

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

AKUT LÖSEMİ HASTALARINDA YILLAR İÇERİSİNDE
SAĞKALIMDAKİ DEĞİŞİM

Dr. Ayşe KARATAŞ

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Yahya BÜYÜKAŞIK

Ankara

2016

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

AKUT LÖSEMİ HASTALARINDA YILLAR İÇERİSİNDE
SAĞKALIMDAKİ DEĞİŞİM

Dr. Ayşe KARATAŞ

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Yahya BÜYÜKAŞIK

Ankara

2016

TEŞEKKÜR

Öncelikle tez çalışmam süresince benden desteğini esirgemeyen, her konuda yol gösteren tez danışmanım Sayın Yahya Büyükaşık'a teşekkür ederim. Ayrıca uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, huzurlu, verimli ve bilimsel bir çalışma ortamına sahip olmamı sağlayan bütün hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak tüm yaşamım boyunca benden desteğini esirgemeyen biricik anneme, ablalarıma ve uzmanlık tezimi hazırlarken benden teknik ve manevi desteğini esirgemeyen eşim Fırat Karataş'a teşekkür ederim.



ÖZET

Karataş A. Akut Lösemi Hastalarında Yıllar İçerisinde Sağkalımdaki Değişim. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2016

Giriş ve Amaç: 2006-2012 yılları arasına ait Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre akut lenfoblastik lösemide (ALL) tüm yaş gruplarında 5 yıllık sağkalım yüzdesi %68,1 iken akut myeloid lösemide (AML) bu oran %26,6'dır. Son yıllarda lösemi tanısı, tedavi ve tıbbi bakım hizmetlerindeki gelişmeler ile akut lösemilerin sağkalımında iyileşme olması beklenmektedir. Çalışmadaki amacımız 2000-2014 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Hematoloji Polikliniği'nde izlenen APL ve akut bifenotipik lösemi dışı akut lösemi tanılı hastaların yıllara göre sağkalımını belirlemek, yıllar arasında sağkalımı karşılaştırmak ve sağkalımı etkileyen faktörleri irdelerken özellikle AML idame tedavisi alma durumunun sağkalım üzerine etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada 215 APL dışı AML ve 133 ALL hastasının tıbbi bilgileri retrospektif olarak incelendi. Kategorik değişkenler ki kare test ile değerlendirildi. Parametrik varyans analizleri One-Way ANOVA ile non-parametrik varyans analizleri Kruskal-Wallis testi ile yapıldı. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi ile yapıldı. Sağkalım eğrileri arasındaki kıyaslamalar log-rank testi ile yapıldı. İstatistiksel kıyaslamalarda p değeri anlamlılık sınırı 0,05 olarak kabul edildi.

Bulgular: AML hastalarının 36 aylık sağkalım oranı \pm standart hata 2000-2004 yılları arasında $31 \pm 6,5$, 2005-2009 yılları arasında $51,6 \pm 5,2$, 2010-2014 yılları arasında $61,3 \pm 8,4$ saptandı. ALL hastalarının ise 36 aylık sağkalım oranları \pm standart hata 2000-2004 yılları arasında $54,6 \pm 9,3$, 2005-2009 yılları arasında $51,8 \pm 6,4$, 2010-2014 yılları arasında $76 \pm 10,2$ saptandı. AML hastalarında yıllar içerisinde 36 aylık sağkalımda istatistiksel olarak sınırdan anlamlı düzelme tespit edildi ($p=0,06$). ALL hastalarının 36 aylık sağkalımında ise istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptanmadı ($p=0,2$). İdame tedavisi açısından değerlendirilen 70 hastadan, 17 tanesinin idame tedavisi aldığı saptandı. Ortalama hastalısız sağkalım \pm standart hata; idame tedavisi almayan hastalarda $45,56 \pm 6,68$ ay saptandı, idame

tedavisi alan hastalarda ise $91,56 \pm 17,25$ ay saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0,22$).

Sonuçlar: Yıllar içerisinde AML hastalarının 36 aylık sağkalımında istatistiksel açıdan sınırdan anlamlı bir düzelme tespit edilmiştir. Şüphesiz akut lösemi tedavisi için geliştirilen yeni ajanların çıkması ile tedavi sonuçlarının düzelmesi mümkün olacaktır. Aynı şekilde destek tedavileri ve izlemdeki gelişmeler de prognozu düzeltilmiş ve daha da düzeltecek olabilir.

Anahtar Sözcükler: Akut Lösemi, Akut Lenfoblastik Lösemi, Akut Myeloid Lösemi, Sağkalım, AML İdame Tedavisi



ABSTRACT

Karataş A. Survival Trends of Acute Leukemias from 2000 to 2014. Hacettepe University School of Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2016

Background and aim: According to the data collected in United States of America (USA) from 2006 to 2012 shows that five year survival ratios of acute lymphocytic leukemia (ALL) and acute myeloid leukemia (AML) patients are %68,1 and %26,6 respectively. In recent years, it is expected the survival rates of acute leukemias should improve in parallel with the advances in diagnosis, treatment and medical care strategies. In this study, the aim is to determine and compare the survival trends of acute leukemias (except acute promyelocytic leukemia (APL) and biphenotypic acute leukemia) from 2000 to 2014 diagnosed in Hacettepe Haematology Clinic. On top of these, we also aimed to study the effect of AML maintenance therapy on disease free survival.

Patients and Methods: The medical records of 215 non-APL AML and 133 ALL cases are retrospectively analyzed. Categorical variables are evaluated by chi-square test. Parametric and non-parametric variance analyses are done by One-Way ANOVA and Kruskal-Wallis tests, respectively. Survival analyses are done by the Kaplan-Meier method. Comparisons of survival curves are done by log-rank test. A p-value of less than 0,05 is considered to show a significant result.

Results: 36-month survival rates of AML and ALL patients are retrospectively analyzed for three non-overlapping five year periods: 2000-2004, 2005-2009 and 2009-2014. For AML patients, the survival rates with standard error for these three periods are $31 \pm 6,5$, $51,6 \pm 5,2$ and $61,3 \pm 8,4$ respectively. And the results for ALL patients for the same periods are $54,6 \pm 9,3$, $51,8 \pm 6,4$ and $76 \pm 10,2$ respectively. Statistically, on the one hand the survival ratio for AML patients has marginally significantly increased ($p = 0,06$); and on the other hand there is no significant change for the survival rates of ALL patients ($p = 0,2$). 70 of 215 AML patients are chosen for the evaluation of maintenance therapy and 17 of these 70 patients were treated with maintenance therapy. Disease free survival durations with standard error for patients not treated with maintenance therapy and treated with maintenance therapy are $45,56 \pm 6,68$ months and $91,56 \pm 17,25$ months

respectively. Statistically, the difference between the survival durations was not found significant ($p = 0,22$).

Conclusion: From statistical point of view, it can be said that 36 month survival rate for AML patients were increased marginally significant. Indubitably, when the new agents designed for the treatment of acute leukemia appear, the response of the disease will get better. Also, supportive therapy and the advances in follow-up may improve the prognosis and maybe the results will be better according to them.

Keywords: Acute Lymphoblastic Leukemia, Acute Myeloid Leukemia, Survival, Maintenance therapy of AML



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. AML.....	3
2.1.1. AML Epidemiyolojisi.....	3
2.1.2. AML Etiyolojisi.....	3
2.1.3. AML'nin Patogenezi ve Biyolojik Özellikleri	4
2.1.4. AML Tanısı	6
2.1.5. AML Sınıflaması	7
2.1.6. AML'de Prognostik Faktörler ve Sağkalım	9
2.1.7. AML Tedavisi	12
2.1.8. AML'de Sağkalım	18
2.2. AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ	20
2.2.1. ALL Epidemiyolojisi.....	20
2.2.2. ALL Etiyolojisi.....	20
2.2.3. ALL Tanı ve Sınıflaması	21
2.2.4. ALL'nin Sitogenetik ve Moleküler Özellikleri	21
2.2.5. ALL'de Risk Değerlendirmesi ve Prognostik Faktörler	23
2.2.6. ALL Tedavisi.....	24

2.2.7.	ALL’de Sağkalım	28
2.3.	AKUT LÖSEMİLERDE DESTEK TEDAVİSİ	29
3.	BİREYLER VE YÖNTEM	33
3.1.	Hastalar.....	33
3.2.	Akut Lösemi Hastalarına Uygulanan Tedavi Protokolleri.....	33
3.3.	İstatiksel Analiz.....	36
4.	SONUÇLAR	37
5.	TARTIŞMA	42
6.	ÇALIŞMANIN KISITLILIKLAR	45
7.	SONUÇ VE ÖNERİLER	46
8.	KAYNAKLAR.....	47

SİMGELER VE KISALTMALAR

AML	Akut Myeloid Lösemi
ALL	Akut Lenfoblastik Lösemi
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
APL	Akut Promyelositik Lösemi
MDS	Myelodisplastik Sendrom
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Grup
CALBG	Cancer and Leukemia Group B
NK-AML	Normal Karyotipli AML
ITD	Internal Tanden Duplikasyon
FLT3-TKD	FLT3-Tirozin Kinaz Domain
ELN	European LeukemiaNet
ARA-C	Sitarabin
TAD	6-Tioguanin, Sitarabin, Daunorubicin
HAM	Yüksek Doz Sitarabin-Mitoksantron
GVHH	Greft Versus Host Hastalığı
MRH	Minimal Rezidü Hastalık
SSS	Santral Sinir Sistemi
TKI	Tirozin Kinaz İnhibitörü
FLAG-IDA	Fludarabin, Yüksek Doz Sitarabin, Granülosit-Monosit Koloni Stimüle Edici Faktör-İdarabucin
IDSA	Infectious Diseases Society of America
NCNN	The National Comprehensive Cancer Network

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1 AML için FAB Sınıflaması.....	7
Tablo 2.2 AML için WHO Sınıflaması.....	8
Tablo 2.3 AML için ELN Genetik Risk Sınıflaması	11
Tablo 2.4 ALL’ de Sık Görülen Kromozomal ve Moleküler Bozukluklar.....	22
Tablo 2.5 Erişkin ALL’de Risk Sınıflaması	23
Tablo 3.1 TAD ile AML İdame Tedavisi.....	34
Tablo 4.1 Demografik Özellikler	37
Tablo 4.2 AML Hastalarının Zaman Dilimlerine Göre Tanı Yaşları.....	37
Tablo 4.3 ALL Hastalarının Zaman Dilimlerine Göre Tanı Yaşları.....	37
Tablo 4.4 AML Hastalarında Sağkalım	38
Tablo 4.5 ALL Hastalarında Sağkalım	40
Tablo 4.6 AML İdame Tedavisi Alma Durumuna Göre Sağkalım.....	41

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4-1 AML Hastaları için Toplam Sağkalım Grafiği.....	39
Şekil 4-2 ALL Hastaları için Sağkalım Grafiği	40
Şekil 4-3 TAD İdame Tedavisi Alma Durumuna Göre Hastalısız Sağkalım	41



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut lösemiler kemik iliğindeki malin lenfoid ve myeloid prekürsör hücrelerin (blast) kontrolsüz çoğalması, normal kemik iliği elemanlarının yerini alması ile karakterize hastalıklardır.

ALL çocukluk çağı lösemilerinin %80'ini, yetişkin çağda görülen lösemilerin ise %20'sini oluşturmaktadır. Pik insidans 3 ve 7 yaşlar arasında görülmektedir. AML ise sıklıkla erişkin çağda görülmektedir ve tanı anında ortanca yaş 60'tır. Beklenen yaşam süresinin artması ile AML insidansı artmaktadır.¹

ALL'de yetişkinlerde güncel tedavi yöntemleri ile %25-40 hastada kür sağlanabilmektedir. Çocuklarda prognoz daha iyidir. ALL'de en önemli prognostik belirteçler yaş, beyaz küre sayısı, immunfenotip, minimal rezidü hastalık varlığı ve karyotipdir.

2006-2012 yılları arasına ait Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine göre ALL'de tüm yaş gruplarında 5 yıllık sağkalım yüzdesi %68.1'dir. Son 10 yılda ALL insidansı, yılda %0.6 oranında artmaktayken, mortalitesi her yıl %1.1 oranında azalmaktadır. ABD'de, 5 yıllık sağkalım 1975 yılında %31, 1980 yılında %49, 1985 yılında %56, 1990 yılında %55.8, 1995 yılında %61.7, 2000 yılında %62.6, 2004 yılında %67.5, 2008 yılında ise %71.7 saptanmıştır.²

AML 50 yıl önce kür edilemeyen bir hastalıkken, günümüzde 60 yaş ve altı yetişkinlerde %35-40 oranında tedavi edilebilmektedir. 60 yaş üzerinde ise %5-15 arasında tedavi edilebilmektedir. Yan etkiler nedeni ile yoğun kemoterapi alamayan yaşlı hastalarda, ortanca sağkalım sadece 5 ile 10 ay arasındadır.³ Tanı yaşı dışında hastaya ve hastalığa bağlı bir takım prognostik belirteçler tanımlanmıştır. Bunlardan tanı yaşı, performans durumu ve karyotip prognoz üzerine en etkili faktörlerdir. 2006-2012 yılları arasında elde edilen verilerine göre ABD'de AML için 5 yıllık sağkalım %26.6 saptanmıştır. 5 yıllık sağkalım 1975 yılında %6.3, 1980 yılında %6.8, 1985 yılında %13.1, 1990 yılında %11.4, 1995 yılında %17.3, 2000 yılında %16.8, 2004 yılında %24.8, 2008 yılında %24 saptanmıştır. 2004-2013 yıllarında sağkalım oranlarında anlamlı değişim saptanmamıştır.²

Akut promyelositik lösemi (APL) ise AML alt tipleri içerisinde tanımlanmakla beraber kendine özgü biyolojik özellikleri ve kemoterapi dışı tedaviye yanıt vermesi açısından farklılık göstermektedir. Günümüzde tüm AML alt tipleri içerisinde kür oranı en yüksek lösemi türüdür.¹

Son yıllarda lösemi tanı, tedavi ve tıbbi bakım hizmetlerindeki gelişmeler ile akut lösemilerin sağkalımında iyileşme olması beklenmektedir.

Çalışmadaki amacımız 2000-2014 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Hematoloji Polikliniği'nde izlenen APL ve akut bifenotipik lösemi dışı akut lösemi tanılı hastaların yıllara göre sağkalımını belirlemek, yıllar arasında sağkalımı karşılaştırmak ve sağkalımı etkileyen faktörleri irdelerken özellikle AML idame tedavisi alma durumunun sağkalım üzerine etkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AML

AML kemik iliği, kan ve diğer dokuların proliferatif, klonal ve anormal farklılaşmış hematopoetik sistem hücrelerince infiltre olması ile karakterize bir hastalıktır.³ Bunun sonucunda lösemik blastlar ve immatür hücreler kemik iliğinde, periferik kanda ve sonrasında tüm dokularda birikmektedir. Hastalar sıklıkla, kemik iliğinin blastik hücreler tarafından suprese edilmesi ya da normal kemik iliği elemanlarının yerini alması nedeni ile bozulan hematopoez sonucunda anemi, nötropeni ve/veya trombositopeni bulguları ile başvururlar.⁴

AML klinik, morfolojik, immunfenotipik, sitogenetik ve moleküler özellikleri ile heterojen bir hastalık grubudur. Biyolojik heterojenitenin prognostik önemi kabul edilmiş olsa da, bu bilgilerin güncel tedavi yöntemlerine yansımaları henüz yeni başlamıştır.³

2.1.1. AML Epidemiyolojisi

AML her yaşta görülebilmekle beraber sıklıkla erişkin yaş grubunda görülmektedir. Erişkin yaş grubunda en sık görülen akut lösemi tipidir. Sıklığı 3-5/100.000' dir.⁵ Ortanca tanı yaşı erişkinde 60 olmakla beraber, yaşla birlikte insidansında artış gözlenmektedir. Kadın:erkek oranı 5:3'tür.⁶

2.1.2. AML Etiyolojisi

AML çevresel etkenlere ve genetik bozukluklara bağlı olarak ortaya çıkabilir. AML ve myelodisplastik sendromlara (MDS) yol açan çevresel faktörler arasında, kimyasal maddelere (benzen, pestisidler, tütün, vb.) , iyonize radyasyona ve kemoterapiye maruziyet gösterilmiştir. AML gelişme riski çevresel maruziyetin süresi ve dozu ile doğru orantılıdır.

