

T.C.  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI  
ANA BİLİM DALI

**RELAPS-REFRAKTER AKUT LÖSEMİLERDE FLAG-İDA KEMOTERAPİ REJİMİ  
SONUÇLARI**

(Yan Dal Uzmanlık Tezi)

Uzman Dr. Abdullah Altıntaş

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Orhan Ayyıldız  
Hematoloji Bilim Dalı

DİYARBAKIR  
2008

## **Teşekkür**

Hematoloji yan dal eğitimi süresince yetişmemde katkısı olan Dicle Üniversitesi Rektörü Sayın Prof. Dr. Fikri CANORUÇ'a, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı saygıdeğer hocam Prof. Dr. O. Ekrem MÜFTÜOĞLU'na, İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın diğer öğretim üyeleri başta tez hocam Sayın Prof. Dr. Orhan Ayyıldız'a, Prof. Dr. Mehmet Emin Yılmaz'a, Prof. Dr. Vedat GÖRAL, Prof. Dr. Mithat BAHÇECİ, Doç. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Doç. Dr. Kendal YALÇIN, Doç. Dr. Mehmet DURSUN, Doç. Dr. Alpaslan K. TUZCU, Doç. Dr. Şerif YILMAZ, Y. Doç. Dr. Dede ŞİT, Y. Doç. Dr. Ramazan DANIŞ, Y. Doç. Dr. Şenay ARIKAN, Y. Doç. Dr. Kadim BAYAN, Y. Doç. Dr. Timuçin ÇİL ve ismini yazamadığım diğer öğretim üyelerine teşekkür eder, saygılar sunarım.

Birlikte çalışmaktan her zaman onur duyduğum asistan arkadaşlarıma, hematoloji kliniği hemşireleri ve personeline teşekkürü bir borç bilmekteyim.

Ayrıca; yoğun çalışma temposu içinde ve zor zamanlarımda varlıklarıyla her zaman yanımda hissettiğim, sevgilerini ve yardımlarını benden hiç esirgemeyen eşim ve aileme şükranlarımı sunarım.

**Abdullah Altıntaş**

Diyarbakır; Nisan-2008

## İÇİNDEKİLER

|   | Sayfa |
|---|-------|
| TEŞEKKÜR  | 2     |
| İÇİNDEKİLER   | 3-4   |
| SİMGELER VE KISALTMALAR                                   | 5     |
| TABLolar  | 6     |
| ÖZET  | 7-8   |
| SUMMARY   | 8-9   |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ   | 10-11 |
| 2.GENEL BİLGİLER  | 12    |
| 2.1. Akut Lösemilerin Sınıflandırması                     | 12    |
| 2.2. Nadir Lösemi Tipleri                                 | 14    |
| 2.3. Tanı ve Ayırıcı Tanı                                 | 15    |
| 2.4. Akut Miyeloblastik Lösemi                            | 16    |
| 2.5. Epidemiyoloji, Etyoloji ve Patogenez                 | 16    |
| 2.6. Moleküler Patogenez                                  | 17    |
| 2.7. Klinik Bulgular                                      | 18    |
| 2.8. Laboratuvar Bulguları                                | 19    |
| 2.9. AML Sınıflandırması                                  | 19    |
| 2.10.Tekrarlayan Genetik Anomalilerle Seyreden AML        | 20    |
| 2.11. Tedaviye İkincil AML                                | 20    |
| 2.12. Tanımlanan Gruplara Girmeyen AML                    | 20    |
| 2.13. Akut Miyelositik Lösemide Akım Sitometri            | 22    |
| 2.14. AML'de Genetik Değişiklikler ve Prognoz             | 22    |
| 2.15. Akut Miyeloblastik Lösemi Tedavisi                  | 23    |
| 2.16. Relaps/Refrakter Akut Miyeloblastik Lösemi Tedavisi | 25    |
| 2.17. Relaps AML'de etkili olabilen deneysel yaklaşımlar  | 27    |
| 2.18. Akut Lenfoblastik Lösemi                            | 27    |
| 2.19. Epidemiyoloji                                       | 28    |
| 2.20. Etyoloji ve Patogenez                               | 28    |
| 2.21. Klinik Bulgular                                     | 28    |

|   |              |
|---|--------------|
| <b>2.22. Fizik Muayene Bulguları</b>  | <b>29</b>    |
| <b>2.23. Laboratuvar Bulguları ve Morfolojik Özellikler</b>                   | <b>30</b>    |
| <b>2.24. Akut Lenfoblastik Lösemi FAB Sınıflaması</b>                         | <b>30</b>    |
| <b>2.25. Akut Lenfoblastik Lösemi Tanısında Akım Sitometri, İmmünofenotip</b> | <b>31-32</b> |
| <b>2.26. Akut Lenfoblastik Lösemide Gen ve Kromozom Anomalileri</b>           | <b>32</b>    |
| <b>2.27. Akut Lenfoblastik Lösemi ve Minimal Rezidüel Hastalık</b>            | <b>33</b>    |
| <b>2.28. Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi</b>                                | <b>33-34</b> |
| <b>2.29. Antilösemik Tedavi</b>   | <b>34-37</b> |
| <b>2.30. Erişkin Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisinde Transplantasyon</b>     | <b>37</b>    |
| <b>2.31. Akut Lenfoblastik Lösemide Kurtarma Tedavisi</b>                     | <b>37-38</b> |
| <b>2.32. Refrakter/Relaps Akut lösemilerde FLAG-İDA Tedavisi</b>              | <b>38-39</b> |
| <b>3.HASTALAR VE YÖNTEM</b>   | <b>40-42</b> |
| <b>4. SONUÇLAR</b>  | <b>43-48</b> |
| <b>5. TARTIŞMA</b>  | <b>49-55</b> |
| <b>6. KAYNAKLAR</b>   | <b>55-61</b> |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

**FAB:** Fransız, Amerikan, İngiliz

**AML:** Akut myeloid lösemi

**ALL:** Akut lenfoblastik lösemi

**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü

**MDS:** Miyelodisplastik sendromlu

**AEL:** Akut Eozinofilik Lösemi

**CBF:** Core binding factor

**RARA:** Retinoik asit reseptör alfa

**YDP:** Yaygın damar içi pıhtılaşması

**c-ARA:** Sitozin arabinozid

**c-MPO:** stoplazmik miyeloperoksidaz

**ATRA:** All trans retinoik asid

**FLAG:** Fludarabin + c-ARA + Granülosit koloni stimülan faktör

**FLAG-İDA:** Fludarabin + c-ARA + idarubisin + Granülosit koloni stimülan faktör

**BOS:** Beyin omirilik sıvısı

**MRH:** Minimal rezidüel hastalık

**SSS:** Santral sinir sistemi

## **TABLÖLAR**

Tablo 1. Akut Lösemide FAB Sınıflaması.

Tablo 2. Akut lösemi DSÖ Sınıflaması.

Tablo 3. Akut Lösemilerde İmmünofenotipleme.

Tablo 4. Erişkin 938 ALL olgusunda semptom ve klinik bulgular.

Tablo 5. ALL' de FAB Sınıflaması.

Tablo 6. Refrakter/Relaps ALL ve AML olgularının klinik özellikleri, laboratuvar bulguları ve tedavi sonuçları.

Tablo 7. AML hastalarının alt grup analizlerine göre tedavi cevapları.

## ÖZET

**Giriş:** Relaps ve refrakter akut lösemiler kötü prognozludur. Bu hastalarda uygulanan tedavi yaklaşımı reindüksiyon kemoterapisini takiben allojenik kemik iliği transplantasyonudur. Reindüksiyonda kullanılacak kurtarma rejiminin etkinliğinin yüksek, toksisitesinin kabul edilebilir olması gerekmektedir. Bu çalışmamızda relaps veya refrakter akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve akut miyeloblastik lösemi (AML) olgularımızda, FLAG-İDA (Fludarabine, cytarabine, idarubicine, G-CSF) kemoterapisi sonuçlarımızı inceledik.

**Hastalar ve Yöntem:** Mayıs 2005 ve Nisan 2008 tarihleri arasında, relaps/refrakter 10 ALL, 37 AML olgusu FLAG-İDA rejimi ile tedavi edildi. Fludarabine 30 mg/m<sup>2</sup>, sitarabin 2 gr/m<sup>2</sup> 5 gün, idarubicin 10 mg/m<sup>2</sup> 3 gün verildi. Kemoterapi tamamlandıktan sonra nötrofil düzeyi yükselinceye kadar G-CSF 5µg/kg/gün dozda uygulandı.

**Bulgular:** ALL ve AML olguları arasında cinsiyet, yaş ortalaması, beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, hemoglobin düzeyi, trombosit sayısı, laktat dehidrogenaz düzeyi, fibrinojen düzeyi, PTZ düzeyi, INR düzeyi ve aPTT düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. ALL grubunda 3 hasta refrakter, 7 hasta relaps ALL olgusuydu. 3'ü erken (%42), 4'ü (%58) geç relaps olguları. FLAG-İDA rejimi sonrası ALL hastalarının hiçbirinde tam remisyona elde edilemedi, kür sonrası toplam yaşam süresi 4,2 ± 1,6 ay bulundu.

AML olgularının 20'si relaps, 17'si refrakter AML hastalarıydı. Refrakter/relaps hasta sayıları gruplar arasında benzerdi (p=0,157). Olguların 15'inde (% 40,5) tam remisyona elde edildi ve ortanca tam remisyona süresi 6 ay olarak bulundu. Remisyona giren olgularda FLAG-İDA sonrası ortalama yaşam süresi 11,64 ± 9,6 ay, girmeyen olgularda 6,36 ± 5,9 ay olarak saptandı (p=0,003). 17 primer refrakter AML'li hastanın 5'inde (%29,4) remisyona elde edildi. Relaps 20 AML'li olgunun 10'unda (%50) tam remisyona izlendi. 12'si erken, 8'i geç relaps olguları. Erken relaps olgularda remisyona oranı 4/12 (%33), geç relaps olgularda 6/8 (%75) olarak bulundu (p=0,157). Primer refrakter hastalar (5/17) ile relaps hastalar (10/20) arasında FLAG-İDA protokolü ile remisyona girme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,09). FLAG-İDA uygulaması esnasında hiçbir hastada kullanılan ilaçların spesifik toksik etkilerine bağlı ölüm izlenmedi.

**Sonuç:** AML olgularında remisyona gözlenmesi dikkate değer ölçüdeydi. Bu bulgular bize relaps veya refrakter AML vakalarında FLAG-İDA tedavisinin alternatif bir tedavi seçeneği olduğunu, buna karşın ALL vakalarında iyi bir seçenek olmadığını telkin etmektedir. Relaps/refrakter ALL olgularında etkinliğin daha geniş hasta gruplarında değerlendirilmesi gerekir.

**Anahtar kelimeler:** Relaps/refrakter akut lösemi, FLAG-IDA, Fludarabin

## SUMMARY

**Introduction:** Relapsed or refractory acute leukemias have poor prognosis. The strategy for treating these patients is administration of reinduction chemotherapy followed by allogeneic stem cell transplantation, provided that the toxicity and efficacy of the salvage regimen is acceptable. In this present study, we evaluated the efficacy and toxicity of FLAG-IDA (fludarabine, cytarabine, idarubicine, G-CSF) salvage regimen in patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia (ALL) and acute myeloblastic leukemia (AML).

**Patients and Methods:** Relapsed/refractory ALL (n=10) and AML (n=37) patients were treated with FLAG-IDA regimen between May 2005 and April 2008. Fludarabine 30 mg/m<sup>2</sup>, cytarabine 2 gr/m<sup>2</sup> for 5 days, idarubicine 10 mg/m<sup>2</sup> were administered for 3 days. After completion of chemotherapy G-CSF was administered 5µg/kg/day until neutrophil recovery.

**Results:** There were no statistically significant differences in terms of sex, age, white blood cell count, neutrophil count, hemoglobin levels, platelet count, lactat dehydrogenase level and fibrinogen levels, PTZ, INR and aPTT levels between patients with AML and ALL. Three patients were refractory, and 7 patients were relapsed ALL. Three patients with early (42%), and 4 patients (58%) were late relapses. None of the patients with ALL achieved complete remission after FLAG-IDA regimen administration. Median survival of patients with ALL was 4.2 ± 1.6 months.

Twenty patients were relapsed and 17 were refractory in AML group. Number of patients in relapsed and refractory group were similar (p=0.157). Complete remission was achieved in 15 (40.5%) cases and median duration of complete remission was 6 months. Mean overall survival was 11.64 ± 9.6 months for patients with achieved complete remission and 6,36 ± 5,9 months for patients with refractory to FLAG-IDA regimen (p=0,003). Five of seventeen (29.4%) patients with primary refractory and 10 out of 20 patients (50%) with relapsed AML achieved complete remission. Twelve out of 20 patients had early and 8 patients had late relapse. Complete remission was achieved in 4/12 (33%) in early, and 6/8 (75%) in patients with late relapse (p=0,157). There was not statistically significant difference in terms of achieving complete remission with FLAG-IDA regimen between patients with primary refractory and relapsed (p=0,09). There were not any death directly due to specific toxic effect of drugs used in FLAG-IDA regimen.

**Conclusion:** The remission rate in AML group with FLAG-IDA is considerable. These results suggested that FLAG-IDA therapy can be an alternative in primary refractory, early

and late relapsed patients with AML, in contrast to the inefficiency in ALL cases. However, large-scale studies are warranted to determine the efficacy of FLAG-IDA in relapsed or refractory patients with ALL.

**Key words:** Relaps/refractory acute leukemia, FLAG-IDA, fludarabine

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akut lösemi tedavisinde son yıllarda sağlanan gelişmeler sağ kalım oranlarını belirgin olarak artırmıştır. Tedaviye dirençli veya relaps yapmış akut lösemi olgularında aynı durum söz konusu değildir. Genç akut myeloblastik lösemi (AML) olgularının %70-80'inde antrasiklin ve sitozin-arabinozid içeren tedavi protokolleri ile remisyona elde edilmesine ve uygun pekiştirme tedavileri yapılmasına karşın hastaların % 50'sinde nüks görülür. Buna ilaveten AML'de olguların % 20 kadarında standart tedavi ile remisyona elde edilememektedir (1-3). Akut lenfoblastik lösemi (ALL) prognozu son yıllarda uygulanan tedavi rejimleri ile gerek çocuklarda gerekse bazı yetişkin hasta gruplarında AML'ye nazaran daha iyidir. ALL tedavilerinde uygulanan çok ilaçlı yoğun kemoterapi rejimleri ile çocuk ALL vakalarının % 98'inde tam remisyona elde edilmekte, 5 yıllık hastalıksız yaşam oranları (HYO) ise % 80'lere ulaşmaktadır. Buna karşın, erişkin ALL vakalarında ise % 60-90 oranında remisyona elde edilmesine rağmen HYO'ları ancak %30-40'lara ulaşmaktadır. Bu oran kötü risk faktörü olan hastalarda % 10'lara düşmektedir (4-5). AML olgularında nüksler çoğunlukla ilk 2 yılda olmakla birlikte, özellikle ilk 1 yılda daha fazla olmaktadır. Hem ALL hemde AML olgularında nüks sonrası tedaviler yetersizdir ve tedavi başarısızlığının en önemli nedeni hastalık nüksü olarak görülmektedir. Tercih edilen bir altın standart kurtarma rejimi yoktur. Elde edilen remisyona oranları düşük olmakla birlikte, ikinci remisyona süreleri de oldukça kısadır. AML olgularının relaps geliştikten sonra ortalama yaşam süreleri 3-12 ay kadardır. Bu nedenle remisyona elde edildikten sonra mümkünse mutlaka allojenik kemik iliği transplantasyonu uygulanmalıdır. Transplant uygulanmayan 2. tam remisyona elde edilmiş olgularda uzun süreli yaşam % 5-10 olarak bildirilmektedir. İkinci tam remisyona sağlanan hastalarda transplantasyon yapıldığı takdirde 3 yıllık yaşam % 10-41 olarak bildirilmiştir (6). ALL tedavisinde ilk tam remisyondan sonra standart riskli hastalarda kemoterapi ve allojenik kök hücre transplantasyonu ile alınan sonuçlar benzerdir. Transplantasyona bağlı ölüm oranlarının yüksek olması nedeniyle ilk tam remisyona girmiş standart riskli ALL vakalarında allojenik transplantasyon pek tercih edilmez. Yüksek risk grubunda ise bazı çalışmaların sonuçlarına göre allojenik transplantasyon yapılması daha uygun görülmektedir (7-8). Relaps ve refrakter akut lösemi olgularında yeniden verilen indüksiyon tedavilerinin asıl amacı başarılı hemopoietik kök hücre transplantasyonu için köprü oluşturmaktır. Buna ilaveten, uzun süreli tam remisyona, uzun süreli yaşam oranları, semptomların hafifletilmesi de arzulanan sonuçlardır. Relaps-refrakter akut lösemi olgularında klinik çalışmalar kapsamında çeşitli kurtarma rejimleri kullanılmaktadır. Bu olgularda kullandığımız başlıca ilaç sitozin

arabinosid'dir (ARA-C). ARA-C, human equilibrative nucleoside transporter 1 (hENT-1) aracılığıyla hücre içine girer, takiben hücre içindeki DNA'da fosforilasyon reaksiyonuna neden olur ve sonuçta DNA sentezinin inhibisyonuyla hücrenin apoptozise gitmesine yol açar. Farmakokinetik çalışmalarda fosforilasyonu sağlayan deoksisitidin kinase enzimi  $0.5-1 \text{ g/m}^2$  ARA-C infüzyonu ile satüre olduğundan, ARA-C'nin artan dozlarda kullanımında normalde artan lösemik hücre ölümü beklenmez. Ancak ARA-C ile oluşan apoptozis gelişiminde serbest radikallerin aracılık ettiği mekanizmaların varlığı gösterilmiş ve bu etkinin doz artımıyla daha da belirginleştiği gözlenmiştir (9-10). Laboratuvar verilerinin bir pürin nükleozid analogu olan fludarabin kullanımının ribonükleotid redüktaz inhibisyonuyla hücre içi ARA-C trifosfat birikimine neden olarak ARA-C'nin sitotoksik etkisini artırdığını göstermesini takiben fludarabin ile ARA-C kombinasyonunu içeren rejimlerin kullanımı gündeme gelmiştir. Bu tedaviye idarubisin ilave edilerek FLAG-İDA kurtarma rejimi elde edilmiştir. Bu kombinasyonun uygulandığı hastalarda tedavi ile ilişkili toksisite-mortalite kabul edilir düzeydedir. Kurtarma tedavisi olarak uygulandığında relaps-refrakter AML'de % 50, ALL'de % 40 civarında tam remisyona sağlandığı bildirilmektedir (11-12).

Biz bu çalışmamızda relaps-refrakter AML ve ALL olgularımızda uyguladığımız FLAG-İDA kurtarma kemoterapisi sonuçlarımızı analiz ettik. Tedavinin etkinliğini, remisyona oranlarını, tedavi ile ilişkili toksisiteleri inceledik.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Akut Lösemilerin Sınıflandırması

Akut lösemiler, hematopoietik progenitör hücrelerin neoplastik proliferasyonu sonucu gelişen, lösemik hücrelerin farklılaşma ve olgunlaşma kusuru göstermeleri, normal kan hücrelerinin yapılamaması, aşırı çoğalma kabiliyeti gösteren lösemik hücrelerin kemik iliği, periferik kan ve diğer dokuları istila etmesi ile karakterize kemik iliğinin malign bir grup hastalığıdır (13).

Lösemnin klinik bulgularının tanımı ilk kez 1827 yılında Velpau tarafından yapılmıştır. Ancak tanısal gelişmeler 1839-1845 yılları arasında olmaya başlamıştır. Yaşamda olan hastada lösemnin ilk fark edilmesi ise 1845 yılında Carigie ve Bennet, ardından 1846 yılında Virchow tarafından olmuştur. 1847 yılında ilk kez Virchow “leukemia” tabirini kullanmıştır. İyi tanımlanmış ilk akut lösemi olgusu Friedreich’e (1857) atfedilmiştir. Lösemi ve kemik iliği bağlantısını ilk olarak 1870 yılında Neuman kurmuştur. “Acute Leukaemia” terimi ilk olarak 1889 yılında Ebstein tarafından kullanılmıştır. 1879 yılında Ehrlich tarafından boya tekniklerinin geliştirilmesi ile lökositlerin granüllerine göre ayırımı yapılabilmıştır. Ancak ilk myeloblast ve myelositin tanımlanması 1900 yılında Naegli tarafından olmuştur. 1913 yılında bir Türk hematoloğu olan Hasan Reşad Sığındım ile birlikte Schilling-Torgau ilk monositer lösemi tanımlamışlardır (13, 14).

Günümüzde akut lösemiler, orijin aldığı hücre, patogenetik ve genetik özelliklerine göre lenfoid ve myeloid lösemiler olarak ayrılmıştır. Bennett, Catovsky ve Daniel tarafından 1976 yılında, akut lösemilerde Fransız, Amerikan, İngiliz (FAB) sınıflaması, ortaya konmuştur (15). FAB sınıflamasında akut lösemiler morfolojik ve sitokimyasal boyanma özelliklerine göre gruplanmış, akut myeloid (AML) ve akut lenfoblastik lösemi (ALL) olarak gruplandırılmıştır.

