



T.C.

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ERİŞKİN AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE
İDAME TEDAVİ YAN ETKİLERİ VE YAN ETKİLERİN SAĞ
KALIM SONUÇLARINA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. MERVE ECEM ERDOĞAN YÖN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ZÜBEYDE NUR ÖZKURT**

**ANKARA
NİSAN/2018**

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

ERİŞKİN AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE
İDAME TEDAVİ YAN ETKİLERİ VE YAN ETKİLERİN SAĞ
KALIM SONUÇLARINA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. MERVE ECEM ERDOĞAN YÖN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ZÜBEYDE NUR ÖZKURT

ANKARA
NİSAN/2018



**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı**

Adı ve Soyadı	Merve Ecem ERDOĞAN YÖN
Baba Adı	Cafer Tayyar
Doğum Yeri/Tarihi	Çankaya/ 01.05.1989
Diploma Tarihi / Diploma No	28.08.2013 / 12-13/I-27
Mezun Olduğu Fakülte	Gaziosmanpaşa Üniversitesi (Gazi Üniversitesi) Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları
İhtisas Süresi	Yıl: 4
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: “Erişkin Akut Lenfoblastik Lösemide İdame Tedavi Yan Etkileri ve Yan Etkilerin Sağ Kalım Sonuçlarına Etkisinin Değerlendirilmesi”

JÜRİ KARARI: “Erişkin Akut Lenfoblastik Lösemide İdame Tedavi Yan Etkileri ve Yan Etkilerin Sağ Kalım Sonuçlarına Etkisinin Değerlendirilmesi “ isimli tez komisyonumuzca incelenmiş ve yapılan tez sınavında başarılı bulunarak tez olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN

Prof. Dr. Zübeyde Nur ÖZKURT
Gazi Üniversitesi
İç Hastalıkları ve Hematoloji Uzmanı
Dip. No: 11553 - Dip. Tes. No: 90502

ÜYE

Başkent Üniversitesi Hastanesi
Doç. Dr. Ebru KOCA
Dip. Tes. No: 89965
İç Hast. ve Hematoloji Uzmanı

ÜYE

Doç. Dr. Zeynep Arzu YEGİN
Gazi Üniversitesi
İç Hast. ve Hematoloji Uzmanı
Dip. Tes. No: 90988

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince destek ve ilgilerini gördüğüm, bilgi, birikim, sabır ve özenleriyle yeterli donanım ile yetişmemde her zaman yanımda olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Turgay Arınsoy başta olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma,

Gerek tez çalışmam gerekse uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi, birikimi, destekleyici tavrı, kibarlığı ile her zaman yol gösterici olan ve kendisinden çok şey öğrendiğim tez danışmanım Prof. Dr. Zübeyde Nur Özkurt'a,

Laboratuvar örneklerinin çalışılmasında büyük emek veren Uzm. Biyolog Sanem Gökçen başta olmak üzere erişkin hematoloji laboratuvarı çalışanlarına,

Nasıl iyi bir hekim olunacağını kendisinden öğrendiğim anneme, bu günlere gelmemizi sağlayan ve her zaman bize güven veren babama, sevgisini hep yanımda hissettiğim kardeşime, her zaman desteğini hissettiğim sevgili eşim Mehmet İlker Yön'e ve varlığıyla beni dünyanın en mutlu insanı yapan oğlum Mustafa Alper Yön'e içtenlikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	v
TABLolar.....	vii
ŞEKİLLER	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) Etiyoloji ve Patogenezi	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Genetik ve Çevresel Faktörler	4
2.4. Sınıflandırma	4
2.4.1. Morfolojik sınıflandırma.....	5
2.4.2. İmmünolojik sınıflandırma	5
2.5. Klinik ve Laboratuvar Bulgular	6
2.6. Tanı.....	7
2.7. Prognostik Faktörler ve Risk Değerlendirmesi	8
2.8. Tedavi.....	13
2.8.1. Remisyon İndüksiyonu Tedavisi.....	14
2.8.2. Pekiştirme (Konsolidasyon/ intensifikasyon) Tedavisi	15
2.8.3. İdame Tedavisi.....	16
2.8.4. Santral Sinir Sistemi Proflaksisi	17
2.8.5. Tedavi Protokolleri	18
2.8.6. ALL tedavisinde sık kullanılan ilaçların genel özellikleri ve yan etkileri	23
2.8.7. Kök Hücre Nakli	26
2.9. Diğer/ Yeni Tedavi Ajanları.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. TPMT ve MTHFR Polimorfizm Ölçüm Metodu	36
3.2. İstatistiksel Analiz	38

3.3. Etik Kurul	38
4. BULGULAR	39
4.1. Hastaların genel özellikleri.....	39
4.2. Tanı Anı ve İdame Tedavi Öncesi Değerleri.....	40
4.2.1. Kan Sayımı ve Biyokimyasal Değerler.....	40
4.2.2. Konvansiyonel Sitogenetik Değerlendirme	42
4.2.3. MTHFR ve TPMT Polimorfizmi Sıklığı	42
4.3. İndüksiyon ve/veya Pekiştirme Tedavilerine Ait Yan Etkiler.....	43
4.4. İdame Tedavisi Sırasında Yan Etkiler.....	44
4.5. İdame Tedavide Doz Değişikliği, Erteleme ve Tedaviyi Kesme	45
4.6. İdame Tedavi Yan Etkisi İle İlişkili Olabilecek Faktörler	46
4.6.1. Myelotoksisite	46
4.6.2. Hepatotoksisite	47
4.6.3. Mukozit	49
4.6.4. Enfeksiyon	51
4.7. Tirozin Kinaz İnhibitörünün İdame Tedaviye Eklenmesi İle Yan Etki Sıklığı.....	53
4.8. Sağ Kalım Analizleri ve Sağ Kalıma Etkili Faktörler	54
4.8.1. Toplam Sağ Kalım ve Etkili Faktörler.....	55
4.8.2. Hastalıksız Sağ Kalım ve Etkili Faktörler	62
5. TARTIŞMA.....	67
5.1. İdame Tedavide Hastalıksız Sağ Kalım, Tedavi İlişkili Ölüm ve Toplam Sağ Kalım.....	69
5.2. İdame Tedavide Yan Etkiler, Yan Etkilere Etkili Faktörler ve Sağkalım- Yan Etki İlişkisi	70
5.2.1. Myelotoksisite ve Enfeksiyon.....	70
5.2.2. Hepatotoksisite.....	72
5.2.3. Mukozit	74
5.3. Tedavi Devamlılığı.....	76
5.4. İdame Kemoterapiye Eklenen TKI'nın Yan Etki ve Sağ Kalıma Etkisi.....	76

5.5. İdame Tedavi Yan Etkisi ve Etkinlik Üzerine TPMT ve MTHFR	
Polimorfizmlerinin Etkisi	77
6. SONUÇ	82
7. ÖZET	84
8. SUMMARY	86
9. KAYNAKLAR.....	88
10. ÖZGEÇMİŞ.....	106

KISALTMALAR

AKHN	: Allojenik kök hücre nakli
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin amino transferaz
AST	: Aspartat amino transferaz
BFM	: Berlin-Frankfurt-Münster
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CMV	: Sitomegalovirus
CRP	: C-reaktif protein
DHFR	: Dihidrofolat redüktaz
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EBV	: Epstein Barr Virus OSK: Olaysız sağ kalım
FAB	: French-American-British
GGT	: Gama glutamil transferaz
HB	: Hemoglobin
HCVAD	: High siklofosfamid, vinkristin, antrasiklin, deksametazon
HIV	: Human Immunodeficiency virüs
HSK	: Hastalıksız sağ kalım
HTLV-1	: Human T Lenfoblastik Virus-1
KT	: Kemoterapi
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MKH	: Minimal kalıntı hastalık
MTHFR	: Mtilen tetrahidrofolat redüktaz TSK: Toplam sağ kalım
MTX	: Metotreksat
6-MP	: 6-Merkaptopürin
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NCI	: National Cancer Institute
NSK	: Nükssüz sağ kalım
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu

PEG-A	: Pegile Asparaginaz
Ph	: Philedelphia kromozom
RT	: Radyoterapi
SSS	: Santral sinir sistemi TR: Tam remisyon
6-TG	: 6-Tioguanin
TLG	: Türk Lösemi Grubu
TPMT	: Tiopürin S-metil transferaz
TY	: Tam Yanıt
WHO	: World Health Organisation

TABLÖLER

Tablo 1.	ALL’de morfolojik sınıflandırma	5
Tablo 2.	WHO sınıflaması	6
Tablo 3.	Erişkin ALL hastalarındaki kötü prognostik faktörler	9
Tablo 4.	Erişkin ALL risk sınıflaması	13
Tablo 5.	HCVAD 1,3,5,7. kürlerde tedavi protokol dozları	18
Tablo 6.	HCVAD 2,4,6,8.kürlerde tedavi protokol dozları	18
Tablo 7.	POMP idame protokolü	18
Tablo 8.	TLG-ALL 1. Pekiştirme protokolü	19
Tablo 9.	TLG-ALL 2. Pekiştirme protokolü	19
Tablo 10.	TLG-ALL remisyon indüksiyonu	19
Tablo 11.	BFM indüksiyon tedavisi	20
Tablo 12.	BFM erken konsolidasyon tedavisi	21
Tablo 13.	BFM standart ara idame tedavisi	21
Tablo 14.	BFM geç intensifikasyon tedavisi	21
Tablo 15.	BFM doz yoğun pekiştirme tedavisi	22
Tablo 16.	BFM doz yoğun ara idame tedavisi	22
Tablo 17.	BFM doz yoğun geç intensifikasyon tedavisi	22
Tablo 18.	BFM geç pekiştirme tedavisi	23
Tablo 19.	BFM idame tedavi protokolü	23
Tablo 20.	Çalışmaya dahil edilme ve dışlama ölçütleri	33
Tablo 21.	NCI toksisite sınıflandırması	35
Tablo 22.	Toplam 20 ul reaksiyon karışımı hazırlamak için gerekli karışım	36
Tablo 23.	Toplam 8 ul reaksiyon karışımı hazırlamak için gerekli karışım	37
Tablo 24.	Hastaların demografik verileri	40
Tablo 25.	Tanı anı ve idame öncesi değişkenler	41
Tablo 26.	MTHFR polimorfizm sıklıkları	43
Tablo 27.	İndüksiyon ve/veya konsolidasyon tedavileri sırasında görülen yan etkiler	43
Tablo 28.	İdame tedavi sırasında görülen yan etkiler	45

Tablo 29.	İdame tedavi sırasında doz değişiklikleri	46
Tablo 30.	İdame tedavisinde şiddetli myelotoksisite için olası risk faktörleri ...	47
Tablo 31.	MTHFR polimorfizm sıklıkları ve idame tedavi şiddetli myelotoksisite ile ilişkisi	47
Tablo 32.	İdame tedavide şiddetli hepatotoksisite üzerine etkili faktörler	48
Tablo 33.	İdame tedavi öncesi laboratuvar değerlerinin şiddetli hepatotoksisite ile ilişkisi	49
Tablo 34.	MTHFR polimorfizmi ve idame tedavide şiddetli hepatotoksisite	49
Tablo 35.	İdamede şiddetli mukozit üzerine etkili faktörler.....	50
Tablo 36.	Şiddetli mukozit olan ve olmayan hastalarda idame tedavi öncesi değerlerin karşılaştırılması	51
Tablo 37.	İdamede hastane yatışı gereken şiddetli enfeksiyon ile ilgili faktörler	52
Tablo 38.	MTHFR polimorfizmi ve idame tedavide şiddetli enfeksiyon.....	53
Tablo 39.	İdame tedavisinde tirozin kinaz inhibitörü kullanımı ve yan etkiler	54

ŞEKİLLER

Şekil 1.	Erişkin ALL’de genetik anormallikler	9
Şekil 2.	BFM tedavi akış şeması.....	20
Şekil 3.	Folat metabolizması.....	30
Şekil 4.	Tiopürinlerin etki ettiği metabolik yollar	30
Şekil 5.	TPMT alelleri erime eğrisi analizleri	37
Şekil 6.	MTHFR alelleri erime eğrisi analizleri	38
Şekil 7.	Hastaların izlem süresince olan durumları	55
Şekil 8.	İdame tedavi sonrası izlemde TSK.....	56
Şekil 9.	ALL risk sınıfı ve TSK.....	57
Şekil 10.	İdame tedavi sırasında grade 4 myelotoksisite ve TSK.....	58
Şekil 11.	İdame tedavi sırasındaki şiddetli hepatotoksisite ve TSK.....	59
Şekil 12.	Şiddetli mukozit ve TSK	60
Şekil 13.	Şiddetli enfeksiyon ve TSK.....	61
Şekil 14.	Tedavide değişiklik ve TSK	62
Şekil 15.	İdame tedavi sonrası HSK	63
Şekil 16.	ALL risk sınıfı ve HSK	64
Şekil 17.	Tedavi protokolü ve HSK.....	65
Şekil 18.	İdame tedavi sırasında doz değişikliği ve HSK.....	66

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut lenfoblastik lösemi (ALL), lenfoid öncül hücrelerin farklılaşma ve çoğalma aşamasında malign hücre özelliklerine değişerek, kemik iliği ve/veya diğer ilik dışı bölgelerde birikmesi sonucu gelişen, yüksek hücre döngüsüne sahip hematolojik bir malignitedir [1]. ALL çocukluk çağı malignitelerin en sık görülen tipi olmakla birlikte erişkinde hematolojik malignitelerinin ancak %15' ini oluşturmaktadır. Çocuk hastalarda 5 yıllık olaysız sağ kalım (OSK) %80 iken, erişkin popülasyonda %40 civarında kalmaktadır [2]. Bu farkın erişkin yaş grubunda daha sık saptanan olumsuz sitogenetik özellikler, artmış komorbidite ve nüks sonrası kemoterapi direncinden kaynaklandığı düşünülmektedir [3]. Güncel erişkin ALL tedavisinde amaç, yalnızca kök hücre nakli ile kür beklemek değil, hastalara özgü sitogenetik ve moleküler temellere ve minimal kalıntı hastalığa yönelik yaklaşımlar sağlayabilmek olmaktadır [1,4]. Son yıllarda Erişkin ALL hastalarında prognozu iyileştirme adına pediatrik ALL protokolleri, adolesan ve genç erişkin yaşta kullanılmaya başlanmış ve olumlu sonuçlar bildirilmiştir [3, 5-7]. Buna karşın pediatrik protokoller ile doz yoğun ve uzun süreli tedavilerin yan etki sıklığı ve bu nedenle tedavi değişikliği yapılması da erişkin yaş hastalarda daha fazladır. Erişkinde ALL tedavisinde sık saptanan yan etkilerin bilinen nedenleri arasında artan sayıda komorbiditeler, yaş ile azalan renal klirens ve bazı farmakogenetik etkenler sayılabilir. Ayrıca tedavi yanıtınlığı nedeniyle tekrar eden tedavilerle artan kemoterapi yükü de bir diğer neden olarak belirtilebilir. Tedavi yan etkisi birçok şekilde hastanın yaşam kalitesini ve tedaviye uyumunu

bozmakta, ayrıca tedavi erteleme ve/veya kesme ile de etkinliği azalttığı düşünölebilir.

Erişkin prekürsör B ve T ALL hastalarında remisyon indüksiyonu ve pekiştirme tedavileri sonunda uzun süreli idame tedavinin etkinliğini araştıran randomize bir çalışma henüz olmasa da, standart tedavi uygulamasıdır [8]. Buna karşın 2-3 yıl süresince çoklu ilaç tedavisinin uygulanmasında güçlükler vardır. İdamede kullanılan metotreksat ve 6- merkaptopürin gibi antimetabolit ilaçların farmakogenetik özellikler nedeniyle bireysel yan etki farklılıkları da yan etki izlemi ve yönetimini daha zor hale getirebilmektedir. Bu süreçte şiddetli yan etkiler nedeniyle remisyonda iken kaybedilen hataların sıklığı bir çalışmada %19 olarak bildirilmiştir [9]. Yaşlı hastalarda remisyon sonrası yaşam beklentisi ise Thomas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hem nüks hem de yan etkiler nedeniyle 7 ay olarak bulunmuştur [10]. Erişkin ALL hastalarında idame tedavisinin etkinlik ve yan etkisini, yan etkileri öngören risk faktörlerinin neler olduğunu belirleyen yeterince çalışma bulunmamaktadır.

Bu tez çalışmasında amaç, erişkin ALL hastalarında idame tedavisi yan etkilerinin sıklığını ve şiddetini belirlemek, yan etkilerle ilişkili faktörleri belirleyebilmektir. Ayrıca yan etkiler nedeniyle idame tedavisindeki aksamaların sağ kalımda azalmaya neden olup olmadığını analiz etmektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) Etyoloji ve Patogenezi

ALL lenfoid öncül hücrelerin farklılaşma ve çoğalma aşamasında malign özellikler kazanarak kemik iliği ve/veya diğer ilik dışı bölgelerde birikmesi ile ortaya çıkar [1]. Bu değişikliğe neden olan faktörlerin çoğu günümüzde halen bilinmemekle birlikte yeni gelişen genetik teknoloji ile bazı gen ve bunlara etkili çevresel ve kalıtsal faktörler aydınlatılmıştır [1, 2]. ALL etyolojisi hakkında çok az bilgi mevcuttur. Yüzde 5'den az vakada eşlik eden ilişkili sendromlarla birliktelik görülmektedir. Bunlar Down sendromu, Klinefelter sendromu, Fanconi anemisi, Bloom sendromu, Ataksi telenjiyektazi, Nijmegen beakdown sendromudur. Diğer risk faktörleri ise ileri yaş (>70), radyasyon maruziyeti, Epstein Barr Virüs (EBV) enfeksiyonu, Human T Lenfoblastik Virüs-1 (HTLV-1) ve Human immundeficiency Virus (HIV) enfeksiyonudur. Patojen ile ne kadar küçük yaşta temas başlarsa, lenfoid proliferasyonun ALL'ye dönüşüm riski o kadar artmaktadır [1]. EBV ile matür B hücreli ALL, HTLV-1 ile T-ALL ve HIV ile lenfoproliferatif hastalıklar arasında da ilişki mevcuttur [11]. Fetal çevre ve bu dönemde kimyasal/radyasyon maruziyet de özellikle prelösemik klon oluşumu ve çocukluk çağı ALL gelişiminde önemli yer tutmaktadır [2].