Çocukluk çağında ve genç erişkinlik döneminde kanser tedavisinden sağ kurtulmuş hastalarda AML insidansı, normal topluma göre artmıştır. Tedavi ilişkili AML/MDS insidansı %5-20 arasındadır.^{7,8} Alkilleyici ajanlar (siklofosfomid, melfalan gibi) ve topoizomeraz inhibitörlerinin (etoposid, doksorubisin, mitoksantron gibi) tedavi ilişkili AML/MDS gelişimindeki etkileri gösterilmiştir. Fludarabin de

özellikle alkileyici ajanlarla birlikte kullanıldığında tedavi ilişkili AML/MDS gelişimi üzerine etkili bulunmuştur.⁹

Radyoterapi de, özellikle myeloabatif tedavi kapsamında (otolog kök hücre nakli öncesi tüm vücut ışınlanması ya da radyoimmunoterapi), tedavi ilişkili AML/MDS gelişimi üzerine etkili gösterilmiştir. Tedavi ilişkili AML/MDS vakaları, de novo AML vakalarına göre klasik sitotoksik tedaviye daha dirençli bulunmuştur. Bu hastalarda toplam sağkalım, de novo AML hastalarına göre daha düşük beklenmektedir. Ancak tedavi ilişkili APL vakaları ve sitogenetik açıdan iyi-risk grubunda olan hastalarda bu durum söz konusu değildir.

Trizomi 21, Fankoni Anemisi, Bloom Sendromu, Down Sendromu, Klinefelter Sendromu gibi bazı genetik hastalıklarda AML görülme sıklığı artmıştır.⁷

2.1.3. AML'nin Patogenezi ve Biyolojik Özellikleri

Güncel bilimsel gelişmeler ile AML' nin kompleks biyolojik özelliklerine ve bu yolla daha etkin tedavi yöntemleri arayışına ilgi artmıştır.

AML hastalarının büyük çoğunluğunda, lösemi hücreleri normal kemik iliğinde kök hücrelerden ayırt edici immüfenotipe sahiptirler. AML hücrelerinin normal kemik iliği hücrelerinden ayrımı, periferik kanda ya da kemik iliğinde akım sitometrik analiz ile mümkün olmaktadır.

Lökomogenez, genellikle genetik regülasyon bozukluğu sonucu maturasyonun duraklaması, proliferasyon özelliklerinde değişiklik ve apoptoziste bozulma ile sonuçlanan bir süreçtir. Lösemik transformasyonun gelişimin hangi basamağında olduğuna dair görüş ayrılıkları mevcuttur. Bunlardan birisi transformasyonun gelişim basamaklarında birinde meydana geldiği, diğeri ise primitif kök hücrede meydana geldiğini öne sürmektedir.^{10,11}

AML vakalarının büyük çoğunluğunda klonal sitogenetik bozukluklar tespit edilmiştir. Tüm genom sekans analizi ile, MDS ve AML vakalarının kemik iliği hücrelerinin %80'den fazlasının klonal olduğu gösterilmiştir.¹²

Lösemik hücreler birçok büyüme faktörü için reseptöre sahiptirler. Büyüme faktörleri stromal hücrelerce ve AML hücrelerinin kendileri tarafında da salınabilir. Bu yolla AML hücreleri otokrin uyarılma özelliği kazanmaktadır.

AML hücrelerinin proliferatif özellikleri oldukça farklılık göstermektedir. Lösemik hücrelerin proliferasyon hızı orta olan AML hastalarında tedaviye yanıt, hızlı ve yavaş olan AML hastalarından daha iyi bulunmuştur.

AML'de apoptozis direnci hem lökomogeneze hem de ilaç direncine katkıda bulunmaktadır. AML hücrelerinin BCL-2, BCL-X(L), MCL-1 ve survivin gibi anti-apoptotik proteinleri daha fazla eksprese ettiği gösterilmiştir.

AML'de kemik iliğinde mikroskopik damar ağı normal kemik iliğine göre artmıştır. AML hücreleri vasküler büyüme faktörü (VEGF) ve atipik VEGF reseptörleri eksprese etmektedir.⁴

Tekrarlayan kromozomal anormalliklerin ve translokasyonların tanımlanması, AML'nin patobiyojisine yeni bir bakış açısı getirmiştir. Karyotip analizi ile tespit edilen spesifik sitogenetik anormallikler, AML hastalarında prognostik değerlendirme ve tedavi planlanmasında önemli yer tutmaktadır. Belirli genlerdeki anormallikler ve gen ekspresyonu profilleri de AML hastalarında önemli prognostik bilgiler vermektedir.^{13,14}

Moleküler genetik çalışmaları ile, her de novo AML vakasında ortalama on ya da daha fazla genin mutasyona uğradığı gösterilmiştir. Bu mutasyonlar lökomogenez üzerine etkilerine göre DNA metilasyonuna etki edenler, tümör supresyonu üzerine etkili olanlar, transkripsiyon faktör füzyonuna etkili olanlar, nükleoplazmin üzerine etkili olanlar, sinyal yolları üzerine etkili olanlar, kromatin modifikasyonuna etki edenler, myeloid transkripsiyon faktörü üzerine etkili olanlar, cohesin kompleksi üzerine etkili olanlar ve spliceosome kompleksine etki edenler olmak üzere dokuz ana grubu ayrılmıştır.¹⁵

En fazla mutasyona uğrayan genler FLT3 (%28), NPM18 (%27), DNMT3A (%26), IDH1 ya da IDH2 (%20), NRAS ya da KRAS (%12), RUNX1 (%10), TET2 (%8), TP53 (%8), CEBPA (%6) ve WT1 (%6)'dir.

AML'de Sitogenetik

AML hastalarının başlangıç değerlendirmesinde karyotip analizi, prognostik değeri ve tedavi planlanmasında yol gösterici olması açısından önemli yer tutmaktadır.

APL olgularının %95'inden fazlasında retinoik asit reseptör α geni (RAR α) ile promiyelositik lösemi geni (PML) jukstapozisyonunun olduğu patolojik t(15;17)(q22-24;q11-21) translokasyonu vardır.

t(8;21), inv(16) ve t(15;17)'in iyi prognozla ilişkili olduğu genel olarak kabul görmektedir.

En az iki otozomal monozomi ya da en az bir yapısal sitogenetik anormallikle birlikte bir otozomal monozomi olması durumu monozomal karyotip olarak adlandırılmaktadır. Monozomal karyotip AML'de yaklaşık %10 oranında görülmektedir ve monozomal karyotipte indüksiyon tedavisi sonrası tam remisyon oranı düşük bulunmuştur.^{16,17}

De novo AML hastalarının %5-10' unda ve bazı topoizomeraz II inhibitörleri sonrası tedavi ilişkili AML hastalarında 11q23 bandında anormallik saptanmaktadır. Bu hastalarda konvansiyonel kemoterapilere yanıt kötü bulunmuştur.^{18,19}

Moleküler ve sitogenetik özelliklerin prognoza etkisine detaylı olarak prognoz ve prognostik faktörler bölümünde değinilecektir.

2.1.4. AML Tanısı

AML düşünülen hastada rutin öykü, fizik muayene, tam kan sayımı, koagülasyon parametreleri ve biyokimya tetkiki değerlendirildikten sonra kemik iliği örnekleme yapılarak karyotip çalışılması gerekmektedir. FLT2, NPM1, CEBPA, KIT gibi moleküler belirteçlerin görülmesi başlangıç risk-prognoz tayininde ve tedavi planlanmasında faydalı olmaktadır.

Allojenik kök hücre nakline aday olabilecek hastalardan ve aile üyelerinden insan lökosit antijeni (HLA) çalışılması önerilmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasına göre, günümüzde AML tanısı için kemik iliğinde 500 çekirdekli hücre sayılması önerilmektedir. Akut lösemi tanısının konulabilmesi için kemik iliğinde blast oranının %20 ve üzerinde olması gerekmektedir. t(8;21), inv(16) veya t(16;16) vakalarında tanı blast yüzdesinden bağımsız konulmaktadır.

2.1.5. AML Sınıflaması

Günümüzde AML sınıflaması için yaygın olarak, 2008 yılında revize edilen WHO Hematopoetik ve Lenfoid Doku Tümörleri Sınıflaması kullanılmaktadır. WHO Sınıflaması'nda AML klinik, morfolojik, sitogenetik, moleküler kriterler kullanarak alt tiplerine ayrılmıştır. WHO sınıflamasına göre AML, Tekrar Eden Genetik Bozukluklarla Seyreden AML, Myelodisplazik Değişikliklerle Birlikte Seyreden AML, Tedavi İlişkili AML ve Başka Şekilde Sınıflandırılmayan AML olmak üzere dört ana grupta kategorize edilmiştir.

WHO sınıflamasından önce, 1976 yılında yayınlanan ve aralıklı olarak güncellenen French-American-British (FAB) sınıflaması kullanılmaktaydı. Ancak zamanla moleküler genetik, sitogenetik, tanı ve tedavideki yeniliklerle FAB sınıflaması yetersiz kalmıştır. AML için FAB sınıflaması Tablo 2.1'de gösterilmektedir. Tablo 2.2'de ise AML için WHO sınıflaması gösterilmektedir.

FAB ve WHO sınıflamalarının arasındaki esas farklılıklardan birisi, WHO sınıflamasının AML tanısı için kemik iliğinde blast yüzdesinin %20 ve üstü olmasını yeterli görmesidir. FAB sınıflamasına göre ise AML tanısı için kemik iliğindeki blast oranı sınırı %30 olarak belirlenmiştir.⁴

APL, FAB sınıflama sisteminde AML M3 olarak sınıflandırılırken, WHO sınıflamasına göre Akut Promiyelositik Lösemi t(15;17)(q22;12); PML-RARA olarak sınıflandırılmaktadır.¹

Tablo 2.1 AML için FAB Sınıflaması

Alt Tip	Tanımlama
M0	Minimal Farklılaşma Gösteren AML
M1	Maturasyonsuz AML
M2	Maturasyonlu AML
M3	Promiyelositik AML
M4	Miyeloblastik AML
M5	Monoblastik AML

M6	Eritrolösemi
M7	Megakaryoblastik AML

Tablo 2.2 AML için WHO Sınıflaması

1. Rekürren Genetik Bozukluklarla Seyreden AML
<ul style="list-style-type: none"> • t(8;21)(q22;q22) pozitif AML • t(15;17)(q22;q12) PML-RARA pozitif AML • inv(16)(p13q22) veya t(16;16)(p13;q22)(M4Eo) pozitif AML • 11q23 (MLL) mutasyonu pozitif AML
2. Birçok Seride Displazi ile Seyreden AML
<ul style="list-style-type: none"> • Önceden MDS tanısı olan AML • Önceden MDS tanısı olmayan AML
3. Tedaviye Bağlı AML
<ul style="list-style-type: none"> • Alkilleyici ajanlarla ilişkili AML • Epipodofilotoksinlerle ilişkili AML
4. Başka Şekilde Sınıflandırılmayan AML
<ul style="list-style-type: none"> • Minimal farklılaşmış AML(M0) • Maturasyonsuz AML(M1) • Maturasyonlu AML(M2) • Akut miyelomonositik lösemi(M4) • Akut monositik lösemi(M5) • Akut eritroid lösemi(M6) • Akut megakaryositik lösemi(M7) • Akut bazofilik lösemi • Miyelofibrozisli akut panmiyelozis • Miyeloid sarkom

2.1.6. AML'de Prognostik Faktörler ve Sağkalım

AML hastalarında tedaviye yanıt ve toplam sağkalım değişkendir. Prognostik faktörler genel olarak hasta ve hastalık ilişkili olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

İleri yaş, kötü performans durumu, hastalığa ait sitogenetik ve moleküler değişiklikler, radyasyon ve sitotoksik kemoterapi öyküsü, myelodisplazi ya da myeloproliferatif hastalık öyküsü kötü prognostik durumlardır.

Hasta ilişkili faktörlerden yaş, eşlik eden hastalıklar, düşük performans durumu gibi faktörler; erken dönemde tedavi ilişkili ölümlerle ilişkilidir. Günümüzde destekleyici sağlık bakımının artması ile birçok yaşlı hastada tedavi ilişkili riskler, eskiye göre azalmıştır.²⁰

Yaş ile ilişkili çalışmalarda ileri yaş tanımı değişkendir. 55, 60 ve 65 yaş üzerini ileri yaş hasta grubu kabul eden çalışmalar mevcuttur. Yaşlı hastalarda tam remisyon ve hastaliksız sağkalım genç hastalar ile kıyaslandığında düşük bulunmuştur. 2001-2006 yılları arasında tanı alan 11303 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada genç hastalar arasında daha genç olanların 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranlarının yüksek olduğu gösterilmiştir. Tüm hasta grubunda sağkalım oranı %15 bulunurken bu oran 14-24 yaş arasında %53, 25-39 yaş arasında %49, 40-59 yaş arasında %33, 60-69 yaş arasında %13, 70-79 yaş arasında %3, 80 yaş üzerinde ise %0 bulunmuştur. Hastanın performans durumunu belirlemek için yaygın olarak Eastern Cooperative Oncology Grup (ECOG) performans durumu kullanılmaktadır. ECOG performans skorlaması özellikle ilk 30 gün içerisindeki mortalite üzerine etkilidir. Bu etki 65 yaş üzerinde daha belirgindir.^{21,22}

Tedavi ilişkili myeloid neoplazmlar tüm AML, MDS, AML/MDS vakalarının %10-20'sini oluşturmaktadır. İnsidans sitotoksik ajanlara maruz kalan hastalarda alta yatan hastalığa, alınan ajana, maruziyet zamanına ve doza bağlı olarak değişmektedir. Tedavi ilişkili myeloid neoplazmlarda, ilaç direncinin yüksek olması nedeni ile prognoz daha kötü saptanmıştır. Yaşlı hastalarda zeminde MDS ya da myeloproliferatif bir bozukluk olması daha sık görülmektedir (%24-40).^{23,24}

Sitogenetik ve Moleküler Risk Faktörleri

Tedavi öncesinde de novo AML hastalarında sitogenetik bilgi her zaman elde edilemese de remisyon oranını, relaps riskini ve toplam sağkalım süresini öngörmeye en önemli prognostik faktördür. Birleşik Krallık Tıbbi Araştırma Konseyi, 1612 çocuk ve yetişkin AML hastasının dahil olduğu çalışmada 5 yıllık sağkalımı iyi risk grubunda %65, orta risk grubunda %41 ve kötü risk grubunda %15 saptamıştır.²⁵ 609 kişi ile yürütülen bir faz 3 çalışmada ise iyi, orta ve kötü risk gruplarında 5 yıllık sağkalım sırası ile %55, %38 ve %11 saptanmıştır.²⁶ Benzer şekilde CALBG (Kanser ve Lösemi Grubu B) protokolü ile tedavi edilen 1213 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada 5 yıllık sağkalım iyi, orta ve kötü risk grubu hastalarda sırası ile %55, %24 ve %5 saptanmıştır.²⁷

Geçtiğimiz yıllarda yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda otozomal kromozomlarda monozomi varlığı, kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur.^{16,28,29}

Üç ya da daha fazla sitogenetik bozukluk ile karakterize kompleks karyotip de kötü prognoz ile ilişki bulunmuştur. Kompleks karyotip %10-20 hastada bulunmaktadır. t(8;21), inv(16) ya da t(16;16) ile birlikte kompleks karyotip kötü prognoz ile ilişkili bulunmamıştır.³⁰

APL hastalarının yaklaşık %92'sinde lösemik hücrelerde 17. kromozom üzerinde bulunan RARa ile 15. kromozom üzerinde bulunan PML genleri arasında translokasyon mevcuttur.²²

Moleküler Özellikler ve Prognoz

AML'de en sık görülen ve prognostik önemi olan iki gen mutasyonu , NPM1 gen mutasyonu (%28-35) ve FLT3 gen mutasyonudur (%37-46). NPM1 mutasyonu normal karyotipli hastaların %48-53'ünde bulunmaktadır. İzole NPM1 mutasyonu olan hastaların, mutasyonsuz NPM taşıyan normal karyotipli AML (NK-AML) hastalarına göre, daha uzun süreli tam remisyon, daha uzun sağkalım gösterdikleri saptanmıştır. Bu hastalarda prognoz iyi risk grubuna benzer saptanmıştır.^{31,32}