Tablo 1. Akut Lösemide FAB Sınıflaması (14).

| Akut Myeloid Lösemi |                                      | Akut Lenfoblastik Lösemi |                   |
|---------------------|--------------------------------------|--------------------------|-------------------|
| Alt Tip             | Tanımlama                            | Alt Tip                  | Tanımlama         |
| M0                  | Minimal farklılaşma gösteren AML     | L1                       | Çocukluk tipi ALL |
| M1                  | Olgunlaşma göstermeyen AML           | L2                       | Erişkin tipi ALL  |
| M2                  | Granülositik olgunlaşma gösteren AML | L3                       | Burkitt tipi ALL  |
| M3                  | Akut promiyelositer lösemi           |                          |                   |
| M3V                 | Akut variant promiyelositer lösemi   |                          |                   |
| M4                  | Akut miyelomonositer lösemi          |                          |                   |
| M5a                 | Akut monoblastik lösemi              |                          |                   |
| M5b                 | Akut monositer lösemi                |                          |                   |
| M6                  | Akut eritrolösemi                    |                          |                   |
| M7                  | Akut megakaryoblastik lösemi         |                          |                   |

Akut lösemide sitogenetik ve moleküler genetik anomalilerin daha iyi tanınması, prognostik önemlerinin anlaşılması üzerine yeni bir sınıflandırma ihtiyacı doğmuştur. Bunun üzerine, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2001 yılında, akut lösemiler de dahil olmak üzere hemopoietik ve lenfoid maligniteleri yeniden sınıflandırmıştır (16). Akut lösemi DSÖ sınıflamasında; morfoloji, immünofenotipleme, sitogenetik ve moleküler biyolojik özellikler göz önüne alınmış ve akut lösemi tanısı için kemik iliğinde blastik hücre sayısı % 30'dan % 20'ye indirilmiştir. Aynı zamanda nadir lösemi tipleri ilave edilmiştir (17).

## Tablo 2. Akut lösemi DSÖ Sınıflaması (17).

### **Akut myeloid lösemi**

#### **1. Tekrarlayan Genetik Anomalilerle Seyreden AML**

- t(8;21)(q22;q22), (AML1(CBF $\alpha$ )/ETO) ile AML
- inv(16)(p13;q22) veya t(16;16) (p13;q22);(CBF $\beta$ /MYH11) ile AML
- Akut promiyelositik lösemi (t(15;17)(q22;q22), (PML/RAR $\alpha$ ) ile AML
- 11q23(MLL) anomalisi ile AML

#### **2. Çoğul Seri Displazisi ile Seyreden AML**

- Önceden miyelodisplastik sendromlu (MDS)
- Önceden miyelodisplastik sendrom olmadan

#### **3. Tedaviye İkincil AML ve MDS**

- Alkilleyici ajanlarla ilişkili
- Topoizomeraz II inhibitörleriyle ilişkili

#### **4. Tanımlanan Gruplara Girmeyen AML**

- Minimal farklılaşma gösteren AML
- Olgunlaşma göstermeyen AML
- Matürasyon gösteren AML
- Akut miyelomonositik lösemi
- Akut monoblastik ve monositik lösemi
- Akut eritroid lösemi
- Akut megakaryoblastik lösemi
- Akut bazofilik lösemi
- Akut panmiyelozis ve miyelofibrozis
- Miyeloid sarkom

### **Akut lenfoblastik lösemi**

1. Prekürsör B-lenfoblastik lösemi/lenfoma
2. Prekürsör T-lenfoblastik lösemi/lenfoma
3. Burkitt lenfoma/lösemi

### **Serisi Belirsiz Akut Lösemi**

1. Bifenotipik akut lösemi
2. Farklılaşmamış akut lösemi

Moleküler analiz tekniklerinin gelişmesi lösemiye dönüşüm mekanizmalarının nisbeten daha iyi anlaşılmasını sağlamış ve akut lösemide yeni tanısal göstere olmaya başlamışlardır. AML olgularında 100'den fazla genetik bozukluk tanımlanmıştır. Sıklıkla saptanan kromozomal bozukluklar t(8;21), t(15;17), inv(16), t(9;11) ve t(16;16)'dır. Bu kromozomal bozukluklar ve varyantları AML olgularının yaklaşık % 40'ını oluşturur. Tanımlanmış olan diğer kromozomal anomaliler ise olguların %10'dan azını oluşturur. Ancak hala AML'li olguların yarısında sitogenetik anomali veya moleküler özellik saptanabilmiş değildir. Bariz sitogenetik anomali göstermeyen AML olguları ara prognoza sahip AML olguları olarak ele alınır (14, 18).

## 2.2. Nadir Lösemi Tipleri

**Akut Mast Hücreli Lösemi:** De novo veya sistemik mastositozun progresyonu veya kronik klonal myeloid hastalığın sonucunda ortaya çıkabilir. KİT gen mutasyonu ile ilişkilidir. Ateş, yüzde kızarma ve kaşıntı dikkat çekici bulguları oluşturur. Diğer AML tiplerine nazaran karın ağrısı, diare, kemik ağrıları, peptik ülser daha sıktır. Hepatosplenomegali karakteristik bir özelliktir. Lenfadenomegali olabilir. Kemik iliği fokal veya diffüz olarak mast hücreleri ile infiltredir. Işık mikroskopunda, immatür agranüler ve monosite benzer hücre infiltrasyonu saptanır. Bu hücrelerle birlikte agranüler miyeloblastlarda mevcuttur. Granüllü hücreler, spesifik mast hücresi granülleri sentezlemiş lösemik miyelositlerdir. Lösemik hücreler CD13, CD33, CD68, CD117 ile kuvvetli pozitiflik gösterir. Hücreler miyeloperoksidaz ile negatif, ancak triptaz ile pozitif boyanırlar (14).

**Akut Eozinofilik Lösemi (AEL):** Klinik olarak hepatosplenomegali ve lenfadenomegali mevcuttur. Anemi, trombositopeni, periferik kan ve kemik iliğinde blastik hücreler, kemik iliğinde eozinofilik farklılaşma, periferik kanda lösemik eozinofilik hücreler çoğunluğu teşkil eder. Blastik hücreler spesifik olarak cyanid-resistant peroxidase ile boyandığında eozinofilik transformasyon gösteren lösemik blastları tanımak mümkündür. Broustet ve Fischkoff tarafından t(10;14)'ün eşlik ettiği gerçek AEL olabileceği düşünülen iki olgu bildirilmiştir. Kronik eozinofilik lösemi seyirinde kemik iliğinde miyeloblast artışı ile (>% 30) karakterize akut blastik transformasyon gelişimi de söz konusu olabilir. Klinik olarak akut şekilde seyreden olgularda da bronkospazm ve endomyokardiyal fibrozise bağlı bulgular tespit edilir (14, 19-21).

**Akut Panmiyelozis ve Miyelofibrozis:** DSÖ sınıflamasında yerini almıştır. AML M<sub>7</sub>'de görülen tabloyu tarif eder. Nadirdir ve iyi tanımlanmamıştır. Splenomegali yoktur veya minimaldir. Pansitopeni ile seyreder. Kemik iliği hipersellülerdir ve değişen derecelerde displazi izlenir (14).

### 2.3. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Akut lösemnin en önemli klinik belirti ve bulguları kemik iliğinin lösemik hücreler tarafından infiltrasyonu ve normal hematopoezin yapılamaması sonucunda oluşan anemi, trombositopeni ve nötropeni sonucu ortaya çıkan klinikdir. Bazen kemik iliği infiltrasyonu olmadan ortaya çıkan lösemik sarkomlarda tanı güçlüğü yaşanabilir. Akut lösemi tanısında kliniğın değerlendirilmesinden sonraki adım, periferik kan değerlerindeki değışkenliklerle birlikte blastik hücrelerin saptanmasıdır. Akut lösemnin laboratuvar olarak klasik tablosu, lökositoz, anemi ve trombositopenidir. Genellikle daha tanı anında anemi ve trombositopeni vardır. Tanı anında, AML M<sub>7</sub> gibi bazı alt tiplerin varlığında ve bazı sitogenetik anomaliler eşlik ettiğinde trombositopeni saptanmayabilir. Trombositoz ile başvuran olgularda 3. kromozomun uzun kolunu ilgilendiren mutasyonlar vardır. Bunlar arasında inv(3) (q21q26) ve t(3;3) (q21;q26) sayılabilir. Prognozun iyi olmadığı olgulardır. Alösemik formda seyreden olgularda, lökosit sayısı normalin altındadır, kemik iliği ise blastik hücrelerle infiltridir. DSÖ kriterlerine göre kemik iliğinde blastik hücre oranı % 20 ve üzerinde olması durumunda akut lösemi tanısı konmuş olur. Ancak, lösemnin hangi hücre dizisinden kaynaklandığının saptanabilmesi ve alt grup ayırımının yapılabilmesi morfoloji ve sitokimyasal testlerin yorumlanmasını takiben, immüfenotip ve sitogenetik analizlerin değerlendirilmesi ile mümkün olur. AML M<sub>0</sub>'ı ALL L<sub>2</sub>'den veya vakuolizasyon gösteren alt tipleri Burkitt tip lösemi/lenfomadan morfolojik olarak ayırt etmek zordur. Bu nedenle FAB sınıflamasında belirlenmiş olan sitokimyasal boyama tekniklerinin yapılması zorunluluk gösterdiği gibi hücre yüzey antijenlerinin tam panel şeklinde değerlendirilmesi gerekir. İmmüfenotip değerlendirilirken bazı AML olgularının lenfoid belirteçleri, bazı ALL olgularında myeloid belirteçleri eksprese edebilecekleri göz önünde bulundurulmalıdır. Bifenotipik lösemi tanısının doğru konulabilmesi için lösemi klonunun B- kökenli, T-kökenli, miyeloid kökenli belirteçleri eksprese etme özelliklerine göre puanlama yapılan skortlama sistemleri geliştirilmiştir. Kronik miyeloid lösemi blastik faz ile müracaat edebilir. Bu durumda morfolojik bulgularla şüphelenilen tanı, BCR/ABL bakılarak doğrulanabilir (14, 22).

### Tablo 3: Akut Lösemilerde İmmünofenotipleme (23).

Pan-miyeloid: CD13, CD33, CD64, MPO  
Pan-B hücre: CD22, CD19, CD24, CD79 $\alpha$ - $\beta$   
Pan-T hücre: CD3, CD5, CD7  
İmmatürite göstergesi antijenler  
\*Panlenfoid ve miyeloid: Tdt, CD34, CD133, CD135  
\*Panmiyeloid: CD117  
Hücre serisine özgü ve matürasyon bağımlı antijenler  
\*Miyeloid hücreler: CD14, CD15, CD65, laktoferrin  
\*Eritroid hücreler: Glikoforin A  
\*Trombositler: CD41a, CD61  
\*B-hücre: CD20, cIg $\mu$ , sIg $\kappa$ - $\lambda$   
\*T hücre: CD1a, CD2, sCD3, CD4, CD8  
\*NK hücre: CD16, CD56

#### **2.4. Akut Miyeloblastik Lösemi**

Akut miyeloblastik lösemi, hemopoietik progenitör hücrelerin klonal, neoplastik proliferasyonu sonucu gelişen bir hastalıktır. Pluripotent kök hücre evresinde veya bazı olgularda daha diferansiye bir evrede gelişen somatik mutasyonlar sonucu oluşur. Mutant hücreler proliferasyonunu engelleyen normal hematopoiezin inhibe edilmesidir. Periferik kan ve kemik iliğindeki eritrosit, nötrofil ve trombosit sayılarında değişikliklere yol açar (13, 24).

#### **2.5. Epidemiyoloji, Etiyoloji ve Patogenez**

AML, batı ülkelerinde erişkin yaş grubunda, tüm lösemilerin yaklaşık %25'ini oluşturmaktadır. İnsidans oranı 100.000'de 3.4'tür. Erişkin yaş grubunda akut lösemilerin yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır. 100.000'de 2.2'lik yıllık ölüm oranı ile Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tüm kansere bağlı ölümlerin %1.2'sini oluşturmaktadır. Yeni tanı olgularda yaş ortalaması 65'dir. Kötü sitogenetik bulgular ileri yaş olgularda daha fazla tesbit edilmekte ve prognozun daha kötü olmasına sebep olmaktadır. Erişkin yaş grubunda hafif bir erkek hakimiyeti vardır (25).

Yüksek doz radyasyon, kronik benzen maruziyeti ve kemoterapötik ajanlar AML oluşumuna yol açan iyi tanımlanmış risk faktörleridir. Kimyasallara maruziyet durumunda oluşan lösemilerin çoğunluğu AML'dir. Bazı olgularda altta yatan myelodisplastik sendrom (MDS) gösterilebilir. AML ile ilişkisi en iyi gösterilmiş kimyasal madde Benzendir. Benzen toksisitesine bireysel hassasiyet, karaciğerde düşük veya azalmış glutatyon transferaz aktivitesi ile birlikte yüksek CYP2E1 enzim aktivitesi ve düşük veya bozulmuş NQO1 redüktaz (sırasıyla benzen metabolitlerinin aktivasyonu ve detoksifikasyonu ile ilişkili olan enzimler) aktivitesi ile ilişkilidir. Bazı sitotoksik ilaçların kullanımı da tedavi ile ilişkili AML gelişme riskini arttırabilir. Lökomojen etkisi ilk olarak gösterilen alkilleyici ajanlar, Hodgkin

lenfoma tedavisinde kullanılan nitrojen mustard ile myelomda kullanılan melfalan'dır. Esasında, günümüzde klinik kullanımındaki tüm alkilleyici ajanlar lökomojendir. Artmış lösemi riski taşıyan bazı klinik ve genetik durumlar mevcuttur. Down sendromu, genomik instabilite ile ilişkili olan hastalıklar; Bloom's sendromu, Fankoni anemisi, ataksi-telenjipektazi, Diamond-Blackfan sendromu ve immün yetersizlik durumları lösemi ve MDS gelişimi açısından yüksek risklidir (24-26).

## 2.6. Moleküler Patogenez

Lösemiler diğer kanser tiplerinden farklı olarak çok nadir şekilde ailevi karakter göstermekte ve bu da olayın nedeninin tek gen defektinden çok multifaktöriyel olduğunu göstermektedir. Akut lösemilerin etyolojisi halen bilinmemektedir. Ancak, çok genli, çok faktörlü ve çok aşamalı bir süreç olduğu görülmektedir. AML fenotipik olduğu kadar, genotipik olarakta heterojenite gösteren kompleks bir hastalıktır. 100'den fazla sitogenetik anomali tanımlanmıştır. AML'de görülen translokasyonların çoğu kimerik füzyon gen ürünü oluşturur (14, 23, 26).

**CBF-core binding faktör:** 20' ye yakın translokasyon CBF genini hedef alır. DNA'ya bağlanarak işlev gören alfa ve bağlanmadan transkripsiyonel aktiviteyi artıran beta alt üniteleri vardır. CBF ile ilişkili öncelikle t(8;21) translokasyonu (AML1-ETO) tesbit edilmiştir. Burada AML1 geni CBF'nin DNA'ya bağlanarak transkripsiyonu başlatma özelliğine sahip alfa1 alt grup üyesidir. 16. kromozomun inversiyonu sonucu fonksiyonu değişen diğer bir CBF'de CBF beta'dır. Burada CBF-MYH11 füzyonu ortaya çıkar. Her iki translokasyonda hematopoezi bozsada tek başlarına AML başlatmaya yeterli değildir. Hastalık tanı ve takibinde kullanılan parametrelerdir. Her iki mutasyon da 50 yaş altı olguların yaklaşık %8'inde, 50 yaş üzeri olguların ise %3 kadarında pozitifdir (13, 28).

**RARA-Retinoik asit reseptör alfa:** Fenotipik olarak değişimin promiyelosit safhasında durmasına neden olan t(15;17) ve t(11;17) translokasyonları sonucu meydana gelir. AML M<sub>3</sub> olgularının % 95'inde tanı anında pozitif saptanır. Her iki translokasyonda retinoik asit tarafından sağlanan transaktivasyonu dominant negatif olarak inhibe eder (13).

**MLL geni translokasyonları:** 11q23 bölgesini içeren translokasyonlar AML yanında ALL'de de görülür. Otuzdan fazla partner gen bu bölgede bulunan MLL geni ile translokasyon yapar. Bu durum 1 yaş altı infant lösemilerinde en sık görülen genetik değişikliktir. Ayrıca tedaviye bağlı sekonder lösemilerde de 11q23 aberrasyonlarına sık rastlanır. İlişkili lösemiler genellikle M<sub>1</sub> ve M<sub>2</sub> fenotipindedir. MLL geninin yer aldığı t(4;11) translokasyonunun tüm akut lösemiler için kötü prognostik özellikte olduğu kabul edilmektedir (28).

**Homeotik genler-HOX ve CDX ailesi:** HOX gen ailesine ait genler omurga gelişimi ve ayrıca normal hematopoezde önemli rol oynarlar. AML’de HOX genleri, çeşitli tipleriyle MLL geni ile translokasyon yapmaktadır. Burada HOX genlerindeki sorun, normal hematopoezi regüle edici fonksiyonunu kaybetmeleri tarzında olmaktadır (28).

AML ve MDS’de Ras mutasyonlarına % 40 oranında rastlanmaktadır. Bunun tek başına lökomojenik olmadığı diğer mutasyonlarla birbirlerini tamamladıkları düşünülmektedir. Ras ailesi içinde en sık N-ras mutasyonlarına rastlanır. Yeni geliştirilen farnesil transferaz inhibitörleri Ras’ı inhibe ederek yeni bir tedavi yöntemine olanak vermiştir. Son yıllarda tanımlanan flt3 mutasyon veya internal tandem duplikasyonları ise translokasyon dışı genetik anomaliler arasında en sık görülenlerdir. Flt3, transmembran tirozin kinaz büyüme faktör reseptörüdür ve kök hücre farklılaşma ve proliferasyonunu düzenler. Yeni araştırmalarda daha önce normal karyotip olarak tiplendirilmiş olgular içerisinde % 34 oranında flt3 mutasyonu saptanmıştır. Bu özellik kötü prognostik etkilere sahiptir. AML M<sub>3</sub>’ de de görülebilir. Yine onkogenler açısından önemli bir konu tümör baskılayıcı genlerin mutasyonudur. Bunlardan retinoblastoma geni mutasyonu ve ekspresyonunda azalma bildirilmiştir. AML ve kronik myeloid lösemi blastik krizinde p53 mutasyonu gözlenmiştir. İnterferon regülatör faktör-1 gen delesyonu da bildirilen anomalilerdendir (28-30).

## **2.7. Klinik Bulgular**

Başlıca AML ile ilişkili semptomlar, normal hematopoezin baskılanması sonucu ortaya çıkan anemi, enfeksiyonlar ve artmış kanamalardır. Çoğu olguda birkaç aydır devam eden yorgunluk ve halsizlik yakınmaları vardır. Solukluk ve kuvvetsizlik anemi ile veya hastalığın kendisiyle ilişkili olabilir. Olguların %15-20’sinde ateş ve eşlik eden terleme başvuru şikayetidir. Trombositopeni veya yaygın damar içi pıhtılaşmasına bağlı peteşi, purpura, morarma gibi hemorajiye ait bulgular izlenebilir. Olguların yarısına yakınında kilo kaybı vardır. Lenfadenopati ve organomegali ALL’den daha az oranda görülür. Yaklaşık % 20 civarında olguda kemik ağrıları ortaya çıkar. Özellikle monositik lösemi başta olmak üzere bazı olgularda “cilt lösemisi” olarak adlandırılan ekstra medüller tutulum görülür. Diş eti infiltrasyonu da monositik lösemilerde daha fazla görülen bir bulgudur. Cilde lökosit infiltrasyonu sonucu ortaya çıkan “Sweet sendromu”, steroidlerle tedavi edilebilir. Erişkin AML olgularının yaklaşık % 16’sında meningeal tutulum olur. Meningeal tutulum asemptomatik olabileceği gibi nörolojik bulgulara da sebebiyet verebilir. Meningeal tutulumun bir işareti olan göz tutulumu görme kaybına sebep olabilir. Genelde proflaktik santral sinir sistemi tedavisi önerilmemesine karşın beyaz küre düzeyi çok yüksek olan olgularda değerlendirilmelidir. Granülositik sarkom olarak adlandırılan ekstramedüller

lösemi, olguların % 2-14'ünde meydana çıkar. Bazen medüller tutulumdan önce görülür. Kemik, yumuşak dokular, periost veya cilt gibi hemen her yeri tutabilir. Özellikle medüller hastalıktan önce ortaya çıktığında tanısız hatalara neden olur. Elektrolit anormalliklerine bağlı kardiyak anomaliler, infiltrasyona bağlı ileti sistemi anomalileri izlenebilir. Bazı olgularda trombositopeniye bağlı hemoraji, enfeksiyonlar ve blast oranı çok yüksek hastalarda lökostaşa bağlı akciğer bulguları ortaya çıkar (30).

## **2.8. Laboratuvar Bulguları**

Kan sayımları çok değişkendir. Olguların yarısında lökosit sayıları yüksek olmasına karşın 100.000 üzerinde lökosit sayısı ile % 20'den daha az oranda karşılaşılır. Çoğu olguda periferik kanda blastlar tesbit edilir. Blastik hücrelerde auer cisimciklerinin görülmesi patognomonik kabul edilir. Olguların hemen hepsi nötropeniktir. Normokrom-normositer anemi çoğu olguda mevcuttur. Periferik kanda çekirdekli eritroid hücrelerle retikülositopeni izlenebilir. Özellikle MDS dönüşümünde ve akut eritrolösemi olgularında kemik iliğinde megaloblastik değişiklikler mevcuttur. Trombositoz çok nadirdir, anormal görünümlü trombositler ve megakaryositler izlenir. AML M<sub>3</sub> olgularında en sık olmak kaydıyla bazı olgularda, diş eti kanaması, trombositopeni, hipofibrinojenemi, fibrin yıkım ürünlerinin artışıyla karakterize yaygın damar içi pıhtılaşması (YDP) ortaya çıkar. YDP nedeni lösemik blastlardan salınan doku faktörü benzeri aktivite gösteren proteinlerdir. Tümör lizis sendromuyla ilişkili veya ilişkisiz hiperürisemi olguların yaklaşık % 50'sinde izlenir. Yine ALL olgularından daha az olmak kaydıyla, özellikle AML M<sub>4</sub> ve AML M<sub>5</sub> alt tiplerinde serum laktat dehidrogenaz düzeylerinde artma izlenir. Proksimal renal tübüler hasara ve hipopotasemiye neden olan lizozim artışı monositik alt tiplerde görülür. Tümör lizisine bağlı hiperkalemi görülebilir. Bazı olgularda 100.000 üzerinde beyaz küre ile karakterize hiperlökositoz ortaya çıkar. Hiperlökositoza bağlı lökostaz sendromu dispne, taşipne, solunum yetmezliği ve akciğer infiltratları, baş ağrısı, bulanık görme gibi semptomlarla karakterizedir. Priapizm gelişebilir, ölümcül beyin kanamalarına neden olabilir. Kardiyovasküler sistemin tutulumuna bağlı konjestif kalp yetmezliği ve miyokard infarktüsü bildirilmiştir (30).

