidasyon), idame tedavisi, santral sinir sistemi profilaksisi, destek tedavileri ve komplikasyonlarla mücadele şeklindedir. Çalışmamızda akut lösemi tanısı ile Hematoloji servisimize tedavi amacı ile yatırılmış olan ALL ve AML tanılı hastaların demografik özellikleri, laboratuvar bulguları, klinik özellikleri, tedaviye yanıt durumları değerlendirildi. Hasta popülasyonu en az 4 yıllık takip süresinin sağlanması amacıyla 2013 yılı öncesinde tanı konmuş ve yatırılmış hastalar olarak belirlendi. Bu hastaların sağkalım verilerinin retrospektif olarak incelenmesi amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Akut Lösemiler

Akut lösemiler, hemopoyetik progenitör hücrelerin neoplastik transformasyonu sonucu gelişen ve lösemik hücrelerin farklılaşma ve olgunlaşma kusuru göstermeleri ile, normal kan hücrelerinin yapılamaması, aşırı çoğalma kabiliyeti gösteren lösemik hücrelerin kemik iliğini, periferik kanı ve takiben diğer dokuları istila etmesi ile karakterize kemik iliğinin bir grup malign hastalığıdır (1). Akut lösemilerin klinik bulguları kemik iliğinde normal hematopoetik hücrelerin yerini lösemik hücrelerin almış olmasından kaynaklanır (2). Akut lösemide sitogenetik ve moleküler genetik anomalilerin bariz bir hale gelmesi ve bunların prognostik önem arz etmesi nedeni ile 2001 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) hastalığa ait morfoloji, immünofenotipleme, sitogenetik ve moleküler biyolojik özellikleri göz önüne alarak akut lösemileri Akut lenfoblastik (ALL) ve Akut myeloblastik lösemi (AML) olmak üzere iki ana gruba ayırmıştır (3).

#### 2.1.1. Tarihçe

Hipokrat'ın lösemi belirti ve bulgularından bahsettiği bildirilmekle birlikte, Hipokrat'tan sonra ilk kez bu konuya bilimsel yaklaşımın ancak 1839-45 yılları arasında yapıldığını görüyoruz. Lösemnin klinik bulgularının yeterince tanımı ilk kez 1827 yılında Velpau tarafından yapılmıştır. Ancak tanısal gelişmeler 1839–1845 yılları arasında olmaya başlamıştır. 17. yüzyılda Malpighi'nin mikroskobun önemini fark etmesi, hematoloji tarihinde önemli bir dönüm noktasını oluşturmuştur. Yaşayan hastada lösemi varlığı ilk kez 1845'de Carigie ve Bennett, ardından 1846'da Virchow tarafından fark edilmiştir. 1847'de Virchow "leukemia" kelimesi ile hastalığın adını koymuştur.

Virchow hastalığa "weises blut" (beyaz kan) adını vermiştir. İyi tariflenmiş ilk akut lösemi olgusu Friedreich'e (1857) atfedilmekle birlikte, 1889'da ilk "acute leukaemie" tanımını kullanan Ebstein olmuştur. 1879'da Ehrlich tarafından boya tekniklerinin tanımlanması ve lökositlerin granüllerine göre ayırımının yapılmasını takiben Naegeli tarafından ilk miyeloblast ve miyelosit tanımı yapılmıştır (yıl 1900). 1913 yılında bir Türk hematologu olan Hasan Reşad Sığındım ile birlikte Schilling-Torgau ilk monositer lösemi tanımlamışlardır (2, 4).

### **2.1.2. Epidemiyoloji**

Lösemi tüm dünyada görülen bir hastalıktır ve ülkelerin yıllık mortalite hızları 100.000'de 3-7 arasında oynamaktadır. Amerikan Kanseri Cemiyeti her yıl 31.500 kişinin herhangi bir lösemi tipine uyar yeni tanı aldığını ve bunlardan yaklaşık 21.500'nün bu hastalıktan kaybedileceği tahmininde bulunmuştur. İskandinav ülkeleri ve İsrail'de mortalite en çok, Japonya'da en düşüktür. Amerika'da lösemi ölümlerinin % 50-60'ı akut lösemilere bağlıdır. Yılda yaklaşık olarak 40.000 yeni vaka tanımlanmaktadır (2,5).

Tüm lösemi tiplerine, erkeklerde kadınlara göre biraz daha sık rastlanmaktadır. Akut lösemilerde bu oran 3:2 iken, kronik lenfositik lösemide 2/1 dir. Çok küçük çocuklarda cinsiyet insidansı hemen hemen eşittir. Ayrıca tüm popülasyonda genel ALL insidansı AML insidansına eşit benzerdir, ama göze çarpan yaş ve ırk farklılıkları mevcuttur (2,4). ALL çocukluk döneminde, AML erişkin dönemde daha siktir. Çocuklarda lösemiler tüm neoplazmaların yarısını oluşturmaktadır. Maksimum ALL insidansı 2-4 yaş arası olup, ikinci pikini 70 yaşlarında oluşturmaktadır. AML insidansı ise yaş ile artmaktadır ve tanıda medyan yaş 65'dir (2). ALL, çocukluk yaşlarının en sık görülen hematolojik malignitesi olup, tüm çocukluk çağı kanserlerinin %25-30'unu

oluşturmaktadır. Ayrıca 15 yaş altı çocuklarda en sık ikinci ölüm nedeni iken erişkinlerde yılda 0,8-1,8/1000 oranında rastlanan hematolojik malignitedir. AML olgularının ise yarısından fazlasını 60 yaş üstü hastalar oluşturur. Yetişkin yaştaki akut lösemilerin % 85'ini oluşturur (6). Ayrıca her yıl tanı konan yeni lösemilerin yaklaşık % 20'sini oluşturur. Gelişmiş ülkelerde AML lösemilerin % 15'ini oluştururken, Türkiye ve diğer gelişmekte olan ülkelerde bu oran 1:1'dir. AML'de sıklık açısından cinsiyetler arasında fark yoktur. Irksal farklılıklar açısından sarı ırk ön sırayı alırken, bunu beyaz ve siyah ırklar izlemektedir (7).

### **2.1.3. Etiyoloji**

Akut lösemi etiolojisi henüz aydınlatılmamıştır. Lösemnin genellikle tek hematopoetik stem cell (kök hücre)'den kaynaklandığını gösteren deliller mevcuttur (8). Ancak etiyoloji üzerinde yapılan analizler lösemide multifaktöriyel etiyojije işaret etmektedir. Yine de hastalığa predispozan olduğu bilinen faktörler vardır. Örneğin iyonize radyasyonda, 100 rad'dan fazla alınan radyasyonun AML ve KML ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Henüz bir eşik radyasyon değeri bulunamamıştır, İlk radyologlar, Hiroşima ve Nagazaki'deki bomba kurbanları ve diagnostik olarak X-ışınlarına maruz kalan kişilerde radyasyonun etkinliği gözlenebilmektedir (2).

Bununla beraber virüslerin hayvanlarda akut lösemiye neden olabildiği bilinen bir gerçektir. Bu hayvanların bazıları (kediler, maymunlar, kemirgenler gibi) hastalık etkeninin sadece taşıyıcılığını üstlenebilmektedirler. Virüslerde bulunan DNA polimeraz ya da revers transkriptazın hücrenin genomuna girip virüs yönetiminde sonsuz genetik determinant üretebilen bir DNA üretimini sağladığı bilinmektedir. Viral lökomojenezde,

retroviral ve hücrel onkojenlerin tanımlanması ve ilk insan retrovirüsünün gösterilmesiyle büyük aşamalar sağlanmıştır. Henüz kesin olarak neoplazilerdeki rolü gösterilememiş olmasına rağmen, onkojenlerin malign dönüşümü başlatabileceği bilinmektedir (2).

Bunların yanında kimyasal ajana maruz kalma sonrası oluşan lösemilerin çoğu AML veya KML dir. Benzen'e maruz kalmanın lösemi insidansını arttırdığını gösteren çalışmalar vardır. İstanbul'da benzene maruz kalan ayakkabıcılarda akut lösemiye yakalanma oranı 1.000.000 de 13 olarak bulunmuştur. Kloramfenikol ve fenilbutazon gibi ilaçlar kemik iliği depresyonu ve lökemojenik etki yapabilirler. AML, Hodgkin hastalığı, multipl myelom, KLL, over kanseri, diğer tip kanserler ve malign olmayan hastalıklarda sitotoksik ilaçların (özellikle alkilleyiciler) verilmesi sonrası ortaya çıkabilmektedir. Bu risk kemoterapi ve radyasyon tedavisi uygulananlarda daha yüksektir. Bu sekonder lösemilerde kromozom parçalarının kaybına sık rastlanır (2).

Bazı herediter faktörler lösemi etiolojisi ile ilişkili bulunmuştur. Kanser insidansı yüksek olan ailelerde, monozigot ikizlerde ve spesifik herediter sendromlarda lösemnin görülmesi herediter faktörlerin önemini göstermektedir. En yüksek risk, tek yumurta ikizi olan ve hastalığa 8 yaşın altında yakalanan hastalardadır. İkizlerde ayrıca intrauterin enfeksiyon, radyasyon, ilaç alımı gibi durumların katkısı da söz konusu olabilir. Lösemide kritik bir defekt de, defektif matürasyondur. Böylece lösemik hücreler ileri hücre safhalarını üretecekleri yerde, daha çok öncül (ana stem) hücre üretirler ve bu hücrelerin proliferasyon potansiyeli sınırsızdır. Relaps (nüks) ise, yeni bir lösemi oluşumu değil, rezidüel olarak yaşayan hücrelerin yeniden üremeye başlamasıyla oluşur (2).

Bunların dışında AML sıklığının; Down sendromu (15 kat), Fankoni anemisi, Bloom sendromu, Kostmann sendromu, Diamond Blackfan anemisi, nörofibromatozis,

ataksi-telenjektiazi, Shwachman-Diamond sendromu, Klinefelter sendromu, trombositopeni-radius eksikliği sendromu, ailevi trombositopeni gibi genetik hastalıklarda; maternal ilaç / sigara / alkol kullanımı, maternal topoisomerez II içeren yiyecek alımı, radyasyon, iyonizan ışınlar, sitotoksik kemoterapi (alkilleyiciler ve epipodofilotoksinler), petrol ürünleri, pestisidler, benzen, ağır metaller gibi çevresel toksik faktörlerin varlığında arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bunlardan sitotoksik kemoterapi (alkilleyiciler ve epipodofilotoksinler), benzen ve iyonizan ışınların etkisi ispatlanmıştır (7).

#### **2.1.4. Sınıflandırma**

1976 yılında Fransız, Amerikan ve İngiliz bir grup hematolog tarafından orijinal akut lösemi FAB sınıflaması oluşturulmuştur (Tablo 1 ve 2). FAB sınıflamasında akut lösemiler morfolojik ve sitokimyasal boyanma özelliklerine göre gruplanmıştır. Ancak FAB sınıflaması immünofenotipleme, elektron mikroskobu, sitogenetik, moleküler biyolojik tetkik yöntemlerini ve nadir lösemi tiplerini içermeyen bir sınıflamadır (9).

**Tablo 1.** ALL FAB sınıflaması (9).

Tip	Tanım
L1	Homojen ve ufak tipte blastlar (çocuklukta sık)
L2	Heterojen tipte blastlar (erişkinde sık)
L3	"Burkitt" tipi blastlar

**Tablo 2.** AML FAB sınıflaması (9).

Tip	Tanım	Frekans (%)
M1	Matürasyon göstermeyen blastların hakim olduğu tip	20
M2	Matür blastlar hakim	30
M3	Promyelositik	8
M4	Myelomonositik	28
M5	Monositik (5a: immatür, 5b: matür)	10
M6	Eritrolökemi	4

Zamanla gelişen monoklonal antikor teknolojisi ile yüzey markerlarının belirlenmesi ve sitogenetiğin gelişmesi ile ALL lerin sınıflaması etkilenmiş, giderek tanımlanamayan tipler azalmış, tüm ALL lerin % 5'ini oluşturur hale gelmiştir. FAB sınıflandırmasının yetersiz kalmasıyla akut lösemi immünolojik sınıflamaları (MIC ve EGIL) gündeme getirmiştir. "EGIL Sınıflaması'nda" (European Group for the Immunological Classification of Leukemias), AML'ler 2 veya daha fazla miyeloid marker (MPO, CD13, CD33, CDw65, Cd117) ekspresyonu ile tanımlanmış ve akut

lenfoblastik lösemiler de B-I pro-B hücreli, B-II common-B hücreli ve B-III pre-B hücreli olarak 3 alt gruba ayrılmıştır (4).

Akut lösemide sitogenetik ve moleküler genetik anomalilerin bariz bir hale gelmesi ve bunların prognostik önem arz etmesi nedeni ile, yeni bir sınıflandırma ihtiyacı olduğu gözlenmiştir. 2001 yılında DSÖ akut lösemiler de dahil olmak üzere hemopoietik ve lenfoid neoplazmaları içeren yeni bir sınıflama yapılmıştır. DSÖ sınıflamasının FAB sınıflandırmasından en önemli farkları morfoloji, immünofenotipleme, sitogenetik ve moleküler biyolojik özelliklerin göz önüne alınmış, akut lösemi tanısı için blastik hücre sayısı %30'dan %20'ye indirilmiş ve nadir lösemi tiplerinin de dahil edilmiş olmasıdır (Tablo 3). AML'de bulunan karyotipik blast anormallikleri sınıflandırmaya ek bir bakış açısı getirmiştir. Bugün AML'li olgularda 100'den fazla genetik bozukluklar tanımlanmıştır. Esasen DSÖ sınıflamasında akut lösemiler; miyeloid, lenfoid ve serisi belirlenemeyen (bifenotipik akut lösemi, farklılaşmamış akut lösemiler) olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır (4).

**Tablo 3.** Akut lösemi DSÖ sınıflaması (10).

<b>Akut Myeloid Lösemi</b>
<b>1. Rekürren Genetik Anomalilerle Seyreden AML</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• t(8;21)(q22;q22) pozitif AML</li><li>• t(15;17)(q22;q21)(M3, M3V) pozitif AML</li><li>• inv(16)(p13q22) veya t(16;16)(p13;q22)(M4Eo) pozitif AML</li><li>• t(11q23) pozitif AML</li></ul>
<b>2. Birçok Seride Displazi ile Seyreden AML</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Önceden MDS tanısı olan AML</li><li>• Önceden MDS tanısı olmayan AML</li></ul>
<b>3. Tedaviye Bağlı AML</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Alkilleiyici ajanlarla ilişkili AML</li><li>• Epipodofilotoksinlerle ilişkili AML</li></ul>
<b>4. Başka Şekilde Sınıflandırılmayan AML</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Minimal farklılaşmış AML(M0)</li><li>• Maturasyonsuz AML(M1)</li><li>• Maturasyonlu AML(M2)</li><li>• Akut miyelomonositik lösemi(M4)</li><li>• Akut monositik lösemi(M5)</li><li>• Akut eritroid lösemi(M6)</li><li>• Akut megakaryositik lösemi(M7)</li><li>• Akut bazofilik lösemi</li><li>• Miyelofibrozisli akut panmiyelozis</li><li>• Miyeloid sarkom</li></ul>
<b>Akut Lenfoblastik Lösemi</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Prekürsör B-lenfoblastik lösemi/lenfoma</li><li>2. Prekürsör T-lenfoblastik lösemi/lenfoma</li><li>3. Burkitt lenfoma/lösemi</li></ol>

### 2.1.5. Patogenez

Lösemi insan malignitesini anlamak açısından özellikle yaygın sistemik ve metastatik prototip özellikleri göz önüne alındığında önemli bir hastalıktır (11). 1960'lı yıllarda Ph kromozomunun saptanması, lösemiler ve sitogenetik anomaliler arasındaki ilişki için iyi bir örnek olmuş ve akabinde bugün çok iyi bilinen akut myeloid ve lenfoid

lösemilere özgü sitogenetik anomaliler ve prognostik önemi tanımlanmıştır. Her lösemide en azından bir ve hastalık için spesifik, “klonal” bir gen yeniden düzenlenmesi vardır (12).