AML hastalarında, FLT mutasyonlarının internal tandem duplikasyon (ITD) ve tirozin kinaz etki bölgesini etkileyen nokta mutasyonu (TKD) çeşitleri saptanmıştır. FLT-ITD %30, FLT-TKD %10 oranında görülmektedir. Birçok

çalışmada FLT-ITD'nin AML'de sağkalım üzerine negatif prognostik etkileri gösterilmiştir. FLT3-ITD mutasyonu olan NK-AML hastalarında ortanca sağkalım 6-12 ay arasında değişmektedir.^{33,34}

CCAT/enhancer bağlayıcı protein alfabı kodlayan CEBPA geni AML' de prognostik önemi gösterilmiş bir başka gendir. AML vakalarının %7-11'inde saptanmaktadır. İyi prognoz ve remisyon sonrası uzun sağkalım ile ilişkili gösterilmiştir.^{31,35} Ancak iyi prognoz ile ilişkili bulunan durum CEPBA'da çift mutasyon olmasıdır. Çift mutasyon, tek mutasyon ve doğal tip için 8 yıllık sağkalım oranları sırası ile %54, %31 ve %34 saptanmıştır.³⁶

Prognostik önemi olan 2 diğer gen de izositrat dehidrojenaz 1, izositrat dehidrojenaz 2 ve DNA metil transferaz 3 A'yı kodlayan sırasıyla IDH1, IDH2 ve DNMT3A'dır. IDH1 ve IDH2'nin prognoz üzerine etkileri tartışmalıdır. Birçok çalışmada iyi-orta risk grubu NK-AML hastalarında IDH1 kötü prognoz ile ilişkili gösterilmiştir. IDH2 ile ilgili çalışmaların sonuçları oldukça değişkendir. Bu konuda ileri araştırmalara gereksinim vardır.³⁷ Birçok çalışmada DNMT3A, yaş ve mutasyon tipine göre değişmekle beraber AML' de kötü prognoz ile ilişki gösterilmiştir.³⁸

Sitogenetik ve moleküler risk açısından Avrupa LeukemiaNet (ELN), AML için dört farklı risk grubu tanımlamıştır. Tablo 2.3'te ELN sınıflaması gösterilmektedir.³⁹

Tablo 2.3 AML için ELN Genetik Risk Sınıflaması

Risk Grubu	Sağkalım	Alt Grup
İyi Risk	%65	<ul style="list-style-type: none"> t(8;21)(q22;q22);RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) ya da t(16;16)(p13.1;q22);CBFB-MYH11 Normal karyotip, NPM1 mutasyonu(FLT3-ITD olmaksızın) Norma karyotip, CEBPA mutasyonu
Orta-I	%50	Normal karyotip, diğer NPM1/FLT3-ITD kombinasyonları:

Risk		<ul style="list-style-type: none"> • Normal karyotip, NPM mutasyonu ve FLT3-ITD varlığı • Normal karyotip, mutasyonsuz NPM1 ve FLT3-ITD mutasyonu • Normal karyotip, FLT3-ITD yok, mutasyonsuz NPM1
Orta-2 Risk	%40	<ul style="list-style-type: none"> • t(9;11)(p22;q23);MLLT3-MLL • İyi ya da kötü risk grubuna dahil olmayan herhangi bir sitogenetik
Kötü Risk Grubu	%20	<ul style="list-style-type: none"> • inv(3)(q21q26.2) ya da t(3;3)(q21;q26.2);RPN1-EVI1 • t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214 • t(v;11)(v;q23); MLL yeniden dizilimi • Monozomi 5 ya da del(5q); monozomi 7; 17p anormallikleri; t(8;21), inv(16) ya t(16;16) olmaksızın kompleks karyotip

2.1.7. AML Tedavisi

Öncelikle, hastanın yoğun indüksiyon kemotrapisine uygun olup olmadığı değerlendirilmektedir. Hastanın performans durumu, yaşı, sitotoksik ajana maruziyet durumu, myelodisplazi öyküsü, sitogenetik ve moleküler özellikleri göz önünde bulundurularak tedavi stratejisi geliştirilmektedir.

Tedavi genel olarak remisyon indüksiyonu ve tam remisyon gerçekleşen hastalarda remisyon sonrası tedaviler olarak ikiye ayrılır.

Remisyon İndüksiyon Tedavisi

60 yaş ve altındaki hastalarda, remisyon indüksiyon tedavisine %60-85 oranında tam yanıt elde edilmektedir. 60 yaş üzerindeki hastalarda ise tam yanıt oranı %40-60'a düşmektedir. Yaşlı hastalarda sitogenetik bozukluklar ve eşlik eden diğer hastalıklar daha sıktır. Bu hastalarda standart indüksiyon tedavilerinin başarı şansı daha düşüktür.³

Sitarabin (ARA-C) ile beraber bir antrasiklinin uygulanması indüksiyon tedavisinin temelini oluşturmaktadır.

100-200 mg/m²/gün ARA-C 7 gün ile 3 gün daunorobucin 60-90 mg/m²/gün (minumum 60 mg/m²/gün) veya idarubicin 12 mg/m²/gün veya mitoksantron 10-12 mg/m²/gün infüzyonu (7+3 rejimler) standart kombinasyonlarıdır.⁵

Yanıt Değerlendirmesi

İndüksiyon tedavisi sonrası remisyon değerlendirme için kemik iliği aspirasyonu hematopoetik toparlanma gerçekleştiğinde yapılmalıdır. İndüksiyon tedavisinden sonra 7.-10. günler arasında blast klerensi açısından değerlendirme yapılması önerilmektedir.

Tam yanıtta söz edebilmek için mutlak nötrofil sayısının 1000/mm³ ve üzerinde olması, trombosit sayısının 100000/mm³ ve üzerinde olması, eritrosit transfüzyon bağımlılığının olmaması, kemik iliğinde blast oranının %5'in altında olması ve ekstramedüller hastalık olmaması gerekmektedir. Mutlak nötrofil sayısının 1000/mm³ altında olması veya trombosit sayısının 100000/mm³ altında olması dışında diğer tam remisyon ölçütlerinin olması durumu ise inkomplet hematolojik toparlanmanın eşlik ettiği tam remisyon durumudur. Tedavi ile tam yanıt sağlanamayan hastalar dirençli kabul edilir. Nüks kavramı ise tam yanıt sonrasında periferik kanda yeniden lösemik hücre görülmesi ya da kemik iliği aspirasyonunda blast oranının yeniden %5'in üzerine çıkmasıdır.⁵

Remisyon Sonrası Tedaviler

Remisyon sonrası tedavi almayan hastalarda kür ihtimali neredeyse yoktur. Remisyon sonrası tedavi almayan hastalarda altı ay içerisinde relaps beklenmektedir. Remisyon sonrası tedavi seçenekleri konvansiyonel kemoterapi ile konsolidasyon ya da hematopoetik kök hücre naklidir.³

Yoğun Kemoterapi ile Konsolidasyon Tedavisi

60 yaş ve altındaki hastalarda günümüzde standart yoğun kemoterapi tedavisi yüksek doz ARA-C rejimidir. En uygun doz ve kür sayısı tartışmalıdır. Vücut yüzey alanı için metrekareye 2000-3000 mg üzerindeki ARA-C dozları ile tedavi etkinliğinde artış gösterilmemiştir.⁴⁰

İyi Genetik Risk Grubu'na dahil hastalarda, remisyon sonrası standart tedavi yaklaşımı 4 kür yüksek doz ARA-C uygulanmasıdır. Bu grupta allojenik kök hücre naklinin ilk basamak tedavide, yüksek doz ARA-C'ye üstünlüğü saptanmamıştır. Sitogenetik olarak iyi risk grubunda kemoterapi ile kür oranı %60-70' tir.

Orta Genetik Risk Grubu'na dahil olan, transplantasyon riski düşük-orta olan ve HLA tam uyumlu akraba vericisi olan olgularda allojenik kök hücre nakli önerilmektedir. Hastanın vericisi yoksa 1-2 siklus yüksek doz ARA-C sonrası otolog kök hücre nakli veya 3-4 siklus yüksek doz ARA-C uygulanması tedavi seçenekleri arasındadır.

Kötü Genetik Risk Grubu'na dahi hastalar öncelikle allojenik kök hücre nakli açısından değerlendirilmektedir. Tam uyumlu vericisi yoksa, nakil şansı yoksa klinik araştırma protokolleri, indüksiyon benzeri kombine kemoterapiler ile konsolidasyon veya 1-2 siklus yüksek doz ARA-C sonrası otolog kemik iliği nakli tedavi seçenekleri arasındadır.⁵

60 yaş ve altındaki hastalarda tek ajan ARA-C ile çoklu ilaçlı remisyon sonrası tedavilerini karşılaştıran prospektif randomize çalışmalarda anlamlı farklılık görülmemiştir. Çoklu ajanla kemoterapinin sitogenetik açıdan kötü risk grubunda üstün olabileceği yönünde sınırlı kanıt vardır.⁴¹

Otolog kök hücre nakli genellikle etkin değildir ancak sadece seçilmiş hasta gruplarında alternatif konsolidasyon tedavileri arasındadır.⁴²

Yaşlı Hastalarda AML Tedavisi

Yaşlı hastalarda AML'nin prognozu kötüdür, sağkalım düşüktür. Yaşlı hastalarda prognozun kötü olmasının hasta ilişkili ve hastalık ilişkili nedenleri vardır. Genel sağlık durumu, organ disfonksiyonu varlığı, eşlik eden hastalıklar yoğun kemoterapi rejimlerini engelleyen hasta bağımlı faktörlerdir. Bunların yanı sıra sitogenetik risk grubu tedavi etkinliğini etkileyen başka bir faktördür. Yaşlı popülasyonda sitogenetik iyi risk grubu hastalık oranı daha düşüktür. Yaşlı hastalarda prognozu etkileyen en önemli faktörlerden birisi de yaşlı hastalarda myelodisplastik sendrom zemininde AML gelişme riskinin yüksek olmasıdır.

Yaşlı hastalarda, en önemli klinik karar hastada yarar-zarar oranına göre yoğun kemoterapi rejimlerine hastaların uygun olup olmadığının karar verilmesidir. İlk remisyon sonrasında allojenik kök hücre nakli açısından yön gösterici herhangi bir skorlama sistemi geliştirilmemiştir. ELN sınıflamasına göre düşük risk grubundaki yaşlı hastaların standart tedaviden fayda görme ihtimali daha yüksektir.⁴³

Kötü sitogenetik risk grubunda olan hastalar genellikle çalışma protokollerine alınmakta, intensif olmayan kemoterapiler verilmekte ya da destek tedavisi verilmektedir.

Yoğun kemoterapi rejimlerini tolere edemeyecek yaşlı hastalarda tedavi seçenekleri düşük doz ARA-C, hipometilleyici ajanlar ve hidrokorti ile destek tedavisidir.³ Düşük doz ARA-C'den bazı sitogenetik bozuklukları olan hastalar fayda görmemektedir. %15-20 hastada yanıt görülmektedir. Ortanca sağkalım 5-6 aydır.⁴⁰

Tedavi Sonrası İzlem

Tam kan sayımı ilk 2 yılda 1-3 ayda bir kez, daha sonra 5. yıla kadar 3-6 ayda bir yapılmaktadır. Periferik yayma anormal olduğunda veya sitopeni geliştiğinde kemik iliği aspirasyonu önerilmektedir.⁵

Relaps ve Refrakter Hastalık Tedavisi

Hastalık tekrarı sıklıkla tanıdan sonraki ilk 3 yılda olmaktadır. İleri yaş, altı aydan kısa remisyon süresi, sitogenetik, allojenik kök hücre nakli öyküsü ve genel sağlık durumunu kötü olması relaps sonrası tedavi başarısını etkileyen faktörlerdir. Relaps durumunda öncelikle hastanın yoğun kemoterapi rejimlerine uygunluğu değerlendirilmelidir.³

APL dışı AML alt gruplarında hastalarda amaç, allojenik kök hücre nakline köprü oluşturacak şekilde hedef tedaviler ya da yoğun kemoterapi rejimleri ile remisyonun sağlanmasıdır. Optimal kemoterapi kombinasyonları ve dozlarını hala tartışmalıdır.

Genellikle genç, 6 aydan daha uzun süren remisyonu olan hastalar re-indüksiyon tedavisinden fayda görürler ve yüksek remisyon oranına sahiptirler. Yaşlı ve birinci remisyon süresi 6 aydan kısa olan hastalar ise reindüksiyon tedavisinden daha az fayda görürler. Kurtarma tedavileri sonrası allojenik kök hücre nakli bütün

relaps hastalarda planlanmalıdır. Kurtarma tedavileri genellikle ARA-C, etoposid, fludarabin ve antrasiklinlerin farklı kombinasyonları ile oluşturulur. Relaps AML hastalarında ikinci remisyon oranları ise %15-70 arasında değişmektedir.²²

AML'de İdame Tedavi

Günümüzde aylık, uzun süreli myelosupresif tedavinin önemi ve gerekliliği halen tartışmalıdır.

1981 yılında CALGB'nin yürüttüğü bir çalışmada 6-tioguanin, ARA-C ve daunorobucin ile konsolidasyon tedavisi sonrası hastaların bir kısmına randomize olarak idame tedavisine verilmiş. İdame tedavisi alan grupta tüm yaş grupları için relapsız sağkalım %18, idame tedavisi almayan grupta ise %6 saptanmıştır(p=0.001).⁴⁴

2003'de Büchner ve arkadaşları tarafından, AML idame tedavisi ile yoğun konsolidasyon tedavisini karşılaştıran çalışmalarının sonuçları yayınlanmıştır. Çalışmalarına 16 yaş ve üzeri, daha önce hiç lösemi tedavisi almamış, altta yatan myelodisplazi gibi bir hematolojik hastalığı olmayan, sitotoksik kemoterapi ya da radyoterapi öyküsü olmayan ve t(15;17) saptanmayan hastalar dahil edilmiştir. Hastalar randomize olarak idame tedavi ve yoğun kemoterapi rejimi alacak hastalar olarak iki kola ayrılmıştır. İki kola da 6-tioguanin-daunorobucin,-sitarabin (TAD) ve mitoksantron-yüksek doz sitarabin (HAM) protokolleri ile çift indüksiyon tedavisi verilmiştir (HAM indüksiyonu 60 yaş ve üzerinde seçilmiş hastalara, doz ayarlanarak verilmiştir). Tam remisyon sağlanmış hastalara TAD ile konsolidasyon tedavisi verilmiştir. Sonrasında hastalar çalışma başlangıcında randomize edildiği şekilde TAD protokolü ile idame ya da yoğun konsolidasyon tedavisi almıştır. İdame tedavisi hastanın remisyon izlemi yapılarak 3 yıla tamamlanmıştır. Yoğun konsolidasyon tedavisi ise 1. , 2. , 8. ve 9. günlerde ARA-C 1 gr/m²(60 yaş üzerinde 0.5 g/m²), on iki saatte bir ve 3. ,4. ve 10. günlerde mitoksantron 10 mg/m² şeklinde verilmiştir. İdame tedavisi ilişkili ölümler %4 , yoğun konsolidasyon tedavisi ilişkili ölümler %7 oranında saptanmıştır. Ortanca relapsız sağkalım yoğun konsolidasyon kemoterapisi alan hastalarda 17 ay, idame tedavisi alan hastalarda 26 ay saptanmıştır. 3 yıl içinde idame tedavisi alan hastaların %45'inde relaps görülmemiştir, yoğun konsolidasyon kemoterapisi alan hastalarda ise bu oran %37 saptanmıştır (p=0,14).

Relapssız sağkalım, idame tedavisi alan hastalarda istatistiksel olarak da uzun saptanmıştır (p=0,012).⁴⁵

APL Tedavisi

APL' de all-trans retinoik asit (ATRA), indüksiyon kemoterapisi ile birlikte verilmektedir. Düşük doz ATRA idame tedavisi sıklıkla verilmektedir. Son yıllardaki bilgiler arsenik trioksit ile konsolidasyon tedavisinin relaps riskini azalttığını ve toplam sağkalımı uzattığını göstermektedir. APL'de relaps %5-10 oranında görülmektedir.²²

Allojenik Kök Hücre Nakli

İlk remisyondan sonra hastalar, allojenik kök hücre nakline bağlı riskler ve kazançlar açısından değerlendirilmelidir.