## **2.9. AML Sınıflandırması**

Akut lösemide sitogenetik ve moleküler genetik anomalilerin daha iyi tanınması ve bunların prognostik önemlerinin anlaşılması sonucu DSÖ tarafından lösemiler yeniden sınıflandırılmıştır. DSÖ sınıflamasında, morfoloji, immünofenotipleme, sitogenetik ve moleküler biyolojik özellikler göz önüne alınmış olup, tanı için blast oranı % 20'ye indirilmiştir.

## 2.10. Tekrarlayan Genetik Anomalilerle Seyreden AML

1- t(8;21) (q22;q22), (AML1/ETO) ile AML: Olguların % 10-15 oranını teşkil eder. Tipik olarak M<sub>2</sub> morfolojisinde prezente olur.

2- inv(16)(p13;q22) veya t(16;16) (p13;q22);(CBFβ/MYH11) ile AML: Sıklıkla M<sub>4</sub> veya M<sub>4</sub>Eo morfolojisindedir. Nadiren M<sub>2</sub> veya M<sub>5</sub> morfolojisinde prezente olur. Olguların yaklaşık % 6-8'ini oluşturur.

3- Akut promyelositik lösemi (t(15;17)(q22;q22), (PML/RARα) ile AML: Çoğunluğu klasik ve variant M<sub>3</sub> şeklinde başvurur. Bazı nadir olgularda granülsüz hücrelerle karşılaşılabılır. Olguların % 10-15'ini oluşturur.

4-11q23(MLL) anomalisi ile AML: Olguların % 5-8'ini oluşturur. Sıklıkla M<sub>5</sub> morfoloji gösterir (14).

## 2.11. Tedaviye İkincil AML

Alkilleyici ajanlarla ilgili AML: Genellikle 5 yıllık bir süreden sonra belirir. Sıklıkla önce MDS tablosu gelişir. Genetik olarak çoğul seri displazisi ile seyreden AML özelliği gösterir.

Topoizomeraz II ile ilişkili AML: Alkilleyici ajanlarla ortaya çıkan AML'ye nazaran daha erken ortaya çıkar. Epipodofilotoksin daha baskın olarak 11q23/MLL-tipi translokasyonu yapar (14).

## 2.12. Tanımlanan Gruplara Girmeyen AML

FAB sınıflamasının modifiye edilmiş şeklidir.

**1-Minimal maturasyon gösteren AML, M<sub>0</sub>:** Bu alt tipte blastlar morfolojik olarak AML veya ALL blastları olarak ayrılamaz. İmmüfenotipleme yapılırca miyeloid antijenler gösterilir. Lenfoid seri ile ilişkili CD2, CD7, CD19 antijenleri pozitif bulunabilir. Spesifik sitogenetik anomali yoktur. Hücreler granülsüzdür, auer cisimleri izlenmez. Lösemik blastların % 20'den fazlası myeloid antijenleri eksprese ederken, miyeloperoksidaz ve sudan black-B boyaları % 3'den daha az oranda pozitifdir. Sıklıkla kompleks karyotip izlenir. Yaşlı olgularda daha sık izlenen bu subtipin prognozu eşlik eden karyotipik anomalilere göre değişir (30).

**2-Maturasyon göstermeyen AML, M<sub>1</sub>:** Kemik iliğinde miyeloblastik hücreler % 90'dan fazla, maturasyon gösteren hücreler % 10'dan azdır. Bazı olgularda auer cisimcikleri izlenir. Blastik hücrelerin % 3'den fazlası miyeloperoksidaz veya sudan black-B pozitifdir. Blastlar CD13, CD33, CD14 gibi myeloid antijenleri eksprese eder. ALL L<sub>2</sub>, AML M<sub>5</sub>, M<sub>7</sub> ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. AML olgularının % 10-20'sini oluşturur ve erişkinlerde çocuklardan

daha sık rastlanır. Hepatosplenomegali yaklaşık % 25 civarındadır. Genel olarak kemosensitif, prognostik olarak iyi prognozlu kabul edilir (30).

**3-Maturasyon gösteren AML, M<sub>2</sub>:** AML olgularının % 5-12 kadarını oluşturur. Bu olguların önemli bir kısmında t(8;21) (q22;q22) translokasyonu tesbit edilir. Tanı anında splenomegali ve granülositik sarkomla bariz beraberlik gösterir. Belirgin auer cisimcikleri ve eozinofili izlenebilir. Burada izlenen t(8;21) mutasyonu iyi prognozla ilişkilidir. Füzyon geni uzun süreli remisyonda olan hastalarda da tesbit edilebildiğinden, relapsın göstergesi olarak kullanılmaz. Bu hastalar kemoterapiye çok iyi cevap verir. t(8;21) pozitifliğine eşlik eden CD56 pozitifliği varsa kötü prognozludur. Bu olguların ilk remisyonlarında genellikle yüksek doz sitozin arabinozid (c-ARA) kemoterapisi ile idame tedavisi transplantasyona tercih edilir (30).

**4-Akut promiyelositik lösemi, M<sub>3</sub>:** Diğer AML alt tiplerinden farklı laboratuvar, klinik ve tedavi özelliklerine sahiptir. Kemik iliği, hipergranüler, katlantılı ve kıvrımlı nükleus yapısına sahip promiyelositlerle infiltridir. Genelde sitopeniler ön planda olmasına karşın, bazı olgular çok yüksek blast sayısı ile başvurabilir. Daha genç yaş grubunu etkiler. Tanı anında olguların yaklaşık %80'inde YDP tablosu vardır. Tanıda klasik sitogenetik bulgu olan t(15;17)(q22;q22), (PML/RAR $\alpha$ ) translokasyonunun saptanması gerekir. Buna karşın deneyimli gözler tanıyı ışık mikroskobu bulguları ile koyabilir. İmmünofenotipik olarak CD13, CD33 pozitif fakat HLA-DR negatiftir (30).

**5- Akut miyelomonositik lösemi, M<sub>4</sub>:** AML olgularının yaklaşık % 5-10 kadarını oluşturur. Kemik iliğinde miyeloblastik/monoblastik infiltrasyon vardır. Ortalama tanı yaşı 40 civarındadır. Organomegali ve lökositoz sıktır. Santral sinir sistemi ve cilt tutulumu izlenebilir. Blastik hücreler miyeloperoksidaz ve sudan black-B ve esteraz pozitifdir. Bazı olgular 16. kromozom anomalileri gösterir. Bu hastalarda eozinofili saptanır. 16. kromozomu ilgilendiren genetik anomalili hastalarda prognoz iyi olduğu için, ilk remisyonda yüksek doz kemoterapi rejimleri transplantasyona tercih edilir. Santral sinir sistemi relapsına eğilimli hastalardır. Kromozomal anomaliler rezidüel hastalığın takibinde de faydalıdır (30).

**6-Akut monositik lösemi, M<sub>5</sub>:** Tüm AML olgularının % 2-10 kadarını oluşturur. Kötü diferansiye, monoblastik infiltrasyon M<sub>5a</sub>, iyi diferansiye promonosit ve monosit infiltrasyonu M<sub>5b</sub> olarak adlandırılır. Monositik öncü hücreler florid ile inhibe edilen esteraz reaksiyonu ve CD14 pozitifliği ile tanınır. Kromozom 11, 9 ve 19 translokasyonları izlenebilir. Diş eti infiltrasyonu, ekstrameduller tutulum nisbeten sıktır. Santral sinir sistemi tutulumu izlenebilir. Olguların yaklaşık % 30'unda lökositoz gözlenir. t(9;11) translokasyonu kötü prognozludur (30).

**7-Eritrolösemi, M<sub>6</sub>:** Tüm AML olgularının yaklaşık % 5'ini oluşturur. Kemik iliğinde baskın eritroid öncü hakimiyeti vardır. Eritroid/miyeloid lösemi tanısı için noneritroid hücrelerin en az % 20'sinin miyeloblast, tüm çekirdekli hücrelerin ise % 50'sinden fazlasının eritroid öncülerden oluşması gerekmektedir. Pür eritrolösemi tanısı için ise kemik iliğinde % 80 ve üzerinde eritroid öncülerin tesbiti gereklidir. Eritroid öncüller, stoplazmik vakuolizasyon, nükleer anomaliler ve megaloblastik değişiklikler gösterebilir. PAS boyası ile diffüz veya globüler boyanma izlenir. Miyeloblastlarda auer cisimcikleri tesbit edilir. Genellikle 50 yaş ve üzerindeki erkek hastalarda ortaya çıkar. Hipergamaglobülinemi, ANA ve coomb's pozitifliği görülebilir. Prognozun nisbeten kötü olduğu bir alt tiptir (30).

**8-Akut megakaryositik lösemi:** Tüm AML olgularının % 5-10 kadarını oluşturur. Morfolojik olarak AML M<sub>0</sub> ve ALL L<sub>2</sub> ile karışır. Blastlarda stoplazmik bleblerin izlenmesi şüphe uyandırır. CD13, CD33 pozitif, CD34 negatiftir. Platelet antijenlerinden CD41, CD61, CD42a pozitif bulunur. Akut miyelofibroze bağlı kemik iliği aspirasyonu zor olabilir. Başvuru esnasında ateş ve organomegali izlenebilir. Olguların yaklaşık % 30'unda trombosit sayısı 100.000'nin üzerindedir. Platelet fonksiyon testlerinde agregasyonun azaldığı izlenir. Radyografik olarak osteolitik ve osteosklerotik lezyonlar izlenir. Prognozu kötüdür. Down sendromu olgularında ortaya çıkarsa prognoz daha iyidir (30).

### **2.13. Akut Miyelositik Lösemide Akım Sitometri**

Akut miyeloid lösemi tanısında kullanılan önemli yüzey belirteçleri CD34, CD33, CD117, CD13, CD15, HLA-DR ve stoplazmik miyeloperoksidazdır (cMPO). CD33, CD117, CD34 ve CD13 miyeloid seriye ait gösterilebilen en erken antijenlerdir. cMPO granülositik seriye ait bir özellik iken triptaz mast hücreleri ve bazofillerin göstergesidir. Glikoforin A eritroid serinin önemli bir belirteçidir (23).

### **2.14. AML'de Genetik Değişiklikler ve Prognoz**

Heterojen bir hastalık grubu olan AML'de görülen genetik değişiklikler de hastalığın karakterini yansıtmaktadır. Klasik kitaplarda yer alan genetik prognostik faktörler şunlardır:

#### **\*Kötü prognoz için;**

- \*5, 7, 8. kromozom anomalileri
- \*Klonal kompleks karyotipik anomaliler
- \*t(9;22)
- \*t(6;9)

#### **\*İyi prognoz için:**

- \*normal karyotip varlığı,
- \*inv(16), t(8;21)

AML'nin güncel tedavisi ile 60 yaş altı hastaların yaklaşık % 80'inin tam remisyonu sağlanabilmektedir. Ancak ilk 4 yılda yüksek oranda nüks görülür. Günümüzde en önemli tedavi yanıt göstergeleri hasta yaşı ve löseminin genetik profilidir. Yaşlı olgular ve 2 yaşından küçük hastalarda prognoz kötüdür. Hastanın performans durumu da prognozu etkileyen önemli bir faktördür. MDS ve miyeloproliferatif hastalıklardan transformasyon sonucu gelişen AML olgularında da prognoz iyi değildir. Hiperlökositozunda kötü prognostik faktör olduğu belirlenmiştir. CD34 ve CD7'nin birlikte eksprese edildiği olguların prognozu kötüdür. Bazı araştırmacılar eşlik eden lenfoid markerlerin olmasını kötü prognostik faktör olarak değerlendirmiştir. İyi prognostik genetik profili olan olguların tam remisyona girme ihtimali % 90 ve sonrasında hastaliksız sağkalımları % 70'e yakındır. Aynı yaş grubunda kötü prognostik genetik profili olan olguların tam remisyona girme ihtimali % 60 ve nüks oranı % 70 civarındadır. Benzer olarak 60 yaş üstü hastaların tedaviye tam yanıt oranı % 50 ve 4 yıllık sağkalım olasılıkları % 10 kadardır. Günümüzde AML olgularının yaklaşık yarısında kromozomal anomali saptanamaz. Bu olgular orta prognozlu grubu oluşturmalarına rağmen sadece % 40 civarında uzun dönem sağkalım izlenir. Son yıllarda risk kategorilerini daraltacak yeni moleküler prognostik belirteçler eklenmektedir. Bunlar arasında FLT3 mutasyonları en sık görülen anomali olarak karşımıza çıkmaktadır. FLT3 anomalisi olan hastalar daha yüksek nüks riski ve düşük sağkalım olasılığına sahiptirler. Ayrıca yapılan çalışmalarda mutant/normal FLT3 oranlarının sağkalım için takip kriteri olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Bunlara ilaveten, p53, Bcl-2, tümör baskılayıcı gen değişiklikleri, Evi-1, WT-1 genlerindeki ekspresyon artışları AML'de kötü prognoz kriterleri olarak dikkat çekmektedir (30, 31).

### **2.15. Akut Miyeloblastik Lösemi Tedavisi**

AML'nin bir özel tipi olan AML M<sub>3</sub> tedavisinde retinoik asit türevi olan all trans retinoik asid (ATRA) özgül etkisinden dolayı başarı ile kullanılır. Bu tipin tedavisi farklılık gösterir. AML tedavisine karar vermeden önce tanı mutlaka periferik yayma ve kemik iliğinin mikroskopik değerlendirilmesi ile konulmalıdır. Bundan sonra immünofenotipleme, sitogenetik ve moleküler biyolojik incelemeler için örnekler alınmalıdır. Hastalarda performans durumu ve risk değerlendirilmesi en başta yapılmalıdır. AML'nin yenimi ortaya çıktığı veya bir başka malign hastalığın ilerlemesinden yada tedavisinden sonramı ortaya çıktığı belirlenmelidir. Hastalara enfeksiyonların önlenmesi için bilgi verilir. Çiğ sebze ve meyveleri yememeleri, odada toz tutacak eşya tutulmaması, çiçek sokulmaması sağlanmalıdır. Hastalara el temizliğinin önemi anlatılır. Tam remisyona sağlanıncaya kadar mümkünse ziyaretçilerden izole edilmeye çalışılır. Enjeksiyonlardan önce cilt antiseptik solüsyonlarla

temizlenmelidir. İlaçların uygulanması için santral ven kateteri tercih edilir. Kateter eğitimli hemşireler tarafından kullanılmalıdır. Sitotoksik tedavi öncesinde allopürinol başlanmalıdır. Allopürinol allerjik dermatite neden olabilmesi sebebiyle ürik asit düzeyi 7 mg/dL'den düşük, beyaz küre sayısı 20.000'den az olan hastalarda kullanılmayabilir. Bu olgulara yalnız hidrasyon yapılabilir. Tanı ve tedavi esnasında kanama, infeksiyon, tümör lizis sendromu, mukozitis, hiperürisemi, hiperpotasemi veya hipopotasemi, karaciğer fonksiyon bozuklukları, böbrek yetmezliği, oral beslenememe, ototoksisite, nörotoksisite ile karşılaşılabilir. Bunlar dikkatle takip edilmelidir. Tanı anında anemik, trombositopenik olan hastaların bu sorunları remisyon indüksiyon tedavisinden sonra artar. Trombosit ve eritrosit süspansiyonları ile destek yapılmalıdır. Şiddetli tümör lizis sendromu olan hastalarda diyaliz tedavisi yapılır. Enfeksiyonlar için siprofloksasin ve itrokonazol ile profilaksi yapılabilir. Hastalarda 38° C'nin üzerinde ateş saptandığında tüm kültürler alınarak, psödomanaslara etkili geniş spektrumlu  $\beta$ -laktam antibiyotik başlanır. Eğer akciğer grafisi veya tomografide infiltrasyon saptanırsa amfoterisin B tedaviye ilave edilir. Aksi takdirde amfoterisin B ateşin 3. gününe kadar geciktirilir. Hemogloblin düzeyi koroner arter hastalığı olmayan genç hastalarda 8 gram civarında tutulur. Koroner kalp hastalığı varsa daha yüksek düzeyler hedeflenir. Trombosit düzeyi genellikle 10.000/ml üzerinde tutulur. Hastalar günlük olarak sıvı retansiyonu açısından tartarak takip edilir.

AML M<sub>3</sub> tedavisine ATRA 45 mg/m<sup>2</sup> ile başlanır. Takiben 4 gün 12 mg/m<sup>2</sup> idarubisin verilir. Yaklaşık 35. günde kemik iliği kontrolü yapılır. ATRA sendromu ile karşılaşırsa ATRA kesilip tedaviye deksametazon eklenir. Semptomlar düzeldikten sonra ATRA tedavisine tekrar başlanır.

Diğer tip AML olguları c-ARA ve antrasiklin kombinasyonu ile tedavi edilir. Antrasiklin olarak daunorubisin, idarubisin, mitoksantron kullanılabilir. C-ARA 100-200 mg/m<sup>2</sup>'den ardışık 7 gün sürekli infüzyon ile verilir. Antrasiklin olarak daunorubisin 45-60 mg/m<sup>2</sup>, idarubisin 12 mg/m<sup>2</sup>, mitoksantron 10 mg/m<sup>2</sup> kullanılır. Alternatif yüksek doz c-ARA rejimleri mevcuttur. Yüksek doz tedavinin üstün olduğunu bildirenler varsa da toksik ölümler daha fazladır. Birinci indüksiyon tedavisi ile tam remisyon sağlanamayan olgulara aynı tedavi ikinci kez verilir. Buna rağmen bu hastalarda tam remisyon oranı daha düşük olmaktadır. İki kür ile remisyona girmeyen olgulara yüksek doz c-ARA kullanılabilir. Bununla birlikte, allojenik kök hücre transplantasyonu uygulanabilir.

Remisyon sağlanan hastalarda postremisyon tedaviye karar vermeden önce sitogenetik anomaliler tesbit edilmelidir. Eğer olgu t(8;21) veya inv(16) pozitif ise 3 gram/m<sup>2</sup> c-AR, 1, 3, 5. günlerde 12 saatte bir 3 kez verilir. Takiben 3 kezde fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> (1-4. günler) artı

ARA-C 2 gram/m<sup>2</sup> (1-4. günler) verilir. AML M<sub>3</sub> idamesinde 3 ay üst üste 1-14. günlerde 45 mg/m<sup>2</sup> ATRA artı 2 gün 12 mg/m<sup>2</sup> idarubisin uygulanır. Eğer polimeraz zincir reaksiyonu pozitif saptanırsa arsenik trioksit uygulanır, negatifse tedavi sonlandırılır. Eğer yüksek riskli hasta ise 2 kür daha ATRA artı idarubisin ilave edilir. Moleküler relaps olursa yine arsenik trioksit ile tedavi edilir. Normal karyotipli AML olgularının idamesinde tedavi protokolu daha farklıdır. Remisyona giren olgulara c-ARA 100 mg/m<sup>2</sup>, 5 gün, c-ARA 1500 mg/m<sup>2</sup> sürekli infüzyon 2 gün artı idarubisin 8 mg/m<sup>2</sup> 2 gün alterne edilerek toplam 6 kez uygulanır. Konsolidasyon tedavilerinde daha farklı rejimlerde kullanılmıştır. Bunlara ilaveten olumlu sitogenetik özellikler taşımayan HLA uygun vericisi olan tüm olgular allojenik transplantasyon adaydır (32-33). AML sitogenetiği ve moleküler genetiği ilerledikçe hastalık biyolojisinde önemli kilit noktaları oluşturan yeni ilaçlar için hedef noktaları keşfedilmektedir. Bunlar arasında tirozin kinaz inhibitörleri, antianjiyogenik ilaçlar, farnesil transferaz inhibitörleri, proteazom ve histon deasetilaz inhibitörleri sayılabilir (29).

#### **2.16. Relaps/Refrakter Akut Miyeloblastik Lösemi Tedavisi**

Genç AML hastalarının % 70-80'inde tedavi ile tam remisyon elde edilmesine ve uygun pekiştirme tedavileri yapılmasına rağmen hastaların % 50'sinde nüks görülür. Nüksler çoğunlukla ilk 2 yılda olmakla birlikte, özellikle 1. yılda daha fazla oranda görülmektedir. Nüks sonrası tedaviler yetersizdir. Tercih edilen altın standart bir kurtarma rejimi yoktur. Genellikle seçim hekimin tecrübe ve tercihinine bağlıdır. Elde edilen remisyon oranları düşük olmakla birlikte, ikinci remisyon süreleride oldukça kısadır. Bu hastalardaki ortalama yaşam süreleri 3-12 aydır. Remisyon elde edilen hastalarda allojenik kök hücre transplantasyonu uygulanmalıdır. İkinci tam remisyon elde edilen hastalarda transplantasyon uygulanmazsa uzun süreli yaşam % 5-10 olarak bildirilmektedir. Transplantasyon yapılan olgularda ise 3 yıllık yaşam % 10-41 arasındadır (6).