AML patogenezinde rol oynayan mutasyonlar genelde iki alt grupta tanımlanmaktadır. Bunlardan birinci grup sinyal ileti sistemini aktive ederler ve bu durum proliferasyon artışı veya survi avantajı ile sonuçlanır. İkinci grup ise transkripsiyon faktörleri üzerinden transkripsiyonel koaktivasyon komplekslerini etkiler ki bu da farklılaşmada azalma ya da kendini yenileme kapasitesinde artış ile sonuçlanır. Nadiren aynı hastada aynı gruptan iki mutasyon bir arada olmakla birlikte, genelde iki gruptan ayrı mutasyonlar aynı hastada olma eğilimindedir. Ayrıca AML etyopatogenezinde sinyal ileti sistemi anomalileri sıklıkla görülür. Bunlar genelde gain-of-function (fonksiyon kazandırma) tipi anomalilerdir ve RAS, KIT ya da FLT3 gibi genleri ilgilendirir. Sitogenetik anomalilerin tek başına lösemi oluşumu için yeterli olup olmadığı tartışılmış ve AML oluşumunda multistep patogenez teorisi geliştirilmiştir. Buna göre sitogenetik anomali ortaya çıktıktan sonra, ek bir başka moleküler anomali daha oluşmakta ve lösemi ortaya çıkmaktadır. Multistep lösemi patogenezinin diğer bir örnek de bazı germline mutasyonların, RUNX1 gibi, 10–30 yıl sonra lösemiye neden olmalarıdır. Ayrıca bazı sporadik lösemi hastalarında birden fazla rekürren genetik anomali saptanmıştır. Bu bilgiler ışığında AML oluşumu multistep bir süreç olarak tanımlanmaktadır (13).

Yeni tanı almış akut myeloid lösemi tanılı hastaların yaklaşık %55’inde blastik hücrelerde nonrandom (resiprokal translokasyon, inversiyon, insersiyon, delesyon, trizomi ve monozomiler) klonal kromozom anomalileri tespit edilebilir. Tedavi öncesi saptanan bu anomaliler pek çok grup tarafından uzun süredir bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Kromozom band analizinin tanısal testler arasına girmesiyle birlikte

pek çok sitogenetik anomali [örneğin t(8;21), inv 16, t(16;16), t(15;17) gibi] tanımlanmış ve DSÖ tarafından yapılan yeni AML sınıflamasına girmiştir (13).

Normal lenfoid hücre topluluğu, immünglobin ve T hücre reseptörü genlerinin farklı ve klonal yeniden yapılanma sürecini geçirerek, B ve T hücrelerine proliferere olma ve farklılaşma sürecini tamamlar. Bu sürecin herhangi bir safhasında meydana gelen somatik genetik değişiklikler proliferasyonun bozulmasına, klonal olarak hücre popülasyonunda artışa ve ALL'ye neden olur. ALL tanısında ve etyopatogenezinde rol oynayan sitogenetik ve moleküler anomalilerin tanımlanması konusunda son zamanlarda ciddi yol alınmıştır. 1977'de t(4;11)(q23;p13) tanımlanmış ve 1980'lerin sonuna doğru bu anomalilerin sayısı 30'a ulaşmıştır. FISH uygulamalarının kliniğe girmesiyle 1994'de t(12;21)(p13;-q22) tanımlanmış ve bugün bile çocukluk çağı B ALL'lerinde %15–20 gibi sık bir saptanma oranıyla en sık görülen anomali olma özelliğini korumuştur. Bu translokasyonlar ve eşlik eden gen değişikliklerinin saptanması tanısız olduğu kadar prognozun takibi ve tedavi hedefi olarak da yarar sağlamaktadır. ALL' de en sık görülen translokasyon (9;22)'dir. Bu translokasyon sonucu tirozin kinaz aktivitesi dolayısıyla hücre proliferasyonu artar. Ayrıca BCR/ABL füzyon geni apoptozisi de bloke eder. Ayrıca tümör supresör genlerdeki (p53) nokta mutasyonlarda yaygındır (14).

#### **2.1.6. Klinik**

Semptomlar ya normal fonksiyonlu hücrelerin yetersizliğine ya da anormal lösemik hücre yüküne ve infiltratif hastalığa bağlı olarak gelişir. Genellikle non-spesifik başlangıçlı bulgular gözlenir. Sitopeniler (anemi, trombositopeni) solukluk, halsizlik, kanama bulguları ve sıklıkla enfeksiyona sekonder ateşe yol açar. İnfiltratif hastalık ise kemik ve eklem ağrısı, hepatosplenomegali ve lenfadenopati ile kendini gösterir. Akut lösemilerin klinik bulguları da kemik iliğinde normal hematopoetik hücrelerin yerini

lösemik hücrelerin almış olmasından kaynaklanır. Bazen ise hiç bir ön semptom yokken tanı menorajinin ya da diş çekimi sonrası durmayan kanamanın incelenmesi sırasında ortaya çıkar (2,7). Remisyon indüksiyonu sırasında granülosit yıkımına bağlı bir ateş de oluşur. Ayrıca ateş bir enfeksiyonun da işareti olabilir. Ama bazen ne ateşin nedeni olan bir etken bulunur ne de tedavilere yanıt alınır. Ayrıca akut lösemilerde normalde avirülan olan etkenler de önemli hastalıklara yol açabilir (2).

Fizik muayenede hiç bulgu olmayabilir. Tonsiller, lenf nodları ve dalak büyümesine ALL de sık rastlanır. ALL fizik muayene bulguları Tablo 4'te özetlenmiştir. Dalakta infarkt, subkapsüler kanama, nadiren rüptür oluşabilir. Karaciğer ve böbrekler de infiltrasyona bağlı olarak sıklıkla büyürler, ancak komplikasyonlar olmadığı sürece fonksiyonlarında bir bozukluk olmaz. Gingiva ve derinin lösemik infiltrasyonuna daha çok monositik lösemide rastlanır. Granülositik lösemilerde yeşilimsi görünen, deri, orbita ve diğer dokularda yerleşen tümoral kitlelere chloroma (kloroma) denir. Yeşil rengi veren myeloproksidazdır. Lösemi nadiren yaygın kemik tutulumu öncesi lokalize kemik tümörü olarak kendini gösterir. Blastların artışına bağlı lökostaz, perivasküler infiltrasyon ve damar duvarı zayıflığı sonucu yırtılmaları ile intrakranial kanamalar olabilir. Kanama her yerde olabilir; en çok intrakranial, gastrointestinal ve pulmoner kanamalar görülür (2,15).

**Tablo 4.** ALL fizik muayene bulguları (12).

<b>Klinik Bulgular</b>	<b>Sıklık (%)</b>
Ateş	61
Halsizlik	50
Solukluk	19
Kanama	48
Kemik Ağrısı	23
Lenfadenomegali	50
Splenomegali 1-4 cm	29
Splenomegali >5 cm	32
Hepatomegali 1-4 cm	39
Hepatomegali >5 cm	32
Mediastinal Kitle	5-10
SSS tutulumu	5
Testis tutulumu	2

Lokal enfeksiyonlara sık rastlanır. Peritonsiller ve perirektal apseler gibi vücut orifislerini içeren ciddi olaylar gelişebilir. Bu enfeksiyon odaklarındaki lösemik infiltrasyonlar iyileşmeyi engeller. Akciğerler nadiren infiltre olur ve bunu bazen pulmoner enfeksiyondan ayırt etmede güçlük doğar; sıklıkla ikisi bir aradadır. Plevral effüzyon gelişebilir. Gastrointestinal sistemde intussepsiyon, kanama, enfeksiyon, perforasyon gelişebilir. Sternal duyarlılık sıklıkla vardır. Multipl kemik ve eklem ağrıları, kemik infarkları ve subperiostal infiltrasyonlara bağlı olarak gelişir. ALL deki bu kemik

ağrıları çocukta romatizmal ateş veya romatoid artrit ile karışır. Anoreksi, kilo kaybı ve kas erimeleri sıklıkla oluşur (16).

Nörolojik bulgular çıkabilir. Periferik sinirler, spinal sinir kökleri, kranial sinirler tutulabilir. İntrakranial kanama veya leptomenikslerin infiltrasyonuna bağlı ağrı, kusma, konvulsionlar, görme bozukluğu, papilla ödemi ve ense sertliği gibi bulgular gelişebilir. Eğer profilaktik intratekal kemoterapi ve kranial radyoterapi yapılmazsa araknoid infiltrasyonuna bağlı lösemik menenjit oluşmasına çok sık rastlanır, AML'de bu durum nadirdir. Nadiren hipotalamusa lösemik infiltrasyon oluşur bunun sonucunda hiperfaji, obesite ve davranış bozuklukları oluşur. Uygunsuz ADH salınımı ve gerçek diabetes insipidus da nadiren gelişebilir (2,16).

AML fizik muayene bulguları Tablo 5'de özetlenmiştir. Ender olarak AML'de mediastinal lenfadenomegalilere bağlı solunum yetersizliği, vena cava superior sendromu görülebilir. Batın kitleleri gastrointestinal traktus ve urogenital sistemde basılara yol açabilir. Ayrıca AML'de ekstramedüller tutulum olarak sıklıkla granülositik sarkom, cilt infiltrasyonu, gingiva hipertrofisi ve lenfadenopati görülebilir. Granulositik sarkom da denen kloromalar myeloblast nodülleridir ve özellikle deri, santral sinir sistemi (SSS) ve diğer organlarda görülebilir. Ayrıca monoblastik lösemide gingiva hiperplazisi ve SSS tutulumu sıktır. Kranial sinir tutulumları, SSS kanamaları da gelişebilir. Yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) ve kanama tüm AML türlerinde olabileceği gibi özellikle M3, M4 ve M5 alt tiplerinde daha fazladır (7).

**Tablo 5.** AML fizik muayene bulguları (12).

Klinik Bulgular	Sıklık (%)
Ateş	30
Kanama	33
Kemik ve Eklem Ağrısı	18
Splenomegali	16-18
Hepatomegali	19-21
Kloroma	2-16
SSS Tutulumu	6-25

#### **2.1.7. Laboratuvar Bulguları ve Tanı**

Klinik değerlendirme ve anamnez sonrası hastadan mutlaka periferik yayma, rutin biyokimya, INR, APTZ, fibrinojen testleri ve tam kan sayımı yapılmalıdır. Anemi ve trombositopeni en sık rastlanan laboratuvar bulgulardandır. Hastaların yaklaşık % 90'da periferik yaymada lenfoblastların varlığı dikkati çeker. ALL'de lenfoblastların yüksek nükleo-sitoplazmik oranı karakteristiktir, çekirdekçik sayısı düşüktür, azurofil granüller minimaldir, retikülositler azalmıştır, eritrositler genellikle normokrom normositerdir ve blastların sitoplazmasında Auer cisimleri yoktur. Granülositik serinin matür elemanları normal görünümündedir. AML nin aksine lenfoblastlar Sudan Black B ve myeloperoksidaz ile negatif reaksiyon verirler (2,17). ALL'de sıklıkla karşılaşılan laboratuvar bulguları Tablo 6'da gösterilmiştir.

Trombositler genellikle azalmıştır. Kanamaya eğilimin derecesi trombosit sayısı ile orantılıdır. Eğer trombosit sayısı yüksek olduğu halde kanama varsa, trombositlerin anormal olduğu ya da fonksiyonlarının bozuk olduğu düşünülür. Sıklıkla nötropeni vardır. Beyin omurilik sıvısında yüksek protein, düşük şeker konsantrasyonu

ve blastik hücreler bulunabilir. Özellikle akut promiyelositik lösemilerde dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) tablosu gelişebilir (2).

**Tablo 6.** ALL'de sıklıkla karşılaşılan laboratuvar bulguları (12).

Laboratuvar Bulgular	Sıklık (%)
Lökosit sayısı < 10.000/mm <sup>3</sup>	53
Lökosit sayısı =10-50.000/mm <sup>3</sup>	30
Lökosit sayısı > 50.000/mm <sup>3</sup>	17
Hemoglobin < 7 gr/dL	43
Hemoglobin =7-11 gr/dL	45
Hemoglobin > 11 gr/dL	12
Trombosit sayısı < 20.000/mm <sup>3</sup>	28
Trombosit sayısı =20-100.000/mm <sup>3</sup>	47
Trombosit sayısı > 100.000/mm <sup>3</sup>	25

AML'de değişken lökosit sayıları yanında anemi genellikle normokrom normositer, retikülosit sayısı normal veya azalmıştır. Trombositlerdeki sayı, şekil ve granulasyon bozukluklarına ek olarak fonksiyon bozuklukları da olabilir. Periferik kanda blast yaygındır, ALL'de olanlardan daha büyük ve düzensiz nükleusludur, fakat bazen blast görülemeyebileceğinden ve periferik kandaki blastların morfolojisi kemik iliğindekiyle farklı olabileceğinden tanı için kemik iliği örnekleme altın standarttır (7,18). AML'de sıklıkla karşılaşılan laboratuvar bulguları Tablo 7'da gösterilmiştir. AML laboratuvar tanısında esas normal hematopoetik hücrelerin azalması ve kaybına bağlı olarak gelişen normositik bir anemi, retikülositopeni, trombositopeni, düşük veya yüksek bir lökosit sayısıdır. Formülde nötrofiller görülmez, primitif miyeloid ve monositoid hücreler tipiktir. M3'te promiyelositlerde Auer çubukları da görülebilir. Biyokimyasal

incelemede ürik asit ve LDH düzeyleri artmış proliferasyon ve yıkım nedeniyle yüksektir. Tümör lizise bağlı hiperpotasemi, hipokalsemi, hiperfosfatemide ve laktik asidoz saptanabilir (7).

**Tablo 7.** AML'de sıklıkla karşılaşılan laboratuvar bulguları (12).

Laboratuvar Bulgular	Sıklık (%)
Lökosit sayısı < 25.000/mm <sup>3</sup>	54-60
Lökosit sayısı > 100.000/mm <sup>3</sup>	13-18
Hemoglobin < 9 gr/dL	56
Trombosit sayısı < 100.000/mm <sup>3</sup>	70-72
Koagülopati	13-17

ALL ve AML için tanı çoğunlukla kemik iliği aspirasyonunun morfolojik, sitoşimik, flow-sitometrik ve genetik incelemesi ile ortaya konmaktadır. AML'de kesin tanı kriteri, kemik iliği aspirasyonu ve biopsisinde blast sayısının % 20'un üstüne çıkmasıdır. Bu nedenle tanı için kemik iliği aspirasyonu / biyopsisi kesinlikle gereklidir. AML'de standart boyalı preparatta mikroskopide tüm alanları kaplayan blastik hücreler ve normal hücrelerin yokluğu tipik görüntüdür. Nörolojik bulgusu olanlarda kanama ve tutulumu dışlamak için BT veya MRG kontrolü gerekir (7,18).

### 2.1.8. Prognostik Faktörler

Hemopoetik sistemin progenitör hücrelerinin klonal, kontrolsüz ve farklılaşma niteliklerinin tamamen yitirerek çoğalmaları yanısıra başta kemik iliğini tamamen infiltre etmeleri hematopoiezin yetersizliğine yol açarlar. Vücuttaki toplam sayısı artmış olan bu lösemik hücre kitlesi ayrıca metabolik yönden olumsuz etkilere de neden olabilir. Akut

lösemili hastalarda kemik iliğindeki monoklonal lösemik hücre kitlesinin yanı sıra azalmış sayıda normal hematopoietik kök hücre kitlesi de vardır. Sitotoksik ilaç tedavisinin ana ilkesi lösemik hücre kitlesini kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisinde görülemeyecek derecede şiddetle baskılamak ve normal hematopoiezin yenilenmesini sağlamaktır. Bu tedavi hastaliksız sağkalımın ya da şifaya kavuşmanın ilk ve en önemli basamağıdır (19). Akut lösemide hastaliksız yaşam süresi rezidüel hastalığın kontrol altında tutulmasına bağlıdır. Son yıllarda tam remisyonda kalma süreleri giderek uzamaktadır. Bunu sağlamak için ivedi tanı ve tedavi stratejileri oluşturulup uygulanmalı, hücreleri daha erken jenerasyonlarda yakalayıp ve 2-3 jenerasyonu yok edilmelidir (20).

Çocukluk çağı ALL'lerin yaklaşık 2/3 ü erişkin ALL'lerin ise 1/3'ü kür şansı bulmaktadır. Erişkin ALL hastalarında son tedavi yöntemleri ile tam remisyon oranı %70-90 iken uzun süreli sağkalım oranı %25-50, erken mortalite oranı %6-7 olarak bulunmuştur. Fakat buna rağmen ALL hastalarının büyük bir kısmı relaps olmakta ve ölmektedir (21,22). AML için ise uzun süreli izlemde çocuk hastalarda sürvi ülkelere göre % 40-60 oranındadır ve tüm lösemi hastalarının % 35'i hastalığa ya da tedavi toksisitelerine bağlı olarak kaybedilir. Son yıllarda yüksek riskli hastaların belirlenip bu seçilmiş hasta gruplarına daha yoğun tedavi verilmesi ile düşük riskli hastalarda tedavi komplikasyonlarını azaltarak % 90'lara varan olaysız sağkalım eldesi ve yüksek risk hastalarda da yoğun tedavilerle tedavi başarısının artması umut vericidir (7).