2.2.Epidemiyoloji

Akut lenfoblastik lösemi bimodal dağılıma sahip hematolojik malignitelerden biridir. İlk piki 5 yaş civarı iken ikinci pik 50 yaş civarında

olmaktadır [1]. Pediatrik hematolojik hastalıkların %80 ini oluştururken erişkin grubun %15' sini oluşturmaktadır. Ortalama tanı yaşı 14 iken erişkin yaşta hastaların %60'ı 20 yaş civarında tanı almakta, %25'i 45 yaş civarı ve %11'i 65 yaş civarı tanı almaktadır [12].

2.3. Genetik ve Çevresel Faktörler

Lösemik hücrelerdeki genetik yapıyı anlamamız bize ALL patogenezi ve prognozunu anlamamızda yardımcı olmuştur [2]. Lösemili çocukların kardeşlerinde lösemi görülme riski topluma göre 4 kat fazladır. Ancak tek yumurta ikizlerine bakıldığında eğer biri ilk 5 yaşta lösemi olursa diğeri için risk %20'dir. Bu iki durum, lösemnin etyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığını desteklemektedir. En sık görülen genetik kromozomal bozukluklar, erişkin ve çocukta farklılık göstermektedir. Erişkin ALL'de en sık görülen mutasyonlar t(9:22), t(11q23)/MLL, TAL1, HOX gen mutasyonları saptanır. (Şekil 1) [2]. Etiyolojiden sorumlu tutulan çevresel risk faktörleri ise, iyonize radyasyon, karsinojenler, solventler, alkilleyiciler ve enfeksiyöz ajanlardır. Tüm bu faktörler sonucunda tümör baskılayıcı genlerde fonksiyon kaybı, proto-onkogenlerde fonksiyon kazanımı sonucu apoptozise karşı direnç kazanan tek bir hücreden ölümsüz lösemik klon oluşumu gerçekleşir (2).

2.4.Sınıflandırma

Sınıflandırma morfolojik (FAB), immünolojik ve sitogenetik (WHO) özelliklere göre yapılır.

2.4.1.Morfolojik sınıflandırma

Morfolojik sınıflandırma lenfoblastları boyut, çekirdek ve stoplazma görünümüne göre L₁, L₂, L₃ alt tiplerine ayıran FAB sınıflamasıdır (Tablo 1). L₁ en sık görülen (%85) ve prognozu en iyi olan tiptir [13].

Tablo 1. ALL’de morfolojik sınıflandırma [13]

Lenfoblast	L1	L2	L3
Büyüklik	Küçük	İri, değişken	Büyük
Kromatin	Yoğun	Değişken	İnce
Çekirdek	Düzensiz	Düzensiz, çentikli	Düzensiz
Çekirdekçik	Yok, küçük	Büyük, belirgin	Belirgin
Sitoplazma	Çok dar	Daha geniş	Geniş
Sitoplazmik bazofili	Hafif, orta	Değişken	Koyu
Sitoplazmik vakuol	Değişken	Değişken	Belirgin

2.4.2.İmmünolojik sınıflandırma

Lenfositlerin gelişim aşamalarında yüzeylerinde beliren ve kaybolan farklı antijenik yüzey işaretlerine farklılaşma kümeleri denir. Bunlar bir etiket gibi o hücrenin hangi gelişim aşamasında olduğu hakkında bilgi verir. Akım sitometri ile yapılmakta olan immunfenotiplendirme, blastın hangi aşamada olduğu hakkında bilgi verir [14]. Burkitt hariç diğer ALL tiplerinin %95’i TdT yüzey antijeni içermektedir[15].

WHO, 2008 yılında kombine sitogenetik ve immunfenotipik karakterlere göre bir sınıflandırma yapmış ve 2016 yılında bu sınıflandırmaya B lenfoblastik

ve T lenfoblastik alt gruplarına ek olarak kromozom 21 pozitif B-ALL ve BCR-ABL benzeri ALL şeklinde iki yeni alt grup eklemiştir [16, 17](Tablo 2).

Tablo 2. WHO sınıflaması

B hücreli lenfoblastik lenfoma/lösemi, başka türlü sınıflandırılmayan
B hücreli lenfoblastik lenfoma/lösemi, tekrarlayan genetik anormalliklerle birlikte olan
Hipodiploidi ile birlikte
Hiperdiploidi ile birlikte
t(9;22)(q34;q11.2)(bcr-abl1) ile birlikte
t(v;11q23)(MLL yeniden düzenlenmesi) ile birlikte
t(12;21)(p13;q22)(ETV6-RUNX1) ile birlikte
t(1;19)(q23;p13.3)(TCF3-PBX1) ile birlikte
t(5;14)(q31;q32)(IL3-IGH) ile birlikte
(iAMP21) intrakromozomal amplifikasyon ile birlikte
BCR-ABL1 benzeri ALL tirozin kinaz veya sitokin reseptörlerini içeren translokasyon ile birlikte
iAMP21 ile birlikte B lenfoblastik lösemi
T hücreli lenfoblastik lenfoma/lösemi
Erken T hücreli prekürsör lenfoblastik lösemi

2.5.Klinik ve Laboratuar Bulgular

Akut lenfoblastik lösemi belirtileri kemik iliği infiltrasyonuna ikincil kemik iliği yetmezliğine ve/veya ilik dışı tutulumlara bağlı olarak ortaya çıkar. Hastalar, enfeksiyon, kolay kanama, dispne, halsizlik veya B semptomları (kilo kaybı, ateş, gece terlemesi) ile başvurabilirler. Akut lenfoblastik lösemide kemik

ağrıları ve artralji sık yakınmalar arasındadır. Yaklaşık %20 hastada karaciğer ve dalak tutulumuna bağlı hepato/splenomegali olur. Diğer sık ilik dışı tutulum yerleri ise testis, cilt ve mediastinumdur. Özellikle T-ALL’de akciğer grafisinde kitle görüntüsü dikkat çekebilir [18, 19]. Olgun B hücreli ALL (Burkitt) hastaları karında kitle ve /veya tümör lizis sendromu bulguları ile başvurabilir. Santral sinir sistemi, ALL hastalarının yaklaşık %5-8’ inde tanı anında tutulmuş olup bu hastalar kafa çifti tutulumları, nöropatiler veya meningeal iritasyon bulguları ile gelebilir [20].

2.6. Tanı

ALL tanısında kemik iliği aspirasyonunun morfolojik değerlendirmesi temel tanı yöntemidir. Kemik iliğinde %20’nin üzerinde blast varlığı ve akım sitometri immun fenotiplendirme ile ALL klonalitesinin gösterilmesi ile tanı konur. Kemik iliği tutulumu olmadan ilik dışı tutulum çok nadir olmakla birlikte bu durumlarda tutulan organ biyopsilerinin incelemesi tanıya götürebilir [8].

Tanı sırasında yapılan diğer incelemeler [12]

Biyokimyasal tetkikler: Elektrolitler, laktat dehidrogenaz (LDH), böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri incelenmelidir. Özellikle blast yükünün fazla olduğu olgularda tümör lizis sendromu açısından ürik asit, potasyum ve fosfor değerlerinin takibi önemlidir.

Göğüs grafisi: Özellikle T-ALL de mediastinal kitle varlığı önemlidir.

Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi: Tanı anı anında SSS tutulumu olup olmadığı açısından ve tedavi sırasında da gerekirse intratekal kemoterapi için lomber ponksiyon yapılmalıdır. Tanı anında blastların BOS'a geçişini engellemek amacıyla işlemin travmatik olmamasına özellikle dikkat edilmelidir. [21].

Koagulasyon parametreleri

Kardiyak fonksiyonlar: EKG ve ekokardiyografi tedavi ilişkili kardiyak yan etki riskini öngörmede ve riskli hastalarda tedavi seçimi için gereklidir.

Viral seroloji: Özellikle hepatit B ve C, HIV ve sitomegalovirus (CMV) olmak üzere başlangıç örnekleri alınmalıdır. Kemoterapi sonrası hepatit ve CMV reaktivasyonu, verilen kan ürünlerinden bulaş ve tedavi planı açısından başlangıç değerlerin bilinmesi önemlidir.

2.7. Prognostik Faktörler ve Risk Değerlendirmesi

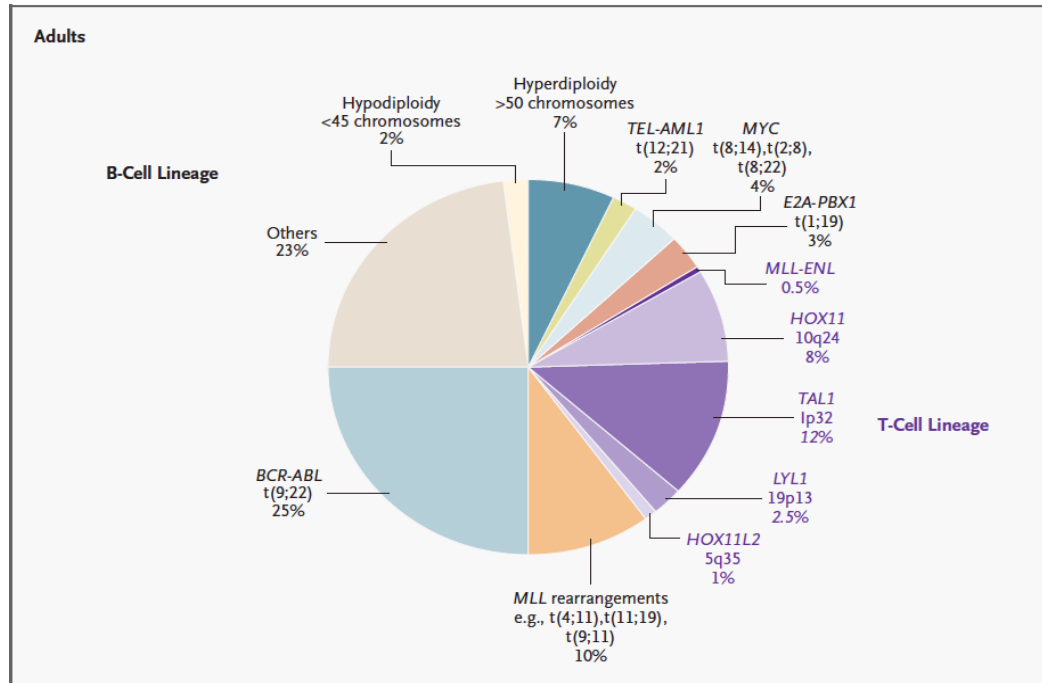
Akut lenfoblastik lösemi heterojen bir hastalıktır ve oldukça değişken prognostik seyir gösterebilir. ALL hastalarında prognozu belirleyen önemli parametreler: Tanı anında yaş, beyaz küre sayısı, immunofenotip, sitogenetik ve moleküler genetik, indüksiyon tedavisine verdiği yanıttır. Santral sinir sistemi tutulumu veya mediastinal kitleler gibi klinik bulgular da prognostik öneme sahiptir [22-24].

Akut lenfoblastik lösemi prognozu giderek iyileşme göstermektedir. Bunun nedenleri arasında genetik biliminin gelişmesi ile hastalığın patogenezi anlaşılırken tedavide kullanılacak ilaçların geliştirilmesi, farmakokinetik etkileşimlerin aydınlatılması, farmakogenetik çalışmalarla ilaçların yan etkilerinin

en aza indirilmesi, gelişen destek tedavileri sayılabilir [2, 25]. Ayrıca indüksiyon ve pekiştirme tedavilerinden sonra minimal kalıntı hastalık (MKH) negatifliğinin hedeflenmesi tam yanıtın derinliğini artırmakta ve prognoza olumlu katkı sağlamaktadır [8, 12]. Erişkin ALL’de kötü prognozu işaret eden faktörler Tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3. Erişkin ALL hastalarındaki kötü prognostik faktörler [8]

Klinik özellikler	Yaş>60 Beyaz küre sayısı >30000/μl
İmmünofenotip	Pro-B(CD10) Erken T(CD1a,sCD3) Matür T(CD1a,sCD3)
Sitogenetik/moleküler genetik	t(9;22) t(4;11)
Tedavi cevabı	Geç CR elde edilmesi, >3-4 hafta minimal kalıntı hastalık (MKH) pozitifliği



Şekil 1. Erişkin ALL’de genetik anormallikler [2, 25]

Yaş: En önemli prognostik faktördür. Toplam sağ kalım (TSK) olasılığı yaş arttıkça azalmaktadır. Hoelzer ve arkadaşlarının yaptığı 15-65 yaş arası hastalarda 35 yaş üzerinde olaysız sağ kalım (OSK) daha kısa ve tam remisyona ulaşma süresi daha uzun bulunmuş ve kötü prognostik ölçüt olarak belirtilmiştir [26]. Gaynor ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada indüksiyon tedavisi sırasında ölümlerin 50 yaş üzerinde, tedavi sonrası nüksün ise 60 yaş üzerinde anlamlı yüksek olduğu bildirilmiştir [27]. Yaş arttıkça Ph kromozomu gibi olumsuz sitogenetik özelliklere de daha sık rastlandığı bilinmektedir [26, 27].

Beyaz küre sayısı: Tanı anında yüksek beyaz küre sayısı (B-ALL için 30000/ μ l, T-ALL için 100000/ μ l üzeri) yüksek nüks riski ile ilişkilidir.

İmmünolojik alt tipler: ALL'nin immünolojik alt tipleri farklı ortaya çıkış, klinik seyir ve nüks riski açısından farklılık göstermektedir. Örneğin pro-B ALL'de, yüksek t(4;11) pozitifliği (%70) ve yüksek beyaz küre sayısı ortaya çıktığından (>100000/ μ L, %26) genellikle kötü prognoza sahiptir. Buna karşın, günümüzde yüksek doz L-asparaginaz ve allojeneik kök hücre nakli tedavileri ile lösemisiz sağ kalımın %50'lere yükseldiği bildirilmektedir [28]. Common/ pre-B ALL'de ise Ph kromozomu pozitifliği sıktır (%40–50). Bu alt grup ise standart/ yüksek riskli gruba girmektedir. C/pre-B ALL'de lösemik hücreler çeşitli antijenler (CD19, CD20, CD22) ifadelemektedir ve bunlar da antikor tedavisi için hedef oluşturmaktadır. Matür B-ALL alt grubunda fraksiyone siklofosfamid veya ifosfamid, yüksek doz L-asparaginaz ve yüksek doz MTX tedavileri ile tam remisyon oranları %40'dan %60-100'e, lösemisiz sağ kalım oranları ise <%10'dan %20-65'lere kadar yükselmiştir [29]. T-ALL'ler erken, timik ve matür

T-ALL'den oluşmaktadır. Bunlar genellikle tanı anında yüksek beyaz küre sayısı, mediastinal kitle (%50), SSS tutulumu (%8) ve yüksek SSS nüks riski (%10) ile birlikte [30].

Sitogenetik ve moleküler genetik: Yetişkin ALL de en sık rastlanan ve etkisi en iyi bilinen sitogenetik bozukluklar t(9;22) ve t(4;11)' dir. t(9;22) yetişkin ALL'lerin %30'unda görülmekte ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir. Tirozin kinaz inhibitörlerinin tedaviye eklenmesi ile prognozun öncesine göre belirgin iyileştiği bilinmektedir [15, 31]. Aynı zamanda özgül genetik anomalilerin ilaç duyarlılığı veya direncinde oynadığı roller de yavaş yavaş aydınlatılmaya başlanmıştır [2]. Hiperdiploidi hastalarındaki lösemik transformasyonun mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte, bu hastalar antimetabolitler ile tedaviye daha iyi yanıt vermektedir [32]. Hiperdiploidili hastaların hemen tamamında 3 veya 4 kopya kromozom 21 bulunmakta olup, bu da hücre içine metotreksat transportunu arttıran gen kodlamasını oluşturmaktadır. Yani bu hastalarda hücre içi methotreksat poliglutamat miktarı artarak tedavi etkinliği de yan etki de artıyor olabilir [33]. TEL-AML1 füzyon genine sahip lösemik blastların ise asparaginaza çok iyi yanıt verdiği bilinmektedir [34]. t(4;11) pozitif ALL hastalarında ise MLL gen rearanjmanı vardır ve bu hastalarda L-asparaginazı hücre içine transport eden hENT1 miktarındaki artış ile tedaviye artan yanıt ile ilişkili bulunmuştur [35]. B-ALL daha düşük doz MTX'e cevap verebilirken T-ALL hastalarında daha yüksek doz MTX kullanmak gerekebilir [36].

Risk faktörleri prognostik faktörlerle benzerdir. Türk Hematoloji Derneği'nin 2011 yılı ulusal tanı ve tedavi kılavuzu ve bazı literatür verilerine göre olumsuz risk faktörleri Tablo 4'de belirtildiği şekildedir [20, 37]. Buna göre hiç risk faktörü olmayan hastalar standart riskli, bir ya da daha fazla risk faktörü olan hastalar yüksek riskli olarak kabul edilmektedir. Sitogenetik olarak karmaşık karyotip (>3 anomali), t(9;22), t(4;11), t(1;19), 11q23 varlığında hasta yüksek riskli olarak kabul edilmektedir. Aynı zamanda SSS tutulumu olması ve tanı anı LDH düzeyinin >2,5xN olması SSS riski açısından yüksek riskli olarak kabul edilir [38]. Çocuk hastalarda önemi belli olan MKH'nın erişkin hastalarda da sağ kalımı etkileyen önemli bir parametre olduğu ortaya çıkmıştır. İndüksiyon tedavisi sonrası MKH >%0,01 saptanması bilinen en kötü prognostik faktörlerden birisidir. MKH belirlenmesinde akım sitometrisi ve polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) metodları kullanılıyor olup özellikle B-ALL'de kemik iliği örnekleri daha duyarlı iken T-ALL'de periferik kandan da PZR ile MKH saptanması yapılabilir [12, 39].