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli en etkin anti-neoplastik etkiyi sağlayan tedavi protokolüdür. Bu etkisini nakil öncesi sitoreduktif tedavi ve grafitin anti-lösemik etkisi ile göstermektedir.⁴⁶ Ancak hala özellikle yaşlı hastalarda mortalite ve morbiditesi yüksek bir tedavi protokolüdür.⁴³

Kemoterapi ile hazırlama rejimi anti-lösemik etkisi ve engrafman öncesi immun süpresyonun sağlanması için gereklidir. Fludarabin ile siklofosamid ya da diğer alkilleyici ajanlar (busulfan, melfalan) ve bazı durumlarda da tüm vücut radyoterapisi bu amaçla kullanılan yöntemlerdir. Eşlik eden komorbiditeleri olan hastalarda yoğunluğu azaltılmış hazırlama rejimleri verilmektedir ancak çok fazla azaltılması durumunda relaps riski artmaktadır.³

Donör graft kaynağı olarak HLA-uyumlu graftler tercih edilmektedir. Sıklıkla HLA uyumlu kardeşlerden alınan graft kullanılmaktadır. 1980'lerin son yıllarından itibaren akraba dışı HLA-uyumlu bireylerden alınan graftlerde de benzer sonuçlar elde edilmektedir.⁴⁷

Allojenik Kök Hücre Nakli'nin Komplikasyonları

Erken dönemde görülen komplikasyonlar mukozit, veno-okluziv hastalık, intersistisyel pnömoni ve enfeksiyonlardır.⁴⁸ Akut ve kronik graft versus host hastalığı (GVHD) relapstan bağımsız olan önemli komplikasyonlardır.

Fazla immüsupresyon GVHD' yi engelleyebilir ancak fırsatçı enfeksiyonlar (EBV reaktivasyonu ve lenfoproliferatif hastalıklar) ve lösemi rekürrensi riskini arttırmaktadır.⁴⁹. Akut ve kronik GVHD relaps riskini azaltmakla beraber, şiddetli GVHD'de anti-lösemik etki azalmaktadır.³

Allojenik kök hücre nakli sonrası en önemli komplikasyon relapstır. Relaps riskini arttıran faktörler hastalığın biyolojik karakteri ve rezidü hastalık olması durumudur. Yüksek riskli moleküler ve sitogenetik alt gruplar, tedavi ilişkili AML ve MDS zemininde gelişen AML'de kök hücre nakli sonrası relaps riski yüksektir. Nakil öncesi konsolidasyon tedavisi relaps riskini azaltmamaktadır ancak nakil öncesi tespit edilebilir minimal rezidüel hastalık relaps riskini arttırmaktadır.⁴⁰ Allojenik kök hücre nakli sonrası relaps olmuş hastada tedaviyi yönetmek oldukça güçtür. Bu hastalarda sağkalım kısadır. Bazı hastalara donör lenfosit infüzyonu ile beraber ya da tek başına re-indüksiyon tedavisi verilmektedir. Re-indüksiyon tedavisi ile %20-30 hastada uzun süreli sağkalım görülmektedir.³

2.1.8. AML'de Sağkalım

1960'lı yıllarda daunorubicin ve ARA-C tedavisi ile tanışılma kadar AML'nin etkin küratif tedavisi mevcut değildi. Kombine ilaç kullanımı ile tam remisyon elde edilebilir hale gelmiştir. Ancak, hastaların büyük kısmında uzun dönem sağkalım yüz güldürücü olmamıştır. Sonrasında birçok grup kemoterapik ilaç kullanıma girmiştir ancak istenilen seviyeye henüz gelinememiştir.⁵⁰ Günümüzde AML 60 yaş ve altı yetişkinlerde %35-40 oranında tedavi edilebilmektedir. 60 yaş üzerinde ise %5-15 arasında tedavi edilebilmektedir. Yan etkiler nedeni ile yoğun kemoterapi alamayan yaşlı hastalarda ise ortanca sağkalım sadece 5 ile 10 ay arasındadır.³

Daunorubicin hala AML tedavisinde köşe taşıdır. Konsolidasyon tedavisi relapsın engellemesini sağlamak için geliştirilmiştir.

Daunorubicinin kullanılmaya başlandığı 1970'li yıllarda tedavi ilişkili mortalite, ciddi enfeksiyöz komplikasyonlar nedeni ile yüksek saptanmıştır. Yıllar içerisinde destek tedavisindeki gelişmeler sayesinde, kemoterapi sonrası tedavi ilişkili mortalite oranlarında azalma olmuştur.⁵¹⁻⁵³

1990'lı yıllarda all-trans retinoik asitin APL tedavisinde kullanılmaya başlanması ile bu gruptaki hastalarda tam remisyon oranı ve uzun dönem sağkalım artmıştır.⁵⁴

Son yıllarda yayınlanan çalışmalara göre genç AML hastalarında tam remisyon %90 hastada, yaşlı hastalarda ise %50-60 oranında sağlanabilmektedir. Ancak ne yazık ki relaps hala sık karşılaşılan bir durumdur. Uzun dönem sağkalım genç hastaların %40-50'sinde, yaşlı hastaların ise %10-15'inde görülmektedir. Ancak sağkalım verilerinin büyük kısmının klinik çalışma verilerinden elde edildiği ve düşük yaşlı hastaların çalışma dışı tutulduğu da akılda tutulmalıdır.⁵⁵

ABD, Ulusal Sağlık Enstitüsü verilerine göre 2004-2013 yılları arasında sağkalım oranları değişmemiştir. 5 yıllık sağkalım 1975 yılında %6.3, 1980 yılında %6.8, 1985 yılında %13.1, 1990 yılında %11.4, 1995 yılında %17.3, 2000 yılında %16.8, 2004 yılında %24.7, 2008 yılında %24 saptanmıştır.⁵⁶

1986-1990 yılları arasında İngiltere ve Galler'de AML için yaşa standardize edilmiş 5 yıllık rölatif sağkalım kadınlarda %9, erkeklerde ise %8 saptanmıştır.⁵⁷

1971-2006 yılları arasında İngiltere'de AML tanısı alan 48380 hastayı kapsayan, yıllara göre sağkalımdaki değişimi inceleyen bir çalışma yapılmıştır. 15-24 yaş aralığındaki bireylerin 5 yıllık rölatif sağkalımı, 1971-2006 yılları arasında %7'den %53'e yükselmiştir. 70 yaş üzerindeki bireylerde ise bu oran %5'in altında kalmaya devam etmiştir. 1975 yılında, 15-69 yaş arasında "kür olan" (çalışmada istatistiksel kür kavramı, aynı demografik özelliklerde kanser olmayan hastalarda beklenen yaşam süresini geçirmek olarak kabul edilmiştir) AML hastalarının oranı %10' dan küçük saptanmış ve kür olmayan hastalarda ortalama sağkalım 6 aydan az bulunmuştur. Kür oranı en fazla olan grup ise, 1975-2006 yılları arasında kür oranı %8'den %48'e yükselen 15-24 yaş aralığındaki grup saptanmıştır. 2006 yılında bu yaş aralığı için kür olmayan hastalarda ortalama sağkalım 15 ay saptanmıştır. 60-69 yaş aralığındaki grupta ise sağkalım 1975 -2006 yılları arasında %2'den %13'e yükselmiştir.²¹

Allojenik kök hücre nakli lösemi hastalarının küçük bir kısmına uygulanabilmektedir. Donör varlığı, komorbiditeler, lösemi kontrolü, hastaların önceki kemoterapi toksisitelerinden kurtulabilmesi hasta seçiminde önemli

noktalardır. Bağışçı kayıt sistemlerinin oluşması, destek tedavideki gelişmeler, erken dönem toksisitesi düşük transplantasyon prosedürleri ile potansiyel nakil hastalarının sayısı artmaktadır. Erken donör aranması, kök hücre nakline kadar gerçekleşebilecek relapsın önlenmesinde önemlidir. Allojenik kök hücre nakli konusundaki klinik çalışmalar çoğunlukla nakil için uyumlu, endikasyonu olan ve uyumlu donörü olan hastaların sağkalımın değerlendirmektedir.⁵⁸

2.2. AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ

Akut lenfoblastik lösemi T ya da B hücre kaynaklı lenfoblastların kemik iliği, periferik kan ve/veya diğer organlarda kontrolsüz proliferasyonu ile karakterize bir hastalıktır.⁵⁹

Hastalar, ilk olarak sıklıkla kanama, enfeksiyonlar ve/veya kemik ağrısı ile başvururlar. Hastaların %10'undan azında tanı anında santral sistemi tutulumu mevcuttur. T hücreli lenfoma alt tipleri ön mediastende kitle ile, matür B hücreli ALL gastrointestinal sistem ya da testis tutulumu ile ekstrameduller hastalık şeklinde de prezente olabilmektedir.

2.2.1. ALL Epidemiyolojisi

ABD verilerine göre, ALL insidansı yılda 1,34/100.000' dir. Kuzey Amerika, Avrupa, Afrika' da Asya toplumlarına göre daha sık görülmektedir.

Yeni tanı alan hastaların %60'ı 20 yaş altındadır. Çocukluk çağında görülen lösemilerinin %75-80' ini oluştururken, yetişkin çağdaki lösemilerin %20'sini oluşturmaktadır. 2 ve 5 yaşlarda pik yapmaktadır.⁴

2.2.2. ALL Etiyolojisi

ALL' nin sebebi tam olarak bilinmemektedir. Kalıtsal faktörler ve genetik yatkınlık yaratan sendromlar daha çok çocukluk çağı ALL vakaları ile ilişkili gösterilmiştir.

ALL için tanımlanan risk faktörleri ileri yaş (>70), kemoterapi ya da radyoterapiye maruziyet, özellikle Down Sendromu olmak üzere genetik bozukluklardır.^{60,61}

Hiroşima ve Nagasaki nükleer patlamalarından sağ kalan bireylerde ALL için rölatif risk 9.1 saptanmıştır. Çocukluk çağında maruz kalan kişilerde risk daha fazladır. Kemoterapi sonrası ortaya çıkan lösemiler sıklıkla myeloid kaynaklıdır, tedavi ilişkili ALL nadir gözlenmektedir.⁴

2.2.3. ALL Tanı ve Sınıflaması

Kapsamlı bir tanısall yaklaşım hücre morfolojisi, immunfenotip, sitogenetik ve moleküler düzeyde değerlendirmeyi içermelidir.⁶²

WHO 2008 sınıflamasına göre, ALL tanısı için kemik iliği aspirasyon materyalinde lenfoblast oranı %20 ve üzerinde olmalıdır. 2008 WHO sınıflamasına göre lenfoblastik lenfoma ve ALL aynı antite olarak değerlendirilmiştir. Hastalığın primer lokasyonuna göre ayırım yapılmıştır. Kemik iliği invazyonu olmaksızın ya da minimal tutulum olmak şartıyla hastalığın nodal ya da ektranodal bir alanda varlığı lenfoblastik lenfoma olarak tanımlanmıştır.

İmmunfenotip çalışma, blast hücrelerin T ya da B hücre serisine ait olmasını göstermekte anahtar rol oynar. Çocukluk çağı ALL vakalarının %88'i B hücre serisi kökenlidir. Yetişkin çağda ise vakaların %75'i B hücre serisi kökenlidir. WHO sınıflamasına göre ALL; tekrar eden genetik anormalliklerle birlikte olan B Hücreli Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma, Başka Şekilde Sınıflandırılmayan B Hücreli Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma ve Prekürsör T Hücreli Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma olmak üzere üç ana gruba ayrılmıştır.

2.2.4. ALL'nin Sitogenetik ve Moleküler Özellikleri

Rekürren ve sayısal sitogenetik bozukluklar yetişkin hastaların %70'inde, çocukluk çağındaki hastaların ise %90'ında gösterilmiştir. Sitogenetik bozukluklar prognoz ve ilaç rezistansı hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır.

ALL tanısı doğrulandıktan sonra erken dönemde sitogenetik çalışılması, tirozin kinaz inhibitörleri ile hedef tedaviye yanıt veren Ph(+) ALL için tipik olan t(9;22)(q34;q11)/BCR-ABL1 kromozomal translokasyonunu tespit etmek açısından önemlidir.⁶³ Kötü prognostik özellikleri olan Ph-pozitif ALL çocukluk çağında %2-4 oranında görülürken yetişkin çağda %25 oranında görülmektedir.

Çocukluk çağında en sık görülen kromozomal bozukluk B hücre serisinde görülen hiperdiploididir. t(12;21) translokasyonu sonucu oluşan ETV6-RUNX1 alt tipi çocukluk çağında en sık görülen alt tiplerden (%22) iken, yetişkin çağ ALL 'de %7 oranında görülmektedir. Hiperdiploidi ve ETV6-RUNX1 alt tipleri ALL' de iyi prognoz ile ilişkili bulunmuştur.

Philedelphia-benzeri ALL'de, B hücre kökenli ve kötü prognostik özellikleri olan bir ALL alt tipidir. Ph-pozitif ALL'ye benzer şekilde çocukluk çağında 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %60'tır. Bu alt grup Ph-negatif olsa da, genetik profil açısından benzer IKZF gen mutasyonu mevcuttur. Bu subgrupta Ras, JAK/STAT5 yollarındaki mutasyonlar gösterilmiştir. Bu mutasyonlar arasında ABL1, EPOR, JAK2, PDGFR-beta, EBF-1, FLT2, ILR7R ve SH2B3 gen mutasyonları mevcuttur.

MLL genindeki translokasyonlar, özellikle t(4;11), kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Nadir görülen hipodiploidi, kompleks karyotip de kötü prognozla ilişkili gösterilmiştir. ALL' de sık görülen kromozomal ve moleküler bozukluklar Tablo 2.4'te gösterilemektedir.