Hastalara kesin tanı koyulduktan sonra tedavi basamağına geçmeden önce risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Prognostik faktörlere göre hastalar standart risk (hastaların %25'i) ve yüksek risk (hastaların %75'i) olarak sınıflandırılmakta ve bu bilgiler ışığında tedavi yoğunluğu, transplantasyon endikasyonu olup olmadığına karar verilmektedir. Modern kemoterapi protokolleri ile tedavi edilen ALL hastalarının prognozu birçok

faktöre bağlıdır. Erişkin ALL hastalarında sağkalımı etkileyen en önemli prognostik faktörler; yaş, sitogenetik anormallikler, immünolojik alt tip, beyaz küre sayısı ve tam remisyon elde etme zamanıdır. Erişkin ALL hastalarında bu risk faktörlerinin belirlenmesi remisyon elde edildikten sonra tedavinin devamı açısından önemlidir. Bu biyolojik ve klinik özellikleri hedef alan risk uyumlu stratejiler uzun süreli sağkalım sonuçlarını olumlu yönde etkilemektedir (22).

Çocukluk çağı ALL hastalarında sağlanan başarılar, erişkin dönem ALL hastalarında elde edilememektedir. 60 yaş üstü hastaların %90'ından fazlası hastalıklarına yenilmektedirler. ALL için yaş dışındaki risk faktörleri değerlendirildiğinde; yüksek lökosit sayısı ( $>30.000/mm^3$ ), geç tedaviye yanıt, bazı sitogenetik bozukluklar (t(9;22), t(4;11), trizomi 8 veya delesyon 7), matür-B ve prekürsör-B immünolojik alt tip ALL prognozunu olumsuz etkileyen faktörler olarak bulunmuştur (22,23). Yapılan çalışmalarda remisyon elde etme zamanı ve blastların temizlenme hızında indüksiyon sonrası dönemde prognozu belirleyen önemli bir parametre olduğu gösterilmiştir. Fakat tüm akut lösemi hastalarında prognozu belirleyen en önemli faktörün tanı anındaki sitogenetik ve moleküler çalışmalar olduğu kabul edilmektedir (18,20). Yüksek riskli sitogenetik bulgular; t(9;22), t(4;11), t(8;14), düşük hipodiploidi, triploidi ve kompleks karyotip olarak belirlenmiştir. Kötü prognoz ile ilişkili moleküler markerler; T hücreli ALL'de ERG transkripsiyon faktörü veya Hox11L2 ekspresyonu olarak bulunmuştur (22,24,25).

AML hastaları için risk değerlendirmesi yapılacak olursa; yüksek yaş ( $>60$  yaş) yine en başta değerlendirilmesi gereken risk faktörüdür. Yine artmış başlangıç lökosit sayısı ( $> 20.000/mm^3$ ) ve LDH, AML alt tipi, karyotip verileri (iyi prognozlu, kötü prognozlu ve standart risk taşıyan grupların belirlenmesi) değerlendirilir (26). Bunların

dışında tedaviden önce Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumu incelemesi sonucu kötü performans gösterilmeside önemli bir risk faktörüdür. Özellikle 65 yaşından büyük olan hastalarda ECOG performansının olumsuz etkilendiği bildirilmiştir (27).

Bunların yanında sekonder AML nedenleri prognostik faktörler arasında sayılabilir. Özellikle monosomi 7 (+) olan tedaviye bağlı AML riskini arttıran nedenler arasında radyasyon, siklofosfamid, ifosfamide, nitrogen mustard ve melfalan gibi alkilleyici ajanlar sayılabilir. Temastan 4-7 yıl sonra en sık görülürler. Epipodofilotoksinler (ör. VP-16) MLL (+) AML'lere yol açabilir. Ayrıca Down sendromlu çocuklarda lösemi gelişme oranı topluma göre 15 kat daha fazladır. Megakaryoblastik lösemi gelişme oranı daha da yüksektir (7).

### **2.1.9. Tedavi**

Erişkin ve çocuklarda lösemi tedavisi için kullanılan çok sayıda tedavi şeması ve protokol mevcuttur. Ancak akut lösemilerin ana semptomları yanı sıra, hastada olumsuz psikolojik etkilere de yol açar. Bu durumda tedavide multidisipliner bir yaklaşım kaçınılmazdır. Bununla beraber hastayı bilgilendirme ve tedavi için olurlu almak, tedavinin tasarımı, uygulama planı, komplikasyonların önlenmesi ya da tedavisi ve gereken konsültasyonların belirlenmesi iyi planlanmalıdır (19). Ayrıca hastaların tedaviye verdiği yanıtlar da çok değişkendir. Bu nedenle tedaviyi düzenlemek oldukça zordur. Hastalara bireysel tedavi şemaları oluşturabilmek için hastanın genel durumunu, hematolojik parametrelerini ve terapötik yanıtı dikkatle izlemek gerekir. Hastanın tedaviye vereceği yanıtta, destekleyici yöntemlerin de katkısı büyüktür. Enfeksiyonların tedavisi, gerektiğinde kan ve trombosit transfüzyonları hayat kurtarıcı olabilir.

### **2.1.9.1. ALL Tedavisi**

Erişkin ALL de tedavi genellikle 4 fazdan oluşur. Bu fazlar remisyona induksiyonu, intensifikasyonu (konsolidasyonu), idame tedavisi ve santral sinir sistemi (SSS) profilaksisi-tedavisi olarak özetlenebilir (28).

#### **2.1.9.1.1. İndüksiyon Tedavisi**

Remisyona induksiyon tedavisi kemik iliğindeki blast oranını %5'in altına indirmek, metabolik komplikasyonların önlenmesi ve normal hematopoiesi sağlamak için hızlıca hastalığı remisyona sokmayı amaçlamaktadır. Hastalığın aktif döneminde var olduğu düşünülen  $10^{12}$  malign hücrenin  $10^3$  veya  $10^4$  azaltılması hedeflenir. Hiperurisemi, renal yetersizlik, hiperlökositoz varlığı metabolik komplikasyon riskini daha fazla artırır. Komplikasyonların önlenmesi için tedavi öncesi hidrasyon (asgari 100 ml/saat) yanında 8 saatte bir 100 mg allopurinol başlatılması, hastanın sıvı ve elektrolit dengesinin yakın takibi gerekir. Kreatinin düzeyi  $>1.6$  mg/dl ve ürik asit düzeyi  $>8$ mg/dl olanlarda özellikle dikkatli olunmalıdır (29).

Genellikle erişkin induksiyon tedavileri Vincristin, Antrasiklin, Steroidler (prednizolon ya da deksametazon), L-Asparaginaz içerir. İndüksiyon tedavisinde steroid olarak deksametazon kullanımı ile daha iyi antilösemik etki ve SSS penetrasyonu sağlanabildiği ve çocukluk yaş grubunda SSS nüksünün azaltılabileceği ifade edilirse de deksametazon kullanımının septisemi ve fungal enfeksiyon riskini arttırdığı da bir gerçektir (30).

#### **2.1.9.1.2. Post-indüksiyon (intensifikasyon, konsolidasyon) tedavisi**

Genel olarak idame tedavisi öncesi yaptığımız konsolidasyon ile amaç remisyon ile 3-4 log azaltılmış tümör yükünün 3 log daha azaltılmasını sağlamak ve tedaviyi güçlendirmektir. Yapılan çalışmalarda intensifikasyonun lösemisiz yaşam oranını arttırdığı (%37 vs %28) gösterilmiştir (31). İndüksiyon tedavisi ile remisyon sağlanan hastalar risk gruplarına göre kategorize edilirler. Düşük riskli hasta ile uzun süreli remisyon şansı >0,50 olan, orta (intermediate) risk ile uzun süreli remisyon şansı > 0,25-0,50 ve yüksek riskli hasta ile < 0,25 olan hasta kastedilmektedir (29). Bu dönemde uygulanan yüksek doz metotreksat hem testis hem de SSS relapsı riskini azaltmaktadır. ALL'de SSS profilaksisi için yüksek doz metotreksat, intratekal kemoterapi ve 1 yaş üstünde kranial radyoterapi kullanılmaktadır (28).

#### **2.1.9.1.3. İdame tedavisi**

İdame tedavisinin lösemisiz sağ kalımı arttırdığı bilinmektedir. Bu nedenle standart tedavi protokolüne dahil edilir. İdame tedavisi ALL için genel olarak 6-merkaptopurin ve metotreksat'ı içerir ve ortalama 2-3 yıl devam eder. Bazı protokollerde idame tedavisi vincristin ve prednisolon ile güçlendirilmiştir. İndüksiyon ve konsolidasyon sonrası transplantasyona başvurulmamış ise idame tedavisinin ihmal edilmesi sonuçları olumsuz etkilemiştir (28).

#### **2.1.9.1.4. Santral Sinir Sistemi Profilaksi ve Tedavisi**

SSS tutulumunu engellemek için genel yaklaşım metotreksat (ve/veya ARA-C, steroid) ile intratekal tedavi ve sistemik yüksek doz metotreksat ve SSS nin ışınlanmasıdır. Bu kombinasyonlar ile SSS nüksü olasılığı %5'in altına iner. SSS ışınlanması hala tartışmalıdır. Erişkinlerde çocuk yaş grubu kadar uzun süreli toksisite yaratmıyorsa da ne zaman ve hangi hasta grubuna SSS ışınlanmasını uygulanacağı çok net değildir. Özellikle

T-ALL, matür B-ALL ve tanıda yüksek lökosit sayılı hastalara mutlaka uygulanmalıdır (28,32).

Hastaların yaklaşık % 5'i SSS lösemisi ile prezante olur. Beyin omurilik sıvısından hazırlanan sitospin (sitosantrifüj) preparatlarında mikrolitrede 5 lökositte fazla hücre mevcut ve morfolojik olarak lenfoblast olduğu anlaşılan olgular başlangıçta SSS tutulumu olarak kabul edilir. Bu hastalara remisyon indüksiyon evresinde sık (haftada iki) intratekal metotreksat tedavisine başlanmalı, likörde hücre kayboluncaya kadar devam edilmeli ve hasta remisyona girer girmez SSS ışınlanması yapılmalıdır (28).

#### **2.1.9.1.5. ALL'de Hematopoietik kök hücre nakli**

Erişkin akut lösemili hastalarda kök hücre nakli, bu yıla kadar hala hastalığı en iyi kontrol eden tedavi seçeneği olarak yer almaktadır. Tedavide en önemli hedef, nüks oranını en aza indirmektir. Kemoterapi sonrası nüks eden ve kötü prognostik özellikleri taşıyan hastalar (ör: Ph (+) veya ilave karyotipik anomalileri olan vakalar) daha intensif tedavi protokollerine ihtiyaç gösterirler. Bu vakalarda, kardeş veya akraba dışı donörden allojeneik kök hücre nakli (AKİT) yapılması en uygun seçenektir ve % 40-50 vakada başarılı sonuç elde edilebilmektedir. Kombine kemoterapiler ile erişkin hastalarda % 80 oranında tam remisyon elde edilmektedir. Remisyon elde edildikten sonraki tedavi, kemoterapi ile idame veya kök hücre naklidir (33).

Otolog Kök Hücre naklinde (OKİT), nüks nedeni; yüksek doz tedaviye rağmen kemik iliğinde kalan lösemik kök hücreler veya harvest edildikten sonra tekrar verilen lösemik hücrelerdir. Nüks gelişmeyen hastalarda, kalan lösemik hücrelerin sayısı, hastalığın yeniden gelişmesi için yeterli olmamaktadır (33).

Allojeneik kök hücre naklinde ise, hedef lösemik hücre sayısını minimale indirmektir. Ancak otolog nakilden iki farklı yönü vardır. Birincisi nakil sırasında

lösemik hücre verilmesi söz konusu değildir. İkincisi nakledilen hemopoetik sistem hücreleri, alıcıya ve alıcının hemopoetik hücrelerine karşı immün reaksiyon verir ve kür elde edilebilir (33).

Allojeneik Kök Hücre nakli; Erişkin akut lösemili hastalarda, hastalığı en iyi kontrol eden tedavi seçeneği olarak yer almaktadır. Bununla birlikte, bu hastaların bir kısmında allojeneik transplantasyona rağmen kür elde edilememektedir. Bugüne kadar yapılan ve hangi terapi seçeneğinin hangi tip ALL hastasında daha etkin olduğunu araştıran çalışmaların sonuçları özetlendiğinde;

- Ph + ALL hastalarında, 1. tam remisyonda AKİT sonuçları, OKİT ve kemoterapi sonuçlarından daha iyi bulunmuştur. Bu hastalarda, 1. remisyonda AKİT yapılmalıdır.
- Diğer yüksek riskli ALL hastalarında da, birinci tam remisyonda, AKİT sonuçlarının, OKİT ve kemoterapiye üstünlüğü gösterilmiştir. AKİT yapılmalıdır.
- Standart risk ALL de, birinci tam remisyonda AKİT'in kemoterapiye üstün olduğu gösterilememiştir. Ancak, transplanta bağlı mortalite oranı azaltılabildiği takdirde, standart risk ALL' de AKİT yapılması önerilebilir.
- ALL de OKİT, standart riskli hastalarda, uzun süreli konsolidasyon ve idame tedavisinin süresini kısaltmak için uygulanabilir (33).

### **2.1.9.2. AML Tedavisi**

Tedavinin esasını sitoredüksiyon ve remisyonun sağlanması için yapılacak kemoterapiler oluşturur (7). Bu tedavi küratif amaçla indüksiyon ve konsolidasyon olmalı ayrıca allojeneik KİT adayı olan hastalar indüksiyonun erken döneminde saptanmalıdır. Küratif tedaviye uygun olmayan hastalara (kötü performans, ileri yaş, ek morbiditesi

olanlar) destek tedavisi uygulamalıdır. Akut miyeloid lösemili hastaların tedavisi çok yönlü olup bunlar sırasıyla başlıca 3 grupta sıralanabilir; hastanın bilgilendirildiği genel önlemler ve hazırlıklar kısmında öncelikle sitotoksik ilaç tedavisine başlanmadan önce lökosit sayısı 20.000/mm<sup>3</sup>'den fazla olan veya serum ürik asid düzeyi 7 mg/dl'den fazla olan hastalarda allopurinol 300 mg/gün başlanmalıdır. Sitotoksik ilaç tedavisi; remisyon indüksiyon tedavisi ve sağlanan remisyonun nüks olmadan sürdürülebilmesi için remisyon sonrası tedavileri olarak iki aşamadan oluşur (19).

#### **2.1.9.2.1. Remisyon indüksiyonu tedavisi**

Amaç tanı koyulduğunda vücutta 10<sup>12</sup> adet olan lösemi hücrelerini 10<sup>9</sup> adet veya daha düşük sayıya indirmektir. Standart indüksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar sitozin arabinosid (ara-C) ve antrasiklin kombinasyonudur. Antrasiklin olarak daunorubisin standart ilaçtır. Diğer antrasiklin ya da antrasendion grubu ilaçlar olarak idarubisin, mitoksantron ve daha seyrek olarak amsakrin, aklarubisin de kullanılmaktadır. İlaça direnç gelişmesi idarubisin ile daha az olmaktadır. Miyelosupresyon daha güçlü ve uzun süreli olduğundan 65 yaşın üzerindeki hastalarda bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Diğer antrasiklinlerle alınan sonuçlar standart doz daunorubisinden daha iyi düzeydedir. En sık uygulama biçimi "3 + 7" şeklinde gösterilen rejimdir. Burada 3, üç gün üst üste uygulanan antrasiklini; 7 ise yedi gün süreyle uygulanan ara-C' yi ifade eder. Her iki ilaç da aynı gün uygulanmaya başlanır (19,26). Standart uygulama şekli ve dozlar şu şekildedir:

- Antrasiklin tedavisi: daunorubisin 45-60 mg/m<sup>2</sup>/gün, veya idarubisin 12 mg/m<sup>2</sup>, veya mitoksantron 10 mg/m<sup>2</sup>, intravenöz bolus olarak, (3 ardışık gün)
- Ara-C tedavisi: 100 veya 200 mg/m<sup>2</sup>, devamlı intravenöz perfüzyon, (7 ardışık gün)

Remisyon indüksiyonu tedavisi ile tam remisyonu geç sağlanan hastalarda hastalıksız sağkalım süresi daha kısa olmaktadır. Birinci indüksiyon tedavisiyle tam remisyon sağlanamayan hastalara ikinci kez aynı tedavi verilmelidir. Bu hastalarda tam remisyon oranı daha düşük olmaktadır. Bu nedenle yüksek riskli sitogenetik anormallikler saptanan veya sekonder AML’li hastalarda ikinci indüksiyon tedavisini tekrar vermek yerine başka tedaviler veya allojeneik hemopoietik kök hücre transplantasyonu seçilmelidir (19).