Tablo 4.Erişkin ALL risk sınıflaması [39]

Özellik	Standart	Yüksek risk
Yaş ve sitogenetik	<35	>35 Ph/BCR-ABL+ t(4;11)/ALL-AF4 t(1;19)/E2A-PBX 11q23+
Akyuvar Sayısı(/µl)	<30.000(B kökenli) <100.000(T kökenli)	>30.000(B kökenli) >100.000(T kökenli)
İmmünofenotip	Timik T-ALL	Pro-B-ALL Erken T-ALL Olgun T-ALL
Tam yanıt zamanı	<4 hafta	>4 hafta
İndüksiyon sonrası MKH %	<0.01	>0.01

2.8.Tedavi

Tedavi temel olarak remisyon indüksiyonu, pekiştirme tedavileri, idame tedavi ve SSS profilaksisini kapsar. Bu çoklu ilaç içeren kemoterapilerin amacı hastalığı remisyona sokmak, normal hematopoezi sağlamak ve nükslere neden olacak dirençli klonu ortadan kaldırmaktır. Nüks riski yüksek hastalarda diğer bir tedavi seçeneği ise allojenik hematopoetik kök hücre naklidir (AHKN) [12].

Erişkin ALL’de tam yanıt (TY) %80-90’lara kadar çıkabilmekle birlikte nüksler nedeniyle kür olasılıkları ancak %30-40 seviyesinde kalmaktadır. Bu nedenle günümüzde erişkin ALL’de, özellikle de adölesan ve genç erişkin hastalarda, tedavi rejimleri çocukluk çağı ALL tedavisi temel alınarak şekillendirilmiştir. Buna karşın erişkin ALL’deki en iyi tedavi ile ilgili bir fikir birliği henüz yoktur [1].

2.8.1.Remisyon İndüksiyonu Tedavisi

İndüksiyon tedavisinin amacı kemik iliğindeki lösemik blastları yok ederek tam yanıtı sağlamaktır. Dört-altı haftalık remisyon indüksiyon tedavisi çocuklarda %96-99, erişkinde %78-92 oranında normal hematopoezi ve tam yanıtı sağlayabilmektedir [1]. Çoğu indüksiyon rejiminin temel ilaçları vinkristin, antrasiklin (daunorubisin veya doksorubisin), kortikosteroidler (prednizon veya deksametazon), siklofosfamid ve L-Asparaginaz'dır. Standart riskli hasta grubunda üç ilaçlı rejimler kullanılabilir iken yüksek riskli çocuk ve tüm erişkin ALL hastalarında dörtlü ilaç içeren rejimler tercih edilmektedir [40]. Bazı randomize kontrollü çalışmalar deksametazonun prednizona kıyasla izole SSS nüksünü önlemede ve olaysız sağ kalım süresini arttırmakta daha etkili olduğunu göstermiştir [41]. Kortikosteroidler artmış enfeksiyon riski, osteonekroz, fraktür, psikoz ve miyopati gibi yan etkilerle ilişkili bulunmuştur ve bu etkiler deksametazonla daha sık görülmektedir. Bu nedenle yüksek doz deksametazon (10 mg/m^2) özellikle adolesan B-ALL hastalarında remisyon indüksiyonunda sıklıkla önerilmemektedir [42].

Bir veya iki ilacın değiştiği çok çeşitli remisyon indüksiyon rejimleri mevcuttur. Bunlardan en önemlileri de Berlin-Frankfurt-Munster (BFM) ve hiperfraksiyone siklofosfamid, vinkristin, doksorubisin, deksametazon (HCVAD) kemoterapi rejimleridir [40, 43]. HCVAD daha çok erişkin grup ALL hastalarında kullanılmakta olup BFM ise daha çok çocuk, adolesan ve genç erişkin yaş grubunda tercih edilir. HCVAD A ve B şeklinde isimlendirilen 8 sikluslu tedavi rejimidir. A bölümü hiperfraksiyone siklofosfamid, vinkristin, doksorubisin ve

deksametazonu içermekte, B bölümü ise yüksek doz methotreksat ve L-asparaginaz içermektedir [40, 44]. Santral sinir sistemi profilaksisi için en az 4 siklus her siklusa 2 kez olmak üzere intratekal kemoterapi rejimi bulunmaktadır. Tanı anında SSS lösemisi olanlar için kranial radyoterapi de bir diğer tedavi seçimidir. Hematopoetik büyüme faktörleri her siklus sonrası verilmektedir. Bu rejim ile 5 yıllık tam yanıt oranı %53 ve toplam sağkalım (TSK) %60'dır. 40 yaşından genç hastalar 60 yaşından büyük hastalara göre daha yüksek tam yanıt oranlarına sahiptir (sırasıyla %51 ve %17) [45]. Çalışmamızda kullanılan HCVAD protokolü ve BFM indüksiyon tedavilerine ait detaylar protokoller bölümünde verilmiştir.

2.8.2.Pekiştirme (Konsolidasyon/ intensifikasyon) Tedavisi

Pekiştirme tedavisinin amacı indüksiyon sonrası normal hematopoez sağlandıktan sonra kalıntı lösemik hücreleri de yok etmektir [1]. Bu tedavi rejimlerinde de ilaç seçimi ve süresi ile ilgili tam bir fikir birliği bulunmamakla birlikte sıklıkla yüksek doz methotreksat ve başlangıç indüksiyon rejimine benzer olarak 6-MP, yüksek doz L-asparaginaz ve vinkristin, steroid içeren protokoller 20-30 haftalık sürelerle verilmektedir. Yüksek veya çok yüksek riskli hastalarda ise yüksek doz MTX ek olarak L-asparaginaz ve 6-MP eklenen rejimler de tercih edilmektedir. Yüksek doz kemoterapiler de genellikle yüksek doz L-asparaginaz, sitarabin ve yüksek doz MTX tedavileri kullanılmaktadır. Methotreksatın ideal dozu, lösemik hücre genetiği, fenotipi ve hasta farmakokinetik-farmakodinamik özelliklerine göre değişkendir [46, 47]. Standart riskli bir çok hastada 1-2 gr/m²

yeterli olurken, özellikle T-ALL ve yüksek riskli öncül B-ALL hastalarda 5 gr/m² 'ye kadar çıkılması gerekebilmektedir [48]. TEL-AML1 veya E2A-PBX1 füzyonu olan genetik varsa bu hastalarda da yüksek dozlar önerilmektedir [49].

2.8.3. *İdame Tedavisi*

İdame tedavinin amacı nüksü önlemek ve uzun süreli remisyonda kalmayı sağlamaktır [1]. Yoğun indüksiyon ve konsolidasyon tedavilerinden sonra idame tedavisi, ALL hastalarının standart tedavi yaklaşımıdır. İdame tedavinin etkinliğini gösteren ileriye dönük randomize bir çalışma olmasa da idame uygulanmayan ALL hastalarında lösemisiz sağ kalım %18-28 olup uzun süreli sonuçlar kötü bulunmuştur [50]. Hastaların çoğunda idame tedavi süresi 2 yıla tamamlanmaktadır. Günlük merkaptopürin ve haftalık methotreksat bu tedavi rejiminin bel kemiğini oluşturmaktadır. Bu tedavi rejiminde günlük uygulanan 6-MP, haftalık MTX, aylık vinkristin ve aylık prednizolon (POMP idame tedavi) uygulanmaktadır. Matür B-ALL hastaları (Burkitt lösemi/lenfoma) yüksek doz ve kısa süreli tedavilerle uzun süreli remisyona girmekte olduğundan idame tedavi gerekli görülmemektedir [51]. Yüksek riskli ve Philedelphia kromozomu (Ph) (+) olan çok yüksek riskli ALL hastaları da uygun donörü varsa idame tedavi yerine AKHN'e verilmelidir [52, 53]. Kullandığımız POMP idame ve BFM idame tedavi protokollerine ait detaylar tedavi protokolleri Bölüm 2.8.5'de verilmiştir.

2.8.4.Santral Sinir Sistemi Proflaksisi

Erken dönem SSS proflaksisi hastalık aktivitesini kontrol etmekte oldukça önemlidir. SSS tutulumu kür şansı önündeki en büyük engeldir ve %30-40'a varan nüks bildirilmiştir. Yüksek beyaz küre sayısı, yüksek LDH düzeyi, travmatik lomber ponksiyon ve matür B-ALL ve T-ALL fenotiplerinde SSS hastalığı riski yüksektir [54].

Çoklu akut ve uzun dönem komplikasyonları nedeniyle kranial radyasyon günümüzde ancak nüks riski yüksek olan %5-20 hastaya önerilmektedir [55, 56]. Tanı anında SSS tutulumu olan hastalarda radyasyon dozu 18 Gy olup, çoğu hastada 12 Gy'e düşürülmüştür. On sekiz Gy uygulanan hastalar SSS nüksü açısından sistemik KT alanlara göre daha iyi bir tedavi etkinliği göstermiştir [20]. Buna karşın kranial radyoterapinin yan etki potansiyeli yüksek olduğundan, santral sinir sistemi (SSS) proflaksisinde sıklıkla intratekal kemoterapilere yer verilmektedir.

Methotreksat, L-asparaginaz ve kortikosteroid intratekal olarak kullanılabilen ilaçlardır. Standart riskli hastalara 8 kez, Burkitt ve ph(+) ALL hastalarına 16 kez intratekal tedavi uygulanır [44]. St.Jude Children Research Hospital'ın çocukluk çağı ALL tedavisi sonrası 16 yıllık izlemlerinde 21 hastada çeşitli tiplerde beyin tümörleri ortaya çıkmıştır. Beyin tümörü için risk faktörleri ise kranial RT ve tanı anında SSS tutulumu şeklindedir [1].

Santral sinir sistemi tutulumu olan hastalarda ortalama TSK sadece 6 aydır. Bu hastalarda hastalığın tutulum yerine ve kümülatif tedavi yan etkisine bağlı en

çok baş ağrısı, bulantı, nörolojik disfonksiyon ve lökoensefalopati görülmektedir [1].

2.8.5.Tedavi Protokolleri

Tablo 5. HCVAD 1,3,5,7. kürlerde tedavi protokol dozları [40, 57]

Siklofosamid	300 mg/m ² - 1,2,3. günler- 12 saat ara ile 2 doz/gün
Uromiteksan	600 mg/m ² /gün- 1,2,3.günler
Vinkristin	2 mg/gün- 4 ve 11. günler
Doxorubicin	50 mg/m ² /gün- 4. gün
Deksametazon	40mg/gün.- 1-4 ve 11-14. günler
G-CSF	5mcg/kg/gün- 5. günden itibaren

Tablo 6. HCVAD 2,4,6,8.kürlerde tedavi protokol dozları [40, 57]

Prednizon	200 mg/gün, po 5 gün/ay
6-Merkaptopurin	150 mg/gün, po
MTX	20 mg/m ² /gün, iv/po , haftada bir kez
Vinkristin	2 mg/gün, iv, ayda bir kez

Tablo 7. POMP idame protokolü [58]

Metotreksat	1000 mg/m ² /gün - 1.gün
Sitozin arabinozid	3000 mg/m ² - 2.,3.günler 12 saat ara ile toplam 4 doz
Kalsiyum lökoverin	MTX bitiminden 12 saat sonra 50 mg iv, ardından 6 saatte bir 15 mg iv, toplam 8 doz - 2,3,4.günler
Metil prednisolon	50 mg- 1-3. günler 12 saat ara ile toplam 6 doz

Tablo 8. TLG-ALL 1. Pekiştirme protokolü [59]

Etoposid	100 mg/m ² /gün, iv., 1,2,3,4.günler
Sitozin Arabinozid	1000 mg/m ² /12 saat, iv., 1,2,3,4.günler
MTX	15 mg/gün, intratekal, 1.gün
G-CSF	5 µg/kg/gün, sc., 5. günde başlayarak nötropeni sonuna dek

Tablo 9. TLG-ALL 2. Pekiştirme protokolü [59]

MTX	15 mg/gün, intratekal, 1.gün
Vinkristin	1,4 mg/m ² /gün, iv., 2.gün, (Maksimum 2 mg)
L-Asparaginaz	6000 U/m ² /gün, iv., 2.günde başlayarak, haftada 2 kez toplam 6 doz
MTX	1500 mg/m ² /gün , iv., 1.gün
G-CSF	5 µg/kg/gün, sc., 5. günde başlayarak nötropeni sonuna dek

Tablo 10. TLG-ALL remisyon indüksiyonu [59]

Siklofosamid	1000 mg/m ² /gün iv., 1.gün
Daunorubisin	45 mg/m ² /gün, iv., 1,2,3.günler
L-Asparaginaz	6000 U/m ² /gün, iv., 5. günde başlayarak haftada 2 kez toplam 6 doz
Vinkristin	2 mg/gün, iv., 1,8,15,22.günler
Prednizolon	60 mg/m ² /gün, po., 1-28.günler



Şekil 2. BFM tedavi akış şeması [60]

Tablo 11. BFM indüksiyon tedavisi [43, 60]

Vinkristin	1,5mg/m ² /gün, maksimum 2 mg 0, 7, 14, 21. günler
Prednizon	60 mg/m ² /gün - 0-27 günler arası
Asparaginaz	6000U/m ² /gün - haftada 3 kez, 1. haftadan başlayarak 9 doz
Daunorubisin	25mg/m ² /gün - 0, 7, 14, 21. gün
Intratekal Tedavi	Sitozin arabinozid 70mg- 7.gün MTX 12 mg - 14. Gün

Tablo 12. BFM erken konsolidasyon tedavisi [43, 60]

Siklofosfamid	1000 mg/m ² /gün - 0. Ve 14. günler
6-Merkaptopurin	60 mg/m ² /gün- 0-27. Günler
Sitozin Arabinozid	75 mg/m ² /gün - 1-4.günler,8-11.günler,15-18.günler, 22- 25.günler
Radyoterapi	Sadece SSS tutulumu olan hastalara uygulanır
İntratekal Tedavi	MTX 12 mg- 1,8,15,22. günler

Tablo 13. BFM standart ara idame tedavisi [43, 60]

6-Merkaptopurin	60 mg/m ² /gün p.o. 0-41. günler
MTX	15 mg/m ² /gün p.o. 0,7,14,21,28,35.günler
İntratekal tedavi	MTX 12 mg 20.gün

Tablo 14. BFM geç intensifikasyon tedavisi [43, 60]

Vinkristin	1.5 mg/m ² /gün iv. 14, 21, 42,49. günler (Maksimum 2 mg)
Deksametazon	10 mg/m ² /gün p.o 0-20.günler
Doksorubisin	25 mg/m ² /gün i.v 0, 7, 14. günler
L-Asparaginaz	6000 U/m ² /gün i.v 3,5,7,10,12,14 günler
Siklofosfamid	1000 mg/m ² /gün 28.günler
6-Tioguanin	60 mg/m ² /gün 28-41. günler
Sitozin Arabinosid	75 mg/m ² /gün i.v 29-32.günler,36-39. günler
İntratekal tedavi	MTX 12 mg 29, 36 .günler

Tablo 15. BFM doz yoğun pekiştirme tedavisi [43, 60]

Siklofosfamid	1000 mg/m ² /gün iv. 0. 28. günler
6-Merkaptopurin	60 mg/m ² /gün po 0-13. günler ve 28-41. günler
Sitozin Arabinosid	75mg/m ² /gün-1-4.günler,8-11.günler, 29-32.günler, 36- 39.günler
Vinkristin	1.5 mg/m ² /gün iv. 14, 21, 42,49. günler (maksimum 2 mg)
Radyoterapi	Sadece SSS tutulumu hastalara uygulanır.
İntratekal Tedavi	MTX 12 mg- 1,8,15,22.günler

Tablo 16. BFM doz yoğun ara idame tedavisi [43, 60]

MTX	100 mg/m ² /gün i.v. 0, 10, 20,30,40. günler (Her yeni dozda yan etki gelişinceye kadar 50mg/m ² /doz artırılır)
Vinkristin	1.5 mg/m ² /gün iv. 0, 10, 20,30,40. günler (Maksimum 2 mg)
L-Asparaginaz	15000 ünite/m ² /gün i.v 1,11,21,31,41. günler

Tablo 17. BFM doz yoğun geç intensifikasyon tedavisi [43, 60]

Vinkristin	1.5 mg/m ² /gün iv. 14, 21, 42,49. günler (maksimum 2 mg)
Deksametazon	10 mg/m ² /gün p.o 0-20.günler
Doksorubisin	25 mg/m ² /gün i.v 0, 7, 14. günler
L-Asparaginaz	6000 U/m ² /gün i.v 3,5,7,10,12,14,42,44,46,49,51,53.günler
Siklofosfamid	1000 mg/m ² /gün 28.günler
6-Tioguanin	60 mg/m ² /gün
Sitozin Arabinosid	75 mg/m ² /gün i.v 29-32.günler,36-39. günler
İntratekal tedavi	MTX 12 mg 29, 36, 49.günler

Tablo 18. BFM geç pekiştirme tedavisi [43, 60]

Vinkristin	1.5 mg/m ² /gün, en fazla 2 mg- 0, 14, 21,42,49 günler
Deksametazon	10 mg/m ² /gün- 0-20.günler
Doksorubisin	5 mg/m ² /gün- 0, 7, 14. günler
L-Asparaginaz	6000 U/m ² /gün- 3,5,7,10,12,14.günler
Siklofosamid	1000 mg/m ² /gün- 28. günler
6-Tioguanin (6-TG)	60 mg/m ² /gün- 28-41. günler
Sitozin Arabinosid	75 mg/m ² /gün- 29-32.günler,36-39. günler
İntratekal Tedavi	MTX 12 mg- 29,36.günler

Tablo 19. BFM idame tedavi protokolü [43, 60]

Prednizon	40 mg/m ² /gün- 0-4, 28-32, 56-60 gün
6-Merkaptopurin	75 mg/m ² /gün- 0-83. günler
MTX	20mg/m ² /gün- 7,14,21,28,35,42,49,56,63,70,77günler
Vinkristin	1.5 mg/m ² /gün - 0, 28, 56. günler

2.8.6.ALL tedavisinde sık kullanılan ilaçların genel özellikleri ve yan etkileri

-Deksametazon: Yüksek sistemik anti-lösemik etkisi ve beyin omurilik sıvısında da yüksek konsantrasyonlara ulaşması nedeniyle prednizolona tercih edilmektedir. Özellikle prednizolonun deksametazon ile değiştiği pediatrik rejimlerde SSS nüks oranı azalmış ve sağ kalım uzamıştır. Uzun süreli uygulanması avasküler kemik nekrozu ve enfeksiyonlara neden olup morbidite ve mortaliteyi arttırabilmektedir. Bu nedenle yukarıda da belirtildiği gibi yüksek doz

deksametazonun ($>10 \text{ mg/m}^2$) özellikle adolesan B-ALL hastalarında remisyon indüksiyonu tedavisinde kullanımı önerilmemektedir [42].