Tablo 2.4 ALL' de Sık Görülen Kromozomal ve Moleküler Bozukluklar

Sitogenetik	Gen	Yetişkinde Sıklık	Çocukta Sıklık
Hiperdiploidi (>50 kromozom)	--	%7	%25
Hipodiploidi (<44 kromozom)	--	%2	%1
t(9;22)(q34;q11): Philedelphia kromozom	BCR-ABL1	%25	%2-4
t(12;21)(p13;q22)	ETV6- RUNX1 (TEL- AML1)	%2	%22

t(v;11q23), t(11;19)	MLL	% 10	% 8
t(1;19)(q23;p13)	TCF3- PBX1	% 3	% 6
t(5;14)(q35;32)	IL3-IGH	< % 1	< % 1
t(8;14),t(2;8),t(8;22)	c-MYC	% 4	% 2
t(1;14)(p32;q11)	TAL-1	% 12	% 7
t(10;14)(q24;q11)	HOX- 11(TLX1)	% 8	% 1
t(5;14)(q35;q32)	HOX11L2	% 1	% 3
t(11;14)(q11)(p15;q11)	TCR-alfa	% 20-25	% 10-20
BCR-ABL1 benzeri	Değişken	% 10-30	% 15
ETP	Değişken	% 2	% 2
Ikaros	IKZF1	% 50	% 12-17

2.2.5. ALL'de Risk Değerlendirmesi ve Prognostik Faktörler

ALL heterojen bir hastalık grubudur. Tüm hastalarda kullanılabilecek ortak bir tedavi yaklaşımı söz konusu değildir. Uygun tedavinin belirlenmesi tanı anında hastanın risk grubunun belirlenmesi ile mümkündür. İndüksiyon tedavisi sonrası akım sitometri ile saptanan minimal rezidü hastalık (MRH) düzeyinin %0.01 ve üzerinde olması bilinen en kötü prognostik belirteçtir. Minimal rezidü hastalık akım sitometri ve PCR temelli iki yaklaşım kullanılmaktadır. ALL' de yüksek risk faktörleri Tablo 2.5'te gösterilmektedir.⁵

Tablo 2.5 Erişkin ALL'de Risk Sınıflaması

Risk Faktörü	Standart Risk	Yüksek Risk
Yaş	<35	≥35
Sitogenetik		Ph/BCR-ABL (+) t(4;11)/ALL1-AF4

		t(1;19)/E2A-PBX 11q23+
Beyaz Küre Sayısı	$\leq 30.000/\mu\text{L}$ (B kökenli) $\leq 100.000/\mu\text{L}$ (T kökenli)	$>30.000/\mu\text{L}$ (B kökenli) $>100.000/\mu\text{L}$ (T kökenli)
İmmun Fenotip	Timik T-ALL	Pro B-ALL Erken T-ALL Olgun T-ALL
Tam yanıt zamanı	≤ 4 hafta	<4 hafta
İndüksiyon Sonrası MRH	$< \%0.01$	$\geq \%0.01$

2.2.6. ALL Tedavisi

Remisyon İndüksiyon ve Konsolidasyon Tedavisi

İndüksiyon tedavisinin amacı tam remisyonun sağlanmasıdır. Çoğu rejim vinkristin, kortikosteroidler (prednizolon, deksametazon), antrasiklin ve L-Asparajinaz temellidir. Siklofosfomid ya da sitarabin de içerebilir. L-asparajinaz asparajin düzeyini azaltan ALL spesifik tek ilaçtır. Yetişkin ALL tedavisinde günümüzde yoğun olarak kullanılmaktadır. Pegile asparajinaz uzun süreli asparajin depresyonu yapması açısından avantajlıdır. Deksametazon kan-beyin bariyerini aşması ve dinlenme halindeki lösemik blastlar üzerinde etkili olması nedeni ile sıklıkla prednizona tercih edilmektedir.⁶⁴

Farklı indüksiyon rejimlerini karşılaştıran randomize çalışmalar mevcut değildir. Güncel yaklaşımlarla indüksiyon tedavisine ortalama tam remisyon yanıtı %80-90 oranındadır. Bu oran standart risk grubu hastalarında %90'a kadar yükselirken, yüksek risk grubu hastalarda %75 civarındadır.⁶⁵

İki temel indüksiyon kemoterapisi yaklaşımı mevcuttur. Birisi Avrupa'da erişkin ALL tedavisine sık kullanılan, pediatrik BFM (Berlin, Frankfurt, Münster) protokolünden sonra tanımlanmış indüksiyon 1, indüksiyon 2, konsolidasyon

siklusları ve bazen intermittan re-indüksiyon siklusunu içeren yaklaşımdır. Bir diğer yaklaşım ise aynı olan konsolidasyon ve indüksiyon tedavisinin, iki farklı alternatif kemoterapi siklusunun tekrarlanması ile 8 siklus verilmesidir. ABD’ de yaygın kullanılan Hiper-CVAD (siklofosfomid, vinkristin, doksorobusin, deksametazon) bu yaklaşıma örnektir.

Remisyon Sonrası Konsolidasyon Tedavisi

Konsolidasyon tedavisi verilmeyen hastalarda relaps gelişmesi kaçınılmazdır. Konsolidasyon tedavisi seçenekleri yüksek doz kemoterapi ve hematopoetik kök hücre naklidir.

Yüksek doz kemoterapi ile santral sinir sistemi gibi riskli bölgelerde etkin ilaç konsantrasyonuna ulaşılabilir. Birçok protokolda yüksek doz metotreksat, ARA-C, vinkristin, glukokortikoidler ve L-asprajinaz konsolidasyon rejiminde yer almaktadır.⁶²

ALL’de 1. tam remisyon sonrası kök hücre nakli hala tartışmalıdır. Bu konuda karşıt görüşler mevcuttur. Genel olarak kabul gören yaklaşım, yüksek riskli hastaların 1. tam remisyonunda uygun donör varlığında, standart risk grubundaki hastaların nüks durumunda 2. tam remisyonunda nakile yönlendirilmesidir. Allojenik kök hücre nakli ile hastalısız sağkalım süresi standart kemoterapiye göre daha uzundur. Sonuçlar özellikle yüksek riskli hastalarda kemoterapiye göre daha iyidir.

İdame Tedavi

İdame tedavi sıklıkla günlük 6-merkaptopurin ve haftalık metotreksattan oluşmaktadır. Bazı rejimlerde tekrarlayan vinkristin, deksametazon ya da diğer ilaç siklusları aylık ya da daha uzun periyodlarla verilmektedir. 2.5-3 yıllık idame tedavisi optimal görülmektedir.⁶⁶

Santral Sinir Sistemi Profilaksisi

Santral sinir sistemi (SSS) relapsını önlemek için SSS profilaksisi ALL tedavisinde çok önemlidir. Radyoterapi, intratekal metotreksat ya da intratekal metotreksat-sitarabin-kortikosteroid ve yüksek doz metotreksat ve/veya sitarabin ile sistemik yüksek doz tedavi seçenekleri mevcuttur.⁶⁷

Yaşa Uyarlanmış Protokoller

Genç Erişkin-Ergen Olgularda ALL Tedavisi

Genç erişkin/ergen yaş grubunun sınırları konusunda görüş birliği olmamasına karşın 15-20 yaş aralığı bu özel hasta grubunu tanımlamak için uygun görülmektedir.

Yaş ALL hastalarında prognozu belirleyen en önemli bağımsız faktörlerden biridir. Hastalısız sağkalım ve şifa oranları artan yaş ile birlikte azalmaktadır. Çeşitli retrospektif çalışmalarda 15-20 yaş grubunda yer alan ALL hastalarında erişkin ve pediatrik protokoller ile elde edilen tam yanıt oranlarının benzer olmasına karşın, hastalısız sağkalımın pediatrik protokoller ile belirgin olarak arttığı saptanmıştır.⁵

Yaşlı Hastalarda ALL Tedavisi

Yetişkinlerde ALL insidansı 50 yaşından sonra artmaktadır. Bu hasta grubunda farklı tedavi yaklaşımları uygulanmaktadır. Yoğun kemoterapi yaklaşımı ile tam remisyon oranı %56'ya ulaşmaktadır.

Son yıllarda, yaşlı hastalara özel ALL protokolleri ortaya çıkmıştır. Temel prensipleri erken dönemde tedavi kaynaklı ölümleri azaltmak için daha az yoğun kemoterapi verilmesi, kortikosteroid-vinkristin-asparajinaz temelli kemoterapi verilmesi, antrasiklin ve alkilleyici ajanları azaltmaktır.⁶⁸

Hedefe Yönelik Tedaviler

Erişkin ve yaşlı hasta grubunda sağkalımı arttırmak için hala gelişmelere ihtiyaç duyulmaktadır. Son zamanlarda iki yeni yaklaşım söz konusudur. Özellikle B hücre ALL hastalarında antikorlar ile tedavi ya da Ph(+) ALL'de tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavidir. Ph-pozitif ALL tedavisi bölümünde tirozin kinaz inhibitörlerine değinilecektir.

Ph-Pozitif ALL Tedavisi

Ph-pozitif ALL hastalarında, tirozin kinaz inhibitörleri kullanıma girmeden önce tam remisyon oranı %60-70 iken, günümüzde %80-90' a yükselmiştir.^{69,70} Güncel gelişmeler ve çalışma sonuçları doğrultusunda, günümüzde Ph-pozitif ALL olgularında indüksiyon tedavisine tirozin kinaz inhibitörü eklenmesi ve 1. tam

remisyonda allojenik kök hücre nakli uygulanması güncel tedavi yaklaşımı olmuştur. İmatinib en fazla klinik deneyim elde edilen tirozin kinaz inhibitörüdür.⁷¹

Allojenik kök hücre nakli için performansı iyi olmayan ya da uyumlu vericisi olmayan Ph-pozitif ALL hastalarında 1. tam remisyon sonrası en uygun idame tedavisi yaklaşımı tartışmalıdır. Tek başına imatinib veya agresif idame tedavisi (aylık vinkristin/prednizon ve Hyper-CVAD ile iki intensifikasyon bloğu) tedavi seçenekleri arasındadır.

Yaşlı Ph-pozitif ALL olgularda, imatinibe kemoterapi ve konsolidasyon eklenen hastalar ile imatinib ve prednizolon içeren protokolleri karşılaştıran geniş çalışmalarda 2 yıllık sağkalımda anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Bu veriler yaşlı olgularda yan etki profili düşük ve koaly tolere edilebilen tirozin kinaz inhibitörü-steroid kombinasyonu uygulanmasının akılcı olabileceğini düşündürmektedir.⁷²

Performansı uygun olan ve HLA uyumlu vericisi olan tüm Ph-pozitif ALL hastaları 1. tam remisyon sonrası allojenik kök hücre nakli adayıdır.

Relaps ya da Refrakter ALL Tedavisi

Yetişkinde relaps ALL tedavisinde kabul edilmiş evrensel bir protokol yoktur.

Hasta klinik performans, sitogenetik, hastalık tutulumu, önceden aldığı tedaviler ve gördüğü yan etkiler ile değerlendirilmelidir.⁷³

Randomize, kontrollü çalışmalar henüz yeterli değildir. BCR-ABL benzeri fenotip tayini açısından hızlıca sitogenetik çalışılmalıdır. Allojenik kök hücre nakli uygun görülüyorsa kardeşler HLA profili açısından acilen taranmalıdır.^{74 75}

PH(+) ALL söz konusu ise BCR-ABL1 tirozin kinaz mutasyonları araştırılmalıdır.⁷⁶

Temel küratif tedavi hedefi tam remisyon sağlandıktan sonra allojenik kök hücre naklinin yapılmasıdır.

İlk tam yanıt remisyonu 2 yıldan uzun süren hastalara standart rejimler ile re-indüksiyon kemoterapisi verilebilir.⁷⁷⁻⁷⁹ Kısa süreli tam remisyon görülen hastalar oldukça yüksek risklidir. Kemoterapilerle çapraz direnç göstermeyen yeni

kemoterapatik ajanlar açısından hızla değerlendirilmelidirler. B-hücre prekürsör ALL için blinatumomab ve inotuzumab ile faz 2 çalışmalarda umut verici sonuçlar alınmıştır.^{76,80}

Avrupa’ da yetişkin ALL relapsında en sık kullanılan rejimler fludarabin ve antrasiklin içeren rejimlerdir. FLAG-IDA (fludarabin, yüksek doz sitozin arabinozid, granulosit kolon stimule edici faktör, idarubusin) bu rejimlere örnek verilebilir. Lipozomal vinkristin de relaps ALL tedavisinde lisans almıştır.⁸¹

Relaps Ph(+) ALL hastalarına, BCR-ABL1 analizi sonuçlarına göre yeni nesil tirozin kinaz inhibitörleri önerilmektedir. İmatinib yanıt olmayan hastalar nilotinib ya da dasatinibe yanıt verebilmektedir.⁶²

ALL’de Tedavi Sonrası İzlem

Aseptomatik hastalar idame tedavisi süresince tam kan sayımı, tam biyokimya tetkiki ile ilk 2 yıl sık kontrol edilmektedir. Relapsların büyük kısmı sıklıkla ilk 2,5 yıl içerisinde görüldüğünden ilk 3 yıl, yakın kontrol edilmektedir. Sonrasında genellikle yılda 2 kez kontrol önerilmektedir. Minimal kalıntı hastalık tayini için 3 ayda bir kez kemik iliği aspirasyonu görmek önemlidir. Ph(+) hastalarda BCR-ABL bakılarak, pozitif saptanır ise başka bir tirozin kinaz inhibitörüne geçme açısından hastalar değerlendirilmektedir.

2.2.7. ALL’de Sağkalım

Çocuklarda ALL’de sağkalım beklentisi yetişkinlere göre çok daha yüksektir. Yetişkinde mortalite hala oldukça yüksektir. Klinik çalışmalarda agresif tedavi genç ve orta yaşlı yetişkinlerde sağkalımda artış ile ilişkili gösterilmiştir. Ancak bu ilişki toplum bazlı çalışmalarda gösterilememiştir. Yetişkinlerde nadir bir hastalık olması nedeni ile toplum bazlı nadir çalışma vardır.⁸²

2006-2012 yılları arasındaki Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre ALL’de tüm yaş gruplarında 5 yıllık sağkalım yüzdesi %68.1’dir. Son 10 yılda ALL insidansı, yılda %0.6 oranında artmaktayken, mortalitesi 2004-2013 yılları arasında her yıl %1.1 oranında azalmaktadır. ABD’de, 5 yıllık sağkalım 1975 yılında %31, 1980 yılında %49, 1985 yılına %56, 1990 yılında %55,8, 1995 yılında %61,7, 2000 yılında %62,6, 2004 yılında %67,5, 2008 yılında %71,7 saptanmıştır. 1997-1999

yılları arasında Avrupa'da 5 yıllık sağkalım %29,8 iken, 2006-2008 yılları arasında %41'e yükselmiştir.⁸³

ABD verilerine göre 15-59 yaş arası hastalarda 1980-2007 yılları arasında sağkalımda önemli düzelmeler olmuştur. Sağkalımdaki en iyi düzelmeye %41'den %62'ye yükselerek 15-19 yaş arasında olmuştur.⁸⁴

2.3. AKUT LÖSEMİLERDE DESTEK TEDAVİSİ

Destekleyici tedaviler yoğun kemoterapi alan hastaların tedavi yan etkilerinden korunması ve tedaviden maksimum faydayı görmesi için elzemdir. Farklı merkezlerde, yaklaşım farklılıkları olsa da kan ürünlerinin sağlanması, uygun teknikler ile transfüzyon yapılması, tümör lizis profilaksisi, nörolojik değerlendirme, enfeksiyon profilaksisi, büyüme faktörleri, antiemetik ilaçlar, beslenme desteği, lösemi hastalarında destek tedavisinin en önemli parçalarıdır.

Kan ürünü desteği gerektiği durumlarda lökositten arındırılmış ürünler verilmesi gerekmektedir. Bağışıklık sistemini baskılayıcı tedavi alan ve kök hücre nakline gidecek tüm hastalara ışınlanmış kan ürünü verilmesi gerekmektedir. Bazı merkezlerde kök hücre nakle aday CMV negatif hastalara, CMV negatif kan ürünü verilmektedir.

Standart tümör lizis profilaksisi hidrasyon ile diürezin sağlanması ve allopurinol ya da rasburikaz uygulanmasıdır. Beyaz küre sayısı yüksek olan, ürik asit seviyesi yüksek olan ya da böbrek fonksiyonlarında bozukluk olan hastalar tedavi başlangıcında rasburikaz tedavisi açısından değerlendirilmelidir. Geçmişte idrar alkalinizasyonu önerilmekte ise de günümüzde tek başına serum fizyolojiğe üstünlüğü gösterilemediğinden kullanımından uzaklaşmaktadır.

Yüksek doz ARA-C alan hastalar böbrek fonksiyonları açısından yakın izlenmelidir. Çünkü renal fonksiyon bozukluğu ve santral sinir sistemi toksisitesi riski arasında güçlü korelasyon mevcuttur. Hastalar her ARA-C dozundan önce nistagmus, dismetri ve ataksi açısından değerlendirilmelidir. Santral sinir sistemi toksisitesi görülen hastalara sonraki rejimlerde ARA-C verilmemelidir.

Yüksek doz steroid alan hastalarda görülen hiperglisemi, peptik ülserler, osteonekroz gibi ilaca bağlı yan etkiler açısından da dikkatli olunmalıdır.

Asparajınaza bağlı hipersensitivite reaksiyonları, koagölasyon bozuklukları, hepatotoksisite ve pankreatit gelişebilmektedir.

Büyüme faktörleri remisyon sonrası tedavide destek tedavisinin bir parçasıdır. ALL tedavisinde rutin tedavide yer almaktadır. AML' de ise rutinde önerilmemekle birlikte lösemnin remisyonda olduğu düşünölen dönemde sepsis bulgularının ya da hayatı tehdit edici enfeksiyon bulgularının olması durumunda verilmektedir. Remisyon değerlendirmesi yapılmadan en az 7 gün önce büyüme faktörlerinin kesilmesi gerekmektedir. İndüksiyon kemoterapisi sırasında ise APL dışı AML' de septik olan ya da hayatı tehdit edici enfeksiyonu olan hastalarda düşünölebilir.

Profilaktik ve tedavi amaçlı antibiyotik seçimi merkezlerde sık görölen mikroorganizmlara ve ilaç direnci özelliklerine göre yapılmalıdır. Akut lösemilerde enfeksiyon profilaksisi bölümünde enfeksiyon profilaksisi konusuna ayrıntılı değerinecektir.^{85,86}

Akut Lösemilerde Enfeksiyon Profilaksisi

Akut lösemilerde sağkalım süresi bakteriyel enfeksiyonların önlenmesi ve doğru yönetilmesi ile yakından ilişkilidir.

Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) kılavuzlarına göre nötropenik hastalar yüksek risk (7 günden uzun nötropeni, nötrofil sayısının $100/\text{mm}^3$ ün altında olması, eşlik eden stabil olmayan komorbiditeler) ve düşük risk (7 günden kısa sürmesi beklenen nötropeni, aktif komorbidite olmaması, ateş anında kliniğin stabil olması) gruplarına ayrılmıştır. Düşük risk grubunu sıklıkla solid tümörler için kemoterapi alan hastalar oluşturmaktadır.⁸⁷

Fluorokinolonlar, nötropenik hastalarda bakteriyel enfeksiyonların profilaksisinde en sık kullanılan antibiyotiklerdir. Kinolon bazlı profilaksinin, sitotoksik kemoterapi alan akut lösemi hastalarında ve hematopoetik kök hücre nakli hastalarında aerobik gram negatif bakteriyel enfeksiyonları engellemede etkin olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir⁸⁸. Yüksek risk grubunda levofloksasin profilaksisinin enfeksiyon kaynaklı mortalite ve morbiditeyi azaltmada, febril epizodları azaltmada etkin olduğu 2005 yılında yayınlanan GIMEMA çalışmasında (hematolojik hastalıklarda İtalyan Grubu) ve 2012'de yayınlanan Cochrane verilerinde gösterilmiştir. Ancak bazı yayınlarda vurgulandığı üzere her kemoterapi

siklusunu öncesi levofloksasin profilaksisi verilmesinin izole mikroorganizma türlerinin seçilmesine katkısı olabilir.⁸⁹

Bazı çalışmalarda gram pozitif bakteremi sıklığında artış olduğu gösterilmiştir. Siprofloksasin ve levofloksasinin gram pozitif etkinliği daha geniştir. Amoksisilin-klavulanat ile birlikte kullanıldığında alfa hemolitik streptokok enfeksiyonlarını engellemede etkindirler. Ciprofloksasin profilaksisi ile viridans grup streptokok bakteremisinin arttığını bildiren yayınlar mevcuttur. Placebo ile karşılaştırıldığında florokinolon profilaksinin gram negatif bakteriyel enfeksiyonları azalttığı gösterilmiştir. Fungal ve gram pozitif kökenli bakteriyel enfeksiyonlar florokinolon profilaksisinden etkilenmemektedir⁹⁰. Levofloksasin profilaksisinin düşük ve yüksek riskli hasta gruplarında enfeksiyonlarda azalma ile ilişkisi gösterilirken, düşük riskli hasta grubunda ateş epizodlarında azalma ile ilişkisi gösterilmiştir.⁸⁸

Sekonder rezistans ortaya çıkma konusu, antibiyotik profilaksisinde hala tartışılan bir konudur. Fluorokinolon profilaksisi alan hastalarda rezistan *P.aeruginosa* bakteriyemileri bildirilmektedir. Fluorokinolon kullanımı ilişkili *Clostridium difficile* koliti de akılda tutulması gereken bir diğer önemli konudur.⁹¹

İnvaziv fungal enfeksiyonlar da uzamış nütropeni olan hastalarda morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerindedir. AML hastalarında yapılan randomize çalışmaların gözden geçirildiği bir çalışmada antifungal profilaksinin fungal enfeksiyon kaynaklı mortalitede azalmada etkili olduğu gösterilmiştir. Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada posokanazolun ,itrakanazol ve flukonazole göre invaziv fungal enfeksiyonları önlemede daha etkin olduğu gösterilmiştir. Sağkalım posokanazol alan grupta flukonazol ya da itrakanazol alan grubu göre daha uzun bulunmuştur.^{92,93}

Pneumocystis pneumonia profilaksisi, allojenik kök hücre nakli alıcılarında ve seçilmiş olog kök hücre nakli hastalarında kullanılmaktadır.⁹⁴

IDSA ve NCCN kılavuzları, 7 günden fazla nütropenik kalması beklenen hastalarda florokinolon (tercihen levofloksasin) profilaksisini önermektedir. *Pneumocystis pneumonia* için yüksek risk grubu olan hastalarda trimetoprim/sulfometaksozol profilaksi de verilmesi önerilmekte iken immunsupresif

tedavi almayan ya da 7 günden az süre nütropenik kalması beklenen hastalarda profilaktik antibiyotik tedavi önerilmemektedir.⁹⁵

İnfluenza aşısı kanser tedavisi alan tüm hastalarda önerilmektedir.⁹⁵ HSV açısından seropozitif olan ve allojenik kök hücre nakli ve indüksiyon kemoterapisi alan hastalara asiklovir ya da valasiklovir ile profilaksi önerilmektedir. Ayrıca allojenik kök hücre nakli alıcısı olan ve VZV açısından seropozitif olan hastalarda da bu ajanlardan herhangi birisi ile profilaksi alması önerilmektedir.⁹⁶ HBV DNA ya da Hepatit B yüzey antijeni (HbsAg) pozitif saptanan hastalara HBV profilaksisi önerilmektedir.⁹⁶

IDSA kılavuzları, ateş ya da nütropeni beklentisi %20' nin üzerinde olan hastalarda profilaktik koloni stimule edici faktör kullanımını önermektedir.⁹⁷

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

2000–2014 tarihleri arasında, HÜTF İç Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesinde, Hematoloji Bilim Dalı'na başvuran APL ve akut bifenotipik lösemi dışı akut lösemi hastalarının kimlik ve tanı bilgilerine prospektif olarak tutulan elektronik bölüm kayıtlarından ulaşıldı. Gerekliğinde olguların detaylı klinik ve laboratuvar bilgilerine hastanenin elektronik hasta kayıt veri tabanından ulaşıldı. Klinik izlem sırasında konulan tanılar esas alındı. Tanılara yönelik ek bir sorgulama yapılmadı.

Çalışmada hastalar tanı aldıkları yıla göre zaman dilimlerine dağıtıldı. Zaman dilimlerine dahil olan hastaların 36 aylık sağkalım oranı hesaplandı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar içerisinde tam remisyona sağlanan hastalar içerisinde indüksiyon tedavisi alma durumu, tam remisyona tarihi, relaps durumu, relaps gerçekleşmişse relaps tarihi, ölmüş ise ölüm tarihi ve TAD idame tedavisi alma durumu bilgilerinin tümüne ulaşılabilen 70 APL ya da CBF dışı AML hastası idame tedavi etkinliğini değerlendirmek üzere analiz edildi.

APL'nin prognozunda hekim tecrübesi ve daha iyi destek tedavilerine bağlı olarak yıllar içinde düzelmeye olduğu literatürde tanımlanmıştır. Ayrıca HÜTF İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda bu konuda yapılmış çalışma vardır. APL vakaları bu nedenden dolayı çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Akut Lösemi Hastalarına Uygulanan Tedavi Protokolleri

İntensif kemoterapi için uygun olan AML hastalarına antrasiklin ve ARA-C (3+7) protokolü ile indüksiyon ve sonra yüksek doz ARA-C ya da yine antrasiklin ve ARA-C ile konsolidasyon tedavisi verildi. İntensif kemoterapi için uygun bulunmayan yaşlı hastalarda yalnızca destek tedavileri, kür amaçlamayan hafif sitotoksik ajanlar (hidroksiüre, düşük doz ARA-C) veya hipometilleyici ajanlar (çoğunlukla 5-azasitidin) kullanıldı. Relaps ya da refrakter hastalık gözlenen hastalara sıklıkla etoposid, mitoksantron, ARA-C içeren EMA protokolü verildi. CBF tipi vakalar hariç donör varlığında ve performans durumu uygunsa allojenik kök hücre nakli yapıldı.

AML idame tedavisi verilen hastalara ise hastanın remisyon süresi 3 yıla tamamlanana kadar ARA-C, daunorubicin, 6-tioguanin ve siklofosfamid içeren TAD idame tedavisi verildi. Protokol Tablo 3.1’de detaylı gösterilmiştir. Orijinal protokolda, ilaç dozları birimizde verilen ilaç dozlarının 2 katıdır ancak ilk 2 idame küründe hastaların büyük kısmında evre 4 trombositopeni ve nötropeni geliştiği için 3.kür ve sonrasında ilaç dozlarında %50 azaltma gerekliliği doğduğu belirtilmiştir.⁴⁵

ALL hastalarında Hiper-CVAD, CALGB-8811 ya da BFM95 rejimleri kullanıldı. Allojenik donörü olan ve performans durumu uygun bütün ALL hastalarına nakil yapılması planlandı.

Birimizdeki AML ve ALL hastalarına 2009 yılından itibaren kemoterapi protokolü aldıkları süre boyunca levofloksasin profilaksisi uygulandı. Ayrıca steroid içeren protokol alan hastalara ek olarak trimetoprim-sulfometaksazol profilaksisi verildi. AML hastalarına indüksiyon rejimi sırasında itrakanazol ya da posakonazol ile antifungal profilaksi de uygulandı.

Tablo 3.1 TAD ile AML İdame Tedavisi

1.AY					
Günler	1	2	3	4	5
ARA-C	X	X	X	X	X
	X	X	X	X	X
Daunorubicin			X	X	
<ul style="list-style-type: none"> • ARA-C 12 saatte bir 50 mg/m² cıaltı enjekte edilir. • Daunorubicin 22,5 mg/m² 30 dakikada intravenöz infüzyon ile verilir. 					
2.AY					
Günler	1	2	3	4	5

ARA-C	X	X	X	X	X
	X	X	X	X	X
6-Tioguanin	X	X	X	X	X
	X	X	X	X	X
<ul style="list-style-type: none"> • ARA-C 12 saatte bir 50 mg/m² cıaltı enjekte edilir. • 6-Tioguanin 50 mg/m² oral yoldan 12 saatte bir verilir. 					
3. AY					
Günler	1	2	3	4	5
ARA-C	X	X	X	X	X
	X	X	X	X	X
Siklofosfamid			X		
<ul style="list-style-type: none"> • ARA-C 12 saatte bir 50 mg/m² cıaltı enjekte edilir. • Siklofosfamid 500 mg/m² intravenöz yolla verilir. 					
4. AY					
Günler	1	2	3	4	5
ARA-C	X	X	X	X	X
	X	X	X	X	X
6-Tioguanin	X	X	X	X	X
	X	X	X	X	X
<ul style="list-style-type: none"> • ARA-C 12 saatte bir 50 mg/m² cıaltı enjekte edilir. • 6-Tioguanin 50 mg/m² oral yoldan 12 saatte bir verilir. 					

3.3. İstatiksel Analiz

Hasta kayıtları ve istatistiksel analizler için SPSS v18 (SPSS Inc., Chicago, Ill., ABD) kullanıldı. Gruplar arasında kategorik değişkenler açısından fark olup olmadığı ki kare testi ile değerlendirildi. Parametrik varyans analizleri One-Way-ANOVA ile non-parametrik varyans analizleri Kruskal-Wallis Testi ile yapıldı. Tanıdan herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen süre hesaplandı. Son görüldüğünde halen yaşamakta olan hastalar bu tarihte sansürlendi. Total sağkalım hesaplamaları Kaplan-Meier yöntemine göre yapıldı. Sağkalım eğrileri arasındaki kıyaslamalar log-rank testi ile yapıldı. İstatistiksel kıyaslamalarda p değeri anlamlılık sınırı 0,05 olarak kabul edildi.

Çalışma için HÜTF Yerel Etik Kurul'undan onay alındı (Etik Kurul tarihi: 24.05.16 kayıt numarası: GO 16/338)

4. SONUÇLAR

Çalışmaya 215 APL dışı AML hastası, 133 ALL hastası dahil edildi. Bu hastalara ait tanımlayıcı özellikler Tablo 4.1’de gösterilmektedir.

Tablo 4.1 Demografik Özellikler

	AML	ALL
Sayı	215	133
Tanı Yaşı (ortalama ± standart deviasyon)	47 ± 16,3	33,7 ±14,7
K/E	85/130	80/54

AML hastalarının 49 tanesi, ALL hastalarının ise 10 tanesi 60 yaş ve üzerindedir. Zaman dilimlerine göre AML hastalarının yaş ortalaması farklılık göstermiyordu. ALL hastalarının yaşları normal dağılmıyordu. Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildiğinde, ALL hastalarının yaş ortalamaları da zaman dilimlerine göre farklılık göstermiyordu. AML hastalarının zaman dilimlerine göre tanı yaşları Tablo 4.2’de, ALL hastalarının zaman dilimlerine göre tanı yaşları ise Tablo 4.3 gösterilmektedir.

Tablo 4.2 AML Hastalarının Zaman Dilimlerine Göre Tanı Yaşları

Zaman Dilimi	Hasta Sayısı	Yaş Ortalaması	Standart Deviasyon	Maksimum Yaş	Minumum Yaş
2000-4	56	46,3	17,2	83, 1	16,1
2005-9	103	46,9	16,9	81,7	17,6
2010-14	56	47,9	14,6	81,6	17,0
Toplam	215	47,0	16,3	83,1	16,1

Tablo 4.3 ALL Hastalarının Zaman Dilimlerine Göre Tanı Yaşları

Zaman Dilimi	Hasta Sayısı	Medyan Yaş	Çeyreklerarası Aralık	Maksimum Yaş	Minumum Yaş
2000-4	29	31,9	25	59	16,4

2005-9	71	30,5	23	77,3	16,2
2010-14	33	27,6	13,2	76,4	17,6
Toplam	133	29,8	21,5	77,3	16,2

2000-2004 yılları arasında tanı alan 56 AML hastasının 18 (%32.1) tanesi son takip tarihinde hala yaşamaktaydı. 2004-2009 yılları arasında ise 103 hasta araştırmaya dahil edildi ve bunların 52 (%50.5) tanesi son takip tarihinde hala yaşamaktaydı. 2010-2014 yılları arasında ise araştırmaya dahil edilen 56 hastanın 39'u (%69.6) son takip tarihinde hala yaşamaktaydı. Araştırmaya dahil edilen tüm APL dışı AML hastalarının ise takip süresinde 109'u (%50.7) son takip tarihinde yaşamaktaydı.

AML hastalarının 36 aylık sağkalım oranı \pm standart hata 2000-2004 yılları arasında %31 \pm 6,5, 2005-2009 yılları arasında %51.6 \pm 5,2, 2010-2014 yılları arasında %61.3 \pm 8,4 saptandı. Tablo 4.4'te AML hastaları için zaman dilimlerine göre 36 aylık sağkalım oranı, ortanca ve ortalama sağkalım süreleri standart hataları ile birlikte gösterilmektedir.

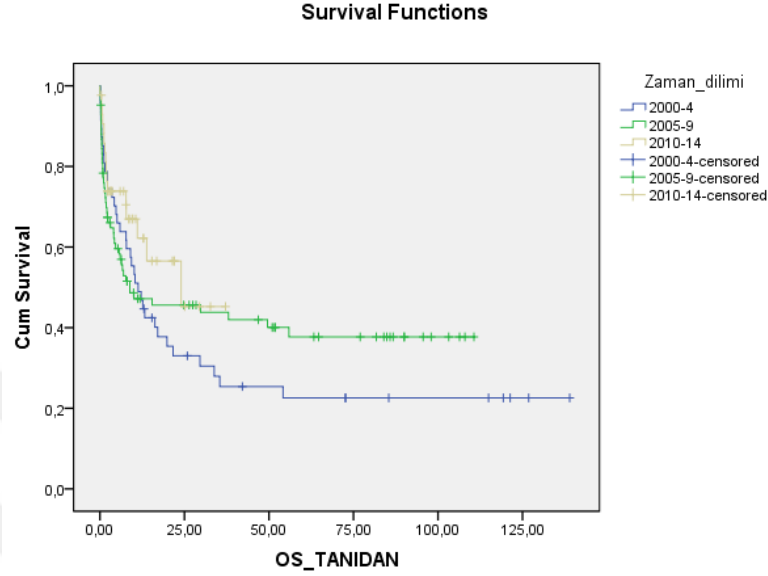
Tablo 4.4 AML Hastalarında Sağkalım

	Zaman Dilimi		
	2000-2004	2005-2009	2010-2014
36 Aylık Sağkalım \pm SH	%31 \pm 6,5	%51.6 \pm 5,2	%61.3 \pm 8,4
Ortalama Sağkalım \pm SH	48,1 \pm 8.1 ay	55,7 \pm 5.3 ay	32,6 \pm 3.1 ay
Ortanca Sağkalım \pm SH	13,2 \pm 3.45 ay	49,5 ay --	ulaşamadı
Ortanca izlem süresi (minumum-maksimum)	13,1 ay (0-138,9 ay)	10 ay (0-110 ay)	9,6 ay (0-48 ay)

AML hastalarının 36 aylık sağkalımındaki değişim istatistiksel olarak sınırda anlamlı olarak bulundu ($p=0,06$). Allojenik kök hücre nakli yapılan hastalar ($n=40$) dışarıda bırakıldığında yıllar arasında sağkalımda anlamlı farklılık gözlenmedi

($p=0,27$). Şekil 4-1'de AML hastaları için yıllara göre sağkalım grafiği yer almaktadır.