#### **2.1.9.2.2. Post-Remisyon tedavileri**

Tam remisyonun sağlandığı durumlarda bile ek bir sitotoksik tedavi yapılmazsa hastaların %90’ünde nüks olmaktadır. Bu nedenle remisyon sağlandıktan sonra post-indüksiyon tedavileri şarttır. Remisyon sonrası tedaviler; konsolidasyon tedavisi (intensifikasyon tedavisi), olog hematopoietik kök hücre transplantasyonu, allojeneik hematopoietik kök hücre transplantasyonu ve idame tedavisini kapsar. Risk grubuna göre ve uygun verici varlığında KİT yapılabilir. KİT yapılamadığında sitozin arabinosid, etoposide, mitoksantron ve yüksek doz sitozin arabinosid ile L-asparaginase’dan oluşan konsolidasyon kürleri uygulanır (7,19).

Transplantasyon yüksek ya da orta derecede risk faktörleri taşıyan ve aynı zamanda HLA uygun vericisi olan hastalarda düşünülmelidir. Buna karşılık t(8;21), inv (16), t(15;17) gibi sitogenetik yönden elverişli özellikler gösteren AML’li hastalarda ilk remisyondayken miyeloablatif transplantasyon tedavisi genellikle önerilmemektedir. Konsolidasyon tedavisi hemen hemen tüm remisyon giren hastalara uygulanır. Bu amaçla değişik rejimler kullanılmıştır. Bu rejim indüksiyon tedavisinde uygulananın aynısı olabileceği gibi daha az ya da daha çok yoğunluktaki dozlarda da kullanılmıştır.

Bu tedavilerden yüksek doz ara-C tedavisi hastaliksız sağkalımı en yüksek oranda sağlamaktadır (19,34).

AML'de kemik iliği naklinde hangi alt grup hastalara, ne zaman, hangi donörden tartışması henüz netlik kazanmamıştır. AKİT'in yararını araştıran birçok çalışmada nüks oranındaki azalmaya bakılmakta, transplanta bağlı mortalite (TRM) göz ardı edilmektedir. TRM yksekligi başarıyı düşürmektedir. Otolog kemik iliği nakli ile ilgili veriler ise çelişkilidir (7).

Bununla beraber radyasyon terapisi yaşamsal bası yapan ve kalıcı hasar riski olan kloromalarda kullanılır. Spinal kord basısı, vena cava superior sendromu, mediastinal kitleye bağlı solunum yolu basısı önemli indikasyonlardır. Steroidler ve kemoterapi de bu komplikasyonları giderir. Düzelmeyen SSS tutulumunda kranial radyoterapi gerekir. KİT'de TVI ciddi komplikasyonları nedeniyle pek kullanılmamaktadır (7).

#### **2.1.9.2.3. Destekleyici Tedavi**

Bütün bunların dışında kemik iliği yetersizliğine bağlı anemi, trombositopeni ve genellikle ntrogenisi olan AML'li hastalar, remisyon indüksiyonu tedavisinden sonra daha da sitopenik olurlar. AML tedavisi, yoğun ve miyeloablatif olduğundan yoğun destek tedavileri gerekmektedir. Pansitopeni dönemlerinde trombosit, eritrosit ve ağır infeksiyonlarda granulosit desteği gerekir. DIC olan vakalarda koagulopatide düzeltmek için taze donmuş plazma uygulanır. Burada hemogloblin düzeyinin koroner kalp hastalığı olan hastalarda 9 g/dl üzerine, olmayanlarda ise 7,5 ile 8,5 g/dl arasında tutulması hedeflenmelidir (7,19).

AML'de infeksiyon önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. AML'li febril ntrogenik (MNS < 750-1000/mm<sup>3</sup>) hastalarda infeksiyonlar ciddi kabul edilmeli ve ampirik, geniş spektrumlu antibakteriyal antibiotiklerle tedavi edilmelidir. Ateş 3-5 günü

geçerse ve kültürlerde üreme yoksa ampirik antifungaller (Amfotericin B veya Kaspofungin) başlanır (7,19).

Profilakside Sulfamethoxazole-trimethoprim (Pneumocystis carinii için), flukonazol, asiklovir, bazen de bazı antibiotikler (siprofloksasin vb.) kullanılabilir. Granülosit koloni stimulan faktör nötropeni süresini kısaltsa da sürviyi etkilememektedir. AML'deki yeri tartışmalıdır. Uygun diyet uygulaması gereklidir. Uzamış nötropeni, iştah azalması, yineleyen mukozitler nedeniyle yüksek kalorili oral destekler yararlıdır. Bazı hastalarda (özellikle KİT hastalarında) intravenöz TPN veya nazogastrikle besin desteği gerekir (7,19).

Bütün bunların yanında AML'den kurtulup uzun sürvi gösteren çocuklarda geç yan etkilerin değerlendirilmesi bir gereklilik haline gelmiştir. Tüm gruplarda hastalar aldığı tedavi göz önünde bulundurularak büyüme-gelişme, endokrin bozukluklar, kronik GvHH, kas-iskelet sistemine ışının direkt etkisi, puberte gelişimi ve fertilité, katarakt, diş sorunları, kalp fonksiyonları ve potansiyel ikincil tümörler açısından izlenmelidir (7,19).

#### **2.1.9.2.4. AML'de Hematopoietik kök hücre nakli**

Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) işleminin tüm gelişmelere rağmen yüksek sayılabilecek oranda mortaliteye sebep olması, günümüzdeki uygulamalarını ömür beklentisinin yüksek olmadığı hastalıklarla sınırlamaktadır. AML bunlardan biridir. Heterojen bir hastalık olan AML'de yaşam süresi beklentisi değişik subtipler, prognostik özellikler ve hastalık safhalarında farklıdır. Bu yüzden nakilin önerileceği durumları iyi değerlendirmek gerekir. Aslında allojeneik hematopoietik hücre nakli (alloHKHN) AML'de kür vaad eden ispatlanmış en etkili yaklaşımdır. Ancak işlemin komplikasyonları, bilinen ve beklenen bu etkinin istatistiklere uzun yaşam süresi oranlarıyla yansımaları engellemiştir. Bu komplikasyonlar başlıca doku uyumu fark-

lılıkları ve hazırlama rejimi toksisitesi ile ilgilidir. Graft versus host hastalığı, fırsatçı enfeksiyonlar, organ yetmezlikleri, venooklüzif hastalık, interstisyel pnömoni komplikasyonların en önemlileridir (35).

Çalışmalar genellikle, allojeneik nakil, otolog nakil ve sadece kemoterapi (uzun süreli hastaliksız yaşam süresi öngörecektir şekilde iyi seçilmiş) uygulamalarını karşılaştırma yönünde değerlendirilmiştir. Bu karşılaştırmalarda allojeneik nakil çoğunlukla düşük başarı göstermeyip, bazı gruplarda üstün çıksa da, her hastaya uygulanabilme şansı olmaması, diğer seçeneklerin de onunla ve kendi aralarında değerlendirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır. Risk gruplarındaki bu değerlendirmelerde allojeneik naklin en sık akla geldiği ve ümit vaad ettiği grup nüks eden ve nüks etme olasılığı yüksek olan lösemili hastalardır. Sitogenetik olarak iyi subtiplerde (“Core binding factor” AML; t(8;21), inv(16), t(15;17)) birinci tam remisyonda (1.TR) nakil önerilmez, nüks gelişirse 2.TR’da önerilir. Yine bu hastalık grubunda, uygun verici çıkmaması halinde, otolog HKHN de yararlı olabilir. Standart risk ve kötü risk AML’de 1.TR’da alloHKHN önerilir. Allojeneik nakil uygulamalarının tümünde uyumlu kardeş verici ilk tercihtir. Hastaların yarısından azının bu imkana sahip olabileceği düşünüldüğünde, yüksek riskli durumlarda bu imkan yoksa aile dışı uyumlu verici ikinci seçenektir. Bu tip nakillerde GvHH ve graft yetmezliği riski artmakta, nakille ilişkili ölüm oranı da ikiye katlanmaktadır (35).

### **2.1.9.3. Yaşlılarda Akut Lösemi Tedavisi**

60 yaş üstü yaşlı AML hastalarının önemli bir kısmı, eşlik eden sağlık sorunları ve performans durumları nedeniyle remisyona indüksiyon tedavisi için uygun olarak değerlendirilmez; gençlere göre tedaviye daha dirençli, enfeksiyonlara daha duyarlıdır bu nedenle palyatif ve semptomatik yaklaşılır. Remisyona indüksiyon tedavisi uygulanan

hastalarda, bu yaş grubunda AML'nin farklı biyolojik özellikleri nedeniyle remisyon oranı (%30-50) daha düşüktür. Remisyon sonrası tedavilere rağmen yaşlı AML'li hastalarda genellikle kısa sürede (1 yıl içinde) relaps gelişir; hastalıksız yaşam süresi medyan 9-12 aydır ve hastaların çok azı 2 yıldan fazla yaşar. Remisyon sağlanan yaşlı AML'li hastalarda en önemli sorun remisyonun devamlılığını sağlamaktır. Durumu uygun hastalarda bir veya iki siklus daha kemoterapi verilmesi genellikle uygulanan yöntemdir. Remisyon indüksiyon tedavisinde ara-C/mitoksantron kombinasyonunun yaşlı AML hastalarında daunomisin kombinasyonuna göre anlamlı olarak daha yüksek oranda yanıt sağlayabileceğini gösteren çalışmalar yanı sıra kombinasyonda daunomisinin dozunun da önemli olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (36).

Çocukluk çağı ve genç yetişkinlerdeki ALL tedavisindeki başarı ileri yaş gurubundaki hastalara yansımamıştır. İleri yaş grubunda bir malign hastalığın ortaya çıkması genel durumun daha kolay bozulmasına neden olur. Kemoteropetiklere tolerans azalır. Hastanın tedavi yaklaşımında sınırlamalar oluşur. Hastada olası var olan diabetes, hipertansiyon, daha evvel geçirilmiş iskemik kalp hastalığı, serebral vasküler hastalık, renal fonksiyon bozukluğu, respiratuar ve hepatik yetmezlik nedeni ile ALL de klinik belirtiler daha karmaşık hale gelir. Sitogenetik anormallikler tedavide güçlü ve bağımsız bir prognostik faktördür. Klonal kromozomal anormallikler erişkin ALL'de %85 iken 60 yaş üzeri hastalarda bu oran %13'tür. Ph kromozomu yaş ile artma göstermekte ve tedavi daha dirençli olmaktadır. Yaşlı ALL'li hastalara verilen kemoterapideki kümülatif toksisite özellikle kardiyak toksisite nedeni ile hastalara yaklaşımda önemli sorun olup sıklıkla post remisyon ve idame fazlarında doz azaltılması gerekli olmaktadır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda doz azaltımı veya ilaçların verilme şeklinin değiştirilmesi yaşlı ALL hastalarının seyrinde belirgin değişiklikler oluşturmamıştır. Bugün özellikle

Ph pozitif ALL hastalarında imatinibin etkinliğinin anlaşılmasından sonra AMN107 ve dasatinib gibi ikinci jenerasyon ABL kinaz inhibitörleri ayrıca rituximab gibi preparatlara dayalı çalışmalar hala sürmektedir (37).



### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada 01/07/2007–30/06/2013 yılları arasında kalan 6 yıllık sürede İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim dalında yatırılarak tedavi edilmiş akut lösemi tanılı hastaların klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirilmiş ve en az 4 yıllık takip süresinde hastalığın seyri ve sağkalım oranının belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışma retrospektif olarak yürütülmüştür. Çalışmamıza 2013 yılı öncesinde klinik muayene, laboratuvar bulguları ve yapılan kemik iliği biyopsisi değerlendirmeleri sonucunda ALL ve AML tanısı almış 50 yatan hasta dahil edilmiştir. Bütün hastaların başvuru anındaki yakınmaları, fizik muayene bulguları ve demografik özellikleri yanında başvuru, takip ve tedavi sürecinde elde edilen, tam kan sayımı, rutin biyokimya, periferik yayma, kemik iliği aspirasyonu gibi laboratuvar tetkikleri sonuçları, tüm kemik grafi ve görüntüleme bulguları ile tüm komplikasyon bulguları değerlendirildi ve dosyalandı.

Çalışmamızda ALL tanısıyla takip edilen hastalara başlıca BFM (Berlin-Frankfurt-München), GMALL (German multicenter ALL) ve Hiper-CVAD indüksiyon kemoterapisi protokolü, AML tanısı alan hastalara ise idarubisin-sitarabin (3+7) ve PETHEMA indüksiyon kemoterapisi protokolü uygulandı. Ayrıca ALL tanısıyla takip edilen hastalara başlıca BFMGEÇ ve GMALL konsolidasyon tedavisi protokolü, AML tanısı alan hastalara ise HDARAC ve PETHEMA konsolidasyon tedavi protokolü uygulandı. ALL hastalarında idame tedavisi olarak Merkaptopürin+MTX protokolü, AML-M3 hastalarında ise pürinetol+mtx+vesanoid idame kemoterapisi protokolü uygulandı. Elde edilen sağkalım verileri retrospektif olarak analiz edildi.

### 3.1. İstatiksel yöntem

Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programının 21.0 versiyonu (IBM, Armonk, NY, USA) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler kesikli ve sürekli sayısal değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) biçiminde kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) şeklinde ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablo istatistikleri kullanılmıştır (Ki-kare, Fisher). Normal dağılım gösteren parametrik özellikteki veriler Student t-testi ve ANOVA ile, normal dağılıma uymayan non-parametrik veriler ise Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri ile karşılaştırılmıştır. Post-Hoc Tukey analizi ile çoklu gruplar arası karşılaştırmalar yapılmıştır. Sağkalım analizi için Kaplan-Meier ve log-rank analizleri kullanılmıştır. Sonuçların değerlendirilmesinde  $p < 0,05$  istatistiksel anlamlılık eşiği olarak tanımlandı.

## 4. BULGULAR

### 4.1 Genel Veriler

Çalışmamıza akut lösemi tanısı alan 19'u kadın (%38.0), 31'i erkek (% 62.0) toplam 50 hasta dahil edilmiştir. Toplam yaş ortalamaları  $39,46 \pm 12,95$  (Dağılım aralığı: 17-64 yaş) yıl olan örneklem gurubumuzda; erkek hastaların yaş ortalamaları  $38,65 \pm 12,74$ , kadın hastaların ise yaş ortalamaları  $40,79 \pm 13,54$  olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda erkek ve kadın hastalar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark ( $p=0,575$ ) saptanmamıştır (Tablo 8). Hastalarımızın 25'i (%50) ALL tanısı, 25'i (%50) AML tanısı almıştır.

Toplam yaş ortalamaları  $35,38 \pm 13,71$  (Dağılım aralığı: 17-60 yaş) yıl olan ALL hastalarında; erkek hastaların ( $n=16$ , %64) yaş ortalamaları  $35,88 \pm 14,41$ , kadın hastaların ( $n=9$ , %36) ise yaş ortalamaları  $34,38 \pm 13,06$  olarak hesaplanmıştır. Yine toplam yaş ortalamaları  $43,88 \pm 10,91$  (Dağılım aralığı: 18-64 yaş) yıl olan AML hastalarında; erkek hastaların ( $n=15$ , %60) yaş ortalamaları  $41,60 \pm 10,35$ , kadın hastaların ( $n=10$ , %40) ise yaş ortalamaları  $47,30 \pm 11,36$  olarak hesaplanmıştır. AML ve ALL hastaları ayrı ayrı cinsiyet-yaş ilişkisi açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 8).

**Tablo 8.** Akut lösemi hastalarında yaş ve cinsiyet karşılaştırması.

		<b>n(%)</b>	<b>Yaş (Ort±Standart Sapma)</b>	<b>P- değeri</b>
<b>ALL</b>	Kadın	9(%36)	34,38±13,060	p=0.397
	Erkek	16(%64)	35,88±14,412	
	Toplam	25 (%50)	35,38±13,708	
<b>AML</b>	Kadın	10(%40)	47,30±11,363	p=0.207
	Erkek	15(%60)	41,60±10,350	
	Toplam	25 (%50)	43,88±10,910	
<b>Toplam</b>	Erkek	31(%62)	38,65±12,740	p=0.575
	Kadın	19(%38)	40,79±13,538	
	Toplam	50(%100)	39,46±12,954	

FAB sınıflandırmasına göre ALL hastalardan 17'si L1 (%34), 7'si L2 (%14,0) ve 1'i L3 (%2) morfolojisinde idi. AML hastalarının ise 6'sı M0 (%12,0), 2'si M1 (%4), 5'i M3 (% 10), 8'i M4 (%16) ve 4'ü M5 (%8) morfolojisinde idi (Tablo 9).