-Antrasiklin (doksorubisin, adriamisin, daunorubisin) : ALL tedavisinde önemli bir yere sahip olan antrasiklinlerin haftalık ve günlük olmak üzere iki tip uygulanma şekli bulunmaktadır. Son zamanlarda 2-3 gün $30-60 \text{ mg/m}^2$ dozunda daha yoğun tedavi rejimleri mevcuttur. Özellikle antrasiklin tedavisi (270 mg/m^2 , 3 gün) uygulanan bir çalışmada tam yanıt oranı %93 olarak saptanmıştır [61], fakat bu çalışma tek merkezli bir çalışma olup daha büyük çok merkezli çalışmalarda bu durum gözlenmemiştir. Başka bir tek merkezli çalışmada da 83 ALL hastasında daunorubisin ve doksorubisin retrospektif olarak karşılaştırılmış ve doksorubisinin daunorubisine göre daha fazla uzamış nötropeni süresi ve mukozit ile ilişkili olduğu ancak hastalıksız sağ kalımda (HSK) anlamlı bir farklılık olmadığı gözlemlenmiştir [62].

-Siklofosfamid: Deoksiribonükleik asit (DNA) alkilleyici ajan olan bir oksazofosforindir. Karaciğerdeki sitokrom p450 sistemi ile aktive olur [63, 64]. Genellikle indüksiyon tedavisi ile birlikte uygulanması önerilen bir ajandır [65]. Bir GIMEMA çalışmasında indüksiyon tedavisinde 3 ilaç ile birlikte bir gruba siklofosfamid verilmiş, diğer gruba verilmemiştir. Tam yanıt oranları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır [9]. Fakat randomize olmayan çok sayıda çalışmada, özellikle T-ALL hastalarında siklofosfamid kullanılan rejimler ile tam yanıt oranı %85-91 oranına kadar yükselmiştir [44]. Yan etkileri arasında infertilite, hemorajik sistit ve oral mukozit yer almaktadır [64].

-L-Asparaginaz: Yarı ömürleri birbirinden farklı başlıca 3 formu bulunmaktadır [64]. Hiçbir indüksiyon tedavi rejiminin birbirine üstünlüğü olmamakla birlikte siklofosfamid ve L-Asparaginaz eklenen rejimlerin özellikle T-ALL’de daha iyi olduğu bildirilmektedir [66]. E.Coli asparaginazda antilösemik etki daha yüksek iken, Erwinia asparaginazda daha az toksik yan etki görülmektedir. Polietilenglikol konjuge edilmiş asparaginaz (PEG-A) ise daha uzun etki süresi ve daha az yan etkiye neden olmaktadır. Erwinia kökenli için günlük uygulama, E.Coli kökenli için günde bir uygulama ve PEG-A için ise haftada 1-2 kez uygulama şekli önerilmektedir [66].

-Vinkristin: Tubulin dimerlerine bağlanarak mikrotubul formasyonunu bozar. Bu da lösemik hücrenin mitotik metafaz evresinde ölümüne neden olur [67]. Vinkristin ilişkili nörotoksisite özellikle kabızlık ve motor kayıpla kendini gösterir ve önceden öngörülebilir olmayan önemli bir sorundur. Vinkristin ile ilgili farmakokinetik çalışmalarda bilinen en önemli gen CYP3A5 genidir ve ifadenmesi halinde daha az nörotoksisite görüldüğü bazı çalışmalar ile gösterilmiştir [67, 68]. Vinkristin ALL tedavisinin hemen hemen tüm aşamalarında kullanılan önemli bir ilaçtır.

-İmatinib: Ph (+) ALL de tek başına veya diğer tedavi seçenekleri ile kombine olarak verilen oral formda tirozin kinaz inhibitörüdür. Konvansiyonel remisyon indüksiyon kemoterapileri ile birlikte kullanımında TY, TSK, HSK’yı artırdığına yönelik çok sayıda çalışma vardır [69]. İmatinib ile en sık görülen yan etki bulantı ve karaciğer enzim yüksekliğidir [15].

-6-Merkaptopurin/ 6-Tioguanin: Yaklaşık 40 yıldır kullanımda olan bir antimetabolittir. Başlıca ALL, inflamatuvar barsak hastalığı, maligniteler ve bazı otoimmün hastalıklarda kullanılmaktadır [67]. Azatiopürin etkisini 6-MP'e dönüşerek gösteren bir ön ilaçtır. 6-MP de ksantin oksidaz ile 6- Tioguanin (6-TG) metabolitine dönüşerek etki eder [70]. ALL hastalarında pulse vinkristin ve deksametazon ile birlikte veya yalnız başına haftalık MTX ve günlük 6-MP şeklinde kullanımı idame tedavisinin direğidir. 6-Tioguanine metabolize olunca de novo pürin sentezini inhibe eder. TPMT enzimi tiopürinin S-metilasyonu ile inaktif metabolitine dönüşümünü katalize eder [67]. Gastrointestinal yan etkiler (kusma, bulantı gibi) ve döküntü olabileceği gibi daha ciddi yan etkileri olan myelosupresyon, hepatotoksisite ve pankreatit de görülebilmektedir [71].

-Methotreksat (MTX): Klinik pratiğimize 1950'li yıllarda kullanılmaya başlanan ve ALL tedavisinin ana taşlarından biri olan bir folat inhibitörüdür. ALL dışında otoimmün bir çok hastalıkta kullanımı ve deneyimi mevcuttur. Timidin biyosentezinde rol oynayan dihidrofolatredüktaz (DHFR) enzimini yarışmalı olarak inhibe ederek DNA sentezini durdurmaktadır [72]. MTX dihidrofolatın tetrahidrofolata dönüşümünü bloke ederek biyolojik aktif folat kofaktörü olan homosisteini arttırır, folat düzeyini düşürür, bu da hücre içi folat havuzunu etkileyerek MTHFR enzimini etkiler [73].

2.8.7.Kök Hücre Nakli

Philedelphia kromozomu (+) ALL, yüksek lökosit sayısı (B-ALL için $>30000 /\mu l$, T-ALL için $100000 /\mu l$), karmaşık genetik anormallikler ve

hipodiploidilerde pekiştirme tedavisi sonrası TY1’de AKHN düşünülmelidir [74, 75]. Ek olarak AKHN erken kemik iliği nüksü (tedavi altında veya tedavi sonrası ilk 6 ay içinde) ve erken izole SSS nüksü (tedavinin ilk 18 ayı içinde) olanlarda standart bir tedavi yaklaşımı olarak önerilir. Günümüzde yalnızca tanı anında belirlenen değil, artık sürekli güncellenen risk değerlendirmeleri önerilmektedir. Özellikle MKH olup olmaması önemlidir. İndüksiyon tedavisi sonrası MKH pozitif olması, kemoterapi ve dirençli hastalık ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuş [76] ve bu hastalarda başlangıç tedavisi ile nüks arası süre ortalama 8 ay olarak bulunmuştur [77]. Diğer bir çalışmada pekiştirme tedavisi sonrası tam yanıtta (TY) olan ama MKH pozitif olan hastalar yüksek risk grubuna alınarak idame tedavi yerine AKHN tercih edilmiştir. MKH negatif ve TY’da olan hastalar da idame tedavisine devam etmiştir. MKH (+) olup TY’da AKHN yapılanlar ile MKH (-) idame tedavisinde devam edenler karşılaştırıldığında, 5 yıllık TSK sırasıyla %75 ve %33 bulunmuştur [20]. Bir çalışmada da MKH olmadan yapılan AKHN sonrası nüksüz sağkalım (NSK) daha yüksek oranda çıkmıştır ve MKH (+) yüksek riskli hastalarda AKHN ile standart kemoterapi arasında sağ kalım açısından bir fark saptanmamıştır [78]. Gökbuget ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre ise MKH (+) 120 hasta ilk konsolidasyon sonrası AKHN’e alınmış ve bu grupta AKHN yapılmayan gruba göre 5 yıllık devam eden TY oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla %66 ve %12) fakat HSK oranları iki grupta da benzer bulunmuştur [77].

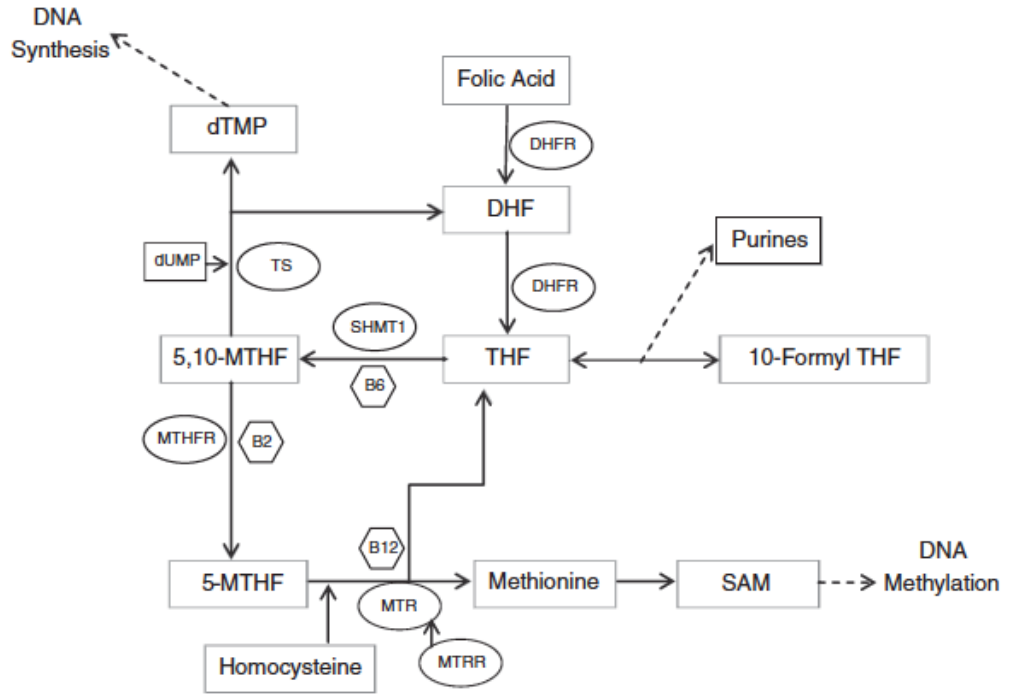
2.8.8. Pürin Bazlı Tedavi Rejimleri İle İlişkili Yolaklar (Folat Mekanizması)

Folat, yalnızca DNA sentezinde değil vücuttaki tüm hücrelerde metilasyon reaksiyonunun gerçekleşmesini sağlayan önemli bir B kompleks vitamindir. Memelilerde folatın en önemli kaynağı diyetir (yeşil yapraklı sebzeler, yumurta, karaciğer) [79]. Özellikle pürin antimetabolitlerinin kullanıldığı tedavi rejimlerinde yan etki ve etkinlik ile yakın ilişkili olduğu düşünülmektedir [80]. Şekil 3 ve 4’de folik asit ve ilaç metabozlizmalarında rol alan yollar ve enzimler belirtilmiştir.

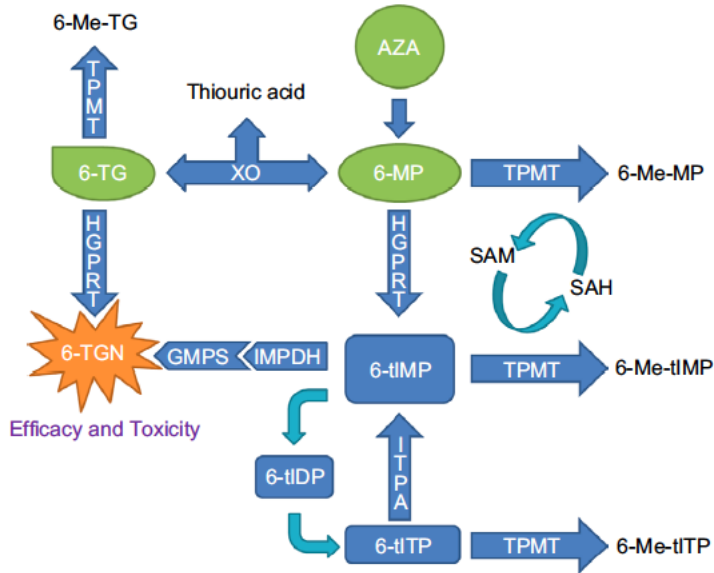
Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR): Genom üzerinde 18p11.32 bölgesinde lokalize olup 5,10-metilentetrahidrofolatın 5-metiltetrahidrofolata dönüşümünde rol alır. Homosistein de 5-metiltetrahidrofolatın metionine remetilasyonunda ko-substrattır (Şekil 3). MTHFR önemli bir ilaç metabolizması enzimi olup gen polimorfizmleri ile özellikle MTX tedavisi sırasında oluşan yan etki ve ilaç etkinliğinden sorumlu faktörlerden biridir [81]. MTHFR’nin ilaç metabolizması ile ilişkisinin gösterildiği özellikle çocuk hasta grubunda çok fazla çalışma vardır [82]. Bu polimorfizmlerden gösterilen en önemlileri C677T ve A1298C polimorfizmleridir. Yapılan çalışmalarda özellikle C677T polimorfizminin MTX eliminasyonunu azalttığı ve ilaç yan etkisini artırdığı aynı zamanda nüks riskini de azalttığı görülmüştür [83, 84].

Tiopürin S-metiltransferaz (TPMT): Tiopürin S-metiltransferaz tiopürin bazlı ilaçları metabolize S-metilasyonunu sağlayan önemli bir sitoplazmik enzimdir. Çok sayıda çalışma tiopürin bazlı ilaçların yan etki ve etkinliğinin TPMT enzim aktivitesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir [70, 71]. Şekil 4’de belirtildiği gibi 6-MP, ksantin oksidaz ve hipoksantin-guanin-

fosforiboziltransferaz enzimleri ile 6-TGN'e metabolize olmakta, bu da doğrudan DNA'ya bağlanarak sitotoksiteden sorumlu olmakta ya da hücre içi sinyal yolları ile apoptozisi artırmaktadır. 6-MP, TPMT enzimi ile metiltioinozinmonofosfata (6-Me-MP) metabolize olmakta ve bu da de novo pürin sentezine sitotoksik etki yapmaktadır [85]. Eksikliği ilk olarak üç dekat önce tanımlanmış ve bu hastalardan yüksek olasılıkla erken myelosupresyon olacağı bildirilmiştir [86, 87]. TPMT geninin yabanıl tipi TPMT 1, G238C transversiyonu olan mutant tipi TPMT 2 , G460A transizyonu olan TPMT 3B, A719G transizyonu olan TPMT 3C , her ikisinde birden olması durumunda ise TPMT 3A olarak tanımlanmıştır [88]. Bu gen polimorfizmleri ile ilgili çalışmalar daha çok ALL'nin sık görüldüğü yaş grubu olan çocuk hasta grubunda yapılmış olup erişkin yaş grubunda sınırlı sayıda çalışma mevcuttur [70, 89, 90]. TPMT varyant aleller beyaz ırkta Asya toplumuna göre daha sık görülmekte olup (sırasıyla %8-10, %2-4) en sık görülen mutant alel TPMT 3A'dır [88].



Şekil 3. Folat metabolizması [79]



Şekil 4. Tiopürinlerin etki ettiği metabolik yollar [70]

2.9.Diğer/ Yeni Tedavi Ajanları

İmatinib: HCVAD (siklofosfamid, vinkristin, adriamisin, deksametazon) ile birlikte indüksiyon tedavisinde kullanılması kolay olup ek bir yan etkiye neden olmamaktadır ve bu tedavi ile TY oranları %90'nın üzerine çıkmıştır [91]. Kemoterapi ile birlikte imatinib alan hastalarda AKHN öncesi MKH'nın ortadan kaldırılmasında da başarılı sonuçlar elde edilmiştir. İmatinibin BOS geçişi çok az olduğu için, kullanımı sırasında daha sık SSS nüksü görülebilmektedir [92]. İmatinib tedavisine direnç gelişmesi durumunda alternatif tedavilerin kullanımı gerekmektedir. Direnç gelişiminin en sık sebebi imatinib bağlanmasına engel olan BCR-ABL kinaz bölgesindeki mutasyonlardır. Ph+ ALL deki imatinib direncine en sık neden olan mutasyonlar P-loop bölgesindeki mutasyonları ve T315I mutasyonudur. T315I mutasyonu ayrıca çoğu yeni ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörü ilaçlara da (dasatinib ve nilotinib) direnç gelişimine neden olmaktadır. Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalar, bu gibi durumlarda ikinci ve üçüncü kuşak BCR-ABL inhibitörlerinin başlangıç tedavisi olarak verilmesi önermektedir [93].

Dasatinib ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörüdür. BCR-ABL proteinini inhibe etme gücü imatinibe göre daha fazladır ve SSS'ne de geçer [94].

Nilotinib de ikinci kuşak bir tirozin kinaz inhibitörüdür [95].

Ponatinib ise T315I klonu dahil neredeyse tüm BCR-ABL kinaz mutasyonlarını baskılama özelliği olan üçüncü kuşak bir TKİ'dir [96].

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) klavuzuna göre T-ALL ve B-ALL arasında özellikle farklı bir tedavi önerisi bulunmamakla birlikte yeni tedavi rejimlerinden **nelarabin**, arabinozilguanin trifosfatı katabolize eden, T

hücre özgün purin nükleotid analogudur. T-ALL’de etkinliği gösterilmiş bir ajandır [12, 97].

Anti-CD20 hedef tedavileri içinde en çok klinik pratikte kullanımı olan Rituksimab [98, 99] olmakla birlikte, **Ofatumumab** ve **Obinutuzumab** da diğer çalışmaları devam eden anti-CD20 hedef tedavileridir [98, 100]. Anti-CD22 antikorları arasında **Epratuzumab**, **Inotuzumab ozagamisın**, **Moksetumumab** yer almaktadır [98, 101]. Anti-CD19 antikorları ise **Coltuximab Ravtansine**, **Denintuzumab Mafadotin**, **Combotox** ve **Blinatumomab**’dır [102]. Blinatumomab hem anti-CD3 hem de anti-CD19 bağlanma özelliği olan BiTE monoklonal antikordur. En sık yan etkisi ilaç ilişkili lenfopenidir. Ph (-) nüks veya dirençli B prekürsör ALL için 2014 yılında FDA onayı almıştır [103].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında, geriye dönük olarak gerçekleştirildi. Kasım 2002-Ağustos 2017 tarihleri arasında B/T-ALL tanısı alan hastaların tıbbi dosyaları incelendi. İndüksiyon ve pekiştirme tedavilerini tamamlayarak idame tedavisi alan, idame tedavi etkinlik ve yan etki verilerine ulaşılabilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya hastaların alınması ile ilgili belirleyiciler Tablo 20’de verilmiştir.