Refrakter AML; indüksiyon tedavisinde c-ARA ve antrasiklin içeren kemoterapi rejimlerine cevap vermeyen akut lösemiler olarak kabul edilir. Bu olgular da genellikle kötü sitogenetik bulgular, MDS veya myeloproliferatif hastalıktan transformasyon olan hastalar ve multidrug rezistansı gösteren olgulardır. Nüks olgular ise remisyon sonrası relaps olan olguları tanımlamaktadır (13). AML'de hematolojik nüks kemik iliğinde blast oranının % 5'i geçmesi ile tanınır. Relapslar bazı AML tiplerinde moleküler olarak da tanınır. Nadiren ekstramedüller nüks görülebilmektedir (6).

Tanı sırasında saptanan sitogenetik anomalilere göre AML hastaları düşük orta ve yüksek risk kategorilerine ayrılmaktadır. t(8;21), inv (16), t(15;17) iyi risk faktörleri iken, 5q, 7q, 5 ve 3 nolu kromozomların uzun kollarındaki anomaliler kötü prognozla ilişkilidir (34,

35). Weltermann ve arkadaşlarının çalışmasında iyi risk sitogenetiğine sahip hastalarda % 88 tam remisyona izlenirken, orta ve yüksek riskli hastalarda bu oran % 64 ve % 36 olarak tesbit edilmiştir (36). Nükse kadar geçen süre ve indüksiyon kemoterapisine verilen cevap diğer önemli prognostik faktörlerdir. Genellikle 12 aydan önce nüks görülen hastalarda tedavi ile tam remisyona elde etme olasılığı 12 aydan sonra nüks görülen hastalardan daha azdır. Oniki aydan sonra relaps olan hastalarda ilk remisyonda verilen ilaçlar tekrarlanabilir (6). İkinci tam remisyona oranlarını yaşta etkilemektedir. Rees ve arkadaşlarının çalışmasında genç hastalarda ikinci tam remisyona oranı % 33 bulunurken ileri yaşta hastalarda bu oran % 19 olarak saptanmıştır (37). Bunlara ilaveten FAB sınıflamasında yer alan M<sub>0</sub>, M<sub>5</sub>, M<sub>6</sub>, M<sub>7</sub>, daha kötü prognozlu olarak kabul edilir. Sırasıyla allojenik ve otolog kök hücre tedavisinden sonra nüks eden hastalar kemoterapi sonrası nüks eden hastalara göre daha kötü prognostik özelliklere sahiptir. Kemoterapiler sonrası görülecek her nüks remisyona oranlarını azaltmaktadır (6). Tedavi direnci ve relapsta rolü olan faktörlerin en önemlisi çoklu ilaç direncidir. MDR-1, LRP, BCRP genlerinin kodladığı proteinler hücre içine giren ilaçları hücre dışına atmaktadır (38).

Relaps olgularda ikinci tam remisyona oranlarını etkileyen faktörler olarak ilk remisyona süresi, olgunun risk grubu, primer tedaviye yanıtızlık ve serum LDH düzeyleri karşımıza çıkmaktadır.

Günümüzde dirençli ve relaps yapmış olgularda optimum tedaviden bahsetmek mümkün değildir. Bu nedenle allojenik kemik iliği nakli kür sağlayacak tek tedavi yöntemi gibi durmaktadır. Relaps/refrakter olgularda kullanılan rejimler incelendiğinde protokollerin çoğunun yüksek doz ARA-C içeren rejimler olduğu görülür. 2002 yılında yapılan bir derlemede bu tarihe kadar nüks AML çalışma sayısı 31 olarak bulunmuştur. Bu çalışmalarda ikinci tam remisyona oranı % 30-64 arasında bulunmuş olup, remisyona süreleri 3 ile 7.5 ay arasında saptanmıştır (39). Tek başına uygulanan yüksek doz ARA-C rejimlerine antrasiklin ilavesi ile remisyona oranları artmaktadır.

Özellikle çoklu ilaç direnci sorun oluşturduğundan dolayı fludarabin içeren tedavi protokolleri relaps olgularında kullanıma girmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır. Fludarabin artı c-ARA'dan oluşan (FLAG) rejimi bu amaçla kullanılan en yaygın kombinasyondur. Ancak burada da en önemli sorun relaps/refrakter olgularda başarısının % 30 ve 12 aylık yaşam oranlarının % 20 civarında olmasıdır (40). Pastore ve arkadaşları refrakter/relaps AML'de FLAG-idarubisin (FLAG-İDA) kombinasyonunun toksisite ve etkinliğini araştırmışlardır. C-ARA, etopozid, daunorubicin/mitoksantron sonrası nüks olan 30, otolog kök hücre transplantasyonu sonrası nüks olan 4 ve allojenik transplantasyonu sonrası nüks olan 2 hasta bu

tedaviyi almıştır. Tam remisyon % 52 olarak bulunmuştur. Nötrofil toparlanması 19-22. günlerde olmuş ve 10 hasta 13 aylık takiplerde remisyonda kalmıştır (12).

### **2.17. Relaps AML’de etkili olabilen deneysel yaklaşımlar (6)**

1-Monoklonal antikorlar (Gentuzumab ozogomycin)

2-Flt-3 inhibitörleri (CEP-701-Cephalon, SUS416,SU11248-SuGen, SUS614, PKC-412-Novartis)

3-Farnesil transferaz inhibitörleri (Tipifarnib-Zarnest-ra-R115777)

4-Nükleozid analogları (Clofarabin, troxacitabine)

5-Apoptozu indükleyen ajanlar (bcl-2 inhibisyonu)

6-MDR gen modülatörleri (siklosporin)

7-Hipometile edici ajanlar (desitabine)

8-Histon deasetilaz inhibitörleri

9-Antianjiogenik ajanlar (talidomid)

10-Proteazom inhibitörleri

Thalidomide refrakter/relaps 16 AML’li olguda kullanılmıştır. Bu çalışmada sadece 1 hastada tam remisyon elde edilmiş olup, çok aktif bir ajan olarak kabul edilmemiştir (41).

AML tedavisindeki tüm gelişmelere rağmen önemli bir kısmı hala ilk yıl içinde relaps olmaktadır. Relaps/refrakter AML’de kesinleşen tedavi ise tekrar remisyon sağlanması için çoklu ilaç direncini yenen kombinasyonlar ile yüksek doz tedavi ve takiben allojenik transplantasyon veya relaps riskine rağmen otolog transplant rejimleridir. Gelecekte önümüzde duran yeni ilaçlarla kombinasyon tedavilerinin etkinliğinin artırılması, özellikle tümör hücrelerine yönelik moleküler hedeflerin vurulması ve antikor tedavileri önemli yer bulacaktır.

### **2.18. Akut Lenfoblastik Lösemi**

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavi edilmediği takdirde fatal seyirli, heterojen, tek bir klondan multipl somatik mutasyonlara bağlı ortaya çıkan bir hastalık olup, immatür lenfoid hücrelerin kontrolsüz çoğalması, kemik iliği ve organlarda birikmesi ile karakterize bir hastalıktır (43). Çocuklarda en sık görülen lösemi türüdür. Erişkin ALL hastalarında standart remisyon indüksiyon tedavileri ile vakaların % 75-90’ında hematolojik remisyon elde edilmesine rağmen moleküler remisyon ancak % 50-60 civarında olguda sağlanır. Standart kemoterapi rejimleri ile olguların ancak % 30-40 kadarında 5 yıllık hastalıksız sağkalım sağlanmıştır. Bu oran yaşlı olgularda daha düşüktür (44-45).

## 2.19. Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık yaklaşık 4000 yeni olgu tanı almaktadır. Tüm lösemilerin yaklaşık % 10-12 kadarını oluşturur. Olguların % 60'ı 20 yaşından gençtir. Onbeş yaşından gençlerde tüm lösemilerin % 75'ini, tüm kanserlerin % 25 kadarını oluşturur. İlk piki 2-4 yaş , ikinci piki ise 50 yaşından sonra olmak üzere 2 pik yapar. Gelişmekte olan ülkelerde ise böyle bir pik izlenmez. İlk pikte 100.000 popülasyonda insidansı 4-5, ikinci pikte ise 100.000'de 1 civarındadır. Çocukluk çağında iki cins arasında belirgin fark yokken erişkin yaşlarda erkek hakimiyeti göze çarpar. Kuzey Amerika ve Avrupa'da Asya'ya göre daha siktir (43, 46).

## 2.20. Etyoloji ve Patogenez

Olguların büyük bir kısmında etyolojik faktör ortaya konamaz. Olguların % 5'inde kalıtsal predispozan genetik sendromlar tesbit edilir. Down sendromlu hastalarda lösemi riski 10-30 kat artmıştır. Bu olgularda ALL, AML'ye göre daha yaşlı grupta ortaya çıkar. Artmış kromozomal frajilite nedeni olan ataksi-telenjiektazi, bloom sendromu, Nijmegen sendromu ALL gelişimine yatkınlık oluşturur. Ataksi-telenjiektazi olgularında lösemi riski 70 kat, lenfoma riski ise 250 kat artmıştır. İntrauterin tanısal radyasyon maruziyetinde hafif risk artışına neden olduğu belirtilmektedir. Pestisidlere maruziyet, intrauterin hayatta parental sigara maruziyeti suçlanan nedenler arasındadır. Gebelik esnasında maternal alkol tüketimi ve nitritlerle kontamine yiyeceklerin tüketimi de risk teşkil eder. Tek yumurta ikizlerinden birinde hastalık görüldükten sonra 1 yıl içinde diğerinde hastalık görülme olasılığı % 25 civarındadır. İkizler arasında artmış riskin malign stem hücrenin geçişine bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu risk artışı çift yumurta ikizlerinde 4 kat kadardır. Hiroşima ve Nagazaki'ye atom bombası atılması sonrası relatif risk 9.1 kat artmıştır. Çocuklar daha fazla etkilenmiş olup tepe noktasının patlamadan 6-7 yıl sonraya denk geldiği bildirilmiştir. Benzen maruziyeti de etyolojik rol oynayabilir. Siklofosamid, topoizomeraz-II inhibitörleri gibi alkilleyici ajanlara maruziyet sonrası AML'ye karşın daha az olmak kaydıyla risk artışı sözkonusudur. Viral ajanlardan Epstein-Barr virüsü Burkitt lenfoma ile HTLV-1 ise T-hücreli lösemi/lenfoma ile ilişkilendirilmiştir (43-44, 46-47).

## 2.21. Klinik Bulgular

Hastaların ilk başvuru bulguları değişkenlik gösterir. Bazen sinsi bir başlangıç görülebilmekle birlikte akut olarak da başlayabilir. Belirtiler genellikle kemik iliği yetmezliği ve ekstramedüller tutulum ile ilişkilidir. Tanı esnasında hastaların yaklaşık yarısında lösemik hücrelerden salınan pirojen sitokinlere bağlı ateş yüksekliği vardır. Bu olgularda lösemi tedavisi başladıktan sonra ateş düşer. Anemiye bağlı yorgunluk, halsizlik görülebilir. Yaşlı

hastalarda anemi ile ilişkili dispne, angina pectoris, baş dönmesi izlenebilir. Lösemik blastların kemik iliği, periost, eklem aralığını işgal etmesi şiddetli kemik ağrılarına neden olur. Şiddetli kemik ağrıları ile başvuran çocuklarda sıklıkla periferik kan bulguları normal veya normale yakın olduğundan tanıda gecikmeye neden olur. Nadiren bazı olgularda ortaya çıkan kemik iliği nekrozu, şiddetli kemik ağrısı, ateş, lokal hassasiyet artışı ve çok yüksek laktik dehidrogenaz düzeylerine neden olur. Erişkin hastalarda artralji ve kemik ağrıları daha az izlenir. Baş ağrısı, kusma ve mental fonksiyon değişiklikleri olabilir. Oligüri ve anüri ortaya çıkabilir. Çok nadiren rutin izlemler sırasında tanı konan olgular bildirilmiştir. Tanı konduğunda olguların yaklaşık üçte birinde trombositopeniye bağlı kanamalar vardır. Bazen T hücreli ALL olgularındaki mediastinal kitleler trakeaya bası yaparak öksürük, dispne, ortopne ve siyanoza yol açar. Plevral tutulum ve buna bağlı yan ağrısı izlenebilir. Hastaların yaklaşık % 10'unda ilk gelişte santral sinir sistemi tutulumuna ait bulgular ortaya çıkar. Bunlar, başağrısı, bulantı, kusma, ense sertliği, mental durum değişikliği ve fokal nörolojik bulgulardır. Daha az sıklıkla testis, retina ve deri tutulumuna ait bulgular ortaya çıkar. Hemen hemen tüm organlar ALL blastları tarafından infiltre edilebilir. Bazı hastalarda perikardiyal effüzyon ortaya çıkmaktadır (43, 47).

## 2.22. Fizik Muayene Bulguları

ALL olgularında solukluk, peteşi, cilt ve müköz membranlarda ekimozlar sıklıkla saptanır. Dalak, karaciğer ve lenf nodları sık ekstramedüller tutulum bölgeleridir ve organomegaliye çocuklarda erişkinlerden daha sık rastlanır. Büyük ön mediasten kitleleri vena kava superior sendromuna neden olabilir. Skrotal büyüme testis tutulumuna veya lenfatik obstrüksiyonla ortaya çıkan hidrosele bağlıdır. Lösemik blastların oküler infiltrasyonu, cilt lösemisi, tükrük bezlerinde tutulumu bağlı şişme, kranial sinir tutulumu ve priapizm izlenebilir (43).

Tablo 4: Erişkin 938 ALL olgusunda semptom ve klinik bulgular (47).

| <b>Semptom</b>          | <b>Oran (%)</b> |
|-------------------------|-----------------|
| Enfeksiyon/Ateş         | 36              |
| Kanamalar               | 33              |
| Lenfadenopati           | 57              |
| Splenomegali            | 56              |
| Hepatomegali            | 47              |
| Mediastinal kitle       | 14              |
| Meningeal tutulum       | 7               |
| Diğer organ tutulumları | 9               |

### 2.23. Laboratuvar Bulguları ve Morfolojik Özellikler

ALL tanısında temel laboratuvar incelemeleri, tam kan sayımı, periferik kan ve kemik iliğinin morfolojik, immünojenetik ve sitogenetik incelenmesini kapsar. Yeni tanı olgularda anemi, trombositopeni ve nötropeni sık rastlanan bulgulardır. Sitopenilerin şiddeti kemik iliği infiltrasyonunun derecesi ile orantılıdır. Beyaz küre sayısı geniş bir aralıkta değişebilir. Olguların % 10-16'sı  $100.000/\mu\text{L}$  üzerinde beyaz küre ile başvurur. Başvuru esnasında olguların % 20-40 kadarında nötrofil sayısı  $500/\mu\text{L}$ 'den düşük saptanır. Bununla birlikte, lökosit sayısı ne olursa olsun granülosit sayısı genellikle düşük bulunur. Olguların çoğunda periferik kanda blastlar saptanır. Bazı olgularda tanıdan aylarca önce ortaya çıkan eozinofili dikkat çekicidir. Olguların çoğunda platelet sayısı azalmıştır. Trombosit sayısı  $20.000/\mu\text{L}$  altına inerse dahi şiddetli kanamalar pek gözlenmez. Nadiren trombositoz izlenebilir. Özellikle T hücreli ALL olgularında olmak üzere, % 3-5 kadar hastada koagülopati ortaya çıkar. Kemik iliğinde lösemik infiltrasyonun derecesi ile korele olarak olguların hemen hemen tamamında LDH düzeyi yükselmiştir. Özellikle tümör yükü fazla olan hastalarda artmış pürin katabolizmasına bağlı serum ürik asid düzeyi yüksek bulunur. Böbrek infiltrasyonu olan hastalarda üre, kreatinin ve fosfor düzeyi yüksektir. Renal infiltrasyona bağlı akut böbrek yetmezliği de ortaya çıkabilir. Kemiklere lösemik infiltrasyon ve lösemik blastlardan parathormon benzeri peptid salgılamasına bağlı hiperkalsemi olabilir. Serum IgA ve IgM düzeyleri bazı olgularda düşebilir. Timus veya lenf nodlarının büyümesine bağlı mediasten genişleyebilir. Kemik iliği aspirasyonu genellikle tanı koydurucudur. Lenfoblastik infiltrasyon nedeni ile normal kemik iliği elemanları ortadan kalkmıştır. Bazen kemik iliği infiltrasyonunun çok yoğun olmasına bağlı olarak aspirasyonda ilik materyali elde edilemez. Bazı olgularda da başlangıçta ortaya çıkan hipoplaziye bağlı ilik alınamayabilir. Nadiren nekrotik kemik iliği saptanır. Yalnızca hücre morfolojisine bakarak her zaman AML ile ALL ayırımı yapılamaz. Ayırıcı tanıda peroksidaz, PAS, esteraz boyaları yardımcı olur. ALL blastları PAS pozitifdir. AML ve ALL'nin birbirinden ayrılması morfolojiden ziyade immünofenotipik ve sitogenetik bulgularla yapılır. Tanı için % 20 veya üzerindeki blast artışı yeterlidir. Beyin omirilik sıvısının (BOS) incelenmesi son derece önemlidir. Çocuk hastaların % 25'inde nörolojik bulgular olmadan BOS incelemesinde lösemik blastlar saptanabilir (43-44, 46).

## 2.24. Akut Lenfoblastik Lösemi FAB Sınıflaması

Pratikte halen morfolojik olarak ALL olguları L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub> olarak sınıflandırılır. Buna karşın morfolojik ayırım yapılmasının prognostik açıdan her zaman önem taşımasından dolayı terk edilmesi önerilmektedir.

**FAB L<sub>1</sub>:** Blastlar küçük, yuvarlak ve homojen boyutludur. Düzgün yuvarlak nükleusları vardır. Nükleol yoktur veya zor seçilen bir nükleol olabilir. Stoplazma dardır. Çocuk ALL olgularının % 85'i, erişkin olguların ise yaklaşık % 30'u bu gruptandır.

**FAB L<sub>2</sub>:** Blastik hücreler daha büyüktür, şekil ve boyutları homojen değildir. Nükleusun şekli daha düzensizdir. Kolay seçilen bir veya daha fazla nükleol içerir. Stoplazma daha boldur. Çocuk olguların yaklaşık % 14'ü, erişkin olguların % 60'ı bu gruptandır.

**FAB L<sub>3</sub>:** Blastlar üniform büyüklüktedir. Genellikle yuvarlak bir çekirdek ve kolay seçilen birkaç adet nükleolus içerir. Vakuoller içeren geniş ve belirgin bazofilik stoplazma vardır. Çocuk olguların % 1'i, erişkin olguların % 10'u bu gruptandır (46).

Tablo 5: ALL' de FAB Sınıflaması (48).

|               | FAB L1              | FAB L2                   | FAB L3               |
|---------------|---------------------|--------------------------|----------------------|
| Morfoloji     |                     |                          |                      |
| Boyut         | Küçük ve Homojen    | Daha Büyük ve Pleomorfik | Orta ve Homojen      |
| N/C* oranı    | > % 75              | < % 25                   | Değişken             |
| Nükleolus     | Belirgin değil, 0-1 | Belirgin, $\geq 1$       | Çok sayıda, belirgin |
| Vakuolizasyon | Belirgin değil      | Belirgin değil           | Keskin sınırlı       |
| Bazofili      | Orta                | Orta                     | Yoğun                |
| Sitokimya     |                     |                          |                      |
| MPO           | -                   | -                        | -                    |
| NSE           | $\pm$               | $\pm$                    | -                    |
| PAS           | +                   | +                        | -                    |
| AP            | +                   | +                        | -                    |
| Sıklık (%)    |                     |                          |                      |
| Erişkin       | % 30                | % 60                     | % 10                 |
| Çocuk         | % 85                | % 14                     | % 1                  |

FAB: French-American-British sınıflandırması

\* N/C: Nükleus/sitoplazma oranı

MPO: Miyeloperoksidaz, NSE: Non-spesifik esteraz, PAS: Periodik asid-Schiff, AP: Asit fosfataz

## 2.25. Akut Lenfoblastik Lösemi Tanısında Akım Sitometri, İmmünofenotip

ALL'li hastalarda immünofenotipik analiz tanının kesinleştirilmesi ve prognostik öneme sahip alt tiplerin belirlenmesi bakımından önem taşımaktadır. ALL blastları, prekürsör B-hücreli tip, matür B-hücreli tip ve T-hücreli ALL olmak üzere üç kategoride incelenir (49-50). Prekürsör B hücreli ALL grubunda; pre-pre B ALL (pro B ALL), common ALL (cALL)

ve pre B ALL bulunur. Pro B ALL blastları CD19, CD22, CD79a eksprese eder. CD19 pozitif, CD10 negatif, myeloid marker koekspresyonuyla birlikte sitoplazmik immünglobülin negatif B hücreli ALL çocuk yaş grubunda t(4;11) translokasyonunun, MLL gen yeniden düzenlenmelerinin izlendiği hastalarda görülür. cALL (early pre B ALL) CD10 pozitifliğinin izlendiği erişkin ve çocuklarda en sık görülen ALL'dir. Pre B ALL blastları stoplazmik immünglobülin eksprese ederler. Matur B ALL yüzey immünglobülin pozitifliği, TdT negatifliği ile ayrılır. FAB L<sub>3</sub> alt tiptedir. Bazen diğer morfolojilerde görülür, c-myc lokusunu içine alan translokasyonlar karakteristikdir. T ALL alt tipinde CD3, CD4, CD8 gibi T hücre markerleri pozitif bulunur. ALL blastları erişkinlerde % 50, çocuklarda % 30 oranında CD13, CD33 gibi myeloid belirteçleri eksprese ederler (48).