**Tablo 9.** FAB sınıflamasına göre hastalarda akut lösemi tipleri.

Subtipler	Sayı (n)	Yüzde (%)
ALL-L1	17	34,0
ALL-L2	7	14,0
ALL-L3	1	2,0
AML-M0	6	12,0
AML-M1	2	4,0
AML-M3	5	10,0
AML-M4	8	16,0
AML-M5	4	8,0
<b>TOPLAM</b>	<b>n=50</b>	<b>%=100</b>

Hastalarda %40 oranıyla (n=20) en sık rastlanan tek şikayet halsizlik idi. Bunu halsizlik + terleme + ateş (%16), nefes darlığı (%12), halsizlik + morluk (%8) ve halsizlik +burun kanaması (%8) şikayetleri izledi. Toplamda halsizlik %72 oranıyla hastalarımızdaki major şikayet nedeni olarak gözlendi. Hepatosplenomegali (%16), hepatosplenomegali+solukluk birlikteliği (%16) ve lenfadenomegali (%16) en sık rastlanan bulgular iken bunu hepatosplenomegali+ lenfadenomegali (%14), solukluk (%12) ve ekimoz (%19) bulguları izlemiştir. Hastalarda %46 oranı ile en sık gözlenen muayene bulgusu hepatosplenomegali olarak belirlenmiştir.

Tanı sırasında hastaların laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde; tüm hastalarda ortalama trombosit  $79.7 \pm 89,7 \times 10^3/\text{mm}^3$ , lökosit  $60.7 \pm 81,8 \times 10^3/\text{mm}^3$ , hemoglobin  $8.79 \pm 2,24 \text{ g/dL}$ , ürik asit  $7.42 \pm 8,30 \text{ mg/dl}$ , LDH  $1297.4 \pm 1063,05 \text{ U/L}$ , kreatinin  $0.86 \pm 0,28 \text{ mg/dl}$  ve periferik yayma blast hücre oranı %75.6 olarak elde edildi. Laboratuvar sonuçlarının ALL ve AML hastalarında ayrı ayrı ortalama değerleri tablo 10'da sunulmuştur. Buna göre ALL ve AML tanılı hastalar arasında tüm laboratuvar

bulguları açısından herhangi bir istatistiksel fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Tüm hastaların %62 (n=31)'sinde  $30.000/ \text{mm}^3$  altında lökosit, %68'inde (n=34) 10 g/dL altında hemoglobin ve %76'sında (n=38)  $100.000/\text{mm}^3$  altında trombosit değerleri ölçüldü. Hastalardan yapılan kemik iliği aspirasyonunun immunohistokimyasal değerlendirmesi sonucunda 3 hastada silme promyelosit gözlenirken kalan hastalarda ortalama blast oranı  $75,77\pm 25,92$  (Dağılım aralığı=20-100 %) olarak hesaplanmıştır. Hastaların toplam ortalama takip süresi  $99,58\pm 100,09$  hafta (Dağılım aralığı=2-360 hafta) olarak hesaplanmıştır. Risk değerlendirmesi sonucunda hastaların % 58'inin (n=29) düşük prognoz skoruna, %4'ünün (n=2) orta prognoz skoruna ve %38'inin (n=19) yüksek prognoz skoruna sahip oldukları belirlenmiştir.

**Tablo 10.** Tanı sırasında hastaların laboratuvar bulguları.

Laboratuvar Bulguları	ALL (n=25) Ort±SD	AML (n=25) Ort±SD	Toplam (n=50) Ort±SD	P-değeri
Trombosit ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ) (Min-Max)	72.8±57,7 (15-241)	87.7±114,3 (6.1-577)	79.7±89,7 (6.1-577)	0,841
Lökosit ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ) (Min-Max)	63.6±79,2 (670-220.000)	60.3±86,6 (2010-291.000)	60.7±81,8 (440-291.000)	0,857
Hemoglobin, (g/dL) (Min-Max)	9.12±2,55 (5.9-14,5)	8.66±1,70 (5.9-12,7)	8.79±2,24 (4-14,5)	0,461
Ürik Asit (mg/dl) (Min-Max)	9.62±11,3 (2,50-48,0)	5.51±2,83 (1,90-13,7)	7.42±8,30 (1,90-48,0)	0,204
LDH (U/L) (Min-Max)	1385.1±883,6 (110-2995)	1243.6±1234,4 (257-5946)	1297.4±1063,05 (110-5946)	0,368
Kreatinin (mg/dl) (Min-Max)	0.86±0,22 (0,5-1,30)	0.86±0,33 (0,4-1,50)	0.86±0,28 (0,4-1,50)	0,663
Periferik yaymada Blast (%)	82.0±18,2 (38-100)	69.3±30,4 (20-100)	75.6±25,5 (20-100)	0,246

## 4.2 İndüksiyon Fazı

Çalışmada 25 ALL hastasından 18'si (%72) BFM, 4'ü (%16) GMALL ve 3'ü (%12) Hiper-CVAD indüksiyon protokolü almıştır (Tablo 11).

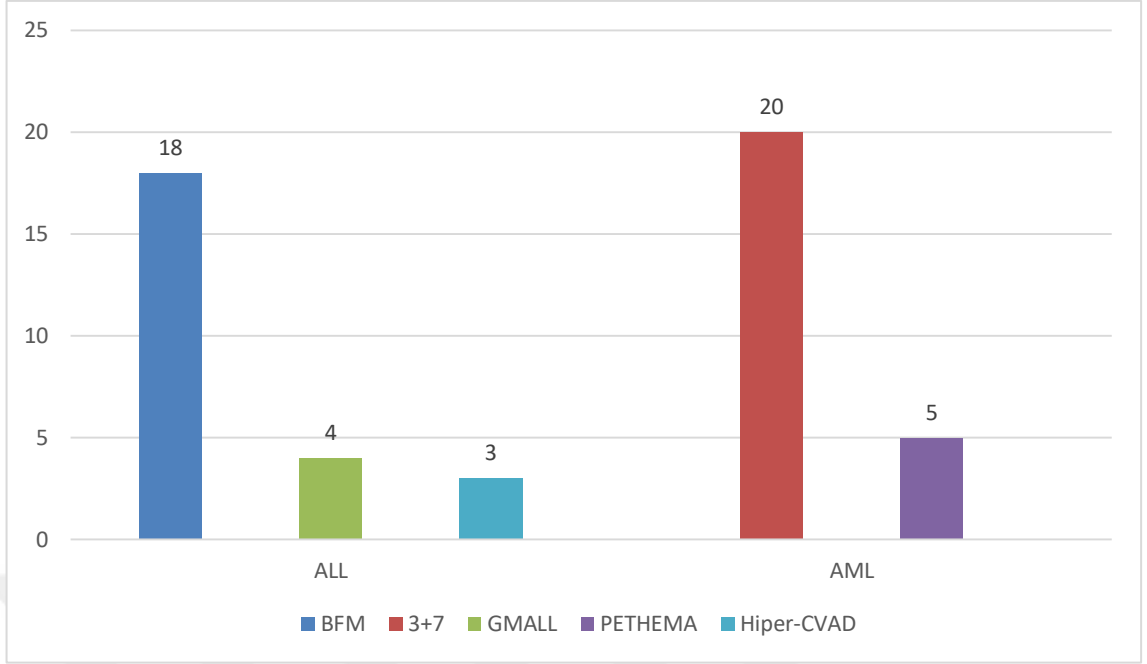
**Tablo 11.** ALL hastalarında indüksiyon protokolü dağılımı.

Tedavi Protokolü	n	%
BFM	18	72
GMALL	4	16
Hiper-CVAD	3	12
Toplam	25	100

AML hastalarının ise % 80'i (n=20) idarubisin-sitarabin (3+7), %20 si (n=5) PETHEMA indüksiyon protokolü almıştır. Tüm akut lösemi hastalarımıza ait indüksiyon rejimlerinin dağılımı Grafik-1 de verilmiştir.

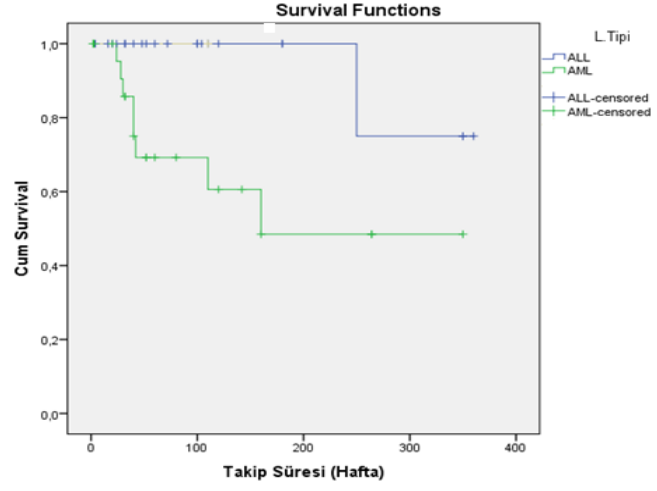
**Tablo 12.** AML hastalarında indüksiyon protokolü dağılımı.

Tedavi Protokolü	n	%
İdarubisin-Sitarabin (3+7)	20	80
PETHEMA	5	20
Toplam	25	100



**Grafik 1.** Akut lösemi tiplerinde indüksiyon terapisi dağılımı.

Hastaların toplam remisyonda kalma süresi remisyona başından sonuna kadar devamı veya nükse kadar geçen hafta olarak hesaplanmış ve ortalama  $5,8 \pm 5,82$  hafta (Dağılım aralığı=2-480 hafta) olarak bulunmuştur. Remisyonda uygulanan ortalama kür sayısı  $2,9 \pm 1,07$  (Dağılım aralığı=2-4) olarak belirlendi. Bununla beraber hastaların %18'i (n=9) indüksiyon tedavisi sürecinde eks olmuştur. Remisyon sürecinde gözlenen ölümler ile cinsiyet, başlangıç lökosit, hemoglobin, trombosit değerleri ve prognoz skoru istatistiksel olarak ilişkilendirilememiştir ( $p > 0,05$ ). Remisyon süresinde eks olan hastaların 8'i (%88,9) AML tanısı almış olup 1'i (%11,1) ALL tanılı hastadır. Remisyon sürecinde AML hastalarının, ALL hastalarından istatistiksel olarak daha yüksek mortalite oranına sahip oldukları saptanmıştır ( $p = 0,023$ ) (Grafik-2).



\*Log Rank (Mantel-Cox=0,040)

**Grafik-2.** Akut lösemi tiplerine göre remisyonda sağkalım çizergesi.

Tüm hastalardan elde edilen ortalama remisyon süreleri; cinsiyet, başlangıç lökosit, hemoglobin, trombosit değerleri ve prognoz skorundan istatistiksel olarak etkilenmemiştir ( $p>0,05$ ). Bununla beraber uygulanan indüksiyon protokolleri ile remisyon süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki elde edilmemiştir (Tablo 13). ALL ve AML hastalarında uygulanan indüksiyon protokolü ayrı ayrı incelendiğinde durum değişmemiş ve indüksiyon protokolü ile remisyon süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki elde edilmemiştir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 13.** Tüm hastalarda uygulanan indüksiyon protokolü ile remisyon sürelerinin karşılaştırması.

Kemoterapi Rejimi	n	Remisyon Süresi Ort±SD (Hafta)	P-değeri
İdarubisin-Sitarabin (3+7)	20	7,4±7,6	p>0,05
PETHEMA	5	6,0	
BFM	18	4,5 ±4,5	
Hiper-CVAD	3	4,3±2,5	
GMALL	4	5,2±3,4	
Toplam	50	5,8±5,82	

\*İstatistiksel değerlendirme için yetersiz grup sayıları nedeni ile analiz İdarubisin-Sitarabin (3+7), BFM ve GMALL grupları arasında ayrı ayrı Mann Whitney U testi ile yapılmıştır. Sırasıyla p-değerleri; 0.126, 0.902 ve 0.409 olarak bulunmuştur.

### 4.3 Konsolidasyon Fazı

İndüksiyon tedavisi sonrası 1 ALL hastası eks olduğundan, konsolidasyon fazına geçen 24 ALL hastasından 17'i (%70,8) BFMGEÇ ve 4'ü (%16) GMALL 3 ü (%13,2) HYPERCVAD konsolidasyon kemoterapi protokolü almıştır (Tablo 14).

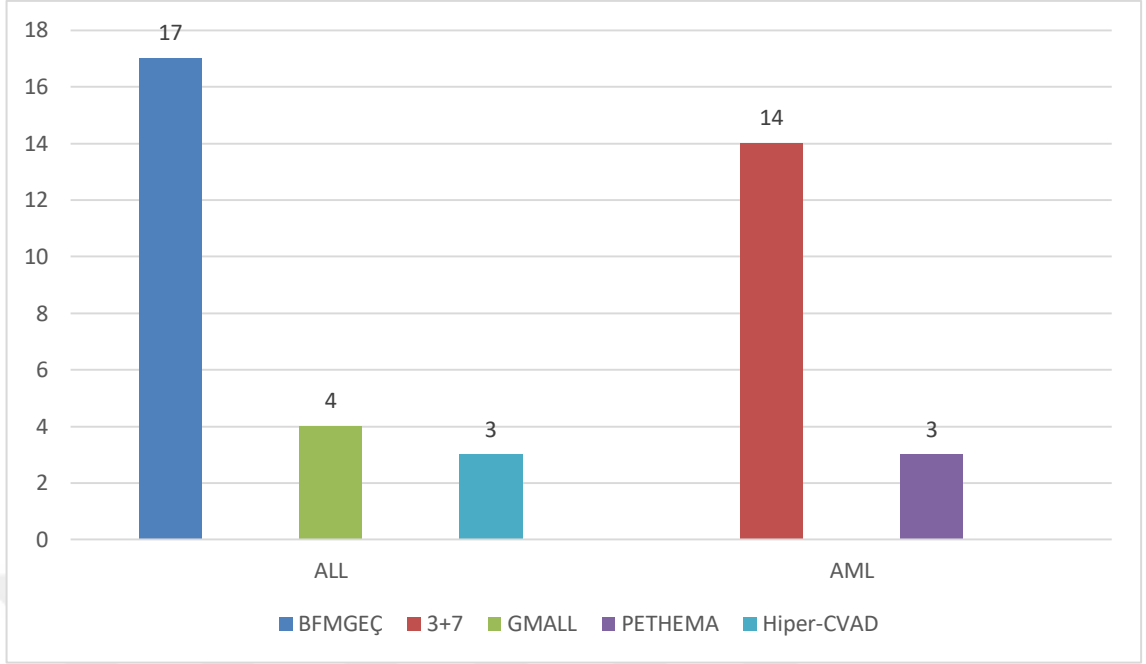
**Tablo 14.** ALL hastalarında konsolidasyon kemoterapisi protokolü dağılımı.

<b>Tedavi Protokolü</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>BFMGEÇ</b>	17	70,8
<b>GMALL</b>	4	16
<b>HPERCVAD</b>	3	13,8
<b>Toplam</b>	24	100

İndüksiyon tedavisi sonrası konsolidasyon fazına geçen toplamda 17 AML hastasının ise % 82 si (n=14) HDARAC, ve % 18 'i (n=3) PETHEMA konsolidasyon kemoterapi protokolü almıştır (Tablo 15). Tüm hastaların konsolidasyon rejimleri Grafik-3 de verilmiştir.

**Tablo 15.** AML hastalarında konsolidasyon kemoterapisi protokolü dağılımı.

<b>Tedavi Protokolü</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>HDARAC</b>	14	82
<b>PETHEMA</b>	3	18
<b>Toplam</b>	17	100



**Grafik 3.** Akut lösemi tiplerinde konsolidasyon kemoterapisi dağılımı.

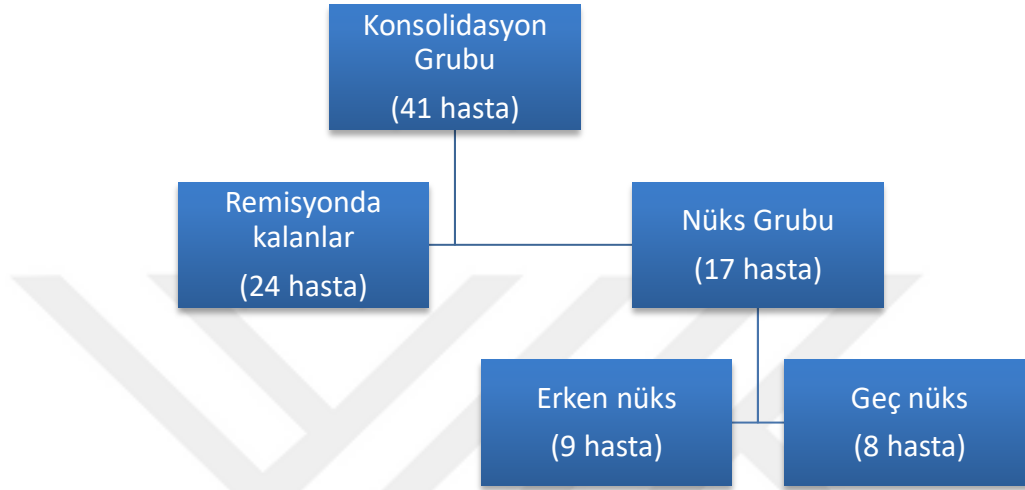
#### 4.4 İdame Fazı

24 ALL hastasının tamamı Merkaptopürin+MTX idame kemoterapi protokolü almıştır.

Toplamda 3 AML-M3 hastasına pürinetol+mtx+vesanoid idame kemoterapi protokolü almıştır.