Tablo 20. Çalışmaya dahil edilme ve dışlama ölçütleri

Dahil edilme ölçütleri	Dışlama ölçütleri
->18 yaş olan -POMP veya BFM idame kemoterapisi en az 6 ay süreyle almış olan -İdame tedavisi etkinlik ve yan etkisini değerlendirmek için gerekli verilerine ulaşılabilen	-POMP veya BFM en az 6 ay süreyle almayan -Matür ALL -Kök hücre nakli yapılan

* *MTHFR ve TPMT polimorfizmi çalışılması için gerekli olan DNA materyalleri saklanmış olan 18 yaşın üzerinde prekürsör B/T lenfoblastik lösemili hastalar idame tedavi ve kök hücre nakil bilgilerinden bağımsız olarak yalnızca polimorfizm sıklığı analizinde kullanılmıştır.*

Erişkin yaş grubu ALL hastalarında TPMT ve MTHFR polimorfizmleri sıklığını belirlemek için uygun materyaline ulaşılabilen sırasıyla 43 ve 42 hasta saptandı.

BFM ve HCVAD protokolleri kapsamında idame kemoterapisi alan 33 hasta (26 erkek ve 7 kadın hasta) saptandı. Bu hastaların tanı, risk sınıflaması, tedavi bilgileri, tedavilere ait yanıt değerlendirme bilgileri ve yan etkiler kaydedildi. Tanı anındaki Hemogloblin (Hb), beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, platelet sayısı, kreatinin, albümin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat

aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamiltransferaz (GGT), total bilirubin, direkt bilirubin, ferritin, vitamin B12, folat değerleri; idame tedavi öncesindeki ferritin, B12 ,folat, transferrin yüzdeleri, hb, beyaz küre, nötrofil, platelet sayıları, sedimentasyon hızı, c-reaktif protein (CRP), kreatinin, albümin, ALT, AST, ALP, GGT, total bilirubin, direkt bilirubin değerleri kaydedildi. Tedaviye ait yan etkiler myelotoksisite, hepatotoksisite, nefrotoksisite, enfeksiyon ve pnömoni, mukozit başlıkları altında National Cancer Institute (NCI) skorlamasına göre (10) kaydedildi. NCI skorlaması Tablo 21’de verilmiştir. Analiz aşamasında myelotoksisite ve hepatotoksisie için grade 0/1/2 hafif, grade 3/4 şiddetli yan etki olarak katagorize edildi. Enfeksiyon için ise grade 0 yok, grade 1,2 var, grade 3,4 hastanede yatış gerektiren şiddetli enfeksiyon şeklinde tekrar sınıflandı. Ayrıca yan etki nedeniyle hastaneye yatış, idame tedavisinin ertelenmesi, doz azaltılması ve kesilmesine ait bilgiler kaydedildi. İdame tedavisi başlangıcından itibaren izlem süresi, sağ kalım ve nüks bilgileri alındı.

Tablo 21. NCI toksisite sınıflandırması

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Myelotoksisite					
Lökopeni (beyaz küre-granülosit) (/µl)	>4.0- >2.0	3.0- 3.9 1.5-1.9	2.0-2.9 1.0-1.4	1.0-1.9 0.5-0.9	<1.0 <0.5
Trombositopeni (/µl)	normal	75.0-normal	50.0-74.9	25.0-49.9	<25.0
Anemi (Hb) (g/dl)	normal	9.5-10.9	8.0-9.4	6.5-7.9	<6.5
Hepatotoksisite					
Bilirubin	Normal	1.5-2.5xNÜS	<2.6-5.0X	5.1-20X	>20X
Transaminaz	Normal	1.5-2.5xNÜS	<1.5-2.5X	5.1-20X	>20X
ALP ve GGT	Normal	1.5-2.5xNÜS	<1.5-2.5X	5.1-20X	>20X
Nefrotoksisite					
Kreatinin	Normal	<1.5	1.5-3.0	3.1-6	>6
BUN	<1.5x	<1.5-2.5X	2.5-5X	5.1-10X	>10X
Pnömonit	Değişiklik yok	Anormal SFT, klinik belirtsiz	Egzersizle dispne	Normal aktiviteyle başlayan dispne	İstirahatte dispne
Enfeksiyon	Yok	Hafif tedavi gerektirmeyen enfeksiyon	Aktif tedavi gerektiren orta şiddette enfeksiyon	Aktif tedavi gerektiren sistemik, şiddetli enfeksiyon	Yaşamı tehdit eden sepsis, septik şok

N= normal aralık, SFT= solunum fonksiyon testi, Hb =hemoglobin

Hastaların eş zamanlı profilaksi veya eşlik eden diğer bir hastalıklar için aldıkları tedaviler de kaydedildi. Hastaların tümü idame tedavisi ile birlikte peptik ülser profilaksisi için proton pompa inhibitörü, pnömosistis jiroveci pnömonisi profilaksisi için trimetoprim-sulfometaksazol, herpes virüs profilaksisi için asiklovir ve MTX kullanan hastaların tamamı folik asit profilaksisi almaktaydı.

İdame tedaviye başlama tarihi ile son vizit arası süre izlem süresi, idame tedavi başlama tarihi ile nükse veya ölüme kadar geçen süre de sırasıyla HSK ve TSK olarak alındı.

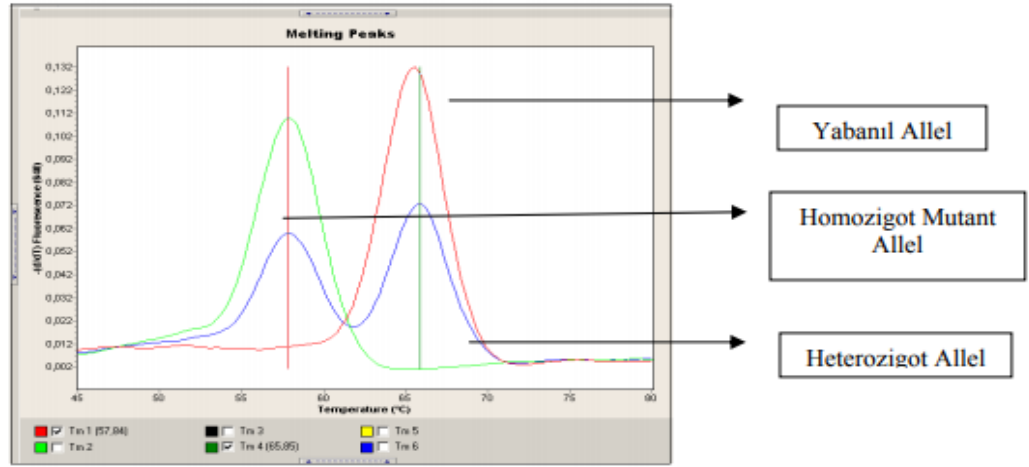
3.1. TPMT ve MTHFR Polimorfizm Ölçüm Metodu

Hastalardan EDTA'lı tüpe periferik kan örnekleri alındı. Bu kanlardan genomik DNA, otomatik **EZ1 Advanced XL** (Qiagen marka) cihazında EZ1 DNA Blood 200 µl kitleri kullanılarak izole edildi. Daha sonra bu genomik DNA kullanılarak mutasyonlu bölgeler, LightCycler®480 cihazında Real-Time PZR (Eş zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu) ile amplifiye edildi. Amplifikasyon ürünleri, mutasyon-spesifik hibridizasyon problemleri ile erime eğrisi analizi sayesinde analiz edildi. Erime eğrisi analizi; yabancı tip, heterozigot veya homozigot genotiplerin tanımlanmasına imkan vermektedir.

TPMT mutasyon analizi için PZR karışımı hazırlanışı ve RT-PCR koşulları eş zamanlı PZR için reaksiyon karışımı hazırlama aşamasında LightCycler® FastStart Enzimi (1a) buzun üzerine alındı. LightCycler® FastStart Reaksiyon Karışımı (1b), 5 dakika boyunca 30-35°C'de tüp eritildi. 1a tüpüne 1b tüpünden 60 uL eklendi. Çözelti, pipetle dikkatli bir şekilde karıştırıldı. Tüp, hızlı, kısa bir şekilde santrifüjle döndürüldü. Parametreye Spesifik Reaktiflerin hazırlanışı sırasında Primer-Problar (TIB-MOLBIOL marka), 100 uL steril RNaz-DNaz içermeyen su ile sulandırıldı. Her bir mutasyon için bir reaksiyon karışımı hazırlandı

Tablo 22. Toplam 20 ul reaksiyon karışımı hazırlamak için gerekli karışım

H₂O	10.4 uL
Primer-Prob reaksiyon karışımı	1.0 uL
FastStart DNA Master*	2.0 uL
MgCl₂ (25 mM)	1.6 uL
DNA	5.0 uL

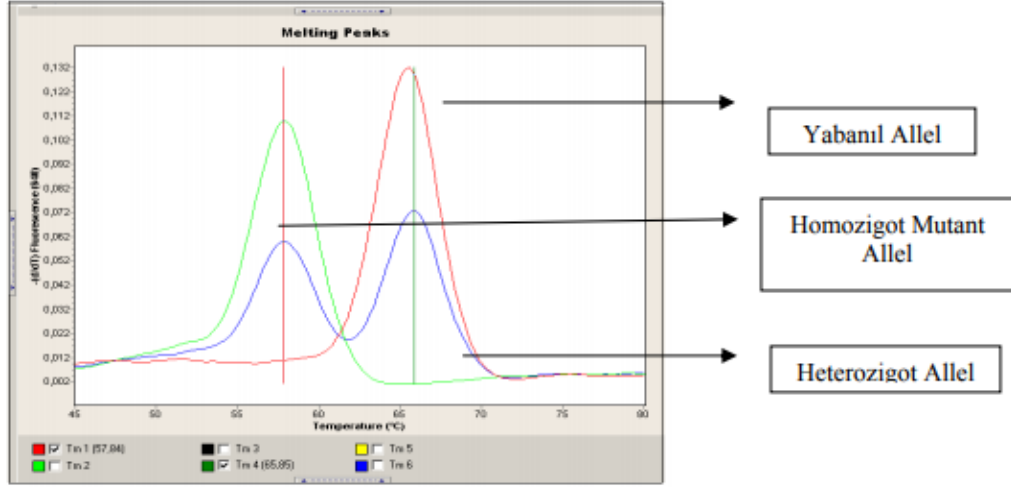


Şekil 5. TPMT alelleri erime eğrisi analizleri

MTHFR C677T ve A1298C mutasyon analizleri için PZR karışımı hazırlanışı ve RT-PZR koşulları: eş zamanlı PZR için reaksiyon karışımı hazırlama aşamasında LightCycler® FastStart Enzimi (1a) buzun üzerine alındı.. LightCycler® FastStart Reaksiyon Karışımı (1b), 5 dakika boyunca 30-35°C’de tüp eritildi. 1a tüpüne 1b tüpünden 60 uL eklendi. Çözelti, pipetle dikkatli bir şekilde karıştırıldı. Tüp, hızlı, kısa bir şekilde santrifüjle döndürüldü. Parametreye Spesifik Reaktiflerin hazırlanışı sırasında Primer-Problar (TIB-MOLBIOL marka), 66 uL steril RNaz-DNaz içermeyen su ile sulandırıldı. Her bir mutasyon için bir reaksiyon karışımı hazırlandı.

Tablo 23. Toplam 8 ul reaksiyon karışımı hazırlamak için gerekli karışım

H₂O	5,2 uL
Primer-Prob reaksiyon karışımı	1.0 uL
FastStart DNA Master*	1.0 uL
MgCl₂ (25 mM)	0,8 uL
DNA	2.0 uL



Şekil 6. MTHFR alelleri erime eğrisi analizleri

3.2.İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS 16.0 for Windows Software programı yardımıyla yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki farkın ortaya konması için *Ki-kare testi*, bağımsız sayısal değişkenler arası farkların incelenmesi için *Mann-Whitney U testi* kullanıldı. Sağ kalım sonuçlarının değerlendirilmesi için *Kaplan-Meier* ve log rank testi kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

3.3.Etik Kurul

Bu çalışmaya başlamadan önce Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 25.01.2016 tarihli 47 karar numarası ile etik kurul onamı alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1.Hastaların genel özellikleri

ALL idame tedavisi sonuçlarını değerlendirebilmek üzere idame tedavisi alan 33 hasta; TPMT ve/veya MTHFR polimorfizm sıklıklarını belirlemek üzere 57 hasta tespit edildi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 20’de verildi. İdame tedavisi alan 26 (%78.8) erkek ve 7 (%21.2) kadın hastanın ortalama yaşı 32 (19-60) bulundu. Hastaların 25’i (%75.8) prekürsör B, 8’i (%24.2) prekürsör T lenfoblastik lösemi fenotipine sahipti. İdame tedavi protokollerine göre 27 (%82) hastanın HCVAD’i takiben POMP, 3 (%9) hastanın BFM, 2 (%6) hastanın TLG-ALL ve 1 (%3) hastanın GRALL protokollerine uygun idame tedavilerini aldığı saptandı. BFM alan 3 hastanın 2’si standart, 1’i düşük risk grubunda iken, HCVAD, TLG-ALL, GRALL tedavisi alan hastaların 11 (%33.4)’i standart, 14 (%42.4)’ü yüksek, 5 (%15.2)’i çok yüksek risk grubunda yer almaktaydı. Santral sinir sistemi risk durumuna bakıldığında 13 (%39.4) ’ü düşük, 20 (%60.6)’si yüksek riskliydi.

Tablo 24. Hastaların demografik verileri

	<i>İdame tedavi alan hastalar</i> <i>n=33</i>	<i>TPMT ve MTHFR</i> <i>polimorfizmi bakılan hastalar</i> <i>n=57</i>
Cinsiyet n (%)		
Kadın	7 (21.2)	18 (31.6)
Erkek	26 (78.8)	39 (68.4)
Yaş (yıl)	32 (19-60)	32 (18-67)
ortanca(en düşük-en yüksek)		
Tanı n (%)		
prekürsor B-ALL	25 (75.8)	45 (78.9)
prekürsör T-ALL	8 (24.2)	12 (21.1)
Risk Durumu n (%)		
Düşük	1 (3)	-
Standart	13 (39.4)	
Yüksek	14 (42.4)	
Çok yüksek	5 (15.2)	
SSS Risk Durumu n (%)		
Düşük	13 (39.4)	-
Yüksek	20 (60.6)	

4.2. Tanı Anı ve İdame Tedavi Öncesi Değerleri

4.2.1. Kan Sayımı ve Biyokimyasal Değerler

Tanı anında ve idame tedavisi öncesi kan sayımı ve ilgili biyokimyasal değişkenler Tablo 25’de verildi.

Tablo 25. Tanı anı ve idame öncesi değişkenler

	<i>Tanı anı</i>	<i>İdame tedavi öncesi</i>
	<i>Ortanca (en düşük-en yüksek değer)</i>	<i>Ortanca(en düşük-en yüksek değer)</i>
Hb (g/dl)	10.4(4.3-16.5)	10.9(6.2-14.9)
Beyaz küre sayısı (/µl)	5300(139-213000)	4980(661-10560)
Nötrofil sayısı (/µl)	1800(10-13200)	2780(400-10410)
Trombosit sayısı (/µl)	102.000(10.100-703.400)	181.300(17.900-549.000)
Kreatinin (mg/dl)	0.8(0.5-2.1)	0.72(0.42-1.6)
Albumin (g/dl)	4.1(2.9-5.3)	4.4(3.2-5.4)
ALT (u/l)	38(6-176)	28(11-205)
AST (u/l)	22(12-309)	20(9-78)
ALP (u/l)	84(50-454)	82(49-171)
GGT (u/l)	45(12-431)	34.5(11-163)
Total bilirubin (mg/dl)	0.54(0.18-12)	0.47(0.20-2.5)
Direkt bilirubin (mg/dl)	0.17(0.09-4)	0.19(0.07-0.47)
Ferritin (ng/ml)	574(30-2623)	1160(24-6872)
B12 (pg/ml)	343(60-2000)	411(178-2000)
Folat (ng/ml)	5.8(0.9-20)	9(3.1-32)
Sedimentasyon (mm/h)	-	39,5(9-122)
CRP (mg/l)	-	10.6(2-117)
Transferrin saturasyonu (%)	-	20(3-79)

4.2.2. Konvansiyonel Sitogenetik Değerlendirme

Tanı anı değerlendirmeye göre 20 hasta (%60.6) normal sitogenetiğe sahip iken, 13 (%29.4) hastada anormal bulgu saptandı. İki (%6) hastada 7. kromozom delesyonu, 5 (%13.1) hastada t(9;22), 1 (%3) hastada t(4;11) ve 1 (%3) hastada t(7;10) mevcuttu.

4.2.3. MTHFR ve TPMT Polimorfizmi Sıklığı

Toplam 57 hastanın 43'ünde ve idame tedavi alan 33 hastanın ise 19'unda MTHFR polimorfizm sonuçlarına ulaşılabildi. MTHFR polimorfizmi iki alt tipi MTHFR C677T ve A1298C polimorfizm sıklıkları Tablo 22'de belirtildi. Buna göre idame tedavi alan hastalarda MTHFR C677T için 9(%47.3) hasta homozigot normal, 7 (%37) hasta heterozigot, 3 (%15.7) hasta homozigot mutant idi. MTHFR A1298C için ise 10 (%52.6) hasta homozigot normal, 6 (%31.7) hasta heterozigot, 3 (%9.3) hasta homozigot mutant bulundu.

TPMT polimorfizminin toplam 42 hastada çalışıldığı görüldü. İdame tedavi alan tüm hastaların homozigot normal olduğu, genel hasta grubuna bakıldığında ise sadece 1 (%1.75) hastada TPMT 3A ve 3B'nin heterozigot mutant olduğu görüldü.