### **2.26. Akut Lenfoblastik Lösemide Gen ve Kromozom Anomalileri**

Erişkin ALL'de prognostik önemi olan pek çok kromozom anomalisi bildirilmiştir. Erişkin ALL olgularının % 2-9'unda hiperdiploid karyotip gözlenir. Olguların çok azında triploid veya tetraploid kromozom sayısı olabilir. Kromozom sayısındaki artışın ALL oluşumundaki etkisi anlaşılmamıştır. Hipodiploid karyotip (< 46) prekürsör B ALL'de görülür. Genetik materyal kaybına bağlı tümör süpresör genlerin olmaması bu olgularda ALL oluşumuna yatkınlığı bir ölçüde açıklayabilir. Bazı olgularda trizomi 8 ve monozomi 7 bildirilmiştir. Erişkin ALL olgularında en sık görülen translokasyon t(9;22) (q34;q11)'dir. Yaşla birlikte artan oranda gözlenir. Tek başına bağımsız kötü prognoz ile karakterizedir. Bu olguların tedavisinde günümüzde imatinib kullanılmaktadır. Çoğu olguya ilave kromozom anomalileri eşlik eder. İkinci sıklıkta gözlenen kromozom anomalisi t(4;11)(q21;q23) MLL füzyon genidir. MLL geni ile AF4 geni arasında füzyon geni oluşur. İnfant ALL olgularının % 85, erişkin ALL olgularının % 3-5 kadarında ortaya çıkar. Kötü prognostik özelliğindedir. t(10;11) translokasyonu T ALL olgularında ortaya çıkar. Kromozom 9p21 anomalileri olguların % 15 kadarında ortaya çıkar. Bu bölgede siklin bağımlı kinaz inhibitörleri bulunur. B hücreli ALL olgularında kötü prognoz kriteri iken T hücreli olgularda kötü prognostik faktör değildir. P53 geni 17. kromozomdadır. Yeni tanı erişkin ALL olgularında % 2.2 oranında görülürken, sıklığı dirençli ALL olgularında artar. Çocuk ALL olgularında t(12;21) translokasyonu % 30 oranında saptanır. Bu translokasyon erişkin yaş grubunda nadirdir. Prognostik önemi erişkinlerde bilinmemesine rağmen çocuklarda iyi prognoz, geç rekürrenslerle ilişkilidir. Erişkin ALL olgularının % 4'ü matür B ALL olgularıdır. Blastlar kuvvetli yüzey immünglobülin ekspresyonu ve L<sub>3</sub> morfoloji ile karakterizedir. Olguların % 85'inde t(8;14) translokasyonu gözlenir. Daha az sıklıkta varyantları ortaya çıkar. Tüm translokasyonlarda 8q24 bölgesi rekombinasyonlara giren lokusdur. Partner genler ise her

zaman immünglobülin zincir genleridir. Bu translokasyonlar nedeni ile MYC protoonkogeninin, onkogen dönüşümü gerçekleşir (48, 51-57).

### **2.27. Akut Lenfoblastik Lösemi ve Minimal Rezidüel Hastalık**

ALL'de minimal rezidüel hastalık (MRH) tesbiti anormal kromozomal rekombinasyon sonucu gelişen özgün füzyon bölgelerinin araştırılması yada spesifik immünglobülin veya T-hücre reseptör genlerinin yeniden yapılanmalarının araştırılması ile yapılır (31). Yeni tanı ALL'li 316 çocuk hastada yapılan bir çalışmada tanıda ayrıntılı immünofenotipleme yapılarak MRH bakılmıştır. MRH akım sitometri ile indüksiyon tedavisinin sonunda, 14, 32, 56 ve 120. haftalarda değerlendirilmiştir. Tüm takip noktalarında MRH pozitifliğinin tedavi başarısızlığı ve nükse eşlik ettiği gösterilmiştir. Tedavinin 14. haftasında bakılan MRH düzeyinin nüksü kuvvetle öngördüğü belirtilmiştir (58). Dworzak ve arkadaşları da ALL olgularında minimal rezidüel hastalığın prognostik önemini araştırmışlardır. Minimal rezidüel hastalığın takiple azaldığını ve 33. gün, 22 ve 24. haftalarda MRH pozitifliği saptanmasının bağımsız bir risk faktörü olarak nüks ihtimalini artırdığını göstermişlerdir (59).

Yetişkin ALL olgularının tedavi ve takiplerinde MRH değerlendirmesi yapılmalıdır. Çoğu çalışmada rezidüel blast sayısının yüksek saptanması veya bir artış saptanması nüksün öngörülmesini sağlamıştır. GIMEMA 0496 protokolüne alınan T ALL'li erişkin hastalardan oluşan seride tedavinin ilk yılında MRH saptanmasının yüksek nüks riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada konsolidasyon öncesi 3. reindüksiyon ve 6. indüksiyon tedavisi öncesinde MRH pozitif olmayanlarda 2 yıllık hastaliksız sağkalım anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (60). Allojenik transplantasyon yapılan hastalarda da MRH araştırılması faydalıdır. Transplantasyon öncesi MRH yüksek saptanan olgularda düşük saptananlara oranla nüks anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p=0.03$ ) (61).

Akut lösemide kantitatif PCR ve akım sitometri yöntemi MRH takibinde günümüzde yaygın olarak kullanılmakta, ayrıca tedavi düzenlenmesi için bir risk sınıflandırılması yapılmasına izin vermektedir. Her tekniğin kendine özgü avantaj ve dezavantajları vardır. Her hastalık kategorisine ve klinik amaca göre en uygun yöntem dikkatle seçilmelidir. Böylece hem pozitif hem negatif sonuçlar azalacak, gerçekten düşük riskli hastaların tanımlanmasında yeterli duyarlılık sağlanacaktır. Ayrıca hastalık nüksü erkenden öngörülüp, uygun tedavi yaklaşımının kullanımı için hekim yönlendirilecektir.

### **2.28. Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi**

ALL tedavisi maligniteye yönelik tedavi ile birlikte metabolik ve enfeksiyöz komplikasyonlar açısından dikkatli takip ve destek tedavisi gerektirir. Yüksek lösemik yük

olan olgularda, daha başlangıçta hiperürisemi, hiperfosfatemi ve sekonder hipokalsemi ile karşılaşılabılır. Hiperürisemi varlığında tüm olgulara allopürinol veya rasburikaz ve intravenöz mayi başlanmalıdır. Ürik asidi allantoin'e çeviren rasburikaz allopürinol'den daha etkin bir ajandır. Lökosit sayısı 400.000'den yüksek olan hastalarda tedavi öncesinde lökoferez yapmak gereklidir. Bu olgularda vinkristin, steroid ve siklofosamid'den oluşan preindüksiyon kemoterapisine rasburikaz eklenerek hiperlokösitoz komplikasyonları daha hafif atlatılır (62).

Başvuru esnasında ateş olan tüm olgulara geniş spektrumlu antibiyotik başlanmalıdır. Remisyon indüksiyon tedavisi mukozal bariyerlerin bozulması, miyelosupresyon ve immünsüpresyona neden olarak enfeksiyonlara olan eğilimi daha da artırır. Hastalara enfeksiyonların önlenmesi için bilgi verilir. Çiğ sebze ve meyveleri yememeleri, odada toz tutacak eşya tutulmaması, çiçek sokulmaması sağlanmalıdır. Hastalara el temizliğinin önemi anlatılır. Tam remisyon sağlanıncaya kadar mümkünse ziyaretçilerden izole edilmeye çalışılır. Enjeksiyonlardan önce cilt antiseptik solusyonlarla temizlenmelidir. İlaçların uygulanması için santral ven kateteri tercih edilir. Kateter eğitimli hemşireler tarafından kullanılmalıdır. Survey üzerinde etkili olmadığı bildirilmesine karşın enfeksiyonların ortaya çıktığı nötropenik olgularda ganüosit koloni stimulan faktörler nötropeni süresini kısalttığı için kullanılabilir (63). Pneumocytis jiroveci pnömonisi profilaksisi amacıyla tüm olguların haftada 2-3 gün trimetoprim-sulfometaksazol profilaksisi alması gerekir. Profilaktik tedaviye remisyon indüksiyon tedavisinden 2 hafta sonra başlanıp tedavinin bitiminden sonra 6. haftaya kadar devam edilir. Trombositopeni, YDP ile mücadele edilmelidir. Trombosit sayısı 10.000/ $\mu$ L altına inen hastalara trombosit süspansiyonları verilir. Şiddetli lökositoz olan olgularda verilmemek kaydıyla anemik olgular eritrosit süspansiyonları ile desteklenmelidir. Tüm kan ürünleri graft-versus-host hastalığından kaçınmak için ışınlanmalıdır (43).

### **2.29. Antilösemik Tedavi**

Çocukluk çağı ALL olgularının yaklaşık % 60'ı, erişkin ALL olgularının % 30'unda kür şansı bulmaktadır. Prognostik faktörlere göre hastalar standart ve yüksek risk olarak sınıflandırılır. Bu bilgiler ışığında tedavi yoğunluğu, transplantasyon endikasyonu olup olmadığına karar verilir.

Erişkin ALL'de tedavi remisyon indüksiyon, konsolidasyon, idame tedavisi ve santral sinir sistemi profilaksisi olarak özetlenebilir.

**Remisyon İndüksiyon Tedavisi:** Amacı hematolojik ve moleküler tam remisyonun sağlanmasıdır. Bu esnada ortaya çıkacak metabolik komplikasyonlar ile mücadele

edilmelidir. Hastalığın aktif döneminde varolduğu kabul edilen  $10^{12}$  malign hücre oranının  $10^3$ ,  $10^4$  azaltılması hedeflenir. Genel olarak erişkin indüksiyon tedavileri vinkristin, antrasiklin, L-asparaginaz ve steroid içerir. Steroid olarak deksametazon kullanımının daha iyi antilösemik etki ve santral sinir sistemi penetrasyonu sağlaması söz konusu olmakla birlikte sepsisemi ve fungal enfeksiyon riskinde artışa neden olur (64). En sık kullanılan antrasiklin daunorubisin'dir. Haftada bir gün 45-80 mg/m<sup>2</sup> dozunda kullanılır (65). Büyük çok merkezli çalışmalar ile antrasiklin dozunu artırmanın remisyon oranını artırmadığı gösterilmiştir. İndüksiyon tedavisine siklofosfamid eklenmesinin yararı olmadığını belirtenler olsa da CALGB'nin 1200 mg/m<sup>2</sup> siklofosfamid uyguladığı bir çalışmada %85 oranında tam remisyon elde edilmiştir (64). Remisyon indüksiyon tedavisinde L-asparaginaz kullanımının rolünü araştıran bir çalışma vardır. Burada remisyon oranına etkisi gösterilememiştir. Fakat remisyon süresini uzatacağı düşünülmektedir (66). Rowe ve arkadaşlarına ait 1500 hastayı kapsayan bir çalışmada indüksiyon rejiminde kullanılan Daunorubisin, vinkristin, L-asparaginaz ve prednison ile % 91 oranında tam remisyon oranı elde edildiği bildirilmiştir (67). Son yıllarda erişkin ALL olgularında indüksiyon tedavilerinden önce yada sonra yüksek doz sitozin arabinozid içeren tedaviler kullanılmış, ancak belirgin üstünlük sağlamadığı gösterilmiştir (65). İndüksiyon sırasında uygulanan yüksek doz sitozin arabinozid, nötropeni süresinin uzamasına ve indüksiyon mortalitesinin artışına yol açmıştır (68).

**Konsolidasyon Tedavisi:** Genel olarak idame tedavisi öncesi yapılan konsolidasyon ile hastalık seyrinin düzeltildiği düşünülür. Amaç remisyon ile azaltılmış tümör yükünün 3 log daha azaltılmasını sağlamaktır. Konsolidasyonun etkinliğini gösteren British MRC çalışmasında, erken konsolidasyon, geç ve çift zamanlı konsolidasyon yanında, konsolidasyon yapmamanın sonuçları randomize olarak araştırılmış ve çift zamanlı konsolidasyonun lösemisiz yaşam oranını artırdığı gösterilmiştir (64). Bir yıldan sonra yapılan konsolidasyonun yararının olmadığı belirtilmektedir. Erişkin ALL konsolidasyon tedavilerinde; tenipozid, etopozid, amsacrine, mitoksantron, idarubisin, yüksek doz sitozin arabinozid ve metotrexat kullanılır. Avrupa'da çok merkezli Alman çalışması risk modeli olarak geniş kabul görmüştür. GMALL 06/99 çalışmasına göre; pre B ALL'de beyaz küre > 30.000/mm<sup>3</sup>, pro-B, erken-T, erişkin-T hücreli lösemiler, 3 haftadan sonra tam remisyon, t(9;22), t(4;11) risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Buna göre risk faktörü olmayan olgular standart riskli hasta, bir risk faktörü taşıyanlar yüksek, t(9;22) pozitif olanlar ise çok yüksek riskli kabul edilmiştir (64). Konsolidasyonda optimal kemoterapötikler ve süresi konusunda tam bir görüş birliği yoktur. Santral sinir sisteminde etkin olan sitozin arabinozid dozu 3 gr/m<sup>2</sup>'dir. Genel olarak ARA-C 1-3 gr/m<sup>2</sup>, metotrexat 3 gr/m<sup>2</sup> kullanılır (64-65). Yüksek doz

konsolidasyon tedavisinin t(9;22) pozitif hastalarda prognozu olumlu yönde düzeltmediği bildirilmiştir (65). Uygulanan çok yüksek ve yüksek doz metotrexat tedavilerinin extramedüller nüksleri önlemede etkin olduğu belirtilmektedir. Genel olarak doz yoğun tedavilerde daha fazla miyelosüpresyon ve buna bağlı yan etkilerin yanı sıra uygulanan ajana özgü yan etkiler görülebilir. Yüksek doz metotrexat alanlarda renal ve hepatik fonksiyonların yakın izlenmesi ve folinik asitle kurtarma tedavileri, yüksek doz siklofosfamid alanlarda hemorajik sistit için önlem alınması gereklidir.

**Santral Sinir Sistemi Profilaksi ve Tedavisi:** Santral sinir sistemi (SSS) ALL blastlarının en önemli saklanma yeridir. SSS yönelik tedavi uygulanmayan olgularda nüksler yaklaşık % 50 oranında ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, olguların yaklaşık % 5'inde başvuru anında SSS hastalığı vardır. Tanı anında BOS'ta  $\text{mm}^3$ 'te 5'den fazla hücre görülmesiyle tanı konur. Lumbar ponksiyon tecrübeli kişiler tarafından yapılmalı, trombositopenik hastalarda öncesinde trombosit transfüzyonu verilmelidir. Kan beyin bariyerinin varlığından dolayı sistemik kemoterapinin etkisinden kaçan blastlar çoğalarak SSS lösemisine neden olur. SSS profilaksisi intratekal tedavi, radyasyon ve yüksek doz kemoterapi ile yapılır. İntratekal metotrexat maksimum 15 mg olarak kullanılır. Metotrexat tedavisine steroid ve sitozin arabinozid eklenebilir. Profilaktik radyoterapi kraniyospinal alana 2400 cGy olarak uygulanır. Ancak şimdilerde sadece kraniyal alana uygulanımı tercih edilmektedir. Kraniyal radyasyonun çocuklarda öğrenme güçlüğü, büyüme ile ilgili sorunlar ve endokrin problemlere yol açtığı belirtilmektedir. Metotrexat  $3 \text{ gr/m}^2$ , sitarabin'in  $2 \text{ gr/m}^2$  sistemik dozları SSS'ne iyi penetre olmaktadır. Yüksek doz içeren protokollerde SSS profilaksisi açısından etkindirler. SSS lösemisi için, 1 yaşın altındaki çocuklar, aşırı lökositoz, T ALL, matür B ALL ve yüksek LDH düzeyleri risk faktörleri olarak belirlenmiştir. MRC UKALL XI çalışmasında lökosit sayısı  $50.000 \text{ mm}^3$  altında olan hastalarda SSS profilaksisi amacıyla yüksek doz metotrexat artı intratekal metotrexat SSS nüksünü engellemede tek başına intratekal tedaviden üstün bulunmuştur (46, 69).

**İdame Tedavisi:** İdame tedavisinin amacı, yavaş bölünen rezidüel hücreleri, uzun süreli olarak daha az yoğun ilaçlara maruz bırakarak elimine etmek ve bu hücrelerden kaynaklanacak nüksleri önlemektir. Matür B hücreli ALL'de intensif bir şekilde optimal tedavi siklusları uygulanmak kaydıyla, idame tedavisinin ek yararı bulunmaz. Bu durum olasılıkla matür B hücrelerinin mitotik aktivitelerinin çok yüksek olması ile ilişkilidir. İdame tedavisinin temelini günlük 6-merkaptopürin ve haftada bir gün verilen metotrexat oluşturur. Bazı otörler bu tedaviye ayda bir gün vincristin ve ayda 5 gün steroid eklemiştir. Çocuklarda idame için önerilen süre 2-3 yıl olup, 18 aydan kısa süreli yapılan idame tedavilerinde nüks

riski artmaktadır. Birçok otör erişkinler içinde aynı süre idame tedavisi önermektedir. İndüksiyon ve konsolidasyon sonrası transplantasyon yapılan olgularda ise idame yapılmaz (45-46, ). 6-merkaptopürin katabolizmasında rol oynayan thiopurine S-methyltransferase enzim eksikliği olan olgularda idame tedavisi esnasında 6-merkaptopürin doz ayarı yapılması gerekir (43).

### **2.30. Erişkin Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisinde Transplantasyon**

Erişkin ALL hastalarının çoğunun ileri yaşta olması, morfolojik remisyona rağmen, standart riskli hastaların bile önemli bir kısmında minimal rezidüel hastalığın pozitif olması, philadelphia kromozom pozitifliğinin yaşla orantılı olarak artması uzun süre hastalısız yaşam oranlarının düşük olmasına sebep olmaktadır. Erişkin ALL'de remisyon elde edildikten sonra uygulanacak tedavi olasılıkları uzun süreli intensifikasyon, konsolidasyon ve idame kemoterapileri, yüksek doz kemoterapi, otolog kök hücre (OKHT) ve allojenik kök hücre (AKHT) transplantasyonlarıdır. ALL tedavisinde otolog transplantasyonun etkinliği tartışmalıdır. Standart risk hastalarda otolog transplantasyonun kemoterapiye üstün olduğu gösterilmemiştir (46). Konvansiyonel ALL kemoterapisi ile OKHT kombine edilebilir. Birinci tam remisyondaki hastalara OKHT yapıldıktan sonra postransplantasyon metotrexat, 6-merkaptopürin, vinkristin ve steroid ile idame tedavisi uygulandığında hastalısız sağkalım % 50 bulunmuştur (70). Son yıllarda prospektif çalışmaların değerlendirilmesi ve metaanalizleri ile, özellikle yüksek riskli hastalarda ilk tam remisyon sırasında yapılan AKHT'nin standart kemoterapi ve OKHT gibi diğer tedavilere göre çok daha etkin olduğu gösterilmiştir. Standart risk taşıyan ALL vakalarında da ilk tam remisyon sırasında AKHT uygulanmaya başlanmıştır. Yanada ve arkadaşları tarafından yapılan bir metaanalizde 1994-2004 yılları arasında Avrupa'da yapılan 5 çalışma ile Japon çalışmasında yer alan 1274 ALL hastasının tedavi sonuçları analiz edildi. Bu metaanalizde donörü olup ilk tam remisyonda AKHT yapılanlarda, donörü olmayıp yalnız kemoterapi veya OKHT yapılanlara göre hastalısız yaşam süresi ve tüm yaşam süresi oranları anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur. Hastalısız yaşam süresi AKHT ile % 42-75, diğer grupta % 25-40, tüm yaşam süresi AKHT ile % 44-75, diğer grupta % 10-49 bulunmuştur. Sadece yüksek riskli vakalar incelendiğinde AKHT yapılanlarda sürvinin diğer post remisyon tedavilere göre çok daha iyi olduğu belirlenmiştir (71).

### **2.31. Akut Lenfoblastik Lösemide Kurtarma Tedavisi**

Kurtarma tedavileri, nükseden veya tedaviye dirençli hastalarda uygulanan tedavileri kapsar. Erişkin olgularda daha önce de değinildiği gibi indüksiyon kemoterapisi ile oldukça tatminkar sonuçlar alınmaktadır. Ancak, olguların yaklaşık % 8 ile 15 kadarında indüksiyon kemoterapisi ile remisyon elde edilmemektedir. Tam remisyon sağlanan geri kalan hasta

grubunun uzun süreli sağkalım oranı % 20-40 kadar olmaktadır. Bu olgularda tedavi başarısızlığından sorumlu en önemli neden nüksdür. Nüks eden hastalar incelendiğinde bu olguların % 61'inde 1. tam remisyonda 1 yıldan az sürdüğü, büyük kısmında nüksün kemik iliğinde olduğu, bu olguların yaklaşık 1/3'üne ekstramedüller tutulumun eşlik ettiği, ekstramedüller nüksler içinde de SSS'nin ilk sırayı aldığı gözlenmektedir. Nüks eden olgularda tedaviye yanıtı belirleyen en önemli parametre remisyonda kalma süresidir. Onsekiz aydan sonra nükseden olgularda sonuçlar nisbeten iyidir. Genel olarak hastaların yaklaşık yarısında 2. tam remisyonda elde edilir. Ancak 2. tam remisyonda süresi genellikle 6 aydan kısadır. Bu nedenle 2. tam remisyonda kesin tedavi için AKHT şansı zorlanmalıdır. Buradan, nüks olgulardaki indüksiyon kemoterapisinin asıl amacının, AKHT'na hazırlamaya yetecek bir süre hastayı tekrar hematolojik tam remisyona sokmak olduğu söylenebilir. En iyi sonuçlar yüksek doz c-ARA tedavisine diğer kemoterapötiklerin eklenmesi ile elde edilir. C-ARA tedavisine sıklıkla antrasiklin ve fludarabin eklenmektedir. İkinci remisyonda elde edilen hastaların ancak % 30-40'ı kök hücre nakli için uygundur. AKHT gerçekleştirilenlerde uzun süreli hastalıksız sağkalım % 15-45 arasında bildirilmektedir. Aktif hastalıkta ise AKHT sonuçları çok kötüdür. Kurtarma tedavisi olarak OKHT'nin yerinin belirlenmesi zordur. Mevcut verilere göre kurtarma tedavisi olarak OKHT konvansiyonel kemoterapiye göre en azından bir grup hastada remisyonda kalma süresini uzattığı söylenebilir (46).