İndüksiyon sürecindeki ölümler sonrasında kalan 41 hastanın aldığı toplam kemoterapi sayısının ortalaması  $5,17 \pm 1,46$  (Dağılım aralığı=1-8), tedavi sonrası konsolidasyon/ idame tedavisi süresi ortalama  $36,15 \pm 21,5$  (Dağılım aralığı=8-82) hafta olarak belirlendi. Konsolidasyon tedavisini tamamlayan AML tanılı 7 hastaya AKİT, idame tedavisi alan ALL tanılı 5 hastaya AKİT ve 1 hastaya OKİT yapıldı. 3 hastada AKİT sonrası nüks izlendi (Allojeneik nakillerin %25'i).

Konsolidasyon tedavisi alan 41 hastanın 17 sinin (% 41,4)(7 ALL, 10 AML) nüks ettiği görüldü. 9 hastada erken nüks <12 ay (4 ü ALL 5 i AML tanılı). 8 hastada geç nüks >12 ay (3 ü ALL 5 i AML tanılı) (Şekil-1).



Şekil-1 : Konsolidasyon fazı sonrası hastaların seyri

#### 4.5 Uzun Dönem Veriler

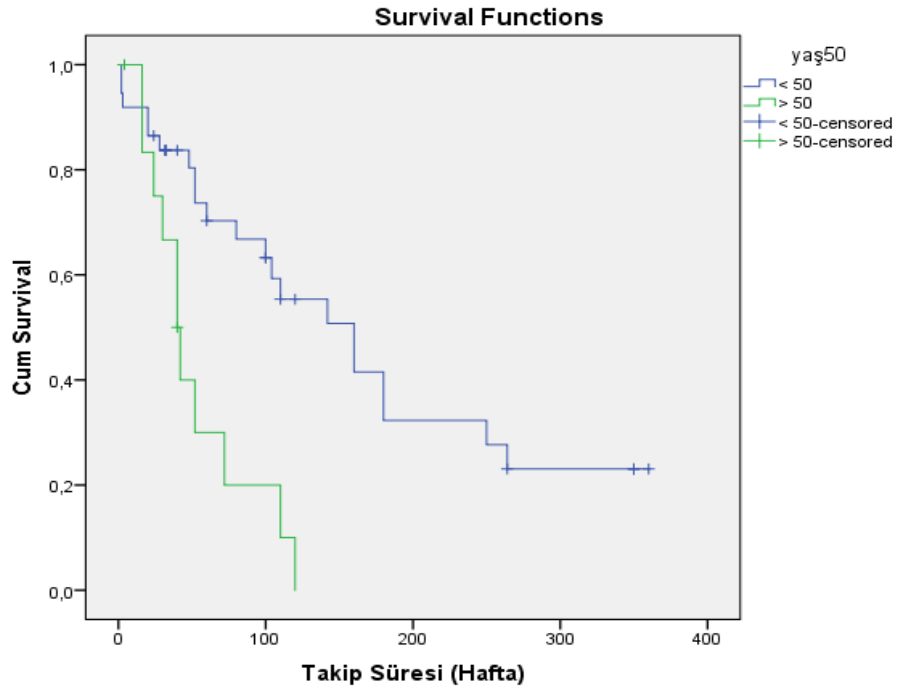
Remisyonda izlenen 24 hastanın (13 ALL, 11 AML) 5 yıllık takip sonunda hayatta olduğu görüldü.

Nüks eden hastaların tümü (n=17) relaps sırasında kaybedilmiştir. Nüks sırasında eks olan hastaların %82,4'ü (n=14) erkek olup %17,6'sı (n=3) kadındır. Relaps sırasında kaybedilen hastalar içerisinde erkek cinsiyetin istatistiksel olarak anlamlı olarak kadın cinsiyetten daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p=0,033). Nüks sürecinde gözlenen ölümler ile lösemi tipi, başlangıç lökosit, hemoglobin, trombosit değerleri, indüksiyon protokolü çeşidi ve prognoz skoru istatistiksel olarak ilişkilendirilememiştir (p>0,05). Hastaların %100'ünde (n=50) major komplikasyon gelişmiş olup, %82 (n=41) oranı ile en sık FEN, daha sonra İPA%44 (n=22) gözlenirken bunu sırasıyla ARDS %12 (n=6) ve DIC %10 (n=5), 1 hastada ATRA sendromu izlemiştir (Tablo 16).

**Tablo 16.** Tüm hastalarda major komplikasyon oranları.

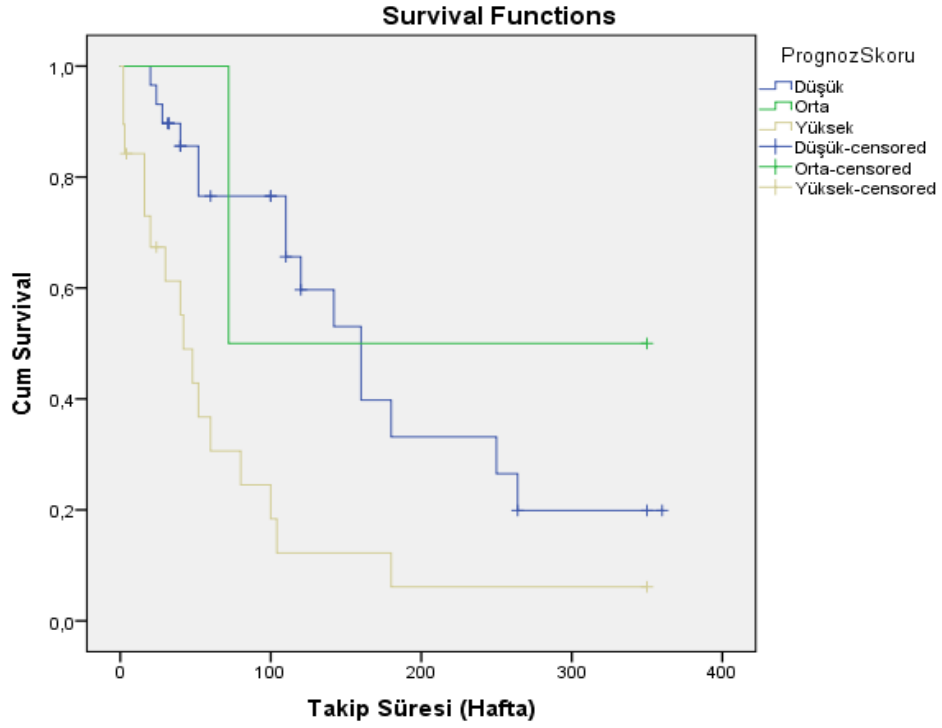
<b>Majör Komplikasyon</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>İPA</b>	22	44
<b>ARDS</b>	6	12
<b>DIC</b>	5	10
<b>FEN</b>	48	96
<b>PCP</b>	1	2
<b>Tiflit</b>	1	2
<b>ATRA sendromu</b>	1	2

Tüm hastaların toplam sağkalım süreleri  $206,16 \pm 156,61$  hafta (Dağılım aralığı=2-450 hafta) olarak hesaplanmıştır. Çalışma için belirlenen süre dahilinde hastaların %52'si (n=26) hayatını kaybederken %48'i (n=24) yaşamlarına devam etmekteydi. Hastaların ortalama sağkalım süreleri ile klinik özellikleri karşılaştırması tablo 17'de sunulmuştur. Buna göre tanı anında 50 yaş ve altında olmak ile düşük prognoz skoruna sahip olmak, uzun sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir (sırasıyla p-değerleri=0,008 ve 0,035) (Grafik 4,5). Bunun dışında kadın cinsiyet ve ALL lösemi tipinde daha uzun sağkalım süreleri elde edilse de bu iki değişken için istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edilememiştir ( $p > 0,05$ ).



\*Log Rank (Mantel-Cox=0,001)

**Grafik 4.** Akut lösemi yaşa (> 50, < 50) göre sağkalım çizergesi.



\*Log Rank (Mantel-Cox=0,002)

**Grafik 5.** Akut lösemi prognoz skoruna göre sağkalım çizergesi.

İndüksiyon terapisi olarak en sık (%34) uygulanan BFM protokolü ile hastalarda en yüksek sağkalım süresi ( $236,42 \pm 166,49$  hafta) elde edilmiş ve en sık ikinci (%40) uygulanan protokol olan idarubisin-sitarabin (3+7) ile elde edilen sağkalım süresi ( $185,33 \pm 139,35$ ) ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilememiştir ( $p=0,229$ ). Ortalama sağkalım süreleri ile başlangıç lökosit ve trombosit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilememiştir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 17.** Hastaların klinik özellikler ile sağkalım süreleri karşılaştırması .

	<b>Klinik Değişkenler</b>	<b>n (%)</b>	<b>Sağkalım (hafta) (Ort±SD)</b>	<b>P-değeri</b>
<b>Yaş</b>	< 50 yıl > 50 yıl	37 (%74) 13 (%26)	241,46±151,69 105,69±127,86	<b>0,008*</b>
<b>Cinsiyet</b>	Kadın Erkek	19 (%38) 31 (%62)	242,84±152,94 183,68±157,01	0,183
<b>Akut Lösemi Tipi</b>	ALL AML	25 (%50) 25(%50)	237,83±166,24 179,20±146,71	0,176
<b>Trombosit</b>	< 100.000/mm <sup>3</sup> > 100.000/mm <sup>3</sup>	38 (%76) 12 (%24)	214,32±160,52 180,33±147,08	0,625
<b>Lökosit</b>	< 30.000/mm <sup>3</sup> > 30.000/mm <sup>3</sup>	31 (%62) 19 (%38)	201,29±146,59 214,11±175,63	0,968
<b>Hemoglobin</b>	< 10 g/dL > 10 g/dL	34 (%68) 16 (%32)	241,76±157,91 130,50±127,63	<b>0,040*</b>
<b>Prognoz Skoru</b>	Düşük Orta Yüksek	29 (%58) 2 (%4) 19 (%38)	248,21±140,73 246,00±246,07 137,79±156,97	<b>0,035*</b>
<b>İndüksiyon Terapisi</b>	İdarubisin-Sitarabin (3+7) BFM GMALL PETHEMA Hiper-CVAD	20 (%40) 18 (%36) 4 (%8) 5 (%10s) 3 (%6)	185,33±139,35 <b>236,42±166,49</b> 197,20±164,86 178,50±218,06 195,00±175,40	0,658 <sup>a</sup> 0,229 <sup>b</sup>

\*= p<0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.

a= Kruskal Wallis grup analizi sonucu.

b= İdarubisin-Sitarabin (3+7) ile BFM arasında Mann-Whitney U analizi sonucu.

Çalışmamızda sadece ALL hastalarında sağkalım süreleri değerlendirildiğinde; hastalarda yaş, başlangıç lökosit, hemoglobin ve trombosit değerleri ile sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlenememiştir (p>0,05). Ancak toplam 25 ALL hastasından 17 (%68) erkek hastanın ortalama sağkalım süresi (182,38±165,64 hafta), 8 (%32) kadın hastanın ortalama sağkalım süresinden (348,75±104,53 hafta) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde (p=0,023) düşük bulunmuştur. Benzer şekilde düşük prognoz skoruna sahip 11 (%45,8) hastanın ortalama sağkalım süresi (321,82±140,84 hafta), yüksek prognoz skoruna sahip 11 (%45,8) hastanın ortalama sağkalım süresinden (152,36±147,88 hafta) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde

( $p=0,019$ ) yüksek bulunmuştur. ALL hastalarına uygulanan indüksiyon protokolleri ile ortalama sağkalım süreleri karşılaştırıldığında ise sayısal olarak en yüksek sağkalım süresi BFM protokolü uygulanan hastalarda ( $255,41\pm165,20$  hafta) elde edilse de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 18).

**Tablo 18.** ALL hastalarında uygulanan indüksiyon protokolü ile sağkalım süreleri karşılaştırması.

Kemoterapi Protokolü	n (%)	Sağkalım Süresi Ort±SD (hafta)	P-değeri
BFM	18 (72)	255,41±165,20	p=0,338
Hiper-CVAD	3 (12)	226,67±200,33	
GMALL	4 (16)	171,50±178,41	
Toplam	25(100)	237,83±166,24	

a= Kruskal Wallis grup analizi sonucu p-değeri=0,338

Çalışmamızda sadece AML hastalarında sağkalım süreleri değerlendirildiğinde; hastalarda yaş, cinsiyet, prognoz skoru, başlangıç lökosit, hemogloblin ve trombosit değerleri ile sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlenememiştir ( $p>0,05$ ). Çalışmamızda AML hastalarına uygulanan indüksiyon protokolleri ile ortalama sağkalım süreleri değerlendirildiğinde ise sayısal olarak en yüksek sağkalım süresi İdarubisin-Sitarabin (3+7) protokolü uygulanan hastalarda ( $185,33\pm139,35$  hafta) elde edilse de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 19).

**Tablo 19.** AML hastalarında uygulanan indüksiyon protokolü ile sağkalım süreleri karşılaştırması.

<b>Kemoterapi Protokolü</b>	<b>n (%)</b>	<b>Sağkalım Süresi Ort±SD (hafta)</b>	<b>P-değeri</b>
<b>İdarubisin-Sitarabin (3+7)</b>	20(80)	<b>185,33±139,35</b>	p=0,653
<b>PETHEMA</b>	5(20)	178,50±218,06	
<b>Toplam</b>	25 (100)	179,20±146,71	

a= Kruskal Wallis grup analizi sonucu p-değeri=0,653

b= İdarubisin-Sitarabin (3+7) ile PETHEMA arasında Mann-Whitney U analizi sonucu p-değeri=0,538.

Çalışmamızda tüm hastalara uygulanan konsolidasyon ve idame tedavi protokolleri ile ortalama sağkalım süreleri karşılaştırıldığında; konsolidasyon tedavi protokolleri içinde sayısal olarak en yüksek sağkalım süresi BFMGEÇ protokolü uygulanan hastalarda (248,94±160,63 hafta) elde edilse de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Benzer şekilde AML de konsolidasyon protokolleri içinde sayısal olarak en yüksek sağkalım süresi HDARAC protokolü uygulanan hastalarda (270,00±14,14 hafta) elde edilse de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

5 yıllık takip sonucunda remisyonda izlenen hastalara ait bilgiler Tablo-20'de sunulmuştur.

**Tablo 20.** 5 yıllık takip sonunda remisyonda izlenen hastalara ait veriler

<b>Tanı</b>	<b>ALL (13)</b>	<b>AML(11)</b>
<b>Cinsiyet (E/K)</b>	7/6	7/4
<b>Yaş (yıl)</b>	31,0±11,4	40,3±8,7
<b>Risk skoru</b>	1,58±0,9	1,36±0,8
<b>KİT yapılan/yapılmayan</b>	7/6	5/6
<b>Remisyon süresi (min-max) (hafta)</b>	390,0±53,4	326,4±72,2

## 5. TARTIŞMA

Yıllık insidansı Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Batı Avrupa ülkelerinin çoğunda 3,5- 4/100.000 olan akut lösemilerin ülkemizde elde edilen verileri de benzer doğrultudadır. Türk Pediatrik Hematoloji Derneği'nin 2005 yılında açıkladığı kayıtlarında çocukluk çağı kanserlerinin %27.2'sini lösemiler oluşturmaktadır (38). Son yıllarda geliştirilen kemoterapi protokolleri ile sağkalım oranları artmış olsa da tedavi sırasında gelişen komplikasyonlar ile hasta kayıpları sürmektedir (29,40). Akut lösemide subtipler ve sağkalım prevalansı modelleri üzerine 2001 yılı DSÖ sınıflandırması sistemi rehberliğinde Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan ilk geniş kapsamlı ve nüfusa dayalı çalışmaya göre akut lösemi subtiplerinde en belirgin farkın yaş, cinsiyet ve etnisite olduğu ortaya koyulmuştur. Bununla beraber subtipler içerisinde yetişkin yaş gruplarında kendi arasında özellikle ileri yaşda önemli prevalans ve sağkalım değişiklikleri gözlemlendiği bildirilmiştir. Dores GM ve arkadaşları bu çalışmalarda özellikler akut lösemide hayatta kalmanın yüksek oranda tanı sırasındaki yaş ile ilişkili olduğu özellikle tüm subtipler için 60 yaş ve üstünün olumsuz sağkalım süreleri ile ilişkilendirildiğine dikkat çekmişlerdir (41). Hoelzer D. ve arkadaşları da ileri yaşın kötü prognoz ile yakın ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (42). Thomas X. ve arkadaşları ise 21 yıllık bir çalışmada yaşın total sağkalımı belirleyen en önemli faktör olduğuna vurgu yapmışlardır (43). Erişkin ALL hastalarındaki sağkalımı etkileyen erken (ilk 100 gün) ve geç prognostik faktörlerin araştırıldığı, Le QH. ve arkadaşlarının 922 ALL hasta ile yürüttüğü çok merkezli bir çalışmada, yaş erken dönemde sağkalımı belirleyen başlıca faktör olarak bulunmuştur ( $p<0.01$ ) (44). Durrant IJ. ve arkadaşları çalışmalarında  $>55-60$  yaş hastalarda 3 yıllık sağkalım oranı  $<15\%$  olarak bildirmişlerdir (45). Ülkemizde ise 65 ALL hastası ile yapılan bir çalışmada hastaların yaş ortalaması 35,6 yıl (Dağılım aralığı=16– 74) ve 140

AML tanılı hastada yapılan başka bir çalışmada ortanca yaş 53 olarak bildirilmiştir (46,47). Çalışmamızda ise yayınlanan bu veriler ile uyumlu olacak şekilde tüm hastalarımızda toplam yaş ortalaması  $39,46 \pm 12,954$  (Dağılım aralığı: 17-64 yaş) yıl olarak hesaplanırken; ALL hastalarında yaş ortalamaları  $35,38 \pm 13,708$  (Dağılım aralığı: 17-60 yaş) yıl, AML hastalarında ise yaş ortalamaları  $43,88 \pm 10,910$  (Dağılım aralığı: 18-64 yaş) yıl olarak hesaplanmıştır. Bununla beraber çalışmamızda tanı anında 50 yaş ve altında olma uzun sağkalım süreleri ile istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde ilişkilendirilmiştir ( $p=0.008$ ).