Şekil 4-1 AML Hastaları için Toplam Sağkalım Grafiği

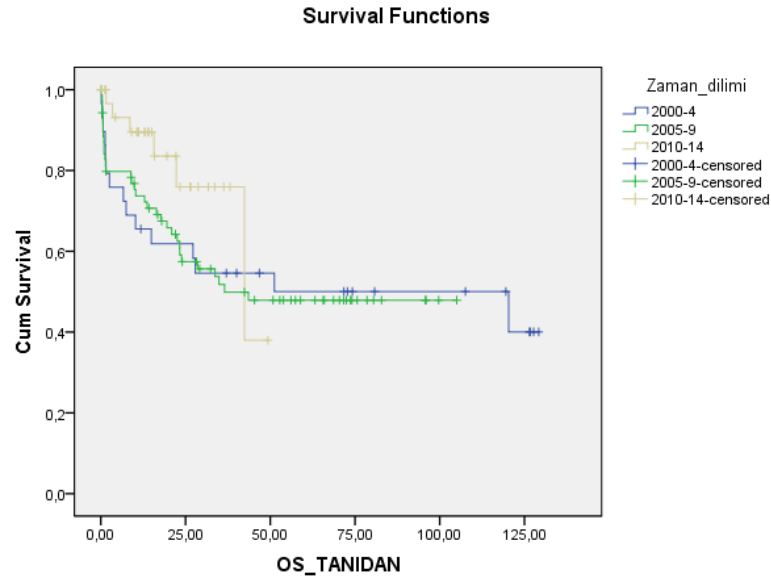


Toplam çalışma süresi içerisinde 40 AML hastasına allojenik kök hücre nakli yapıldı. 2000-2004 yılları arasında AML hastalarının 8 tanesine allojenik kök hücre nakli, 1 tanesine de allojenik kök hücre nakli ve donör lenfosit infüzyonu yapıldı. 2004-2009 yılları arasında 19 hastaya, 2010-2014 yılları arasında ise 13 hastaya allojenik kök hücre nakli yapıldı. Yıllar arasında, APL dışı AML hastalarına allojenik kök hücre nakli yapılma oranı açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi.

2000-2004 yılları arasında tanı alan 29 ALL hastanın 14 (%48,3) tanesi, 2005-2009 yılları arasında tanı alan 71 ALL hastasının 38 (% 53.5) tanesi, 2010-2014 yıllar arasında tanı alan 33 ALL hastanın ise 27 (%81.8) tanesi son takip tarihinde yaşamaktaydı.

2000-2004, 2005-2009 ve 2010-2014 yılları arasında tanı alan ALL hastalarının 36 aylık sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.2$). Şekilde 4-2'de ALL hastalarının sağkalım grafiği gösterilmektedir. ALL hastaları için zaman dilimlerine göre ortanca izlem süreleri(minimum-maksimum) ve 36 aylık sağkalım oranı, ortanca, ortalama sağkalım süreleri standart hataları ile birlikte Tablo 4.4'te gösterilmektedir.

Şekil 4-2 ALL Hastaları için Sağkalım Grafiği



Tablo 4.5 ALL Hastalarında Sağkalım

	Zaman Dilimi		
	2000-2004	2005-2009	2010-2014
36 Aylık Sağkalım ± SH	54.6 ± 9,3	%5 1.8 ± 6,4	%76 ± 10,2
Ortalama Sağkalım ± SH	69.7 ± 11.1 ay	57.6 ± 5.8 ay	37.9 ± 3.6 ay
Ortanca Sağkalım ± SH	120.3 ay ± 60.3	36.5 ay --	42.4 ± 14.4 ay
Ortanca İzlem süresi (minumum-maksimum)	37 ay (0,1-129,2)	23,3 (0,1-105 ay)	14,1 ay (0,1-49,3 ay)

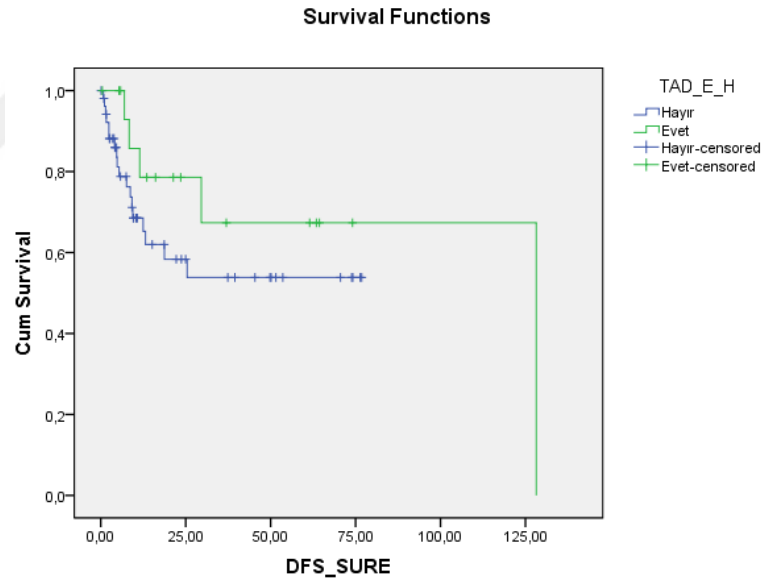
Çalışmaya dahil edilen tam remisyona sağlanan hastalar içerisinde indüksiyon tedavisi alma durumu, tam remisyona tarihi, relaps durumu, relaps gerçekleşmişse relaps tarihi, ölmüş ise ölüm tarihi ve TAD idame tedavisi alma durumu bilgilerinin tümüne ulaşılabilen 70 APL ya da CBF dışı AML hastası idame tedavi etkinliğini değerlendirmek üzere analiz edildiğinde; 17 hastanın TAD ile idame aldığı saptandı. İdame tedavisi almayan hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım

45,56 ay (SH: 6. 689), alan hastalarda ise 91,56 ay(SH: 17, 254) saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0.22$). Hastaliksız sağkalım süreleri Tablo 4.6'te gösterilmektedir. Hastaliksız sağkalım eğrisi şekil 3'de gösterilmektedir.

Tablo 4.6 AML İdame Tedavisi Alma Durumuna Göre Sağkalım

İdame Tedavisi Alma Durumu	Ortalama			
	Ortalama Hastaliksız Sağkalım	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	
			Alt	Üst
Hayır	45, 5	5, 6	34, 4	56, 7
Evet	91, 5	17, 2	57, 7	125, 3

Şekil 4-3 TAD İdame Tedavisi Alma Durumuna Göre Hastaliksız Sağkalım



5. TARTIŞMA

Çalışmamız neticesinde 2000-2004, 2005-2009, 2010-2014 zaman dilimleri arasında APL dışı AML hastalarının 36 aylık sağkalımları karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak sınırda anlamlı ($p=0.06$) bir düzelme saptanmıştır. ALL hastalarının 36 aylık sağkalımında ise bir değişme saptanmamıştır.

Çalışmamızdan önce AML hastalarının yıllar içerisindeki sağkalımını araştıran çalışmaların büyük çoğunluğuna APL hastaları da dahil edilmiştir. Bu nedenle, önceki çalışmalara göre sağkalım oranları daha düşük bulunmuş olabilir. Bu nedenle çalışmamızdaki AML hastalarının sonuçlarını literatürdeki çalışmalar ile karşılaştırmamız uygun görülmemiştir.

AML hastalarının zaman dilimlerine göre yaş ortalamaları farklılık göstermiyordu. Bu nedenle sonuçların hasta yaşlarından etkilendiği düşünülmeydi.

Birimimizde zaman dilimleri içerisinde allojenik kök hücre nakli yapılan AML hastası oranı değişmemiştir. Bu nedenle çalışmamızdaki APL dışı AML sağkalımında, istatistiksel olarak sınırda anlamlı düzelmeye allojenik kök hücre naklinin sebep olması olası değildir.

ALL hastalarının 36 aylık sağkalımında yıllar içerisinde anlamlı değişiklik görülmedi. Yaş ALL prognozu üzerine etkili en önemli faktörlerden birisidir. Çalışmamızdaki ALL hastalarının yaşları zaman dilimleri içerisinde farklılık göstermiyordu. Bu nedenle sonuçları etkilemiş olması olası değildir. Benzer şekilde yıllar içerisinde allojenik kök hücre nakli yapılan hasta oranı da benzerdi. Bu nedenle Allojenik kök hücre nakli yapılma trendinin sonuçları etkilediği düşünülmemektedir.

Yaş ALL prognozunu belirleyen en önemli faktörlerden bir tanesidir. Hastalısız sağkalım yaş arttıkça azalmaktadır. Son yıllarda geliştirilen tedavi yöntemleri ile çocukluk çağı ALL olgularında sağkalımın daha da artması beklenmektedir. Erişkin yaş grubunda prognozun kötü olmasının temel sebepleri arasında kötü sitogenetik özellik oranlarının artması, hastaların eşlik eden hastalıklarına bağlı olarak kemoterapi yan etkilerinin artmasıdır. Hasta performansına bağlı olarak kemoterapi rejimleri sıklıkla istenen sıklıkta ve dozda verilememektedir. Pediatrik protokollerin başarısını arttıran temel faktör doz

yoğunluğudur. Özellikle asparajinaz, vinkristin, metotreksat ve steroidler pediatrik protokollerde daha yüksek dozlarda verilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda genç erişkin/ergen ALL hastalarında verilen kemoterapi rejiminin prognoz üzerine bağımsız bir etkisi olduğu gösterilmiştir. Pediatrik temelli protokollerin daha ileri yaşlarda da uygulanabileceği gösterilmiştir. Gerekli uyarlamalar yapıldıktan sonra pediatrik kemoterapi protokolleri ileri yaş ALL hastalarında da başarı ile uygulanması mümkün olabilir. Ancak genç erişkin/ergen grubu dışında kalan ileri yaş ALL hastalarında pediatrik protokoller ile ilgili veri henüz yetersizdir.⁵ Son yıllarda mevcut veriler ışığında birimiz dahil olmak üzere ALL hastalarında pediatrik rejimler verilmesine eğilim artmıştır. Çalışmamıza 2014 yılından sonra hasta dahil edilmemiştir. İlerleyen yıllarda yapılan çalışmalarda ALL sağkalımında artış olacağı düşünülebilir.

Akut lösemilerde sağkalım süresi bakteriyel enfeksiyonların önlenmesi ve doğru yönetilmesi ile yakından ilişkilidir. Fluorokinolonlar, nötropenik hastalarda bakteriyel enfeksiyonların profilaksisinde en sık kullanılan antibiyotiklerdir. Kinolon bazlı profilaksinin, sitotoksik kemoterapi alan akut lösemi hastalarında hematopoetik kök hücre nakli hastalarında aerobik gram negatif bakteriyel enfeksiyonları engellemede etkin olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.⁸⁸ Yüksek risk grubunda levofloksasin profilaksisinin enfeksiyon kaynaklı mortalite ve morbiditeyi azaltmada, febril epizodları azaltmada etkin olduğu 2005 yılında yayınlanan GIMEMA çalışmasında (hematolojik hastalıklarda İtalyan Grubu) ve 2012’ de yayınlanan Cochrane verilerinde gösterilmiştir. Ancak bazı yayınlarda vurgulandığı üzere her kemoterapi siklusu öncesi levofloksasin profilaksisi verilmesinin izole mikroorganizma türlerinin seçilmesine katkısı olabilir.⁸⁹ Sekonder rezistans ortaya çıkma konusu, antibiyotik profilaksisinde hala tartışılan bir konudur. AML hastalarında yapılan randomize çalışmaların gözden geçirildiği bir çalışmada antifungal profilaksinin ,fungal enfeksiyon kaynaklı mortalitede azalmada etkili olduğu gösterilmiştir.^{92,93}

Birimimizde 2009 yılından lösemi hastalarına kemoterapi aldıkları dönemde levofloksasin profilaksisi verilmektedir. AML sağkalımındaki sınırdan anlamlı düzelme üzerine kinolon etkisi olabilir. Kinolon profilaksisi ile birimizde geçmiş yıllarda kinolon profilaksinin sonuçlarını araştıran bir uzmanlık tezi çalışmasında,

kinolon profilaksisinin yüksek riskli hematolojik kanser hastalarında kinolon rezistan E.coli kolonizasyonunu ve kinolon rezistan gram negatif bakteremi insidansını arttırdığı ancak toplam bakteremi insidansını ve bakteremi ilişkili mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir.⁹⁸

AML'de idame tedavisinin yeri hala tartışmalıdır. Günümüzde aylık, uzun süreli myelosupresif tedavinin önemi ve gerekliliği halen tartışmalıdır. Literatüre göz atıldığında 1981 yılında Kanser ve Lösemi Grubu B(CALGB)'nin yürüttüğü bir çalışmada, 6-tioguanin, ARA-C ve daunorobucin ile konsolidasyon tedavisi sonrası idame tedavisi alan hastalarda hastalıksız sağkalım daha uzun saptanmıştır.⁹⁹

Birimizde seçilmiş hastalara TAD ile idame tedavisi verilmektedir. Çalışmamızda idame tedavisi hastalıksız sağkalım üzerine etkili bulunmamıştır. Ancak bu konuda geniş hasta sayısına ulaşılmış, uzun süreli takipleri gerektiren çalışmalara gereksinim vardır.

Akut lösemilerde allojenik kök hücre nakli seçili hasta gruplarında relaps riskini azaltmakta ve sağkalımı uzatmaktadır. Donör varlığı, komorbiditeler, lösemi kontrolü, hastaların önceki kemoterapi toksisitesilerinden kurtulabilmesi hasta seçiminde önemli noktalardır. Bağışçı kayıt sistemlerinin oluşması, haploidentik nakil gibi alternatif nakil yöntemlerinin daha sık kullanılabilmesi, destek tedavideki gelişmeler, erken dönem toksisitesi düşük transplantasyon prosedurleri ile nakil uygulanabilen hastaların sayısı artmaktadır. Erken donör taraması, kök hücre nakline kadar gerçekleşebilecek relapsın önlenmesinde önemlidir. Şüphesiz akut lösemi tedavisi için geliştirilen yeni ajanlar çıktıkça tedavi sonuçlarının düzelmesi mümkündür. Aynı şekilde destek tedavileri ve izlemdeki gelişmeler de prognozu düzeltmiş ve daha da düzelterek olabilir.

6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLAR

Çalışmamız sadece Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde yürütülen tek merkezli, retrospektif ve az sayıda hasta ile yürütülen bir çalışmadır. Retrospektif çalışmalara ait kısıtlılıklar bu çalışma için de söz konusudur. Değerlendirmeler yapılırken AML prognozunda gözlenen düzelmenin nedenlerine yönelik detaylı analizler yapılamamıştır.



7. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Bu çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalında, 2000-2014 yılları arasında takip edilen 215 APL dışı AML hastası ve 133 ALL hastası dahil edilmiştir. 2000-2014 yılları arası 2000-2004, 2005-2009, 2010-2014 olmak üzere üç zaman dilimine ayrılmış ve bir zaman diliminde 36 aylık sağkalım hesaplanmıştır. Tam remisyon gerçekleşmiş AML hastalarından, gerekli bilgilerine ulaşılabilmiş 70 vakanın AML idame tedavisi alma durumu tespit edilerek, idame tedavisinin hastalıksız sağkalım üzerine etkisi araştırılmıştır.
- Sözü edilen 3 zaman dilimi içerisinde, günümüze doğru AML hastalarının 36 aylık sağkalımında istatistiksel olarak sınırda anlamlı bir düzelme saptanmıştır ($p=0.06$). ALL hastalarında ise 36 aylık sağkalımda zamanla değişim saptanmamıştır.
- TAD ile AML idame tedavisi alan hastalarda hastalıksız sağkalım, almayan hastalara göre farklı bulunmamıştır.
- Birimimiz dahil olmak üzere ülkemizdeki hematoloji kliniklerinin akut lösemi tanı ve tedavisindeki deneyimi artmaktadır. Güncel bilgiler ışığında, modern tıbbın önerdiği destekleyici tedavi hizmetleri ülkemizde uygulanmaya çalışılmaktadır. Ülkemiz genelinde hastalıkların sağkalım oranlarını saptamak, diğer ülkelerle ülkemizin sağlık koşullarını objektif şekilde karşılaştırmaya olanak sağlayacaktır. Bunun neticesinde tıp eğitimimiz, sağlık sistemimiz ve sağlık konusunda yürütülen politikalar sorgulanarak ülkemizdeki sağlık hizmetlerinin bir üst seviyeye çıkmasına olanak doğacaktır.

8. KAYNAKLAR

1. Papadakis A. MS: Current Medical Diagnosis and Treatment, 2013
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/, based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016., 2015
3. Dohner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD: Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med 373:1136-52, 2015
4. Wintrobe's Clinical Hematology. John P. Greer MD (Author, Editor), Daniel A. Arber MD (Editor), Bertil Glader MD PhD (Editor), Alan F. List M.D. (Editor), Robert T. Means Jr. MD (Editor), Frixos Paraskevas MD (Editor), George M. Rodgers MD PhD (Editor), John Foerster MD BSc (Med) FRCP (C) (Editor) (ed 13)
5. Türk Hematoloji Derneği, Akut Lösemiler Tanı ve Tedavi Klavuzu, 2011.
6. Siegel R, Naishadham D, Jemal A: Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 62:10-29, 2012
7. Pagana L, Pulsoni A, Tosti ME, et al: Clinical and biological features of acute myeloid leukaemia occurring as second malignancy: GIMEMA archive of adult acute leukaemia. Br J Haematol 112:109-17, 2001
8. Leone G, Pagano L, Ben-Yehuda D, et al: Therapy-related leukemia and myelodysplasia: susceptibility and incidence. Haematologica 92:1389-98, 2007
9. Kayser S, Dohner K, Krauter J, et al: The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. Blood 117:2137-45, 2011
10. Stubbs MC, Armstrong SA: Therapeutic implications of leukemia stem cell development. Clin Cancer Res 13:3439-42, 2007
11. Terstappen LW, Huang S, Safford M, et al: Sequential generations of hematopoietic colonies derived from single nonlineage-committed CD34+CD38- progenitor cells. Blood 77:1218-27, 1991
12. Walter MJ, Shen D, Ding L, et al: Clonal architecture of secondary acute myeloid leukemia. N Engl J Med 366:1090-8, 2012
13. Walter MJ, Payton JE, Ries RE, et al: Acquired copy number alterations in adult acute myeloid leukemia genomes. Proc Natl Acad Sci U S A 106:12950-5, 2009
14. Radtke I, Mullighan CG, Ishii M, et al: Genomic analysis reveals few genetic alterations in pediatric acute myeloid leukemia. Proc Natl Acad Sci U S A 106:12944-9, 2009
15. Cancer Genome Atlas Research N: Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. N Engl J Med 368:2059-74, 2013
16. Breems DA, Van Putten WL, De Greef GE, et al: Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. J Clin Oncol 26:4791-7, 2008
17. Schlenk RF, Dohner K, Kneba M, et al: Gene mutations and response to treatment with all-trans retinoic acid in elderly patients with acute myeloid leukemia. Results from the AMLSG Trial AML HD98B. Haematologica 94:54-60, 2009
18. Moorman AV, Hagemeijer A, Charrin C, et al: The translocations, t(11;19)(q23;p13.1) and t(11;19)(q23;p13.3): a cytogenetic and clinical profile of 53 patients. European 11q23 Workshop participants. Leukemia 12:805-10, 1998

19. Forrest DL, Nevill TJ, Horsman DE, et al: Bone marrow transplantation for adults with acute leukaemia and 11q23 chromosomal abnormalities. *Br J Haematol* 103:630-8, 1998
20. Othus M, Kantarjian H, Petersdorf S, et al: Declining rates of treatment-related mortality in patients with newly diagnosed AML given 'intense' induction regimens: a report from SWOG and MD Anderson. *Leukemia* 28:289-92, 2014
21. Shah A, Andersson TM, Rachtel B, et al: Survival and cure of acute myeloid leukaemia in England, 1971-2006: a population-based study. *Br J Haematol* 162:509-16, 2013
22. Uzmanlık Tezi, Akut Lösemi Hastalarında Mekanik Ventilasyon İhtiyacı: Sıklık, Risk Faktörleri ve Prognozu Etkileyen Faktörlerin Belirlerlenmesi, Hacettepe Üniversitesi, Burak Bilgin, 2014. .
23. Tebbi CK, London WB, Friedman D, et al: Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 25:493-500, 2007
24. Gundestrup M, Klarskov Andersen M, Sveinbjornsdottir E, et al: Cytogenetics of myelodysplasia and acute myeloid leukaemia in aircrew and people treated with radiotherapy. *Lancet* 356:2158, 2000
25. Grimwade D, Walker H, Oliver F, et al: The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood* 92:2322-33, 1998
26. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, et al: Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood* 96:4075-83, 2000
27. Grimwade D, Walker H, Harrison G, et al: The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood* 98:1312-20, 2001
28. Medeiros BC, Othus M, Fang M, et al: Prognostic impact of monosomal karyotype in young adult and elderly acute myeloid leukemia: the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. *Blood* 116:2224-8, 2010
29. Perrot A, Luquet I, Pigneux A, et al: Dismal prognostic value of monosomal karyotype in elderly patients with acute myeloid leukemia: a GOELAMS study of 186 patients with unfavorable cytogenetic abnormalities. *Blood* 118:679-85, 2011
30. Dohner H, Estey EH, Amadori S, et al: Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 115:453-74, 2010
31. Schlenk RF, Dohner K, Krauter J, et al: Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 358:1909-18, 2008
32. Schnittger S, Schoch C, Kern W, et al: Nucleophosmin gene mutations are predictors of favorable prognosis in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. *Blood* 106:3733-9, 2005
33. Whitman SP, Maharry K, Radmacher MD, et al: FLT3 internal tandem duplication associates with adverse outcome and gene- and microRNA-expression signatures in patients 60 years of age or older with primary cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study. *Blood* 116:3622-6, 2010

34. Kainz B, Heintel D, Marculescu R, et al: Variable prognostic value of FLT3 internal tandem duplications in patients with de novo AML and a normal karyotype, t(15;17), t(8;21) or inv(16). *Hematol J* 3:283-9, 2002
35. Green CL, Koo KK, Hills RK, et al: Prognostic significance of CEBPA mutations in a large cohort of younger adult patients with acute myeloid leukemia: impact of double CEBPA mutations and the interaction with FLT3 and NPM1 mutations. *J Clin Oncol* 28:2739-47, 2010
36. Bacher U, Haferlach C, Kern W, et al: Prognostic relevance of FLT3-TKD mutations in AML: the combination matters--an analysis of 3082 patients. *Blood* 111:2527-37, 2008
37. Patel JP, Gonen M, Figueroa ME, et al: Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 366:1079-89, 2012
38. Marcucci G, Metzeler KH, Schwind S, et al: Age-related prognostic impact of different types of DNMT3A mutations in adults with primary cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 30:742-50, 2012
39. Mrozek K, Marcucci G, Nicolet D, et al: Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 30:4515-23, 2012
40. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, et al: Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 15:986-96, 2014
41. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al: Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. *J Clin Oncol* 31:3360-8, 2013
42. Vellenga E, van Putten W, Ossenkoppele GJ, et al: Autologous peripheral blood stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Blood* 118:6037-42, 2011
43. Dombret H, Gardin C: An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. *Blood* 127:53-61, 2016
44. Buchner T, Urbanitz D, Hiddemann W, et al: Intensified induction and consolidation with or without maintenance chemotherapy for acute myeloid leukemia (AML): two multicenter studies of the German AML Cooperative Group. *J Clin Oncol* 3:1583-9, 1985
45. Buchner T, Hiddemann W, Berdel WE, et al: 6-Thioguanine, cytarabine, and daunorubicin (TAD) and high-dose cytarabine and mitoxantrone (HAM) for induction, TAD for consolidation, and either prolonged maintenance by reduced monthly TAD or TAD-HAM-TAD and one course of intensive consolidation by sequential HAM in adult patients at all ages with de novo acute myeloid leukemia (AML): a randomized trial of the German AML Cooperative Group. *J Clin Oncol* 21:4496-504, 2003
46. Gupta V, Tallman MS, Weisdorf DJ: Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adults with acute myeloid leukemia: myths, controversies, and unknowns. *Blood* 117:2307-18, 2011
47. Gragert L, Eapen M, Williams E, et al: HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry. *N Engl J Med* 371:339-48, 2014
48. Anasetti C, Logan BR, Confer DL, et al: Peripheral-blood versus bone marrow stem cells. *N Engl J Med* 368:288, 2013
49. Pasquini MC, Devine S, Mendizabal A, et al: Comparative outcomes of donor graft CD34+ selection and immune suppressive therapy as graft-versus-host disease prophylaxis for patients with acute myeloid leukemia in complete remission undergoing

HLA-matched sibling allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 30:3194-201, 2012

50. Schiller G, Gajewski J, Territo M, et al: Long-term outcome of high-dose cytarabine-based consolidation chemotherapy for adults with acute myelogenous leukemia. *Blood* 80:2977-82, 1992

51. Pizzo PA: Combating infections in neutropenic patients. *Hosp Pract (Off Ed)* 24:93-100, 103-4, 107-10, 1989

52. Frassoni F, Labopin M, Gluckman E, et al: Results of allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemia have improved in Europe with time--a report of the acute leukemia working party of the European group for blood and marrow transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 17:13-8, 1996

53. Bacigalupo A, Sormani MP, Lamparelli T, et al: Reducing transplant-related mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 89:1238-47, 2004

54. Tallman MS, Nabhan C, Feusner JH, et al: Acute promyelocytic leukemia: evolving therapeutic strategies. *Blood* 99:759-67, 2002

55. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, et al: Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med* 341:2061-7, 1999

56. SEER Cancer Statistics Factsheets: Acute Myeloid Leukemia. National Cancer Institute. Bethesda, MD, <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>.

57. Pashayan N, Lepage C, Rachet B, et al: Survival trends for small intestinal cancer in England and Wales, 1971-1990: national population-based study. *Br J Cancer* 95:1296-300, 2006

58. Juliusson G, Karlsson K, Lazarevic V, et al: Hematopoietic stem cell transplantation rates and long-term survival in acute myeloid and lymphoblastic leukemia: real-world population-based data from the Swedish Acute Leukemia Registry 1997-2006. *Cancer* 117:4238-46, 2011

59. Al Ustwani O, Gupta N, Bakhribah H, et al: Clinical updates in adult acute lymphoblastic leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 99:189-99, 2016

60. Whitlock JA: Down syndrome and acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 135:595-602, 2006

61. Hasle H: Pattern of malignant disorders in individuals with Down's syndrome. *Lancet Oncol* 2:429-36, 2001

62. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, et al: Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2016

63. Gleissner B, Gokbuget N, Bartram CR, et al: Leading prognostic relevance of the BCR-ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia: a prospective study of the German Multicenter Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis. *Blood* 99:1536-43, 2002

64. Labar B, Suci S, Willemze R, et al: Dexamethasone compared to prednisolone for adults with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: final results of the ALL-4 randomized, phase III trial of the EORTC Leukemia Group. *Haematologica* 95:1489-95, 2010

65. Bassan R, Hoelzer D: Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 29:532-43, 2011

66. Hoelzer D, Walewski J, Dohner H, et al: Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. *Blood* 124:3870-9, 2014

67. Lazarus HM, Richards SM, Chopra R, et al: Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 108:465-72, 2006
68. Gokbuget N: How I treat older patients with ALL. *Blood* 122:1366-75, 2013
69. Thomas DA, Faderl S, Cortes J, et al: Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood* 103:4396-407, 2004
70. de Labarthe A, Rousselot P, Huguët-Rigal F, et al: Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. *Blood* 109:1408-13, 2007
71. Brentjens RJ, Davila ML, Riviere I, et al: CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med* 5:177ra38, 2013
72. Ravandi F: Managing Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: role of tyrosine kinase inhibitors. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 11:198-203, 2011
73. Bruggemann M, Raff T, Flohr T, et al: Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 107:1116-23, 2006
74. Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, et al: Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 371:1005-15, 2014
75. Dombret H, Cluzeau T, Huguët F, et al: Pediatric-like therapy for adults with ALL. *Curr Hematol Malig Rep* 9:158-64, 2014
76. Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, et al: Results of inotuzumab ozogamicin, a CD22 monoclonal antibody, in refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 119:2728-36, 2013
77. Gokbuget N, Basara N, Baurmann H, et al: High single-drug activity of nelarabine in relapsed T-lymphoblastic leukemia/lymphoma offers curative option with subsequent stem cell transplantation. *Blood* 118:3504-11, 2011
78. Specchia G, Pastore D, Carluccio P, et al: FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed adult acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol* 84:792-5, 2005
79. Hijiya N, Thomson B, Isakoff MS, et al: Phase 2 trial of clofarabine in combination with etoposide and cyclophosphamide in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 118:6043-9, 2011
80. Topp MS, Gokbuget N, Stein AS, et al: Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 16:57-66, 2015
81. O'Brien S, Schiller G, Lister J, et al: High-dose vincristine sulfate liposome injection for advanced, relapsed, and refractory adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 31:676-83, 2013
82. Pulte D, Jansen L, Gondos A, et al: Survival of adults with acute lymphoblastic leukemia in Germany and the United States. *PLoS One* 9:e85554, 2014
83. Sabattini E, Bacci F, Sagrmoso C, et al: WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview. *Pathologica* 102:83-7, 2010
84. Stock W: Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010:21-9, 2010
85. NCCN Guidelines Version 1.2016, Acute Lymphoblastic Leukemia.
86. NCCN Guidelines Version 1.2016, Acute Myeloid Leukemia.

87. Kontoyiannis DP: A clinical perspective for the management of invasive fungal infections: focus on IDSA guidelines. Infectious Diseases Society of America. *Pharmacotherapy* 21:175S-187S, 2001
88. Imran H, Tleyjeh IM, Arndt CA, et al: Fluoroquinolone prophylaxis in patients with neutropenia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 27:53-63, 2008
89. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al: Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD004386, 2012
90. Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, et al: Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* 369:1519-27, 2007
91. Hardy OT, Hernandez-Pampaloni M, Saffer JR, et al: Accuracy of [18F]fluorodopa positron emission tomography for diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab* 92:4706-11, 2007
92. Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, et al: Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 25:5471-89, 2007
93. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al: Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 356:348-59, 2007
94. Ng ES, Liew Y, Koh LP, et al: Fluoroquinolone prophylaxis against febrile neutropenia in areas with high fluoroquinolone resistance--an Asian perspective. *J Formos Med Assoc* 109:624-31, 2010
95. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 52:427-31, 2011
96. Boeckh M, Kim HW, Flowers ME, et al: Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation--a randomized double-blind placebo-controlled study. *Blood* 107:1800-5, 2006
97. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 52:e56-93, 2011
98. Tıpta Uzmanlık Tezi, Hematolojik Kanserli Hastalarda Kinolon Profilaksisinin Morbidite, Mortalite ve Fekal Kinolon Dirençli E. Coli Kolonizasyonuna Etkisi, Hacettepe Üniversitesi, Sezgin Etgül, 2013.
99. Buchner T, Hiddemann W, Wormann B, et al: Double induction strategy for acute myeloid leukemia: the effect of high-dose cytarabine with mitoxantrone instead of standard-dose cytarabine with daunorubicin and 6-thioguanine: a randomized trial by the German AML Cooperative Group. *Blood* 93:4116-24, 1999