Tablo 26. MTHFR polimorfizm sıklıkları

	<i>İdame tedavi alan grup n=19(%)</i>	<i>Tüm ALL hastaları n=43(%)</i>
MTHFR C677T		
Homozigot normal	9(47.3)	21(48.8)
Heterozigot	7(37)	18(41.9)
Homozigot mutant	3(15.7)	4(9.3)
MTHFR A1298C		
Homozigot normal	10(52.6)	20(46.5)
Heterozigot	6(31.7)	16(37.3)
Homozigot mutant	3(15.7)	7(16.2)

4.3. İndüksiyon ve/veya Pekiştirme Tedavilerine Ait Yan Etkiler

İndüksiyon ve/veya pekiştirme tedavileri sırasında hastaların tamamında myelotoksisite değişik düzeylerde görülürken, 2 (%6)'sinde grade 2, 4'ünde (%12.2) 'ünde grade 3, 27'sinde (%81.8)'sinde grade 4 myelotoksisite görüldü. Şiddetli hepatotoksisite ise 5 (%15.1) hastada görülmüştü. Şiddetli nefrotoksisite, grade 4 düzeyinde mukozit, pnömoni ve enfeksiyon hiçbir hastada görülmedi. İndüksiyon ve/veya pekiştirme tedavileri sırasında görülen yan etkiler Tablo 27'de belirtildi.

Tablo 27. İndüksiyon ve/veya konsolidasyon tedavileri sırasında görülen yan etkiler

n(%)	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Şiddetli yan etki*
Myelotoksisite	-	-	2(6)	4(12.2)	27(81.8)	31(93.9)
Hepatotoksisite	6(18.2)	10(30.3)	12(36.4)	4(12.1)	1(3)	5(15.1)
Nefrotoksisite	27(81.8)	3(9.1)	3(9.1)	-	-	-
Mukozit	24(72.7)	5(15.2)	3(9.1)	1(3)	-	1(3)
Pnömonit	22(66.7)	4(12.1)	2(6.1)	5(15.2)	-	5(15.2)
Enfeksiyon	23(69.7)	2(6)	3(9)	5(15.3)	-	5(15.3)

*Şiddetli yan etki: grade 3-4 yan etki olarak tanımlandı

Tablo 27’de belirtilen yan etkilerin dışında indüksiyon ve konsolidasyon tedavi rejimlerinde değişikliğe neden olacak şekilde 3 (%9) hastada diyabetik ketoz, 1 (%3) hastada vinkristine bağlı ototoksisite, 2 (%6) hastada vinkristine bağlı nöropati, 1 (%3) hastada L-asparaginaza bağlı şiddetli pankreatit, 1(%3) hastada serebrite sekonder parapleji görüldü. 9 (%27.3) hastada indüksiyon ve/veya pekiştirme tedavisinin en az bir aşamasında yan etki nedeniyle ertelenme yapıldığı, 24 (%72.7) hastada ise ertelenme gereksinimi duyulmadığı görüldü. Tedavisi ertelenen 9 hastanın 3’ünde (%9) nötropenik ateş, 3’ünde (%9) pansitopeni, 2’sinde (%6) enfeksiyon, 1’inde (%3) akut pankreatit nedeniyle tedavi ertelendiği görüldü.

4.4. İdame Tedavisi Sırasında Yan Etkiler

İdame tedavi sırasında görülen yan etkiler ise Tablo 28’de gösterilmiştir. 31 (%93.9) hastada şiddetli myelotoksisite görülürken, 18 (%54.6) hastada şiddetli hepatotoksisite, 11 (%33.4) hastada hastane yatışı gerektiren enfeksiyon görüldü. Bu yan etkilere ek olarak 1 (%3) hastada grade 3 hiperglisemi, 1 (%3) hastada masif gastrointestinal sistem kanaması, 1 (%3) hastada ototoksisite, 2 (%6) hastada vinkristin ilişkili fasial paralizi, 1 (%3) hastada perikardit görüldü. Enfeksiyonların detayına bakıldığında ise hepatit B reaktivasyonu, CMV reaktivasyonu, influenza pnömonisi, mastoidit, pnömosistis jiroveci pnömonisi, perianal abse, herpes zoster enfeksiyonu, hepatosplenik kandidiazis ve psoas absesi olduğu görüldü.

Tablo 28. İdame tedavi sırasında görülen yan etkiler

n (%)	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Şiddetli yan etki
Myelotoksisite	2(6.1)	-	-	7(21.2)	24(72.7)	31(93.9)
Hepatotoksisite	3(9.1)	8(24.2)	4(12.1)	12(36.4)	6(18.2)	18(54.6)
Nefrotoksisite	30(91)	-	1(3)	1(3)	1(3)	2(6)
Mukozit	22(66.7)	4(12.1)	4(12.1)	2(6.1)	1(3)	3(9.1)
Pnömonit	22(66.7)	4(12.1)	2(6.1)	4(12.1)	1(3)	5(15.1)
Enfeksiyon	18(54.5)	-	4(12.1)	10(30.3)	1(3.1)	11(33.4)

4.5. İdame Tedavide Doz Değişikliği, Erteleme ve Tedaviyi Kesme

Çalışmaya veri girişi sırasında, idame tedavisi alan 33 hastadan 13'ünün (%39) tedavisini tamamladığı, idame tedavinin 8 hastada nüks nedeniyle, 4 hastada şiddetli ve tekrarlayan yan etki nedeniyle kesildiği, 7 (%21) hastanın halen idame tedavi aldığı ve 1 (%3) hastanın da idame tedavisi 20. aydan itibaren takipsiz kaldığı saptandı.

İdame tedavi sırasında ilaçlarda doz değişiklikleri, ertelenme ve/veya kesilmesine ait bulgular Tablo 29'de özetlenmiştir. Steroid 3 (%9) hastada aseptik femur nekrozu ve 2 (%6) hastada kontrol edilemeyen hiperglisemi nedeniyle, toplam 5 hastada tedaviden çıkarılmıştı. Doz azaltılma veya erteleme nedenleri ise pnömoni gelişmesi, diş işlemleri, ciddi enfeksiyonlardı. 6-MP, 3 (%9) hastada pansitopeni ilişkili hastane yatışı gerektiren enfeksiyon nedeniyle kesilmişti. Doz azaltılan veya ertelenen hastalarda ise en sık neden şiddetli myelotoksisite ve şiddetli hepatotoksisiteydi. Metotreksat kesilmesi gereken 2 hastanın 1'inde (%3)

şiddetli myelosupresyon, 1'inde (%3) şiddetli hepatotoksisite saptanmıştı. Doz erteleme veya azaltma yapılan hastalarda ise şiddetli hepatotoksiste ve şiddetli myelosupresyon gerekçeleri oluşturmaktaydı. Vinkristin 1 hastada (%3) şiddetli ototoksisite, 2 hastada (%6) şiddetli nöropati, 1 hastada (%3) grade 3-4 enfeksiyon nedenleriyle olmak üzere toplam 4 hastada kesilmişti.

Tablo 29. İdame tedavi sırasında doz değişiklikleri

n (%)	Değişiklik yok	Doz azaltımı	Erteleme	Kesilme
Steroid	17(51.5)	1(3)	10(30.3)	5(15.2)
6-MP	6(18.2)	3(9.1)	20(60.6)	4(12.1)
MTX	7(21.2)	5(15.2)	18(54.5)	3(9.1)
Vinkristin	15(45.5)	-	13(39.4)	5(15.1)

6-MP=6-Merkaptopürin, MTX= metotreksat

4.6.İdame Tedavi Yan Etkisi İle İlişkili Olabilecek Faktörler

Şiddetli myelotoksisite, hepatotoksisite, mukozit ve hastane yatışı gerektiren enfeksiyon üzerine etkili olabilecek faktörlerin analizi Tablo 30-39'da verildi.

4.6.1. Myelotoksisite

Otuz bir (%94) hastada grade 3 veya 4 myelotoksisite saptandı. Şiddetli myelotoksiste olan ve olmayan hastalar arasında yaş, cinsiyet, B veya T hücre fenotipi, daha önce aldığı kemoterapi rejimleri, daha önceki tedavilerinde şiddetli myelotoksisite öyküsü farklı değildi ($p>0.05$). Grade 0-2 myelotoksisite sadece 2

hastada görüldüğü için MTHFR polimorfizm tipleri ile myelotoksisite şiddeti arasındaki ilişki istatistiksel olarak test edilemedi (Tablo 31).

Tablo 30. İdame tedavisinde şiddetli myelotoksisite için olası risk faktörleri

n(%)	Şiddetli Myelotoksisite		p
	Yok n=2 (6)	Var n=31(94)	
Cinsiyet			
Kadın	0	7(100)	A.D
Erkek	2(7.6)	24(92.4)	
B-ALL	2(8)	23(92)	A.D
T-ALL	0	8(100)	
Tedavi rejimi			
HCVAD	2(7.4)	25(92.6)	A.D
BFM	0	3(100)	
GRALL	0	1(100)	
TLG-ALL	0	2(100)	
Önceki tedavilerinde myelotoksisite			
var	0	5(100)	A.D
yok	2(7.1)	26(92.9)	

A.D=Anlamli değil

Tablo 31. MTHFR polimorfizm sıklıkları ve idame tedavi şiddetli myelotoksisite ile ilişkisi

n (%)	Şiddetli myelotoksisite yok	Şiddetli myelotoksisite var
MTHFR C677T		
Homozigot normal	1 (5)	8 (43)
Heterozigot	0	7 (36)
Homozigot mutant	0	3 (16)
MTHFR A1298C		
Homozigot normal	0	10 (52)
Heterozigot	1 (5)	5 (27)
Homozigot mutant	0	3 (16)

4.6.2.Hepatotoksisite

On sekiz (%54.6) hastada şiddetli hepatotoksisite saptandı. Şiddetli hepatotoksisite olan ve olmayan grupta yaş, cinsiyet, B veya T hücre fenotipi, önceki kemoterapi rejimleri ile hepatotoksisite öyküsü farklı değildi ($p>0.05$).

Şiddetli hepatotoksisite olan ve olmayan hastalar arasında idame tedavi öncesinde bakılan ALT, AST, GGT, ALP değerleri farklı değildi ($p>0.05$). İdame tedavi öncesi direkt bilirubin düzeyi, şiddetli hepatotoksisite gelişenlerde anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.004$) (Tablo 29). MTHFR polimorfizmleri ile idamede şiddetli hepatotoksisite arasında ise anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 34).

Tablo 32. İdame tedavide şiddetli hepatotoksisite üzerine etkili faktörler

Şiddetli hepatotoksisite			
n (%)	Yok n=15 (%45.4)	Var n=18 (%54.6)	p
Cinsiyet			
Kadın	4(57.1)	3(42.9)	A.D
Erkek	11(42.3)	15(57.7)	
B-ALL	11(44)	14(56)	A.D
T-ALL	4(50)	4(50)	
Tedavi rejimi			
HCVAD	13(48.1)	14(51.9)	A.D
BFM	1(33.3)	2(66.7)	
GRALL	-	1(100)	
TLG-ALL	1(50)	1(50)	
Önceden hepatotoksisite			
Var	1(20)	4(80)	A.D
Yok	14(50)	14(50)	

A.D=Anlamlı değil

Tablo 33. İdame tedavi öncesi laboratuvar değerlerinin şiddetli hepatotoksisite ile ilişkisi

Şiddetli hepatotoksisite			
Ortanca (en düşük- en yüksek)	yok n=15 (%45)	var n=18 (%55)	p
Ferritin (ng/ml)	761 (317-6872)	1461(24-3175)	A.D
Folat (ng/ml)	14(3.1-32)	7.7(3.4-23)	A.D
B12 (pg/ml)	411(210-2000)	569(178-2000)	A.D
Transferrin yüzdesi (%)	18(3-50)	23(7-79)	A.D
Sedimentasyon (mm/h)	49(12-115)	29.5(9-122)	A.D
CRP (mg/l)	25(3-117)	6.2(2-101)	A.D
Albumin (gr/dl)	4.2(3.2-5.2)	4.5(3.2-5.4)	A.D
ALT (u/l)	33(11-87)	24.5(11-205)	A.D
AST (u/l)	24(9-62)	20(12-78)	A.D
ALP (u/l)	87(55-161)	80.5(49-171)	A.D
GGT (u/l)	41(19-163)	29(11-96)	A.D
Total bilirubin (mg/dl)	0.46(0.23-1.1)	0.53(0.2-2.5)	A.D
Direkt bilirubin (mg/dl)	0.11(0.07-0.22)	0.21(0.09-0.47)	0.004*

A.D=Anlamli değil

Tablo 34. MTHFR polimorfizmi ve idame tedavide şiddetli hepatotoksisite

n (%)	Şiddetli hepatotoksisite yok	Şiddetli hepatotoksisite var	p
MTHFR C677T			
Homozigot normal	4 (21)	5 (26)	A.D
Heterozigot	2 (11)	5 (26)	
Homozigot mutant	3 (16)	0	
MTHFR A1298C			
Homozigot normal	7 (36)	3 (16)	A.D
Heterozigot	1 (5)	5 (26)	
Homozigot mutant	1 (5)	2 (11)	

4.6.3. Mukozit

İdame tedavide şiddetli mukozit ve ilişkili olabilecek faktörlerin analizi Tablo 35’de verilmiştir. Şiddetli mukoziti olan (n=3) ve olmayan (n=30) hastalar arasında yaş, cinsiyet, B/T hücre tipi ve tedavi rejimleri arasında farklılık yoktu ($p>0.05$). İndüksiyon ve/veya konsolidasyon kemoterapilerinde şiddetli mukozit olan yalnızca 1 hasta tespit edildiğinden, önceden mukozit öyküsünün etkisi

değerlendirilemedi ve şiddetli mukozit grubundaki hastaların hiçbirine MTHFR çalışılmadığı için istatistiksel analiz yapılamadı.

Tablo 35. İdamede şiddetli mukozit üzerine etkili faktörler

n (%)	Şiddetli Mukozit		p
	Yok n=30 (%90.1)	Var n=3 (%9.9)	
Cinsiyet			
Kadın	6(85.7)	1(14.3)	A.D
Erkek	24(92.3)	2(7.7)	
B-ALL	24(96)	1(4)	A.D
T-ALL	6(75)	2(25)	
Tedavi rejimi			
HCVAD	25(92.5)	2(7.5)	A.D
BFM	3(100)	-	
GRALL	1(100)	-	
TLG-ALL	1(50)	1(50)	

A.D=Anlamli değil

Şiddetli mukozit olan hastalarda, idame tedavi öncesi beyaz küre ($p=0.04$), nötrofil ($p=0.01$) ve platelet sayısı ($p=0.003$) anlamlı olarak daha düşük saptandı. Ferritin değerinin ise şiddetli mukozit grubunda daha yüksek olduğu görüldü ($p=0.01$). İdame tedavi öncesi diğer değişkenlerde şiddetli mukozit olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 36).

Tablo 36. Şiddetli mukozit olan ve olmayan hastalarda idame tedavi öncesi değerlerin karşılaştırılması

Şiddetli mukozit			
Ortanca (en düşük-en yüksek)	Yok n=30 (%91)	Var n=3 (%9)	P
Hb (gr/dl)	11.2(6.2-14.9)	10.3(8.9-11.6)	A.D
Beyaz küre sayısı (/µl)	5070(661-10560)	2950(2100-3800)	0.04
Nötrofil sayısı (/µl)	2855(400-10410)	1175(590-1760)	0.01
Platelet sayısı (/µl)	210.200(17.900-549.000)	68.800(61.300-76.300)	0.003
İdame öncesi transferrin saturasyonu (%)	17.5(3-79)	32(13-51)	A.D
Sedimentasyon (mm/h)	32(11-122)	77(55-99)	A.D
CRP (mg/l)	8.7(2-101)	78(40-117)	A.D
Kreatinin (mg/dl)	0.7(0.42-1)	1.2(0.8-1.6)	A.D
Albumin (g/dl)	4.4(3.2-5.4)	4.2(3.9-4.5)	A.D
ALT (u/l)	33.5(12-205)	17.5(15-20)	A.D
Total bilirubin (mg/dl)	0.47(0.2-2.5)	0.49(0.35-0.63)	A.D
Direkt bilirubin (mg/dl)	0.17(0.07-0.47)	0.14(0.13-0.16)	A.D
Ferritin (ng/ml)	1031(24-3175)	4606(2340-4532)	0.01
B12 (pg/ml)	573/(178-2000)	1051(402-1701)	A.D
Folat (ng/ml)	8.5(3.1-32)	6.9(5.9-8)	A.D

A.D=Anlamli değil

4.6.4. Enfeksiyon

Hastaneye yatış gerektiren şiddetli enfeksiyon 11 (%33.4) hastada görüldü, ilgili faktörlerin analizi Tablo 37’da verildi. Hastane yatışı gerektiren enfeksiyon ile yaş arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$). Pekiştirme tedavileri sırasında enfeksiyon nedeniyle erteleme yapılan hastalarda, erteleme gerektirmeyen hastalara göre idame tedavide hastaneye yatışı gerektiren enfeksiyon daha sık saptandı ($p=0.03$). Hastane yatışı gereken 16 hastanın 11’inde (%68) neden şiddetli enfeksiyon olup bunlardan 2 hasta aspergillus pnömonisi, 1

hasta ağır sepsis, 1 hasta otitis media, 1 hasta psoas absesi ve 6 hasta nötropenik ateş nedeniyle yatırıldı. Enfeksiyon, hastaneye yatışı gerektiren en sık neden olarak belirlendi (p=0.02). Enfeksiyon dışı nedenler içinde ise 3 hasta grade 4 myelotoksisite, 1 hasta progresif trombositopeni, 1 hasta pulmoner hipertansiyon nedeniyle yatırıldı. MTHFR polimorfizm sıklığı ile şiddetli enfeksiyon arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p>0.05) (Tablo 38).