Bugüne kadar yayınlanmış çalışmalarda akut lösemilerde erkek cinsiyet hakimiyetine sıkça yer verilmiştir. Buna göre ALL'nin erkeklerde daha sık rastlandığı bildirilmiştir. Yine Karbuz A. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ALL ve AML gruplarının her ikisi için de erkek cinsiyetin üstün olduğunu bildirmişlerdir (48). Şerefhanoğlu S. ve arkadaşlarının ALL hastalarında yaptıkları çalışmada erkeklerin oranı %58,5 olarak rapor edildi (46). Bununla beraber akut lösemilerde cinsiyet arasında herhangi bir fark gözlenmeyen çalışmalarda yayınlanmıştır (49). Ayrıca Medeni ŞS ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 140 AML olgusunun 68'ini kadın (%48,6), 72'sini erkek (%51,4) olarak rapor etmişlerdir (47). Görüldüğü gibi akut lösemide cinsiyet üstünlüğü hakkında literatürde çelişen veriler olsa da çalışmamızdan elde edilen bulgular çoğunluk olarak yayınlanan veriler ile uyumlu bulunmuştur. Buna göre çalışmamızda akut lösemi tanısı alan olguların 19'u kadın (%38.0), 31'i erkek (% 62.0) olup; ALL hastalarının %66.7'si ( $n=16$ ), AML hastalarının ise %57.7'si erkek ( $n=15$ ) olarak bulunmuştur. Ancak çalışmamızda tüm hastalarımız yanında AML ve ALL hastaları ayrı ayrı cinsiyet-yaş ilişkisi açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

AML'nin FAB kriterlerine göre morfolojik sınıflamasında bugüne kadar yapılan çalışmalarda M2 ve M4 sırasıyla %27-30 ve %16-25 oranları ile en sık rapor edilen morfolojiler olmuştur (7). ALL için ise L1 morfolojisi en sık gözlenen subtip iken bunu sırasıyla L2 ve L3 izlemektedir (50). Aziz Z. ve arkadaşlarının 42 hasta ile yaptıkları bir çalışmada ALL hastalarının %71,4'ü L1 ve %28,6'sı L2 morfolojisinde rapor edilmiştir (51). Çalışmamızda ise bu veriler ile uyumlu olarak FAB sınıflandırmasına göre 24 ALL hastasında en sık %70,8'i oranı ile L1 (n=17), %25,0 ile L2 (n=6) ve %4,1 ile L3 (n=1) morfolojisi saptanmıştır. Yine 25 AML hastalarımızın 6'sı M0 (%24,0), 2'si M1 (%8), 5'i M3 (%20), 8'i M4 (%32) ve 4'ü M5 (%16) morfolojisinde olduğu belirlendi.

Akut lösemide, hastalığın başlangıç belirti ve bulguları genellikle kemik iliği yetmezlik derecesine veya ekstramedüller yayılmanın şiddetine göre değişmektedir (52). Klinik semptomlar tam kan sayımında saptanan anormalliklerden, hayatı tehdit eden kanama ve enfeksiyonlara kadar geniş bir yelpazede gözlenir. Sık görülen semptomlar ateş, halsizlik, kemik ağrısı ve kilo kaybı olarak sıralanabilir. Yapılan çalışmalar AML tanılı hastaların daha ciddi oranda trombositopenik olmaları nedeniyle kanama semptomlarının AML'de daha sık görüldüğüne işaret etmiştir (53). Karbuç A. ve arkadaşları AML tanılı hastalarda yaptıkları çalışmada en sık semptom olarak halsizlik ve kanama bulgularını bildirmişlerdir (48). Çalışmamızda da benzer şekilde tüm hastalarda halsizlik %72 oranıyla major şikayet nedeni olarak gözlemlendi.

Akut lösemilerde fizik muayene bulguları arasında normal hematopoezin baskılanmasına bağlı solukluk, peteşi, ekimoz, kemik tutulumuna bağlı kemik hassasiyeti ve ekstramedüller tutulumla bağlı hepatomegali, splenomegali ve LAP yer almaktadır. Kemik iliği çeşitli oranlarda blastik hücrelerle infiltratedir ve hastalar değişik derecelerde anemi, trombositopeni ve artmış lökosit sayıları ile karşımıza çıkmaktadır (54). Çok

merkezli 2178 hasta ile yürütülen bir çalışmada %31 oranıyla hepatomegali ve %27 oranıyla splenomegali en sık muayene bulgusu olarak bildirilmiştir (55). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise yine hepatomegali %66,2 oranı ile en sık bulgu olarak bildirilmiştir (56). Çalışmamızda bütün bu yayınlanan veriler ile uyumlu olacak şekilde hastalarımızda hepatosplenomegali (%16), hepatosplenomegali + solukluk birlikteliği (%16) ve lenfadenomegali (%16) en sık rastlanan muayene bulguları iken toplamda %46 oranı ile en sık gözlenen muayene bulgusu hepatosplenomegali olarak belirlenmiştir.

Modern kemoterapi protokolleri ile tedavi edilen akut lösemi hastalarında sitogenetik anormallikler, immünolojik alt tip, yaş gibi önemli prognostik faktörler yanında başlangıç beyaz küre sayısı, trombosit ve hemoglobin değerleri gibi laboratuvar bulgularında anılmakta ve sağkalıma etkisi araştırılmaktadır (57,58). Şerefhanoglu S. ve arkadaşlarının 65 ALL hastası ile yaptıkları çalışmada tanı anında ortalama kan sayımı değerleri hemoglobin için 8,8 g/dL (4,7–15,2), beyaz küre için 67.367/mm<sup>3</sup> (800–504 000) ve trombosit için 71.310/mm<sup>3</sup> (7000–312 000) olarak bulmuşlardır. Hastalarının %75'inin beyaz küre sayısı  $\leq 30\ 000/\text{mm}^3$  olduğu ve beyaz küre  $\leq 30\ 000/\text{mm}^3$  olanlarda toplam sağkalım %20, küre sayısı  $>30\ 000/\text{mm}^3$  olanlarda %17 olarak hesaplanmış ancak bu çalışmada lökosit değerlerinin toplam sağkalımı istatistiksel olarak anlamlı şekilde etkilemediği ( $p=0,705$ ) bildirilmiştir (46). Şerefhanoglu S. ve arkadaşlarının araştırma bulgularına benzer şekilde lökosit sayısının prognoz ve yaşam oranları üzerine anlamlı etkisi olmadığını bildiren çalışmalar literatürde oldukça yaygındır (59). Ancak çok değişkenli analizlerin yapıldığı bazı çalışmalarda; yüksek lökosit sayısının ( $>30\ 000/\text{mm}^3$ ), prognozu olumsuz yönde etkileyen bir faktör olduğu da bildirilmektedir (42). Bununla beraber Elmas SA. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ortalama hemoglobin değerleri açısından AML ve ALL'li hastalarda anlamlı bir fark

saptamamışlar ve akut lösemi hastalarında beyaz küre sayısı 0-1.500.000/mm<sup>3</sup> arasında değişmekte olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca ALL'li hastaların %10-15'inde, AML'li hastaların ise %15-20'sinde hiperlökositöz gözlenmiş olup LDH düzeylerinin tanısız değerine dikkat çekilmiş ve ürik asit değerlerinin sağkalım ile ilişkisi olmadığı sonucuna varılmıştır (54). Bunların yanında Medeni ŞS. ve arkadaşlarının 140 AML olgusu ile yaptıkları çalışmada laboratuvar sonuçları incelendiğinde tanı anında hemoglobin ortanca değeri 8,5± 1,8 g/dL (4,1-16 g/dL), lökosit ortanca değeri 37.910/mm<sup>3</sup> (0.510-28.010/mm<sup>3</sup>), trombosit ortanca değeri 72000/mm<sup>3</sup> (10 -439.000/mm<sup>3</sup>), LDH ortanca değeri 637 U/L (128-3892 U/L) olarak bildirmişlerdir (47). Çalışmamızda ise tanı sırasında hastalarımızın laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde literatürdekilere benzer bulgular elde edilmiştir buna göre; tüm hastalarda ortalama 79.700±89.700/mm<sup>3</sup> trombosit, 60.700±81.800/mm<sup>3</sup> lökosit, 8.79±2,24 g/dL hemoglobin, 7.42±8,30 mg/dl ürik asit, 1297.4±1063,05 U/L LDH, 0.86±0,28 mg/dl kreatin ve %75.6 oranında periferik yayma blast hücre oranı elde edildi. ALL ve AML tanılı hastalar ayrı ayrı laboratuvar sonuçları açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında herhangi bir istatistiksel fark saptanmamıştır. Ayrıca tüm hastalarımızın %62 (n=31)'sinde 30.000/mm<sup>3</sup> ün altında lökosit, %68'inde (n=34) 10 g/dL altında hemoglobin ve %76'sında (n=38) 100.000/mm<sup>3</sup> ün altında trombosit değerleri rapor edilmiştir. Çalışmamızda tüm hasta grubu ve ALL-AML hastaları ayrı ayrı değerlendirildiğinde ortalama sağkalım süreleri ile başlangıç lökosit, hemoglobin ve trombosit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilememiştir.

Şerefhanoglu S. ve arkadaşlarının ortalama hasta izlem süresi 407 (0-1706) gün olduğu ve 65 ALL hastası ile yaptıkları çalışmada ECOG performans testi sonuçlarına göre ortalama performans durumu ECOG skalasına göre 1,3 (0-4) olarak bulunmuş ve

hastaların %75'inde ECOG performans durumunun 1 ve altında olarak tespit etmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada ECOG performans durumu  $\leq 1$  olan hastalarda total sağkalım oranı %16 iken ECOG performansı  $>1$  olanlarda %6 olarak tespit etmiştir. ECOG performansı düşük olan hastalarda elde edilen sağkalım verileri ECOG performansı  $>1$  olan hastalara istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir ( $p < 0,000$ ). Araştırmacılar aynı çalışmada çok değişkenli analiz yaptığında yaş ve ECOG performans durumu total sağkalımı etkileyen değişkenler olarak rapor edilmiştir (sırasıyla  $p=0,018$  ve  $p=0,010$ ) (46). Destekler şeklinde Kantarjian ve arkadaşlarının 288 ALL hastası ile yaptıkları çalışmada hastaların %87'sinin ECOG performans durumu 0–2 iken sadece %4,5 hastada ECOG 3–4 arasında olarak tespit etmişler ve kötü performans durumunu (ECOG 3–4), remisyonda kalma süresini etkileyen prognostik faktör olarak nitelendirmişlerdir (58). Aksine Larson ve arkadaşlarının 197 yeni tanılı erişkin ALL hastasında performans değerlendirmesi sonuçlarına göre hastaların %84'ünde performans durumu 0–1 iken, performans durumu 2–4 olan hasta oranı sadece %16'dır. Aynı çalışmada araştırmacılar hastaların total sağkalım ve remisyon sürelerinin performans testinden istatistiksel olarak etkilenmediğini bildirmişlerdir ( $p=0,58$ ) (60). Ortalama takip süresi  $99,58 \pm 100,09$  hafta (Dağılım aralığı=2-360 hafta) olan çalışmamızda yayınlanan bu veriler ile uyumlu olacak şekilde yaptığımız risk değerlendirmesi sonucunda hastalarımızın %58'inin ( $n=29$ ) düşük prognoz skoruna, %4'ünün ( $n=2$ ) orta prognoz skoruna ve %38'inin ( $n=19$ ) yüksek prognoz skoruna sahip oldukları belirlenmiştir. Çalışmamızda düşük prognoz skoru uzun sağkalım süreleri ile istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde ilişkilendirilmiştir ( $p=0.035$ ). Ancak prognoz skorları ile toplam remisyon süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulamamıştır.

Rowe JM ve arkadaşlarının 1500 hastayı kapsayan bir çalışmada indüksiyon rejimi olarak kullanılan Daunorubisin, Vincristin, L-Asparaginase, Prednisone ile %91 oranında tam remisyona elde edildiğine dikkat çekilmiş ve ALL de indüksiyon rejiminin bu dört ajandan oluşması gerektiği vurgulanmıştır (61). Bunun yanında Kantarjian ve arkadaşlarının 288 ALL hastasına hyper-CVAD kemoterapi protokolünün uzun dönem sonuçlarını (ortanca takip süresi 63 ay) araştırdıkları çalışmalarında indüksiyon kemoterapisi sonrasında %92 tam remisyona, indüksiyon mortalitesi %5 olarak bulunmuştur. Larson ve arkadaşlarının yaptıkları CALGB-8811 çalışmada ise 197 yeni tanıli erişkin ALL hastalarında siklofosfamid, daunorubisin, vincristin, prednisolon ve L-asparaginaz'dan oluşan bir kemoterapi protokolü uygulanmış ve indüksiyon kemoterapisi ile tam remisyona oranı %85, refrakter hastalık oranı %7 ve indüksiyon mortalitesi %9 olarak bulunmuştur. Ayrıca hastaların %6'sının remisyonda iken kaybedildiği ve %46'sının relaps olduğu bildirilmiştir (60). Laks ve ark. nin BFM-90 ve BFM-95 protokolleri ile yaptığı çalışmada remisyona oranlarını sırasıyla %92,5 ve %95,7 olarak bulmuşlardır (62). Çalışmamızda ise 25 ALL hastasından 18'si (%72) BFM, 4'ü (%16,7) GMALL ve 3'ü (%12,5) Hiper-CVAD indüksiyon protokolü almıştır

Bugün AML standart indüksiyon tedavisinde ise kullanılan ilaçlar sitozin arabinozid (ara-C) ve antrasiklin kombinasyonudur. En sık uygulama biçimi "3 + 7" şeklinde gösterilen rejimdir. AML hastalarında indüksiyon tedavisi ile 60 yaşın altındaki hastalarda %60-80 oranında tam remisyona elde edildiği ve 60 yaşın üstünde bu oran %50 civarında olduğu bildirilmiştir (63). Bizim çalışmamızda AML hastalarının ise % 80'i (n=20) idarubisin-sitarabin (3+7), %20 si (n=5) PETHEMA indüksiyon protokolü almıştır

Bugün erişkin ALL hastalarında indüksiyon rejimleri ile %80–90 oranında remisyon elde edilmekte, fakat buna rağmen ALL hastalarının büyük bir kısmı relaps olmakta ve kaybedilmektedir. Çocukluk çağı ALL'lerin yaklaşık 2/3'ü erişkin ALL'lerin ise 1/3'ü kür şansı bulmaktadır. Yapılan çalışmalarda uzun süreli sağkalım oranı %25–50 ve indüksiyon mortalitesi %2–8 olarak bildirilmektedir (61). Şerefhanoğlu S. ve arkadaşlarının 65 ALL hastası ile yaptıkları çalışmada hastaların son yapılan değerlendirilmesinde; 20 hasta (%31) remisyonunda, 45 hasta nükste (%69) eks olduğu bildirilmiştir (46). Bizim çalışmamızda toplam remisyonunda kalma süreleri ortalaması  $6.07 \pm 6.03$  hafta olarak hesaplanmıştır. Literatürde yayınlanan çalışmalar ile benzer şekilde hastaların %18'i (n=9) remisyonunda kalma sürecinde ve %34'ü (n=17) relaps sırasında eks olmuştur. Ayrıca remisyon süresinde AML hastalarının, ALL hastalarından istatistiksel olarak daha yüksek ölüm oranına sahip oldukları saptanmıştır. Yine relaps sırasında kaybedilen hastalar içerisinde erkek cinsiyetin istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde kadın cinsiyetten daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Genel olarak lösemilerinde erkek cinsiyetin kötü prognostik özelliğe sahip olduğu düşünüldüğünde bu durum yayınlanan veriler ile uyumlu bulunmuştur (17). Ayrıca çalışmamızda indüksiyon terapisi olarak en sık (%38,0) uygulanan BFM protokolünde hastalarda en yüksek sağkalım süresi ( $236,42 \pm 166,49$  hafta) elde edilmiştir. Bununla beraber ALL ve AML hastalarına uygulanan indüksiyon protokolleri ile en yüksek sağkalım süresi sırasıyla BFM ve İdarubisin-Sitarabin (3+7) protokolleri uygulanan hastalarda elde edilse de gruplar arasında uygulanan indüksiyon protokolü ayrı ayrı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Konsolidasyonun etkinliğini araştıran British MRC çalışmasında intensifikasyonun lösemisiz yaşam oranını arttırdığı sonucuna varmıştır (64).