### **2.32. Refrakter/Relaps Akut lösemilerde FLAG-İDA Tedavisi**

Akut lösemi tedavisinde son yıllarda sağlanan gelişmeler sağkalım oranlarını belirgin şekilde artırmıştır. Buna karşın tedaviye dirençli ve relaps olgularda aynı durum söz konusu değildir. Bu hastalarda uygulanan kurtarma rejimleri ile olguların önemli bir kısmında tam remisyonda sağlanabilmekte, ancak bu genellikle kısa süreli olmaktadır. Relaps-refrakter olgularda karşılaşılan en önemli sorun bu hastalarda ortaya çıkan çoklu ilaç direncidir. Bu durumda da ilaç direncini yenebilecek kombinasyonların oluşturulmasıyla aşılmaya çalışılmaktadır. Bu amaçla fludarabin artı c-ARA içeren kombinasyonlar kullanıma girmiş ve oldukça iyi sonuçlar rapor edilmektedir. Tedavinin başlıca ilacı deoksisitidin analogu olan sitarabindir. C-ARA, human equilibrative nucleoside transporter 1 aracılığıyla hücre içine girer. Deoksisitidin kinaz ve diğer nükleotid kinazların ardışık etkilemesiyle sitozin arabinosid trifosfata dönüşür (ara-CTP). Temel etkisini nükleer DNA sentezini bozarak yapar. Ara-CTP doğal sübstrat ile yarışır ve DNA zinciri içine katılır. Bu metabolit DNA polimerazları inhibe eder ve böylece hem DNA zincir uzaması, hemde DNA tamiri bozulur. En çok S dönemindeki hücreleri etkiler. Rezistans oluşmasında ara-CTP'yi oluşturan kinazların, özellikle deoksisitidin kinazın azalması ve bu aktif metaboliti yıkan enzimlerin

üretimini artırması rol oynar (72-73). Fludarabin bir pürin nükleozid analogudur. Ribonükleotid redüktaz inhibisyonu yaparak hücre içinde c-ARA trifosfat birikimine neden olur ve c-ARA'nın sitotoksik etkisini artırır. Bu rejimin etkinliği antrasiklinlerin eklenmesi ile artırılmıştır. Antrasiklin olarak MDR en dayanıklı antrasiklin olan idarubisin tercih edilir (74-75). FLAG-İDA tedavi protokolünde fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> 5 gün, c-ARA 2 gr/m<sup>2</sup> 5 gün, idarubisin 12 mg/m<sup>2</sup> 3 gün kullanılır. Randomize olamayan çalışmalarda bu kombinasyona G-CSF ilave edilmesinin yanıt oranlarını artırdığı gözlenmiştir. Ancak G-CSF kullanılmayan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. MRC çalışmasında ise G-CSF ilavesinin önemli olmadığı gösterilmiştir (6). Jackson ve arkadaşları 2004 yılında AML olgularında fludarabinli tedavi sonuçlarını değerlendirdiği derleme makalesinde fludarabin eklenmiş olgularda tam remisyon oranlarını % 36-59 olarak bildirilmiştir. Bu makalede primer refrakter olgularda alınan sonuçların relaps olgulardan daha iyi olduğu belirtilmektedir. Fludarabin içeren kombinasyon tedavilerinin ilk remisyon indüksiyonda verildiği yüksek riskli olgularda da cevap oranı % 34-70 bulunmuştur. Günümüzde relaps-refrakter olgularda fludarabin içeren kombinasyonlara monoklonal antikor gentuzumab ozogamisine eklenmesi araştırılmaktadır (76).

### 3. HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışma, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği'nde akut lösemi tanısı konmuş hastalarda Mayıs 2005 ile Nisan 2008 yılları arasında yürütülmüştür. Çalışmaya remisyon indüksiyon tedavilerini almış olan relaps veya refrakter 37 AML ve 10 ALL tanılı hasta olmak üzere toplam 47 akut lösemi hastası dahil edildi. Tüm hastalara periferik kan ve/veya kemik iliği aspirasyon örneklerinin morfolojik, sitokimyasal incelemesi, immünofenotiplendirmesi ve sitogenetik analizi yapılarak tanı kondu. DSÖ kriterleri esas alınarak morfolojik incelemede, kemik iliğindeki blast sayısının % 20'nin üzerinde olması ile birlikte miyeloid farklılaşmanın bloke olduğunun gözlemlenmesi tanısal kabul edildi.

Akut lösemi tanısının konulmasından sonra blastların miyeloid ya da lenfoid olduğunun ayırımı için sitokimyasal boyanma özellikleri, sitogenetik yapı ve immünofenotipik özellikler araştırıldı. Blastların % 3'den fazlasında miyeloperoksidaz veya Sudan black B pozitif saptanması durumunda AML, peroksidaz pozitif ancak nonspesifik esteraz pozitif olması halinde monositik lösemi tanısı konuldu. İmmünofenotiplendirmeye göre CD13, CD33 pozitifliğinin % 20'nin üzerinde olması ile miyeloid lösemi tanısı desteklendi. Kemik iliğindeki hücrelerin % 80'den fazlasının monositoid olması durumu monositik lösemi olarak tanımlandı. Kemik iliği hücrelerinin % 50'den fazlasının normoblast olması ve eritroid dışı hücrelerde % 30'u aşan blast oranının saptanması eritrolösemi olarak tanımlandı. Miyeloid lösemiler FAB sınıflandırmasına göre; minimal farklılaşma gösteren miyeloblastik lösemi (M0), olgunlaşma göstermeyen miyeloblastik lösemi (M1), matürasyon gösteren miyeloblastik lösemi (M2), promiyelositik lösemi (M3), miyelomonositik lösemi (M4), monositik lösemi (M5), eritrolösemi (M6) ve megakaryositik lösemi (M7) olarak sınıflandırıldı. Miyeloid veya monositik seriye ait morfolojik ve sitokimyasal özelliklerin yokluğunda ve PAS pozitifliğinin varlığında ALL tanısı düşünüldü. ALL tanısı primitif lenfoid hücre markeri olan Tdt varlığı ve flow-sitometrik çalışmalar ile doğrulandı. B lenfoid markerler olan CD19, CD79a, CD22, CD20, yüzey Ig ve T lenfoid markerler olan CD2, yüzey veya sitoplazmik CD3, CD7, CD5, CD4, CD8 pozitifliği durumunda lenfoblastik lösemi tanısı konuldu. ALL tanılı hastalar immünolojik fenotiplerine göre common, pro ve pre B ve T cell olarak sınıflandırıldı. Moleküler yöntemler ile tüm AML olgularında t(15;17), t(8;21), t(9;22) ve inv 16 ve tüm ALL olgularında t(9;22) varlığı araştırıldı.

AML'li hastaların FAB sınıflamasına göre dağılımları; 4/37 (% 10.8) M<sub>0</sub>, 5/37 (% 13.5) M<sub>1</sub>, 10/37 (%27) M<sub>2</sub>, 11/37 (% 29.7) M<sub>4</sub>, 6/37 (% 16.2) M<sub>5</sub>, 1/37 (% 0.02) M<sub>6</sub> olarak bulundu. Bu hastalar standart remisyon indüksiyon tedavisi olan 100 mg/m<sup>2</sup> c-ARA (7 gün)

ve 12 mg/m<sup>2</sup> idarubicin (3 gün) ile tedavi edildiler. En az 1 ay süren normal periferik yayma bulguları ile birlikte kemik iliğinde % 5'den düşük oranda blast varlığı ve ekstramedüller lösemi olmaması tam remisyona girmeyen vakalara benzer şekilde 100 mg/m<sup>2</sup> sitozin arabinosid (5 gün) ve 12 mg/m<sup>2</sup> idarubicin (2 gün) tedavileri verildi. Bu tedavi ile remisyona girmeyen hastalar refrakter kabul edildi. Kurtarma tedavisi olarak FLAG-İDA rejimi verilen 3 refrakter ve 7 relaps ALL hastası çalışmaya dahil edildi. ALL hastalarında tanı anında yaş, alt tip (B, preB ve T ALL), beyaz küre sayısı, tedavinin 2-3. haftalarında remisyona sağlanması ve t(9;22) translokasyonu varlığına göre risk sınıflandırması yapıldı. Remisyona indüksiyon amacı ile 8 standart riskli ALL hastasına Hoelzer rejimi ve yüksek riskli (B hücreli, 48 yaşında ve lökositozu olan hasta) ve çok yüksek riskli (t (9;22) pozitif bir hasta) 2 ALL hastasına HyperCVAD rejimi verildi.

Remisyona giren hastalarda kemik iliğinde blast sayısının % 5'in üzerine çıkması veya ekstramedüller tutulum olması relaps olarak kabul edildi. Oniki aydan önce ortaya çıkanlar erken, 12 aydan sonra ortaya çıkanlar geç relaps olarak değerlendirildi. Tüm olgularda daha önce aldıkları kemoterapiler kaydedildi. Tüm olgular ECOG performans kriterlerine göre değerlendirildi. Performans durumu 0-3 arasında olan hastalar FLAG-İDA kemoterapi protokolüne alındı. Relaps 20 ve primer refrakter olan 17 AML olgusuna ve 10 ALL olgusuna FLAG-İDA (fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> x 5 gün, c-ARA 2 g/m<sup>2</sup> x 5 gün ve idarubisin 10 mg/m<sup>2</sup> x 3 gün) rejimi verildi. Fludarabin, c-ARA tedavisinden 4 saat önce uygulandı, c-ARA ortalama 4 saatte uygulandı. Rekombinant insan granülosit koloni stimulan faktör (G-CSF) filgrastim, kemoterapi tamamlandıktan sonra tüm hastalara nötrofil sayısı > 1000/μL olana kadar 5μg/kg dozunda verildi. Tüm olgulara profilaktik deksametazon göz damlası verildi. Yukarıda belirtilen tam remisyona kriterleri FLAG-İDA tedavisi sonrasında da kullanıldı. Tedaviyi takiben yapılan kemik iliği aspirasyonunda % 20'den fazla blast saptanan hastalar cevapsız kabul edildi. FLAG-İDA kemoterapi protokolüne alınan hastaların tamamında serum bilirubin düzeyleri (< 2 mg/dL), kreatinin düzeyi (< 2 mg/dL) ve kardiyak performansları ekokardiyografik olarak ölçüldü. Şiddetli karaciğer, böbrek yetmezliği olan hastalarla, c-ARA, fludarabin ve idarubisin'e hipersensitivitesi olduğu bilinen olgular çalışmaya alınmadı. FLAG-İDA sonrası toplam ve hastaliksız yaşam süreleri kaydedildi.

Tüm hastalarda gelişen nötropenik bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar uygun geniş spektrumlu antibiyotikler ve antifungal ajanlarla tedavi edildi. Tüm ALL hastaları *Pneumocystis carinii* profilaksisine alındı. Tüm hematolojik yan etkiler DSÖ kriterlerine göre derecelendirildi. Çalışmaya dahil edilen AML ve ALL hastalarının alt grup, sitokimyasal

zellikler, immnfenotipik, sitogenetik özellikleri, daha önce aldıkları tedaviler ve kurtarma tedavisi sonrası gelişen komplikasyonlar tabloda verilmiştir.

***İstatistiksel yöntem:*** Hasta gruplarının karşılaştırılmasında parametrik veriler için ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı ve student t test ile karşılaştırıldı. Non-parametrik veriler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Tüm değerlendirmelerde  $p < 0,05$  değeri istatistiksel anlamlı fark olarak kabul edildi.

#### 4. SONUÇLAR

Çalışmaya dahil edilen 10 relaps/refrakter ALL hastasının 2'si kadın, 8'i erkekti. ALL hastalarının yaş ortalaması  $23,00 \pm 10,1$  yıl (16 ile 48 yıl); kadın hastalarda  $17 \pm 1$  yıl (16 ile 18 yıl arası), erkek hastalarda  $24,71 \pm 11,0$  (18 ile 48 yıl) olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilen 37 AML olgusunun 20'si kadın, 17'si erkekti. AML hastalarının yaş ortalaması  $30,78 \pm 10,8$  yıl (15 ile 55 yıl); kadın hastalarda ise  $27,26 \pm 11,4$  yıl (15 ile 55 yıl), erkek hastalarda  $32,4 \pm 8,9$  yıl (19 ile 48 yıl) olarak bulundu. ALL ve AML hastaları arasında cinsiyet ve yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p = 0,104$ ,  $p = 0,057$ ).

ALL olgularında FLAG-İDA protokolü uygulaması öncesinde; ortalama beyaz küre sayısı  $62.940 \pm 53.987/\mu\text{L}$  (1.690 ile 254.000/ $\mu\text{L}$  arası), ortalama nötrofil sayısı  $5.527 \pm 4.817/\mu\text{L}$  (898 ile 12.800/ $\mu\text{L}$  arası), ortalama hemoglobin düzeyi  $8,48 \pm 1,0$  g/dL (6,90 ile 9,62 g/dL arası), ortalama hematokrit düzeyi  $\% 25,46 \pm 3,4$  (%21,6 ile %28,4 arası), ortalama trombosit sayısı  $45.200 \pm 26.330/\mu\text{L}$  (10.200 ile 76.400/ $\mu\text{L}$  arası), ortalama albümin düzeyi  $3,83 \pm 0,3$  g/dL (3,3 ile 4,1 g/dL arası), ortalama laktat dehidrogenaz düzeyi  $1.500 \pm 494$  IU/L (890 ile 2.464 IU/L arası), ortalama fibrinojen düzeyi  $274 \pm 50$  mg/dL (213 ile 328 mg/dL arası), ortalama PTZ düzeyi  $12,91 \pm 0,3$  sn (12,6 ile 13,2 sn arası), ortalama INR düzeyi  $1,2 \pm 0,8$  (1,1 ile 1,3 arası) ve ortalama aPTT düzeyi  $28,34 \pm 0,8$  sn (27,4 ile 28,4 sn arası) olarak bulundu. AML olgularında FLAG-İDA protokolü uygulaması öncesinde; ortalama beyaz küre sayısı  $69.351 \pm 97.617/\mu\text{L}$  (1.200 ile 434.000/ $\mu\text{L}$  arası), ortalama nötrofil sayısı  $10.535 \pm 15.479/\mu\text{L}$  (111 ile 68.900/ $\mu\text{L}$  arası), ortalama hemoglobin düzeyi  $8,71 \pm 2,3$  g/dL (5,17 ile 14,2 g/dL arası), ortalama hematokrit düzeyi  $\%25,19 \pm 6,4$  (%15,3 ile 44,2 arası), ortalama trombosit sayısı  $86.200 \pm 98.628/\mu\text{L}$  (7.160 ile 405.000/ $\mu\text{L}$  arası), ortalama albümin düzeyi  $3,23 \pm 0,5$  g/dL (2,3 ile 4,8 g/dL arası), ortalama laktat dehidrogenaz düzeyi  $806 \pm 615$  IU/L (147 ile 2.538 IU/L arası), ortalama fibrinojen düzeyi  $274 \pm 103$  mg/dL (137 ile 549 mg/dL arası), ortalama PTZ düzeyi  $15,12 \pm 5,9$  sn (11,03 ile 9,2 sn arası), ortalama INR düzeyi  $1,2 \pm 0,5$  (0,9 ile 3,3 arası) ve ortalama aPTT düzeyi  $28,37 \pm 5,5$  sn (22,9 ile 46,0 sn arası) olarak hesaplandı. AML ve ALL olguları arasında ortalama beyaz küre sayısı ( $p=0,837$ ), nötrofil sayısı ( $p=0,182$ ), hemoglobin düzeyi ( $p=0,713$ ), hematokrit düzeyi ( $p=0,836$ ), trombosit sayısı ( $p=0,076$ ), laktat dehidrogenaz düzeyi ( $p=0,057$ ), fibrinojen düzeyi ( $p=0,993$ ), PTZ düzeyi ( $p=0,126$ ), INR düzeyi ( $p=0,384$ ) ve aPTT düzeyi ( $p=0,979$ ) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Yukarıdaki parametrelerden yalnız ortalama serum albümin düzeyleri ( $p=0,005$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Çalışmaya dahil edilen 10 ALL hastasının başvuru anında tamamında (% 100) halsizlik ve yorgunluk semptomları, 5'inde (% 50) ateş ve enfeksiyon bulguları, 2'sinde (%20) kanama diyatezi ilişkili semptomlar saptanmıştı. Fizik muayenede 4 (%40) hastada hepatomegali ve 5 (%50) hastada splenomegali saptandı. Çalışmaya dahil edilen AML hastalarının 24'ü (%65) halsizlik ve yorgunluk şikayetleri, 11'i (%30) ateş ve enfeksiyon bulguları, 9'u (%24) kanama diyatezi ilişkili şikayetler ile başvurmuştu. Fizik muayenede 22 (%59) hastada hepatomegali ve 20 olguda (%54) splenomegali saptandı. Fizik muayene bulgularından hepatomegali ve splenomegali sıklıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırası ile  $p=0,407$  ve  $p=0,948$ ).

ALL hastalarının 8'i B hücreli, 2'si T hücreli ALL idi. Bir hasta yüksek riskli ve bir hasta da t(9;22) (+) çok yüksek riskli hasta grubundaydı. Standart riskli hastalar başlangıçta Hoelzer rejimi, yüksek ve çok yüksek riskli hastalar ise HyperCVAD rejimi ile tedavi edilmişler, çok yüksek riskli Ph (+) hasta 400 mg/gün dozunda imatinib kullanmıştı. ALL hasta grubundaki yüksek ve çok yüksek riskli hastalar ile standart riskli gruptan bir hasta olmak üzere toplam 3 hasta primer refrakter, 7 hasta ise relaps ALL hastası idi. Relaps ALL hastalarında relapsa kadar geçen ortalama süre  $26,8 \pm 25,1$  ay (8 ile 76 ay) olarak saptandı. Relaps olan 7 olgunun 3'ü erken (%42), 4'ü (%58) geç relaps olgularıydı. Erken veya geç relaps olgularında FLAG-İDA ile remisyona girme açısından farklılık yoktu. FLAG-İDA rejimi verilmesi sonrası relaps/refrakter ALL hastalarının hiçbirinde tam remisyon elde edilemedi. FLAG-İDA sonrası tüm ALL olgularında grade 4 nötropeni ( $< 0,1 \times 10^9/L$ ) ve trombositopeni ( $< 25 \times 10^9$ ) ortaya çıktı. Tedavi başlanmasından itibaren nötropenik olan hastalarda nötrofil sayısı ortalama 17 günde (14 ile 25 gün arası)  $500/\mu L$ , 20 günde (18 ile 23 gün arası)  $1000/\mu L$ 'nin üzerine çıktı. Nötropenik faz esnasında tüm olgularda nötropenik ateş epizodları ortaya çıktı. Tüm olgular geniş spektrumlu anti-psödomanal etkili antibiyotiklerle tedavi edildi. Tüm olgulara ateşin 4. gününde antifungal tedavi; amfoterisin B 3-5 mg/kg dozda başlandı. Hematolojik olmayan toksisiteler kabul edilir düzeydeydi. Olguların tamamında mukozit izlendi (%100). Mukozit hastaların 3'ünde grade 3-4 düzeyinde, geri kalan olgularda grade 1-2 düzeyindeydi. 2 hastada rektal abse ortaya çıktı (%20). Relaps/refrakter ALL hastalarımızın hiçbirinde kullanılan ilaçların toksik etkilerine bağlı ölüm izlenmedi. ALL hastalarından biri remisyon indüksiyon tedavisi esnasında santral sinir sistemi lösemisi ve tedaviye yanıtızlık sonucu öldü. Relaps ve refrakter ALL olgularında ortalama toplam yaşam süresi  $23,5 \pm 24,6$  ay (4,5 ile 82 ay arası) olarak bulundu. FLAG-İDA kemoterapi rejimi sonrası remisyona girmeyen olgularda toplam yaşam süresi  $4,2 \pm 1,6$  ay (2

ile 7 ay arası) olarak bulundu. En kısa sürede ölen hasta Ph (+) ALL hastası idi. Diğer yüksek riskli 48 yaşındaki erkek hasta ise SSS lösemisi nedeni ile öldü.

AML olgularının 20'si relaps, 17'si primer refrakter AML hastalarıydı. Olguların 3'ünde inv 16 mutasyonu, 4'ünde t(8;21) pozitifliği saptandı. İnv 16 pozitif hastaların 2'si relaps, 1'i primer refrakter AML hastası idi. Çalışmaya dahil edilen AML hasta grupları arasında refrakter/relaps oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,157). Relaps AML hasta grubunda relapsa kadar geçen süre ortalama  $10,45 \pm 9,4$  ay (2 ile 41 ay arası) olarak bulundu. Relaps ALL ve AML hastaları arasında relapsa kadar geçen süreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (p=0,018). ALL hastaları belirgin olarak daha geç olarak relaps göstermişlerdi.