Tablo 37. İdamede hastane yatışı gereken şiddetli enfeksiyon ile ilgili faktörler

Hastaneye yatış gerektiren enfeksiyon			
n (%)	Yok n=22(%66.6)	Var n=11(%33.4)	p
Cinsiyet			
Kadın	3(42.8)	4(57.2)	A.D
Erkek	19(73)	7(27)	
B-ALL	15(60)	10(40)	A.D
T-ALL	7(87.5)	1(12.5)	
Tedavi rejimi			
HCVAD			A.D
BFM	18(66.6)	9(33.4)	
GRALL	2(66.6)	1(33.4)	
TLG-ALL	1(100)	0	
	1(50)	1(50)	
Kemoterapi erteleme öyküsü*			
Var	3(33.3)	6(66.7)	0.03
Yok	19(79.1)	5(20.9)	

A.D=anlamlı değil

*İndüksiyon ve pekiştirme tedavilerinin enfeksiyon nedeni ile ertelenmesi

Tablo 38. MTHFR polimorfizmi ve idame tedavide şiddetli enfeksiyon

n (%)	Şiddetli enfeksiyon yok	Şiddetli enfeksiyon var	p
MTHFR C677T			
Homozigot normal	6 (31)	3 (16)	A.D
Heterozigot	5 (26)	2 (11)	
Homozigot mutant	3 (16)	0	
MTHFR A1298C			
Homozigot normal	7 (37)	3 (16)	A.D
Heterozigot	5 (26)	1 (5)	
Homozigot mutant	2 (11)	1 (5)	

4.7. Tirozin Kinaz İnhibitörünün İdame Tedaviye Eklenmesi İle Yan Etki Sıklığı

İndüksiyon tedavisi sırasında Philadelphia kromozom pozitifliği saptanan 5 hastanın 4'ü (%12.2) imatinib kullanırken, 1(%3) hasta dasatinib kullandı. Daha sonra imatinib alan 4 hastanın 1'inde pekiştirme tedavi sırasında, 1'inde ise idame tedavi sırasındaki moleküler nükste dasatinibe geçildi. Sonuç olarak idame tedavi sırasında 2 hasta imatinib ve 3 hasta dasatinib kullandı.

İndüksiyon ve pekiştirme tedavileri sırasında şiddetli mukozit, TKI almayan hiç bir hastada görülmezken, TKI alan 1 hastada saptandı (p=0.01). İdame kemoterapi sırasında ise TKI kullanan ve kullanmayan hastalar arasında şiddetli mukozit, hastaneye yatış gerektiren enfeksiyon, hepatotoksisite ve şiddetli myelotoksisite farklı değildi (p>0.05) (Tablo 35).

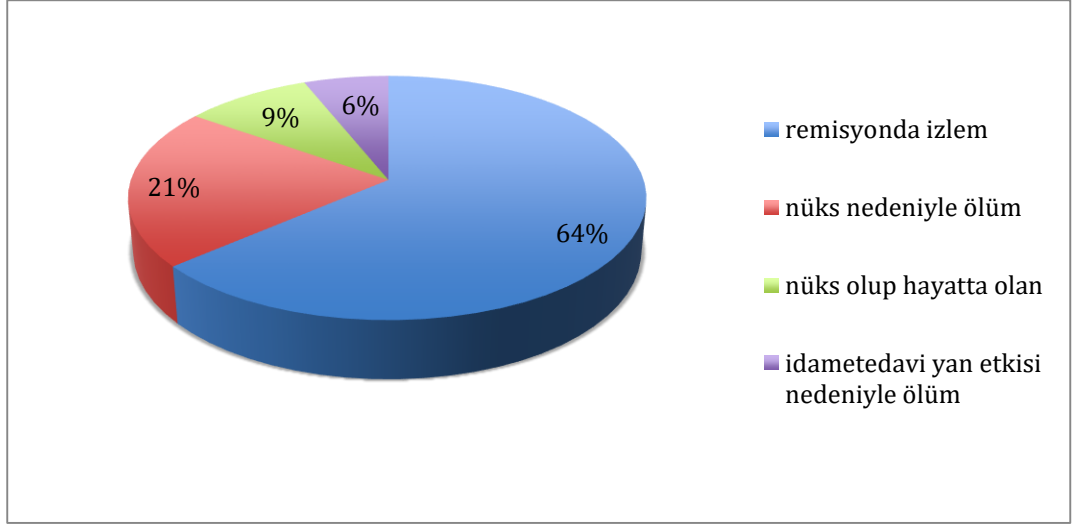
Tablo 39. İdame tedavisinde tirozin kinaz inhibitörü kullanımı ve yan etkiler

n (%)	TKI alan 6 (%18)	TKI almayan 27 (%82)	p
Şiddetli myelotoksisite			
Var	5 (16)	26 (84)	A.D
Yok	1 (50)	1 (50)	
Şiddetli hepatotoksisite			
Var	1 (20)	4 (80)	A.D
Yok	5 (17.8)	23 (82.2)	
Şiddetli mukozit			
Var	1 (33)	2 (77)	A.D
Yok	5 (16.6)	25 (83.4)	
Şiddetli enfeksiyon			
Var	2 (%20)	8 (%80)	A.D
Yok	4 (%17)	19 (%83)	

A.D= anlamlı değil ,TKI=tirozin kinaz inhibitörü

4.8. Sağ Kalım Analizleri ve Sağ Kalıma Etkili Faktörler

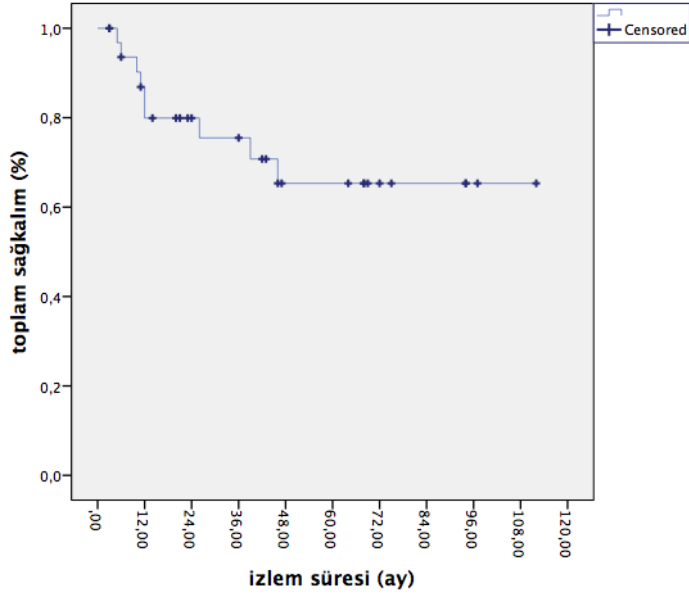
İdame tedavi başlangıcından itibaren ortalama 36 (6-112) aylık izlem süresinde 24 hasta hayatta ve 9 hasta kaybedilmişti. Toplam 33 hastanın 21'inin tam remisyonda izleme devam ettiği, 10 hastada ise nüks geliştiği [ortalama 19 (6-97) ayda] saptandı. Kaybedilen hastaların 7'sinde nüks ilişkili, 2'sininde idame tedavi yan etkisi ilişkili ölüm tanımlandı (Şekil 7).



Şekil 7. Hastaların izlem süresince olan durumları

4.8.1. Toplam Sağ Kalım ve Etkili Faktörler

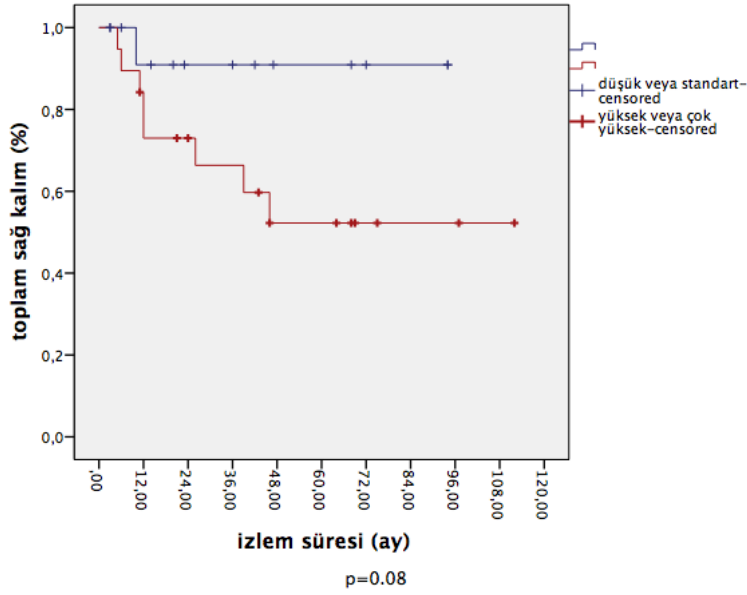
İdame tedavisi alan 33 hastanın 1. yıl sonunda TSK olasılığı %79.9, 2. yıl sonunda TSK %75.5 olup 4 yıllık ortalama sağkalım olasılığı %65.3 ile platoya ulaşıldığı saptandı. Ortanca sağkalım süresine henüz ulaşılmamıştır (Şekil 8).



Şekil 8. İdame tedavi sonrası izlemde TSK

4.8.1.1. ALL Risk Sınıfı

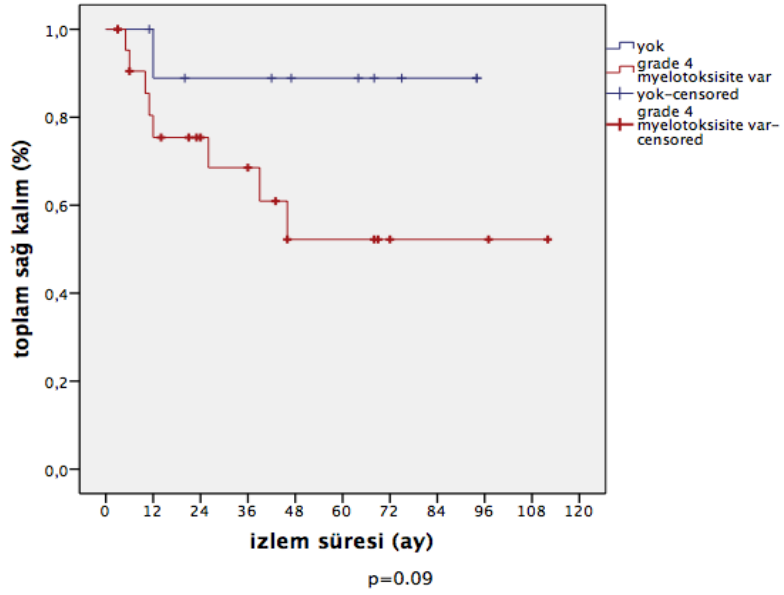
Düşük ve standart risk grubunda [n=14 (%42.4)] TSK %90, yüksek ve çok yüksek risk grubunda [n=19 (%57.6)] ise %52.2 olmasına karşın bu farklılığın istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı görüldü (p=0.08) (Şekil 9).



Şekil 9. ALL risk sınıfı ve TSK

4.8.1.2. Myelotoksiste

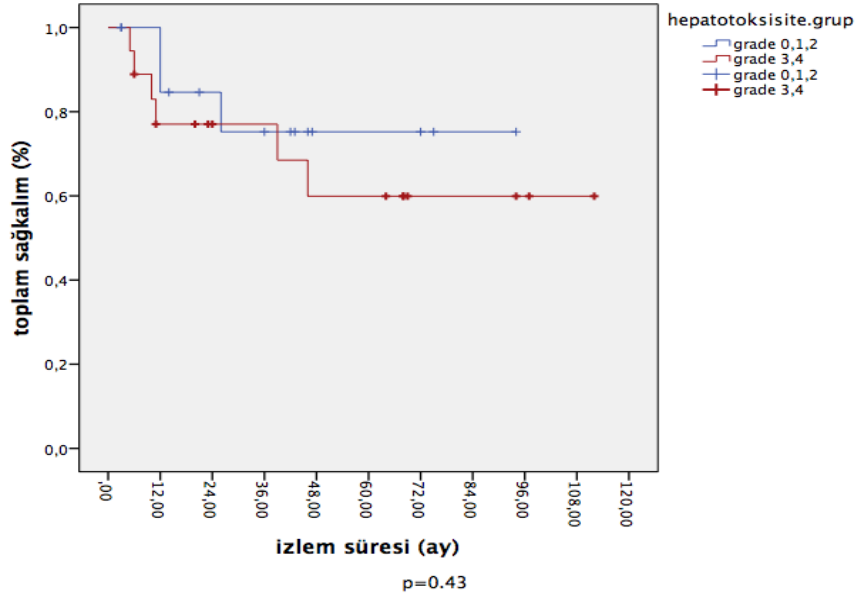
Grade 4, şiddetli myelotoksiste, gelişen hastalarda [n=23 (%69.6)], 1 yıllık ortalama sağ kalım olasılığı %75.4, 2 yıllık ortalama sağ kalım olasılığı %68.5, 4 yıllık ortalama sağ kalım olasılığı ise %52.2 bulundu. Şiddetli myelotoksiste olmayan hastalarda [10 (%30.4)] ise 1 yıl, 2 yıl ve izlem süresi sonunda sağ kalım olasılığı % 88.9 hesaplandı. Grade 4 myelotoksiste gelişen grupta sağ kalım olasılığı oransal olarak düşük ve olay sayısı daha fazla olmasına karşın, bu farklılıklar istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (p=0.09) (Şekil 10).



Şekil 10. İdame tedavi sırasında grade 4 myelotoksisite ve TSK

4.8.1.3. Hepatotoksisite

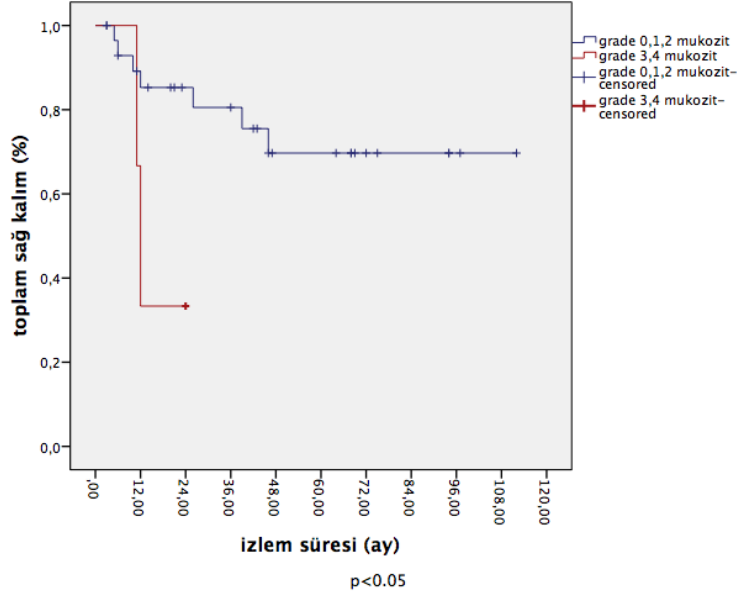
Şiddetli hepatotoksisite gelişen hastalarda [n=15 (%45.4)] 2 yıllık ortalama sağkalım olasılığı %75.2 idi. Şiddetli hepatotoksiste saptanmayan hastalarda [n=18 (%54.6)] 2 yıllık ortalama sağkalım %68.5 bulundu ($p>0.05$) (Şekil 11).



Şekil 11. İdame tedavi sırasındaki şiddetli hepatotoksiste ve TSK

4.8.1.4. Mukozit

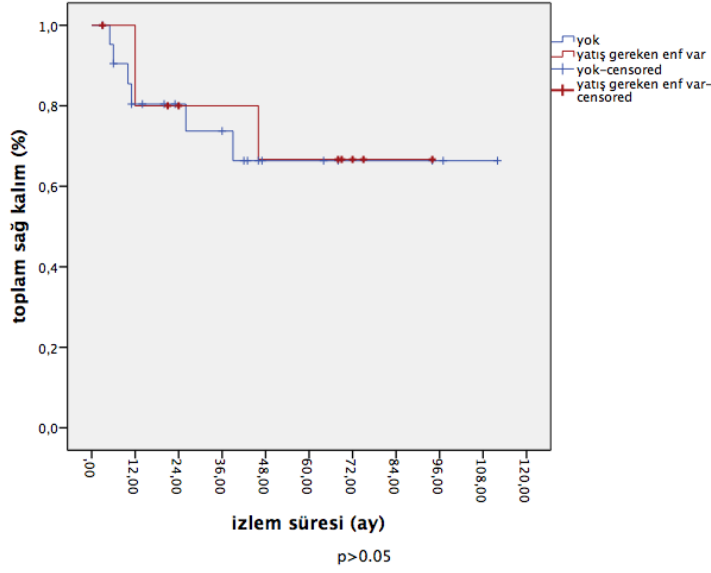
Şiddetli mukozit olan hastalarda [n=3 (%9)] 1 yılda ve 4 yılda TSK %33.3; şiddetli mukozit olmayan hastalarda [n=30 (%91)] 2 yılda TSK %80, 4 yılda TSK %69.7 olarak saptanmış ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Şekil 12).



Şekil 12. Şiddetli mukozit ve TSK

4.8.1.5. Enfeksiyon

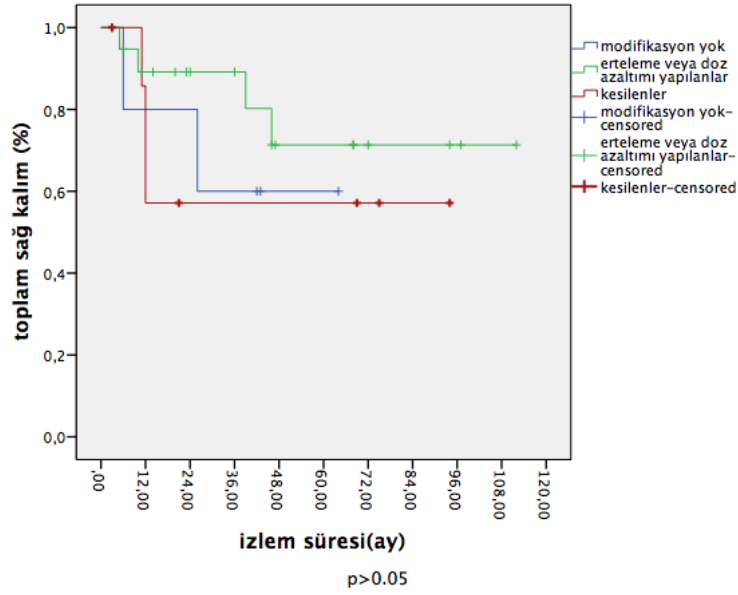
Hastaneye yatış gerektiren şiddetli enfeksiyon gelişen hastalarda [n=11 (%33.3)] TSK 1 yılda %80, 4. yılda %66.7; şiddetli enfeksiyonu olmayan hastalarda [n=22 (%66.7)] 1 yıllık ortalama sağkalım %66.3 bulundu ($p > 0.05$) (Şekil 13).