Konsolidasyonun optimal rejimleri ve süresi hakkında çalışmalar literatürde kısıtlıdır. Çoğu konsolidasyon rejimi GMALL protokolüne dayanır. GMALL ile 1200 hastanın değerlendirildiği çalışmada intensifikasyonun sadece bazı subgrupların seyrini değiştirebildiğini göstermiştir (6). Bununla beraber yapılan PETHEMA çalışmalarında, antrasiklin + ATRA ile indüksiyon ve konsolidasyon tedavileri, ARA-C kombinasyonlu tedavilerden daha başarılı bulunmuştur (65). İdame tedavisi ise genel olarak 6-Merkaptopurin ve metotreksatı içerir ve ortalama 2-3 yıl devam eder. Bazı protokollerde idame tedavisi vincristin ve prednisolon ile güçlendirilmiştir. İndüksiyon ve konsolidasyon sonrası transplantasyona başvurulmamış ise idame tedavisinin ihmal edilmesi sonuçları olumsuz etkilemiştir (6,66). İndüksiyon tedavisi sonrası konsolidasyon fazına geçen toplamda 17 AML hastasının ise % 82 si (n=14) HDARAC, ve % 18 'i (n=3) PETHEMA konsolidasyon kemoterapi protokolü almıştır İndüksiyon tedavisi sonrası 1 ALL hastası eks olduğundan, konsolidasyon fazına geçen 24 ALL hastasından 17'i (%70,8) BFMGEÇ ve 4'ü (%16) GMALL 3 ü (%13,2) HYPERCVAD konsolidasyon kemoterapi protokolü almıştır. 24 ALL hastasının tamamı Merkaptopürin+MTX idame kemoterapi protokolü almıştır. Toplamda 3 AML-M3 hastasına pürinetol+mtx+vesanoid idame kemoterapi protokolü almıştır. Çalışmamızda yayınlanan veriler ile uyumlu olarak uygulanan konsolidasyon ve idame tedavi protokollerinin en yüksek sağkalım süresi sırasıyla BFMGEÇ ve HDARAC protokolü uygulanan hastalarda elde edilse de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

## 6. SONUÇ

Akut lösemilerin global düzeyde gözlenen yüksek prevalansına rağmen etiopatolojik altyapısı hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu heterojen hastalık için son yıllarda uygulanan yoğun kemoterapi protokolleri ve destek tedavileri ile erken ölümler azalmış, sağ kalım oranları yükseltilmiştir. Ancak gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaşam süreleri arasında major farklılıklar rapor edilmektedir. Bununla birlikte, tedaviye bağlı erken ve geç komplikasyonların görülme oranı da artmakta ve hastalar lösemiden ziyade tedavi süresince gelişen komplikasyonlardan dolayı kaybedilmektedir. Bütün bu sağkalım ve remisyon oranlarını etkileyen prognostik faktörler arasında risk analizlerinin ve yaşın hala önemli bir yeri olduğu çalışmamızda da gösterilmiştir. Bu durumda tedaviye yön verirken hastanın yaşı ve risk performans durumu mutlaka dikkate alınmalıdır. Bu risk faktörlerinin sadece tanı anında değil hastalığın takibi sürecinde her aşamada güncellenerek sürdürülmesi ve kişiye özgün kararlar verilmesi hayati önem taşımaktadır. Bugüne kadar yayınlanmış verilerde akut lösemi hastalarında uygulanan kemoterapi protokolleri oldukça çeşitlidir. Bu çalışmalarda kemoterapi rejimleri ile ilişkili elde edilen remisyon ve sağkalım verileri bazı durumlarda çelişebilmektedir. Çalışmamızda uygulanan kemoterapi protokolleri akut lösemide rutin uygulanan standart prosedürler ile ilgili veriler göz önüne alınarak değerlendirildiğinde literatür ile uyumlu bulunmuştur. 5 yıllık takip sonunda akut lösemi tanılı hastaların %48'i (n=24) hayatta kalmış olup erken dönem mortalitenin yüksekliği dikkat çekmiştir. Erken dönem mortalite nedeniyle önlemlerin artırılması gerektiği ancak karmaşık bir etiopatoloji yanında oldukça farklı klinik seyir gösterebilen ve multipl prognostik faktör duyarlılığı ile daha da heterojen bir hal alan akut lösemilerde komplikasyonlarda göz önüne alınarak tedavide multidisipliner

yaklaşımın gerekliliği tartışılmazdır. Sonuç olarak ileride daha geniş örneklemlerle grupları ile yapılacak olan daha kapsamlı araştırmalar ile çalışmamızın bulgularının karşılaştırılması sonucu, akut lösemi tanısı ve tedavisine yeni yaklaşımlar sağlamasına yönelik verilerimizin katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.



## 7. KAYNAKLAR

1. Lichtman MA. Acute myelogenous leukemia. In: Williams Hematology, Eds: Beutler E, Lichtman MA, Coller BC, Kipps TJ, New York: McGraw-Hill Co, 1995:272-98.
2. Dündar S, Sağduyu K. (1987). Akut Lösemiler. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences 1987;(4):351-360.
3. Head DR. Classification and differentiation of the acute leukemias. In: Wintrobe's Clinical Hematology, Eds: Greer JP, Foerster J, Lukenks JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2004:2063-76.
4. Ali R. Akut lösemiler WHO sınıflaması VE nadir akut lösemi tipleri. Türk Hematoloji Derneği 2006; 7-10.
5. Greaves MF, Colman SM, Beard MEJ, et al. Geographical distribution of acute lymphoblastic leukemia subtypes: second report of the Collaborative Group Study. Leukaemia 1993;7:27-34.
6. Ferhanoğlu, B. Akut lenfoblastik lösemide (ALL)'de standart tedavi. Türk Hematoloji Derneği 2006;54-57.
7. Anak S, Uysalol E. Akut Miyeloid Lösemi (AML). Journal of the Child 2012;12(4):153-158.
8. Thiel E, Rpd II, Iluhn D, et al. Multimarker Classification of acute lymphoblastic leukemia: Evidence for further T subgroups and evaluation of their clinical significance. Blood 1980;56(5):759.

9. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol.* 1976 Aug;33(4):451-8.
10. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editors. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC; 2001
11. Freireich EJ. Charles F. Kettering Prize. Acute leukemia. A prototype of disseminated cancer. *Cancer* 1984;53(10):2026-2033.
12. Saydam G. Akut Lösemiler. *Türk Hematoloji Derneği Dergisi.* 2004; 30-33.
13. Fröhling S, Scholl C, Gilliland DG, Levine RL. Genetics of myeloid malignancies: pathogenetic and clinical implications. *JCO* 2005;23:6285-6295.
14. Armostrong S, Look AT. Molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. *JCO* 2005;23(26):6306-6315.
15. Greer JP, Baer MR, Kinney MC. Acute lymphoblastic leukemia in Adults In Greer JP, Foerster J eds. *Wintrobe's Clinical Hematology.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 11th. Ed: 2004:2097-2142
16. Robert KH, Hellestrom E, Tinhorn S, et al. Acute Myelogenous Leukemia of Unfavourable Prognosis treated with retinoic acid, vitamin D3 Arabinoside, *Scand. I. Haematol.* 1986;44(34): 61.
17. Margolin JF, Rabin KR, Steuber CP, Poplack DG. Acute Lymphoblastic Leukemia: In Pizzo AP, Poplack DG (eds). *Principles and Practice of Pediatric Oncology.* Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2011: 518-566.
18. Woodcock BE, Cooper PC, Brown PR et al. The platelet defect in acute myeloid leukemia. *J Clin Pathol* 1984; 37: 1339.

19. Atamer T. Akut Lösemiler. Akut myeloid lösemide standart tedavi. 2004; 45-48.
20. Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR ve ark. Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. NEJM 1998; 339:1649-1656.
21. Smith OP, Hann IM. Clinical features and therapy of lymphoblastic leukemia. In: Arceci RJ, Hann IM, Smith OP (eds). Pediatric Hematology. 3rd ed. Oxford: Blackwell, 2006:450-81.
22. Şerefhanoglu S, Büyükaşık Y, Aksu S et al. Yeni tanılı erişkin akut lenfoblastik lösemi hastalarında total sağkalımı etkileyen faktörler. İst Tıp Fak Derg 2011; 74:1.
23. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 8811. Blood. 1995;85:2025-2037.
24. Baak U, Gokbuget N, Orawa H, et al. Thymic adult T-cell acute lymphoblastic leukemia stratified in Standard- and high- risk group by aberrant HOX11L2 expression: experience of the German multicenter ALL study group. Leukemia 2008;22:1154-1160.
25. Baldus CD, Burmeister T, Martus P, et al. High expression of the ETS transcription factor ERG predicts adverse outcome in acute T- lymphoblastic leukemia in adults. Journal of Clinical Oncology. 2006;24 :4714-4720.
26. Rowe JM, Liesveld JL. Treatment and prognostic factors in acute myeloid leukemia. Baillier's Clin Haematol 1996; 9:87-105.
27. Dohner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 2010;115:453-74.

- 28.** Akyay A, Olcay L. Çocuklarda Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisinin Erken ve Geç Yan Etkileri. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi 2014;8(1):24-28.
- 29.** Ferhanoglu B. Akut Lösemiler. Akut lenfoblastik lösemide standart tedavi. 2004; 53-57.
- 30.** Howard SC, Ribeiro RC, Pui CH. Acute complications. In: Pui CH (ed). Childhood leukemias. 2nd ed. New York: Cambridge University Pres, 2006:709-49.
- 31.** Durrant IJ, Prentice HG, Richards SM. Intensification of treatment for adults with acute lymphoblastic leukemia: Results of U.K. Medical Research counsel randomised trial. UKALL XA. Br J Haematol. 1997; 99: 84-92.
- 32.** Goekbuget N, Aguion-Freire E, Diedrich H, et al.Characteristics and outcome of CNS relapse in patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL). Blood 1999;94:1287.
- 33.** Ünal A, Kaynar L. Akut lenfoblastik lösemide hematopoietik kök hücre nakli. 2004; 94-98.
- 34.** Büchner T, Hiddemann W, Wörmann B, et al. Acute myeloid leukemia in adults: is postconsolidation maintenance therapy is necessary? Int J Hematol 2000; 72: 285-289.
- 35.** Gürman G. Akut myeloid lösemide hematopoietik kök hücre nakli. 2004; 91-93.
- 36.** Çağırğan S. Akut Lösemiler. Yaşlı akut myeloid lösemi tedavisi. 2004; 57-59.
- 37.** Bolaman Z. İleri yaş hastalarda akut lenfoblastik lösemi tedavisi. 2004; 64-67.
- 38.** Kutluk T. Çocukluk çağı kanserlerinin epidemiyolojisi. Klinik Gelişim 2007; 2: 5-12.
- 39.** Nathan PC, Wasilewski-Masker K, Janzen LA. Long-term outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. Hematol Oncol Clin North Am 2009; 23: 1065-82.
- 40.** Howard SC, Riberio RC, Pui CH. Acute complications. In: Pui CH (ed). Childhood Leukemias. 3rd ed. Cambridge University Press, 2012; 660-700.

- 41.** 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*, blood-2011.
- 42.** Hoelzer D, Thiel E, Löffler H, et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood*. 1988;71 :123-131
- 43.** Thomas X, Danaïla C, Le QH, et al. Long-term follow-up of patients with newly diagnosed adult acute lymphoblastic leukemia: A single institution experience of 378 consecutive patients over a 21-year period. *Leukemia*. 2001;15 :1811-1822.
- 44.** Le QH, Thomas X, Ecochard R, et al. Initial and late prognostic factors to predict survival in adult acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Haematol*. 2006; 77: 471-479
- 45.** Durrant IJ, Richards SM, Prentice HG, Goldstone AH. The Medical Research Council trials in adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000;14 :1327–1352.
- 46.** Şerefhanoğlu S, Büyükaşık Y, Aksu S et al. Yeni tanılı erişkin akut lenfoblastik lösemi hastalarında total sağkalımı etkileyen faktörler. *İst Tıp Fak Derg* 2011; 74:1.
- Tekrar olmuş**
- 47.** Medeni ŞS, Sevindik ÖG, Acar C, et al. Akut Myeloid Lösemi Hastalarımızın Retrospektif Değerlendirilmesi. *DEU Tıp Fak. Dergisi* 2015;29(2);65-69.
- 48.** Karbuz A, Yaralı N, Işık P, et al. Akut Lösemi Hastalarının Demografik Özellikleri ve Tedavi Sırasında Görülen Komplikasyonları: Tek Merkez Deneyimi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2016;11(1).
- 49.** Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics 2000. *CA Cancer J Clin* 50:7-34.
- 50.** Campana D, Behm FG. Immunophenotyping of leukemia. *J Immunol Methods* 2000; 243: 59-75.

- 51.** Aziz Z, Zahid M, Mahmood R, et al. Modified BFM protocol for childhood acute lymphoblastic leukemia: a retrospective analysis. *Med Pediatr Oncol* 1997;28:48-53.
- 52.** Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: A review. *Environ Health Perspect* 2007;115:138-45.
- 53.** Gutierrez A, Silverman LB. Acute lymphoblastic leukemia. In: Nathan DG, Orkin SH (eds). *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015;1525-54.
- 54.** Elmas SA, Yetgin S. Akut lenfoblastik lösemi. *Lösemiler. Katkı Pediatri Dergisi* 2004; 26: 372-85.
- 55.** Schrappe M, Beck J, Brandeis WE, et al. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood and adolescence: results of the multicenter therapy study ALL-BFM 81. *Klin Padiatr* 1987; 199: 133-50.
- 56.** Hazar V, Karasu GT, Uygun V et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia in Turkey: factors influencing treatment and outcome:a single center experience. *J Pediatric Hematol/Oncol* 2010; 32:317-22.
- 57.** Thomas X, Le QH. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematology*. 2003;8 :233- 242.
- 58.** Kantarjian HM, Walters RS, Keating MJ, et al. Results of the vincristine, doxorubicin, and dexamethasone regimen in adults with standard- and high-risk acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 1990;8 :994–1004.
- 59.** Soycan LY. BFM ALL Protokolleri. 6. Ulusal Hematoloji Kongresi 2007;12:77- 8

- 60.** Larson RA, Dodge RK, Burns CP, et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 8811. *Blood*. 1995;85:2025-2037.
- 61.** Rowe JM, Buck G, Burnett AK, et al. ECOG; MRC/NCRI Adult Leukemia Working Party. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood*. 2005;106 :3760- 3767.
- 62.** Laks D, Longhi F, Wagner MB, et al. Survival evaluation of children with acute lymphoblastic leukemia treated with Berlin-Frankfurt-Munich trial. *J Pediatr* 2003; 79: 149-58.
- 63.** Ohno Ryuzo. How high can we increase complete remission rate in adult acute myeloid leukemia? *Int J Hematol* 2000, 72:2- 72-279.
- 64.** Durrant IJ, Prentice HG, Richards SM. Intensification of treatment for adults with acute lymphoblastic leukemia: Results of U.K. Medical Research council randomised trial. UKALL XA. *Br J Haematol*, 1997, 99: 84-92 .
- 65.** Sanz MA, Martin G, Gonzalez M, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all transretinoic acid and anthracycline monotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood*. 2004;103:1237-1243.
- 66.** Wernli M, Tichelli A, von Flidner V, et al. Intensive induction/consolidation therapy without maintenance in adult acute lymphoblastic leukemia: A pilot assesment. *Br J Haematol* 1994; 87: 39-43.