AML hastalarında relaps ve refrakter olguların toplam 15'inde (%40,5) tam remisyona elde edildi. Ortanca tam remisyona süresi 6 ay olarak saptandı (2 ile 44 ay arası). FLAG-İDA protokolü ile tedavi edilen relaps/refrakter tüm AML hastalarında ortalama yaşam süresi  $18,97 \pm 19,1$  ay (0 ile 84 ay arası) olarak bulundu. FLAG-İDA protokolü ile remisyona giren tüm olgularda FLAG-İDA sonrası ortalama yaşam süresi  $11,64 \pm 9,6$  ay (1 ile 30 ay arası), remisyona girmeyen olgularda ise ortalama yaşam süresi  $6,36 \pm 5,9$  ay (1 ile 22 ay arası) olarak saptandı. FLAG-İDA protokolü ile remisyona giren ve girmeyen hastaların ortalama yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (p=0,003). AML hasta grubunda 17 primer refrakter hastanın 5'inde (%29,4) FLAG-İDA rejimi sonrası tam remisyona elde edildi. Primer refrakter olgularda remisyona girenlerde yaşam süresi  $18,25 \pm 12,6$  ay (5 ile 30 ay arası), remisyona girmeyen olgularda ise  $8,43 \pm 7,9$  ay (0 ile 22 ay arası) olarak saptandı. FLAG-İDA protokolü ile remisyona giren ve girmeyen primer refrakter hastaların ortalama yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (p=0,032). Remisyona giren primer refrakter 5 hastanın 2'si halen remisyonda ve hayattadır. Bir hasta kemik iliği transplantasyonu sonrası halen izleniyor. 3 hasta tekrar relaps oldu ve bu ikinci relaps sonrası 2 hasta ölüyor 1 hasta hastalığı ile 14 aydır halen yaşıyor. Relaps AML olgularında relapsa kadar geçen ortalama süre ALL olgularından daha kısa olmasına rağmen 20 relaps AML hastasının 10'unda (%50) verilen FLAG-İDA rejimi sonrası remisyona elde edildi. Relaps olan 20 olgunun 12'si erken, 8'i geç relaps olguları. Erken relaps olgularda remisyona oranı 4/12 (%33), geç relaps olgularda ise 6/8 (%75) olarak bulundu. Erken ve geç relaps olgularda remisyona girme oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,157). Relaps olgulardan FLAG-İDA rejimi ile remisyona girenlerde tedavi sonrası ortalama yaşam süresi  $13,44 \pm 14,2$  ay (1 ile 44 ay arası) olarak saptanırken, remisyona girmeyenlerde FLAG-İDA protokolü sonrası ortalama yaşam süresi  $3,86 \pm 2,4$  ay

(1 ile 7 ay arası) olarak saptandı. Relaps olgularda FLAG-İDA indüksiyon rejimi ile remisyona giren ve girmeyen hastaların ortalama yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ( $p=0,022$ ). Primer refrakter hastalar (5/17) ile relaps hastalar (10/20) arasında FLAG-İDA protokolü ile remisyona girme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p=0,09$ ). FLAG-İDA indüksiyon protokolü esnasında hiçbir hastada kullanılan ilaçların spesifik toksik etkilerine bağlı ölüm izlenmedi. Buna karşın, 3 hastada (%8) erken ölüm saptandı. Bu olgulardan biri tedaviye yanıtızsız santral sinir sistemi lösemisi sonucu, ikincisi tedavi sırasında ortaya çıkan hemotoraks, üçüncüsünde tiflitis ve intestinal perforasyon sonucu hayatını kaybetti. FLAG-İDA protokolü sonrası tüm AML olgularında grade 4 nötropeni ( $< 0,1 \times 10^9/L$ ) ve trombositopeni ( $< 25 \times 10^9$ ) ortaya çıktı. Tedavi başlanmasından itibaren nötropenik olan hastalarda nötrofil sayısı ortalama 19,5 günde (16 ile 25 gün arası)  $500/\mu L$ , 23 günde (19 ile 28 gün arası)  $1000/\mu L$ 'nin üzerine çıktı. Nötropenik faz esnasında tüm olgularda nötropenik ateş epizodları ortaya çıktı. Tüm olgular geniş spektrumlu anti-psödomanal etkili antibiyotiklerle tedavi edildi. Tüm olgulara ateşin 4. gününde antifungal tedavi; amfoterisin B 3-5 mg/kg dozda başlandı. Hematolojik olmayan toksisiteler kabul edilir düzeydeydi. Olguların tamamında mukozit izlendi (%100). Mukozit hastaların 7'sinde (%18.9) grade 3-4 düzeyinde, geri kalan 30 olguda (%81.1) grade 1-2 düzeyindeydi.

FLAG-İDA ile remisyon indüksiyon tedavisine bağlı toplam 4/47 (%8,5) oranında hastada erken ölüm saptanmıştı. Diğer hastalar ise refrakter oldukları dönemde enfeksiyonlar sonrası öldüler. Refrakter/Relaps ALL ve AML olgularının klinik özellikleri, laboratuvar bulguları ve tedavi sonuçları tablo 6'da, AML hastalarının alt grup analizlerine göre tedavi cevapları tablo 7'de verilmiştir.

**Tablo 6: Refrakter/Relaps ALL ve AML olgularının klinik özellikleri, laboratuvar bulguları ve tedavi sonuçları.**

|                                   | ALL (n=10)      | AML (n=37)      | p     |
|-----------------------------------|-----------------|-----------------|-------|
| Erkek/Kadın oranı                 | 2/8             | 17/20           | 0,104 |
| Yaş ortalaması ± SD (yıl)         | 23,00 ± 10,1    | 30,78 ± 10,8    | 0,057 |
| Erkek                             | 24,71 ± 11,0    | 32,4 ± 8,9      |       |
| Kadın                             | 17,00 ± 1,0     | 27,26 ± 11,4    |       |
| İmmünfenotip                      |                 |                 |       |
| B-ALL                             | 8/10            |                 |       |
| T-ALL                             | 2/10            |                 |       |
| Sitogenetik                       |                 |                 |       |
| Normal                            | 9/10            | 30/37           |       |
| Ph(+)                             | 1/10            |                 |       |
| t(8;21)                           |                 | 4/37            |       |
| inv16                             |                 | 3/37            |       |
| Beyaz küre sayısı (/µL)           | 62.940 ± 53.987 | 69.351 ± 97.617 | 0,837 |
| Nötrofil sayısı (/µL)             | 5.527 ± 4817    | 10.535 ± 15.479 | 0,182 |
| Hemoglobin düzeyi (g/dL)          | 8,48 ± 1,0      | 8,71 ± 2,3      | 0,713 |
| Hematokrit düzeyi (%)             | 25,46 ± 3,4     | 25,19 ± 6,4     | 0,836 |
| Trombosit sayısı (/µL)            | 45.200 ± 26.330 | 86.200 ± 98.628 | 0,076 |
| Albümin düzeyi (g/dL)             | 3,83 ± 0,3      | 3,23 ± 0,5      | 0,005 |
| Laktat dehidrogenaz düzeyi (IU/L) | 1500 ± 494      | 806 ± 615       | 0,057 |
| Fibrinojen düzeyi (g/dL)          | 274 ± 50        | 274 ± 103       | 0,993 |
| PTZ düzeyi (sn)                   | 12,91 ± 0,3     | 15,12 ± 5,9     | 0,126 |
| INR                               | 1,2 ± 0,8       | 1,2 ± 0,5       | 0,384 |
| aPTT düzeyi (sn)                  | 28,34 ± 0,8     | 28,37 ± 5,5     | 0,979 |
| Refrakter/relaps                  | 3/7             | 17/20           |       |
| Erken/geç relaps (<12 ay/>12 ay)  | 3/4             | 12/8            |       |
| Relapsa kadar geçen süre (ay)     | 26,8 ± 25,1     | 10,45 ± 9,4     | 0,018 |
| FLAG-İDA Remisyon oranı           | 0/10            | 15/37 (%40.5)   |       |
| Tüm hastalar için yaşam (ay)      | 23,5 ± 24,6     | 18,97 ± 19,1    |       |
| FLAG-İDA sonrası yaşam (ay)       |                 |                 |       |
| Remisyona girenlerde              | ---             | 11,64 ± 9,6     |       |
| Remisyona girmeyenlerde           | 4,2 ± 1,6       | 6,36 ± 5,9      |       |
| Refrakter hastalarda remisyon     | 0/3             | 5/17 (%29.4)    |       |
| Relaps hastalarda remisyon        | 0/7             | 10/20 (%50)     |       |
| Erken Relaps                      | 0/3             | 4/12            |       |
| Geç Relaps                        | 0/4             | 6/8             |       |

Tablo 7. AML hastalarının alt grup analizlerine göre tedavi cevapları

|   | Refrakter    | Relaps       | p     |
|---|--------------|--------------|-------|
| Hasta sayısı  | 17/37        | 20/37        | 0,157 |
| FLAG-İDA ile remisyona giren hasta sayısı                   | 5/17         | 10/20        | 0,09  |
| FLAG-İDA ile remisyona giren hastalarda ortalama yaşam (ay) | 18,25 ± 12,6 | 13,44 ± 14,2 |       |
| Relaps hastaların dağılımı                                  |              |              |       |
| Erken   |              | 12/20        |       |
| Geç   |              | 8/20         |       |
| Relaps olgularda remisyon*                                  |              |              |       |
| Erken relaps olgularda                                      |              | 4/12         |       |
| Geç relaps olgularda  |              | 6/8          |       |
| Relaps olgularda tedavi sonrası yaşam (ay)**                |              |              |       |
| Remisyona girenlerde  |              | 13,44 ± 14,2 |       |
| Remisyona girmeyenlerde                                     |              | 3,86 ± 2,4   |       |
| Refrakter olgularda tedavi sonrası yaşam (ay)***            |              |              |       |
| Remisyona girenlerde  |              | 18,25 ± 12,6 |       |
| Remisyona girmeyenlerde                                     |              | 8,43 ± 7,9   |       |

\* Erken ve geç relaps olgular arasında remisyon oranları için p=0,157

\*\* Relaps olgular içinde remisyona giren ve girmeyen hastalar arasında ortalama yaşam süreleri için p=0,022.

\*\*\* Refrakter olgularda remisyona giren ve girmeyen hastalar arasında ortalama yaşam süresi için p= 0,032.

## 5. TARTIŞMA

Akut lösemi tedavisinde son yıllarda sağlanan gelişmeler sağ kalım oranlarını belirgin olarak artırmıştır. Genç AML olgularının %70-80'inde antrasiklin ve sitozin-arabinozid içeren tedavi protokolleri ile remisyon elde edilmesine ve uygun pekiştirme tedavileri yapılmasına karşın, hastaların %50'sinde nüks görülür. Ayrıca, olguların %20 kadarı primer refrakter olup, standart tedavi ile remisyon elde edilememektedir (1-3). ALL prognozu AML'ye nazaran daha iyidir. ALL tedavilerinde uygulanan çok ilaçlı yoğun kemoterapi rejimleri ile çocuk ALL vakalarının %98'inde tam remisyon elde edilmekte, 5 yıllık hastalısız yaşam oranları (HYO) ise %80'lere ulaşmaktadır. Buna karşın, erişkin ALL vakalarında %60-90 oranında tam remisyon elde edilmesine rağmen HYO'ları ancak %30-40 civarındadır. Bu oran kötü risk faktörü olan hastalarda %10'lara düşmektedir (4-5). AML olgularında nüksler çoğunlukla ilk 2 yılda olmakla birlikte, özellikle ilk 1 yılda daha fazla ortaya çıkmaktadır. Hem ALL hem de AML olgularında nüks sonrası tedaviler yetersizdir. Tercih edilen bir altın standart kurtarma rejimi yoktur. Elde edilen remisyon oranları düşük olmakla birlikte, ikinci remisyon süreleride oldukça kısadır. Bu nedenle remisyon elde edildikten sonra mümkünse mutlaka allojenik kemik iliği transplantasyonu uygulanmalıdır. Relaps ve refrakter akut lösemi olgularında yeniden verilen indüksiyon tedavilerinin asıl amacı başarılı hemopoietik kök hücre transplantasyonu için köprü oluşturmaktır. Buna ilaveten, uzun süreli tam remisyon, uzun süreli yaşam oranları, semptomların hafifletilmesi de arzulanan sonuçlardır.

Relaps-refrakter olgularda karşılaşılan en önemli sorun bu hastalarda ortaya çıkan çoklu ilaç direncidir. Bu durumda ilaç direncini yenebilecek kombinasyonların oluşturulmasıyla aşılmaya çalışılmaktadır. Bu amaçla fludarabin, yüksek doz c-ARA içeren kombinasyonlar kullanıma girmiş ve oldukça iyi sonuçlar rapor edilmektedir. Tedavinin başlıca ilacı deoksisitidin analogu olan sitarabindir. C-ARA, human equilibrative nucleoside transporter 1(hENT-1) aracılığıyla hücre içine girer. Deoksisitidin kinaz ve diğer nükleotid kinazların ardışık etkileşmesiyle sitozin arabinozid trifosfata dönüşür (ara-CTP). Temel etkisini nükleer DNA sentezini bozarak yapar. Ara-CTP doğal sübstrat ile yarışır ve DNA zinciri içine katılır. Bu metabolit DNA polimerazları inhibe eder ve böylece hem DNA zincir uzaması, hemde DNA tamiri bozulur. En çok S dönemindeki hücreleri etkiler. Rezistans oluşmasında ara-CTP'yi oluşturan kinazların, özellikle deoksisitidin kinazın azalması ve bu aktif metaboliti yıkan enzimlerin üretimini artması rol oynar (72-73). Fludarabin bir pürin nükleozid analogudur. Ribonükleotid redüktaz inhibisyonu yaparak hücre içinde c-ARA

trifosfat birikimine neden olur ve c-ARA'nın sitotoksik etkisini artırır. Bu rejimin etkinliği antrasiklinlerin eklenmesi ile artırılmıştır. Antrasiklin olarak multidrug rezistans proteinine en dayanıklı antrasiklin olan idarubisin tercih edilir (74-75).

FLAG-İDA tedavi protokolünde fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> 5 gün, c-ARA 2 gr/m<sup>2</sup> 5 gün, idarubisin 12 mg/m<sup>2</sup> 3 gün kullanılır. Randomize olamayan çalışmalarda bu kombinasyona granülosit-koloni stimülan faktör (G-CSF) ilave edilmesinin yanıt oranlarını artırdığı gözlenmiştir. Ancak G-CSF kullanılmayan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. MRC çalışmasında ise G-CSF ilavesinin önemli bir katkısının olmadığı gösterilmiştir (6).

Specchia ve arkadaşları (11) relaps/refrakter ALL olgularında allojenik transplantasyon öncesi reindüksiyon kemoterapisinde FLAG-İDA protokolünün etkinliğini ve toksisitelerini araştırmışlardır. Çalışmaya dahil edilen hastaların 5'i primer refrakter, 18'i ise ilk relaps ALL olgularından oluşmaktadır. Bu çalışmada tam remisyon oranı 9/18, (%39.1) bulunmuş, primer refrakter olguların ise hiçbirinde tam remisyon izlenmemiştir. Tam remisyona girme oranı erken relaps olgularda %46.6, geç relaps olgularda ise %66.6 olarak bulunmuştur. Sadece 1 olguda erken ölüm gözlenmiş, hematolojik ve hematolojik olmayan toksisiteler kabul edilir derecede bulunmuştur. Giebel ve arkadaşları (77) relaps/refrakter 50 ALL olgusunda FLAM protokolünün etkinliğini araştırmışlardır. Bu çalışmada c-ARA 100 mg/m<sup>2</sup> dozda, antrasiklin olarak da idarubisin yerine mitoksantron kullanılmıştır. Çalışmaya dahil edilen olguların 13'ü primer refrakter, 32'si relaps ve 5'ide reindüksiyon tedavisi esnasında erken relaps olan olgulardan oluşmaktaymış. Bu çalışmada relaps refrakter ALL olgularında tam remisyon %50 olarak bulunmuş. Sekiz hastada erken ölüm, 17 hastada da (%34) tedaviye yanıtızlık izlenmiştir. Sonuçta tam remisyon oranlarının 30 yaştan genç hastalarda daha iyi olduğu (%78) belirtilmiştir. FLAM tedavisi ile en sık görülen hematolojik olmayan toksisiteler, enfeksiyon, bulantı, kusma ve mukozit olarak belirlenmiştir. Yavuz ve arkadaşlarının (78) ülkemizde yaptığı, 56 relaps/refrakter akut lösemi olgusunda FLAG-İDA protokolünün etkinliğinin değerlendirildiği çalışmada AML olgularında %53.6, ALL olgularında %42 oranında tam remisyon elde edildiği bildirilmiştir. Bu çalışmada ortalama yaşam süresi AML olgularında 22 hafta, ALL olgularında 13 hafta, ortalamada 4 ay olarak bulunmuştur. Yavuz ve arkadaşlarının çalışmasında da hematolojik ve hematolojik olmayan toksisiteler kabul edilir derecede bulunmuş, FLAG-İDA protokolü özellikle allojenik kök hücre transplantasyonu adayları relaps/refrakter olgularda iyi bir köprü rejim olarak belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda relaps/refrakter 10 ALL, 37 AML olgusunda FLAG-İDA protokolünün etkinliği değerlendirildi. ALL ve AML olguları arasında cinsiyet, yaş

ortalaması, beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, hemoglobin düzeyi, hematokrit düzeyi, trombosit sayısı, laktat dehidrogenaz düzeyi, fibrinojen düzeyi, PTZ düzeyi, INR düzeyi ve aPTT düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Yalnız ortalama serum albümin düzeyleri ( $p=0,005$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu.

ALL hasta grubunda toplam 3 hasta primer refrakter, 7 hasta ise relaps ALL hastası idi. ALL hastalarında relapsa kadar geçen ortalama süre  $26,8 \pm 25,1$  ay olarak saptandı. Relaps olan 7 olgunun 3'ü erken (%42), 4'ü (%58) geç relaps olgularıydı. Erken veya geç relaps olgularında FLAG-İDA ile remisyona girme açısından farklılık yoktu. FLAG-İDA rejimi verilmesi sonrası relaps/refrakter ALL hastalarının hiçbirinde tam remisyona elde edilemedi. Relaps ve refrakter ALL olgularında ortalama toplam yaşam süresi  $23,5 \pm 24,6$  ay olarak bulundu. FLAG-İDA kemoterapi rejimi sonrası remisyona girmeyen olgularımızda toplam yaşam süresi  $4,2 \pm 1,6$  ay olarak bulundu.

ALL hastalarında, yukarıda verilen çalışmalarda FLAG-İDA protokolünün tam remisyona girme açısından özellikle relaps olgularda nisbeten etkin bir tedavi rejimi olduğu görülmektedir. Buna karşın primer refrakter olgularda etkinliği bulunmamıştır (11). Bizim olgularımızda ise relaps veya refrakter hiçbir ALL olgusunda tam remisyona izlenmemiştir. Bu sonuç çalışmaya dahil edilen ALL olgu sayısının AML olgularına göre az olmasıyla ilişkili olabilir. ALL tedavisi esnasında gelişen birçok enzimatik değişikliğin ilaç etkinliğinden sorumlu olduğu belirtilmektedir. C-ARA'nın hENT-1 transporter ile hücre içine girişinde azalma, azalmış fosforilasyon, 5'-nükleotidaz veya sitidin deaminazla artmış degradasyon c-ARA'ya karşı gelişen dirençten başlıca sorumlu mekanizmalardır. Ayrıca invitro ilaç rezistans çalışmalarında erişkin lenfoblastlarının kortikosteroid ve antrasiklinlere pediatrik hastalara göre daha dirençli olduğu belirtilmektedir (9). Sönmez ve arkadaşlarının (9) çalışmasında, FLAG-İDA kurtarma tedavisine ilaç direncini yenmek amacıyla siklosporin eklenmiş, buna karşın erişkin ALL olgularının hiçbirinde tam remisyona elde edilmemiştir. ALL olgularında 2. tam remisyona girmeyi etkileyen önemli faktörlerden biride birinci remisyona süresinin uzunluğudur. 18 aydan uzun süren remisyondaki prognozun iyi olduğu belirtilmektedir (83). Bizim ALL hasta grubumuzda relapsa kadar geçen ortalama süre  $26,8 \pm 25,1$  ay olarak saptanmasına karşın olguların sadece 3'ü 18 aydan sonra relaps olan olgulardı.

Pastore ve arkadaşları (12) benzer şekilde relaps/refrakter AML olgularında reindüksiyon kemoterapisinde FLAG-İDA protokolünün etkinliğini ve toksisitelerini araştırmışlardır. Çalışmaya 46 AML olgusu dahil edilmiştir. Olguların 36'sı relaps, 10'u ise primer refrakter AML olgularından oluşmaktadır. Bu çalışmada tam remisyona oranı  $24/46$ , (%52.1) olarak bulunmuş, primer refrakter olguların 5/10'unda (%50), relaps olguların ise

19/36'sında (%52.7) tam remisyona izlenmiştir. Çalışmaya alınan hastaların 3'ünde indüksiyon tedavisi esnasında erken ölüm olmuştur. Hematolojik ve hematolojik olmayan toksisiteler kabul edilir derecede bulunmuştur. En sık görülen hematolojik olmayan toksisite grade 3-4 oranında görülen mukozit (%65.2) olarak bildirilmiştir. Refrakter/relaps akut lösemi olgularında FLAG-İDA protokolünün kullanıldığı benzer pek çok çalışma vardır. Bu çalışmalarda genel olarak tam remisyona oranları, %50 ile 70 arasında bildirilmiştir. En sık rastlanan toksik etkiler mukozit, hepatotoksisite ve nötropenik ateş olarak rapor edilmiştir. Çalışmaların hemen tamamında remisyona giren olguların uygun donör bulunanları allojenik transplantasyona alınmıştır. Toksikite kabul edilir düzeyde rapor edilmiştir. FLAG-İDA sonrası toplam yaşam süresi ortalama 5 ay ile 13 ay arasında bulunmuştur (79-82). Son olarak Jackson ve arkadaşları (76) 2004 yılında AML olgularında fludarabinli tedavi sonuçlarını değerlendirdiği derleme makalesinde fludarabin eklenmiş olgularda tam remisyona oranları %36-59 olarak bildirilmiştir. Bu makalede primer refrakter olgularda alınan sonuçların relaps olgulardan daha iyi olduğu belirtilmektedir. Fludarabin içeren kombinasyon tedavilerinin ilk remisyona indüksiyonda verildiği yüksek riskli olgularda da cevap oranı %34-70 bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda, AML olgularının 20'si relaps, 17'si primer refrakter AML hastalarıydı. Çalışmaya dahil edilen AML hasta grupları arasında refrakter/relaps oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,157$ ). Relaps AML hasta grubunda relapsa kadar geçen süre ortalama  $10,45 \pm 9,4$  ay bulundu. Relaps ALL ve AML hastaları arasında relapsa kadar geçen süreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ( $p=0,018$ ). ALL hastaları belirgin olarak daha geç olarak relaps göstermişlerdi.

AML hastalarında relaps ve refrakter olguların toplam 15'inde (%40,5) tam remisyona elde edildi ve ortanca tam remisyona süresi 6 ay olarak saptandı. FLAG-İDA protokolü ile remisyona giren tüm olgularda FLAG-İDA sonrası ortalama yaşam süresi  $11,64 \pm 9,6$  ay, remisyona girmeyen olgularda ise  $6,36 \pm 5,9$  ay olarak bulundu. Remisyona giren ve girmeyen AML'li hastaların ortalama yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ( $p=0,003$ ). 17 primer refrakter AML'li hastanın 5'inde (%29,4) FLAG-İDA rejimi sonrası tam remisyona elde edildi. Primer refrakter olgularda remisyona girenlerde yaşam süresi  $18,25 \pm 12,6$  ay, remisyona girmeyen olgularda ise  $8,43 \pm 7,9$  ay olarak saptandı. Remisyona giren ve girmeyen primer refrakter hastaların ortalama yaşam süreleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ( $p=0,032$ ). Relaps olan 20 AML'li olgunun 12'si erken, 8'i geç relaps olgulardı. Erken relaps olgularda remisyona oranı 4/12 (%33), geç relaps olgularda ise 6/8 (%75) olarak bulundu. Erken ve geç relaps olgularda remisyona girme oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,157$ ). Relaps olgulardan

FLAG-İDA rejimi ile remisyona girenlerde tedavi sonrası ortalama yaşam süresi  $13,44 \pm 14,2$  ay olarak saptanırken, remisyona girmeyenlerde ortalama yaşam süresi  $3,86 \pm 2,4$  ay saptandı. Relaps olgularda da FLAG-İDA indüksiyon rejimi ile remisyona giren ve girmeyen hastaların ortalama yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ( $p=0,022$ ). Primer refrakter hastalar (5/17) ile relaps hastalar (10/20) arasında FLAG-İDA protokolü ile remisyona girme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p=0,09$ ). FLAG-İDA reindüksiyon protokolü esnasında hiçbir hastada kullanılan ilaçların spesifik toksik etkilerine bağlı ölüm izlenmedi. Buna karşın, 3 hastada (%8) erken ölüm saptandı.

Daha önceki çalışmalara benzer şekilde (76), relaps/refrakter AML olgularımızda FLAG-İDA protokolü ile elde ettiğimiz %40.5'lik tam remisyon oranıyla, protokolün etkinliği bizim çalışmamızda da gösterilmiştir. AML olgularımızda daha önceki çalışmalara (12) benzer şekilde relaps veya refrakter hastalarda remisyona girme oranları benzerdi ( $p=0,09$ ). Buna ilaveten, geç relaps olgularında remisyon oranları (%75), erken relaps olgularına göre (%33) daha yüksek olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı. Buna göre FLAG-İDA protokolünün hem refrakter, hemde erken ve geç relaps AML olgularında benzer etkinlikte bir rejim olduğu bizim çalışmamızda da gösterilmiştir.

Çalışmamızda FLAG-İDA protokolünde kullanılan hastaların hiçbirinde kullanılan ilaçların toksik etkilerine bağlı ölüm izlenmemiştir. Buna karşın, 4/47 oranında (%8.5) erken ölümle karşılaşıldı. Nötropenik ateş ve mukozit tüm olgularımızda ortaya çıkan en sık görülen komplikasyonlardı. AML olgularımızda grade 3-4 mukozit %18.9 oranında görülmüş olup diğer çalışmalardan belirgin olarak daha düşük izlendi (11-12). Buna ilaveten, konvansiyonel protokollerle tedavi edilen relaps/refrakter olgularda da şiddetli mukozit %40 civarında görülmektedir (12). Fludarabin gibi pürin analoglarının yaptığı T hücre azalması remisyona giren takip hastalarında fırsatçı enfeksiyonlarda artışla ilişkilendirilmiştir (84). Bu yüzden fırsatçı patojenlere karşı uzun süreli profilaksi önerilmektedir. Buna karşın bizim çalışmamızda remisyona giren AML olgularımızın takiplerinde fırsatçı patojenlere bağlı enfeksiyon izlenmedi.

Sonuç; akut lösemi tedavisindeki tüm gelişmelere rağmen olguların büyük kısmı takipte kısa sürede relaps olmaktadır. Relaps veya refrakter akut lösemi olgularında 2. tam remisyon elde edilse dahi bu süre çok kısadır. Bu hasta grubunda kesinleşen tedavi protokolü çoklu ilaç direncini aşan kombinasyonların kullanılıp takiben allojenik transplantasyonların yapılmasıdır. Bizim çalışmamızda AML olgularında FLAG-İDA rejimi ile remisyonların gözlenmesi dikkate değer ölçüdeydi. Bu bulgular bize relaps veya refrakter AML vakalarında FLAG-İDA tedavisinin etkin bir alternatif tedavi seçeneği olduğunu, buna karşın ALL

vakalarında yeterli olmadığını telkin etmektedir. Bununla birlikte önümüzde duran yeni ilaçlarla etkinliği ispatlanmış protokollerin kombinasyonlarının yapılması, tümör hücrelerine yönelik moleküler hedeflerin vurulması ve antikor tedavileri önemli yer bulacaktır. Ayrıca çalışmaya dahil ettiğimiz relaps/refrakter ALL olgularında etkinliğin daha geniş hasta gruplarında değerlendirilmesi gerekir.

## 6. KAYNAKLAR

- 1-Berman E, Heller G, Santorsa J, McKenzie S, et al. Results of randomized trial comparing idarubicin and cytosine arabinoside with daunorubicin and cytosine arabinoside in adult patients with diagnosed acute myeloid leukemia. *Blood* 1991;77:1666-71.
- 2-Weick JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR, Head DR, et al. A randomised investigation of high dose versus standart dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with untreated acute myeloid leukemia:a southwest oncology group study.*Blood* 1996;88:2841-51.
- 3- Wiernick PH, Banks PL, Case DC, Arlin ZA, et al. Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 1992;79:313-20.
- 4- Ottmann OG, Wassmann B. Acute lymphoblastic leukemia: older patients and newer drugs. *American Society Hematology education book* 2005;118-22.
- 5-Garcia-Manero G, Kantarjian HM. The HYPER-CVAD regimen in adult acute lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2000;14:1381-96.
- 6-Aslan Ö. Relaps akut myeloblastik lösemi tedavisi. *THD Akut lösemi kurs kitabı* 2006;68-3.
- 7-Hahn T, Wall P, Camitta B. Cytotoxic therapy with stem cell transplantation for adult lymphoblastic leukemia. *Biol of Blood and Marrow Transpl* 2006;12:1-30.
- 8- Mac Sweeney PA, Niedewieser D, Shizuru JA, et al. Hematopoietic transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus tumor effect. *Blood* 2001;97:3390-400.
- 9- Sönmez M, Yılmaz M, Erkut M, ve ark. FLAG kurtarma tedavisine refrakter akut lösemi vakalarında FLAG-İdarubisin-Siklosporin tedavisi sonuçları. *UHOD* 2005;3:144-48.
- 10- Clarke ML, Mackey JR, Baldwin SA, et al. The role of membrane transporters in cellular resistance to anticancer nucleoside drugs. *Cancer Treat Res* 2002;112:27-47.
- 11- Specchia G, Pastore D, Carluccio P, et al. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed adult acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol* 2005;84:792-95.
- 12- Pastore D, Specchia G, Carluccio P, et al. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2003;82:231-35.
- 13-Liesveld JL, Lichtman MA. Acute Myelogenous Leukemia. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT, eds. *Williams Hematology.* 7 th ed. USA: 2006: 1183-36.
- 14- Ali R. Akut myeloid lösemi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3(2):13-9.

- 15-Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976;33(4):451-8.
- 16- Head DR. Classification and Differentiation of The Acute Leukemias. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11 th ed. Philadelphia: 2004;2063-76.
- 17-Miller KB, Daoust PR. Clinical Manifestation of Acute Myeloid Leukemia. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, eds. *Hematology Basic Principles and Practice*. 4 th ed. USA: 2005;1071-97.
- 18- Bullinger L. Gene expression profiling in acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2005;91:733-8.
- 19-Brito-Babapulle F. The eosinophil, including the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Haematol* 121:203-223,2003.
- 20-Oliver JW, Deol I, Morgan DL, Tonk VS. Chronic Eosinophilic Leukemia and Hypereosinophilic Syndromes. *Cancer Genet Cytogenet* 107:111-117, 1998.
- 21-Lichtman MA, Liesveld JL. Acute Myelogenous Leukemia In: Beutler E, Lichtman BA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, eds. *Williams Hematology*. 6th ed. McGraw-Hill Companies 2001:1047-83.
- 22-Arber D. Bone Marrow. In: Weidner N, Cote R, Suster S, Weiss L, eds. *Modern Surgical Pathology*. New York: WB Saunders Co, 2003:1597-1657.
- 23-Özsan GH. Akut miyelositik ve akut lenfoblastik lösemi tanısında akım sitometri;standart panel. *THD Akut lösemi kurs kitabı* 2006;11-4.
- 24-Chang KL, Forman SJ. Myeloid Diseases. In: Armitage JO, ed. *Atlas of Clinical Hematology*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2004:136-83.
- 25-Deschler B, Lübbert M. Acute myeloid leukemia: Epidemiology and etiology. *Cancer* 2006;107:2099-107.
- 26-Henderson E, McArthur J. Diagnosis, classification, and assessment of response to treatment. In: Henderson ES, Lister TA, Greaves MF, eds. *Leukemia*. 7 th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2002;227-48.
- 27- Pedersen-Bjergaard J. Chemicals and leukemia. In: Henderson ES, Lister TA, Greaves MF, eds. *Leukemia*. 7 th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2002;171-99.
- 28-Sayitoğlu MA, Sırma S, Özbek U. Akut lösemilerde moleküler genetik. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3(2):1-12.
- 29-Bektaş M. Akut miyeloid lösemi. *T Klin J Hematol* 2004;2:1-9.

- 30-Greer JP, Baer MR, Kinney MC. Acute Myeloid Leukemia in Adults. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11 th ed. Philadelphia: 2004; 2097-142.
- 31-Özbek U. Akut miyelositik ve akut lenfoblastik lösemilerde moleküler genetik ve prognoz. THD Akut lösemi kurs kitabı 2006;19-4.
- 32 Atamer T. Akut miyeloid lösemide standart tedavi. THD Akut lösemi kurs kitabı 2006;45-8.
- 33-Estey EH, Kantarjian HM. Therapy for acute myeloid leukemia. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, eds. *Hematology Basic Principles and Practice*. 4 th ed. USA: 2005;1099-20.
- 34- Martinez-Climent JA, Lane NJ, Rubin CM, Morgan E, et al. Clinical and prognostic significance of chromosomal abnormalities in childhood acute myeloid leukemia de novo. *Leukemia* 1995; 9:95-01.
- 35- Keating MJ, Smith TL, Kantarjian H, Cork A, et al. Cytogenetic pattern in acute myelogenous leukemia: a major reproducible determinant of outcome. *Leukemia* 1988; 2:403-12.
- 36-Weltermann A, Fonatsch C, Haas OA, Greinix HT, et al. Impact of cytogenetics on the prognosis of adults with de novo AML in first relapse. *Leukemia*. 2004;18(2):293-02.
- 37- Rees JK, Gray RG, Swirsky D, Hayhoe FG. Principal results of the Medical Research Council's 8th acute myeloid leukaemia trial. *Lancet*. 1986; 29;2(8518):1236-41.
- 38- Wood P, Burgess R, MacGregor A, Yin JA. P glicoprotein expression on acut myeloid leukemia blast cells at diagnosis predicts response to chemotherapy and survival . *B J Haematol* 1994; 87:509-514.
- 39-Leopold LH, Willemze R. The treatment of acute myeloid leukemia in first relapse: a comprehensive review of the literature. *Leuk Lymphoma*. 2002;43(9):1715-27.
- 40- Jackson GH, Taylor P, Smith GM, Marcus R, et al. A multicentre, open non-comparative phase II study of a combination of fludarabine phosphate, cytarabine and granüocyte colony-stimulating factor in relapsed and refractory acute myeloid leukemia and de novo refractory anemia with excess of blast in transformation. *B J Haematol* 2001;112:127-37.
- 41- Thomas DA, Estey E, Giles FJ, Faderl S, et al. Single agent thalidomide in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2003;123(3):436-41.
- 42-Ovalı E. Relaps ve refrakter akut miyeloid lösemide tedavi. THD Kongresi Eğitim Kitabı 2002;45-57.

- 43-Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT, eds. Williams Hematology. 7 th ed. USA: 2006: 1321-42.
- 44-Cao TM, Coutre SE. Acute lymphoblastic leukemia in Adults. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. Wintrobe's Clinical Hematology. 11 th ed. Philadelphia: 2004; 2077-96.
- 45- Sargın D. Erişkin ALL'de allojeneik transplant. 5. Ulusal Kemik iliği Transplantasyonu ve Kök Hücre Tedavileri Kongresi Bildiri Kitabı 2008;3-8.
- 46- Özkalemkaş F. Akut lenfoblastik lösemi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2004; 2(1):10-23.
- 47-Hoelzer D, Gökbuğet N. Acute lymphocytic leukemia in adults. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, eds. Hematology Basic Principles and Practice. 4 th ed. USA: 2005;1175-194.
- 48- Faderl S, Jeha S, Kantarjian HM. The biology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. Cancer 2003;98:1337-54.
- 49-Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). Leukemia. 1995;9(10):1783-6.
- 50- Ludwig WD, Raghavachar A, Thiel E. Immunophenotypic classification of acute lymphoblastic leukaemia. Baillieres Clin Haematol. 1994;7(2):235-62.
- 51-Durak B. Akut lösemilerde FISH paneli ve prognoz. THD Akut lösemi kurs kitabı 2006;15-8.
52. Faderl S, Kantarjian HM, Talpaz M, Estrov Z. Clinical significance of cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia. Blood. 1998;91:3995-4019.
53. Groupe Francais de Cytogenetique Hematologique. Cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia: correlations with the hematologic findings and outcome. A collaborative study of the Groupe Francais de Cytogenetique Hematologique. Blood. 1996;87:3135-3142.
54. Secker-Walker LM, Prentice HG, Durrant J, et al. Cytogenetics adds independent prognostic information in adults with acute lymphoblastic leukaemia on MRC trial UKALL XA. Adult Leukaemia Working Party. Br J Haematol. 1997;96:601-610.
55. Harrison CJ, Cuneo A, Clark R, et al. Ten novel 11q23 chromosomal partner sites. Leukemia. 1998;12:811-822.

56. Crist WM, Carroll AJ, Shuster JJ, et al. Poor prognosis of children with pre-B acute lymphoblastic leukemia is associated with the t(1;19)(q23;p13). A Pediatric Oncology Group Study. *Blood*. 1990;76:117–122.
57. Aguiar RC, Sohal J, van Rhee F, et al. TEL-AML1 fusion in acute lymphoblastic leukaemia of adults. M.R.C. Adult Leukaemia Working Party. *Br J Haematol*. 1996;95:673–677.
- 58-Coustan-Smith E, Behm FG, Sanchez J, Boyett JM, et al. Immunological detection of minimal residual disease in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1998;351:550-54.
- 59-Dworzak MN, Froschl G, Printz D, Mann G, et al. Prognostic significance and modalities of flow cytometric minimal residual disease detection in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002;99(1):952-58.
- 60-Krampera M, Vitale A, Vincenzi C, Perbellini O, et al. Outcome prediction by immunophenotypic minimal residual diseasedetection in adult T-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2003;120:74-9.
- 61-Sanchez J, Serrano J, Gomez P, Martinez F, et al. Clinical value of immunological monitoring of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia after allogeneic transplantation. *Br J Haematol* 2002;116:686-94.
- 62-Patte C, Philip T, Rodary C, Zucker ZM, et al. High survival rate in advanced-stage B-cell lymphomas and leukemias without CNS involvement with a short intensive polychemotherapy: results from the French Pediatric Oncology Society of a randomized trial of 216 children. *J Clin Oncol* 1991;9(1):123-32.
- 63-Larson RA, Dodge RK, Linker CA, Stone RM, et al. A randomized controlled trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1998;92:1556-64.
- 64- Ferhanoğlu B. Akut lenfoblastik lösemide standart tedavi. THD Akut lösemi kurs kitabı 2006;54-7.
- 65- Sargın D. Erişkin akut lenfoblastik lösemide tedavi yaklaşımları. *Türkiye Klinikleri J İnt Med Sci* 2007;3(2):23-9.
- 66-Nagura E, Kimura K, Yamada K, Ota K, et al. Nation-wide randomized comparative study of doxorubicin, vincristine and prednisolone combination therapy with and without L-asparaginase for adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1994;33(5):359-65.

- 67- Rowe JM, Buck G, Burnett AK, Chopra R, et al. 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(12):3760-67.
- 68- Pui CH, Ewans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2006;354(2):166-78.
- 69- Hill FG, Richards S, Gibson B, Hann I, et al. Successful treatment without cranial radiotherapy of children receiving intensified chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia: results of the risk-stratified randomized central nervous system treatment trial MRC UKALL XI (ISRC TN 16757172). *Br J Haematol*. 2004 Jan;124(1):33-46.
- 70- Powles R, Sirohi B, Treleaven J, Kulkarni S, et al. The role of posttransplantation maintenance chemotherapy in improving the outcome of autotransplantation in adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2002;100(5):1641-7.
- 71- Yanada M, Matsuo K, Suzuki T, Naoe T. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as part of postremission therapy improves survival for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a metaanalysis. *Cancer*. 2006;106(12):2657-63.
- 72- Chabner BA, Wilson W, Supko J. Pharmacology and toxicity of antineoplastic drugs. In: Beutler E, Lichtman BA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, eds. *Williams Hematology*. 6th ed. McGraw-Hill Companies 2001:249-74.
- 73- Owens JK, Shewach DS, Ullman B, Mitchell RS. Resistance to 1- $\beta$ -D-arabinofuranosylcystosine in human T-lymphoblasts mediated by mutations within the deoxycytidine kinase gene. *Cancer Res* 1992;52:2389-93.
- 74- Bassan R, Lerede T, Borleri G, Chiodini B, et al. Phase I trial with escalating doses of idarubicin and multidrug resistance reversal by short-course cyclosporin A, sequential high-dose cytosine arabinoside, and granulocyte colony-stimulating factor for adult patients with refractory acute leukemia. *Haematologica*. 2002;87(3):257-63.
- 75- Carella AM, Cascavilla N, Greco MM, Melillo L, et al. Treatment of "poor risk" acute myeloid leukemia with fludarabine, cytarabine and G-CSF (flag regimen): a single center study. *Leuk Lymphoma*. 2001;40(3-4):295-303.
- 76- Jackson GH. Use of fludarabine in the treatment of acute myeloid leukemia. *Hematol J* 2004;5 Suppl 1:S62-7.
- 77- Giebel S, Krawczyk-Kulis M, Adamczyk-Cioch M, Jakubas B, et al. Fludarabine, cytarabine, and mitoxantrone (FLAM) for the treatment of relapsed and refractory adult acute lymphoblastic leukemia. A phase II study by the Polish adult leukemia group (PALG). *Ann Hematol* 2006;85:717-22.

- 78- Yavuz S, Paydas S, Disel U, Sahin B. IDA-FLAG regimen for the therapy of primary refractory and relapse acute leukemia: A single centre experience. *Am J of Therapeutics* 2006;13:389-93.
- 79- Ku H, Khan B, Ahmed P, Raza S, et al. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed acute leukaemias: single centre experience. *J Pak Med Assoc* 2005;55:234-8.
- 80- Steinmetz HT, Schulz A, Staib P, Scheid C, et al. Phase-II trial of idarubicin, fludarabine, cytosine arabinoside, and filgrastim (Ida-flag) for the treatment of refractory, relapsed and secondary AML. *Ann Hematol* 1999;78:418-25.
- 81- Parker JE, Pagliuca A, Mijovic A, Cullis JO, et al. Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of poor-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia. *Br J Hematol* 1997;99:939-44.
- 82- Fleischhack G, Hasan C, Graf N, Mann G, et al. IDA-FLAG (idarubicin, fludarabine, cytarabine, G-CSF), an effective remission-induction therapy for-poor prognosis AML of childhood prior to allogeneic or autologous bone marrow transplantation: experiences of a phase II trial. *Br J Haematol* 1998;102:647-55.
- 83-Aydođdu İ. Relaps olmuş erişkin akut lenfoblastik lösemilerde tedavi. *THD Akut lösemi kurs kitabı* 2006;74-5.
- 84-Goodman ER, Fiedor PS, Fein S, Athan E, et al. Fludarabine phosphate: a DNA synthesis inhibitor with potent immunosuppressive activity and minimal clinical toxicity. *Am J Surgery* 1996;62:435-42.