Şekil 13. Şiddetli enfeksiyon ve TSK

4.8.1.6. İdame Tedavide Doz Değişikliği/Ertelenmesi ve Tedavinin Kesilmesi

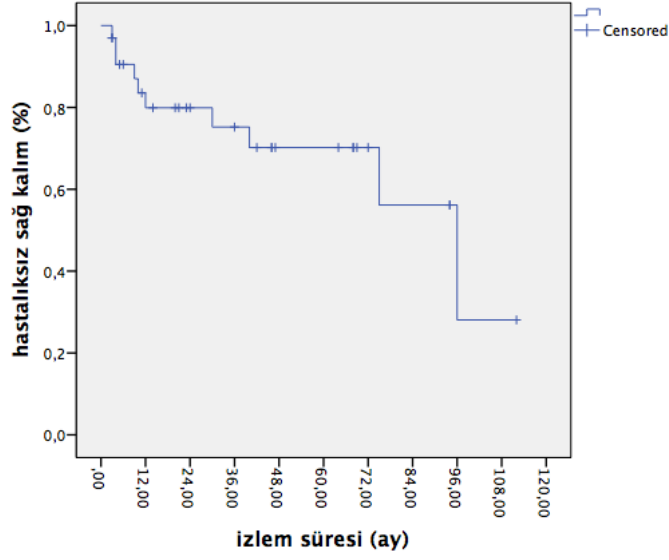
İdame tedavi sırasında 5 (%15) hastada ilaçlarla ilgili herhangi bir değişiklik yapılmamış, 20 (%60.7) hastada bir veya birden fazla ilaç ile doz ertelenmesi ve/veya doz azaltımı yapılmış, 8 (%24.3) hastada ise bir veya birden fazla ilaç kesilmiştir. TSK, tedavide değişiklik yapılmayanlarda 2 yılda ve 4 yılda %60, doz azaltımı ve/veya ertelenmesi yapılanlarda 2 yılda %80, 4 yılda %71, idame tedavi kesilenlerde ise 2 yılda ve 4 yılda %57 olarak hesaplanmıştır. Doz azaltımı ve/veya erteleme yapılan grupta toplam sağkalım diğerlerine göre daha iyi görülmekle birlikte bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Şekil 14).



Şekil 14. Tedavide değişiklik ve TSK

4.8.2. Hastalıksız Sağ Kalım ve Etkili Faktörler

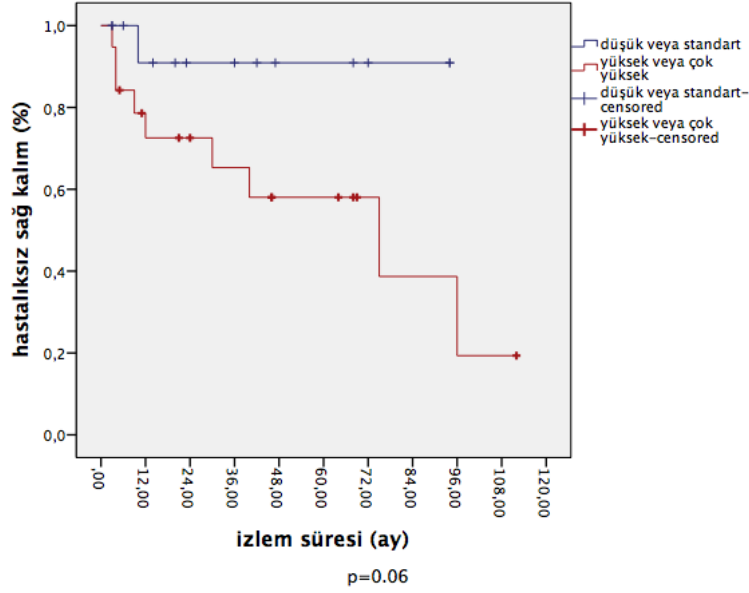
İzlem süresinin sonunda 33 hastanın 10'unda nüks saptanmış ve 1 yılda HSK %79.9, 2 yılda %75.2, 6 yılda %56, 8 yılda %28 bulunmuştur.



Şekil 15. İdame tedavi sonrası HSK

4.8.2.1.ALL Risk Sınıfı

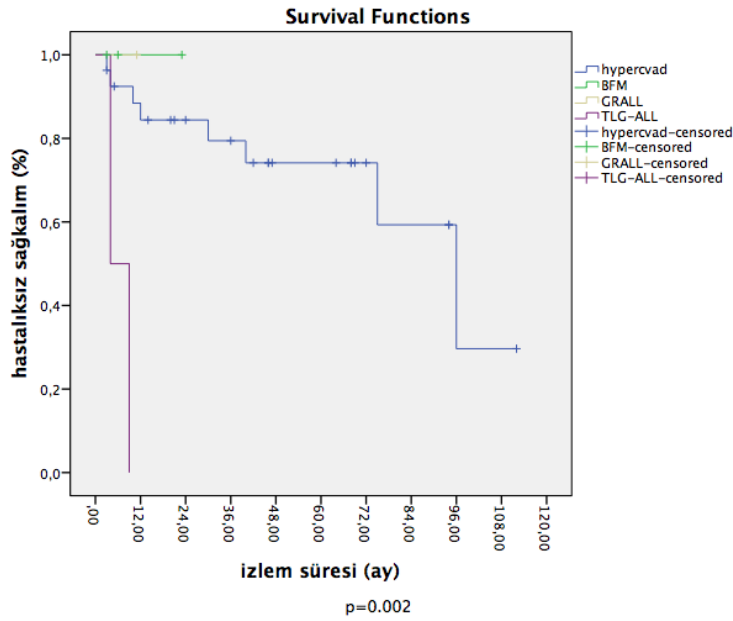
Hastaliksız sağ kalım, düşük ve standart risk grubunda 1 yılda ve izlem süresi sonunda %90.9, yüksek ve çok yüksek risk grubunda ise 1 yılda %72, 2 yılda %65.3, 6 yılda %38.7 hesaplandı ($p=0.06$)(Şekil 16).



Şekil 16. ALL risk sınıfı ve HSK

4.8.2.2. Tedavi Protokolü

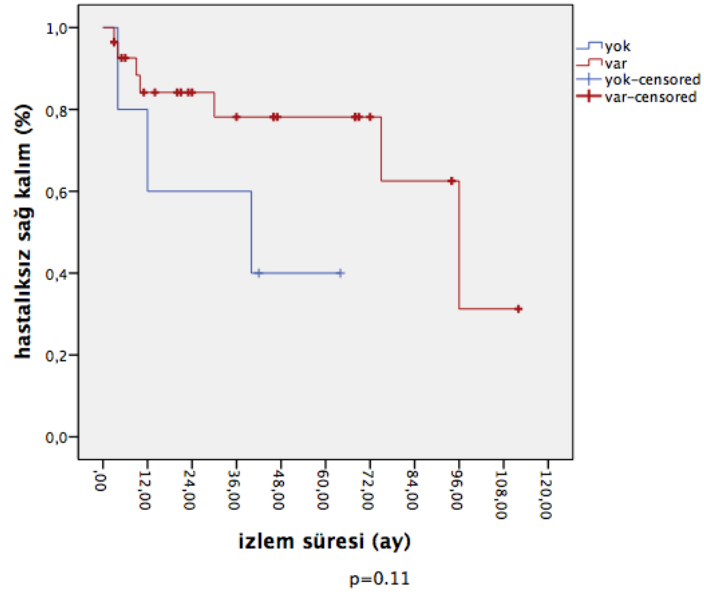
Hastaliksız sağ kalım, HCVD alan hastalarda 1 yılda %84.4, 3 yılda %79 iken, BFM alan hastalarda %100, TLG –ALL alan hastalarda ise 1 yılın sonunda %0 hesaplandı (p=0.002) (Şekil 17).



Şekil 17. Tedavi protokolü ve HSK

4.8.2.3. İdame Tedavisinde Doz Değişikliği/Erteleme, Tedavi Kesilmesi

İdame tedavi sırasında bir veya birden fazla ilaçla doz değişikliği ve/veya kesilmesi ve/veya ertelenmesi yapılan 28 hastanın 7'sinde nüks görülürken, doz değişikliği yapılmayan 5 hastanın 3'ünde nüks görülmüştür. Herhangi bir değişiklik yapılmayan grupta HSK 1 yılda %60, 4 yılda %40 olup, tedavi değişikliğine gidilen grupta ise 1 yılda %84, 4 yılda %78, 6 yılda %62, 8 yılda %31 hesaplandı ($p>0.05$) (Şekil 18).



Şekil 18. İdame tedavi sırasında doz değişikliği ve HSK

5. TARTIŞMA

Akut lenfoblastik lösemi, çocukluk çağında en sık saptanan malignitedir. Erişkinde ise 100.000’de 1.34 insidansa sahip olup [8] hematolojik malinitelerin % 15’ini oluşturmaktadır (2). ALL prognozu erişkin yaşta çocukluk çağına göre eşlik eden sitogenetik bozukluklar ve yoğun kemoterapi rejimlerine azalan tolerans nedenleriyle daha kötüdür. ALL çocukluk çağında daha sık olması nedeniyle prognoz belirteçleri ve tedavi yaklaşımlarına ait veriler bu yaş grubu için çok daha fazla çalışılabilmiştir.

Erişkinde yüksek riskli ALL hastaları için standart tedavi şekli AKHN olsa da, verici bulunmasında kısıtlılıklar ve transplantasyon ilişkili mortalite nedeniyle çekinceler, diğer tedavi seçeneklerini de değerlendirmeyi mecbur kılmaktadır. Erişkin ALL’de indüksiyon ve pekiştirme tedavilerini izleyen idame tedavilerinin –matur tip ALL dışında- olumlu prognoza katkısı olduğunu gösteren veriler mevcuttur [104-106]. Buna karşın özellikle erişkin yaş ALL idame tedavisinin etkinliğini gösteren randomize bir çalışma halen bulunmamaktadır. ALL tedavisine yönelik yapılan çalışmaların hemen tamamı tanı anından itibaren veri girişini başlatmakta ve indüksiyon, pekiştirme, idame veya kök hücre nakli tedavilerinin toplam etkinlik ve sağ kalım sonuçlarını vermektedir. Pediatrik ALL’de tedavi toksisiteleri, buna neden olan etkenler ve tedavi başarısı ile ilgili daha çok veri olmasına rağmen erişkin ALL hastalarında halen bu konuda kanıta dayalı veri bulunmamaktadır. İdame tedavi süresinin en uygun ne kadar olması gerektiği ile ilgili erişkinde bilimsel veri yoktur, çocuk hasta serilerinde ise 18 ayın altında verilen idame tedavilerin sonuçları kötü etkilediği bildirilmiştir [8].

Erişkin yaş grubuna ait CALGB çalışmasında Cuttner ve arkadaşlarının sonuçlarına göre 7-9 aylık antasiklin ve MTX dayalı tedavi sonrası idame tedavi verilmeksizin izlenen hastalarda ortanca remisyonunda kalış süresini 11 ay bulmuşlar ve idame tedavi gerekliliğini vurgulamışlardır [104]. İdame tedavi etkinliği ile ilgili yapılan diğer çalışmalar da randomize olmasa da idame tedavi verilmediğinde erişkin hastalarda ALL tedavi etkinliğinin azaldığını düşündürmektedir [105-107]. ALL tedavisinin en uzun süren kısmı ve hiç de azımsanmayacak kadar yan etkiye neden olabilen idame tedavileri hakkında yan etkilerin morbidite ve mortaliteye etkisi hakkında yeterince bilgi bulunmamaktadır.

ALL hastalarında AKHN halen tam iyileşme sağlayan yöntem olmakla birlikte erişkin ALL'de ileri yaş hastalarda ek hastalıklar ve nakil ilişkili mortalite nedeniyle her hastada uygulanamamaktadır. Son 3 dekatta tedavi rejimi ilişkili yan etkileri tanımlamaya yönelik çalışmalar ön planda iken günümüzde tedavi etkinliğini artıracak ilaç çalışmaları aynı zamanda ilaç ilişkileri yan etkileri en aza indirmek ve yaşam kalitesini artırmak için uğraş vermektedir. Bunu yapabilmek için farklı etnisite, klinik özellik ve DNA değişkenliği olan hastalar üzerinde araştırmalar ve farmakogenetik çalışmalar hız kazanmaktadır [24, 108-110].

Bu çalışmada idame tedavisi alan erişkin yaş grubu akut lenfoblastik lösemili 33 ALL hastasından oluşan hasta serimizde, sağkalım ve yan etki verilerinin elde olunması, yan etki ve sağ kalıma etkili faktörlerin belirlenmesi hedeflendi.

5.1. İdame Tedavide Hastaliksız Sağ Kalım, Tedavi İlişkili Ölüm ve Toplam Sağ Kalım

İdame tedavisi alan hasta serimizde 24 hasta hayatta ve 9 hasta kaybedilmişti. Toplam 33 hastanın 21'i tam remisyonda devam etti ve 10 hastada nüks gelişti. Hastaların 7'sinde nüks, 2'si idame tedavi yan etkisi ilişkili ölüm tanımlandı. 1 yıllık ortalama sağ kalıma bakıldığında %79.4, 4 yıllık TSK ise %65.3 idi. Hastaliksız sağ kalım ise 1 yılda %79.9, 6 yılda %56, 8 yıllık ise %28 olarak bulunmuştur. Risk grubuna göre sınıflandırıldığında ise beklendiği üzere düşük risk grubunda ortalama sağ kalım %90 hastaliksız sağ kalım %90.9, yüksek risk grubunda ortalama sağ kalım %73 hastaliksız sağ kalım %72.2 olarak bulunmuştu. Literatüre baktığımızda kür oranı çocuk hastalarda %90'larda iken erişkinde %30-40 civarında olduğu görülmektedir [2]. Bizim serimizde oranların daha iyi olmasının nedeni ise çalışmamızın sonuçlarının idame tedavi başlangıç tarihinden itibaren olmasında ve dolayısıyla birincil dirençli veya önceki tedavilerde kaybedilen hastaların ve kök hücre nakline yönlendirilen sıklıkla yüksek riskli hastaların bu seride yer almamasının etkili olduğu düşünülmüştür. Literatürde yer alan ALL kemoterapi çalışmalarının hemen tamamı tanı anından itibaren tüm hastalar üzerinden indüksiyon+ pekiştirme+ idame/AKHN sonuçlarını yayınlamıştır. Dolayısıyla idame tedavinin etkinliği ve yan etki potansiyeli net olarak ortaya konamamaktadır. Bizim çalışmamızda ise özellikle idame kemoterapilere ait toksisistelerin tanımlanması hedeflenmiş ve hastalar çalışmaya idame tedavi başlangıç tarihinden itibaren dahil edilmiştir. İdame tedavi sonrası sağkalım ve hastaliksız sağ kalım istatistiklerimizi karşılaştıracak

bir çalışma literatürde henüz bulunmamaktadır. Uzun süreli anti-lösemik ilaç kullanımı MKH'yı yok ederek, çok daha yavaş bölünen ve ilaç direnci olan malign hücrelere de etkili olarak HSK'ya katkıda bulunuyor olabilir. Erişkin ALL'de idame tedavi etkinliğini ortaya koyabilmek için çok merkezli, ileriye dönük ve randomize, MKH'ya dayalı verilerin de yer aldığı çalışmalara gereksinim vardır.

5.2. İdame Tedavide Yan Etkiler, Yan Etkilere Etkili Faktörler ve Sağkalım-Yan Etki İlişkisi

Çalışmamızda idame tedavide kaydedilen yan etkilere genel olarak bakıldığında şiddetli myelotoksisite %93.9, hepatotoksisite %54.6, hastane yatışı gereken enfeksiyon %33.4, mukozit %9.1 ve nefrotoksisite %6 bulundu. Bunun dışında tüm hastalar içinde %3 grade 3 hiperglisemi, %3 grade 3 gastrointestinal kanama, %3 vinkristin ototoksisitesi, %6 vinkristine bağlı fasial paralizi, %3 perikardit, %9 aseptik femur nekrozu saptandı.

5.2.1. Myelotoksisite ve Enfeksiyon

İdame tedavide şiddetli myelotoksisite oldukça sık bir bulguydu (%93.9). Myelotoksisitenin şiddeti ile cinsiyet, yaş, B/T hücre fenotipi, daha önce aldığı kemoterapi rejimleri ve daha önceki rejimlerde geçirdiği myelotoksisitenin şiddeti arasında ilişki saptanmadı. Literatüre baktığımızda ise özellikle 60 yaş üzerindeki hastaların daha şiddetli ve uzun süren myelotoksisite ile sık karşılaştığı ve buna bağlı enfeksiyon ve mortalite riskinin de daha yüksek olduğu belirtilmektedir

[111, 112]. Doz yoğun tedavilerin lösemi nüksünü azalttığı ancak myelosupresyon ve bunun sonucunda enfeksiyona bağlı ölümleri artırdığı da vurgulanmıştır [112]. HCVAD indüksiyon ve pekiştirme rejimine bağlı şiddetli sitopenilerin olduğu bilinmekle birlikte [113], bu fazlarda görülen sitopenilerin idamede görülebilecek şiddetli sitopeni riski için belirleyici olup olmadığı konusunda veri bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda ise idame öncesi tedavi ve idame tedavi sonrası myelotoksisite arasında ilişki saptanmamasına karşın, önceki tedavilerde hastaneye yatışı gereken enfeksiyonu olan hastaların idame tedavi sırasında da benzer olarak daha sık enfeksiyon nedeni ile hastaneye yatışlarının gerektiği gösterildi. Ayrıca literatür ile benzer olarak bizim hasta serimizde de idame tedavi sırasında hastane yatışının en sık nedenini enfeksiyonlar oluşturmaktaydı. Tüm bunlara karşın şiddetli myelotoksisite ve hastaneye yatışı gerektiren enfeksiyonun idame tedavi alan hastalarımızda sağ kalıma anlamlı etkisinin olmadığı görüldü. Bu sonuca idame tedaviler sırasında hastaların klinik ve labotaruvar olarak yakın izlemi ve destek tedavilerinin erken devreye sokulması etkili olmuş olabilir. İdame kemoterapi, indüksiyon ve pekiştirme tedavilerine göre düşük dozda kemoterapileri içerse de oldukça yüksek oranda şiddetli myelotoksisite ve hastaneye yatışı gerektiren enfeksiyon riski oluşturmaktadır. Ayrıca idame döneminde de hastaların CMV, pnömosistis jiroveci enfeksiyonu, hepatosplenik kandidiyazis gibi fırsatçı enfeksiyonlar yönünden risk altında olmaya devam ettiği görülmektedir. Bu hastaların idame tedavileri de immunsupresif hasta izlemi konusunda deneyimli merkezler tarafından yürütülmelidir. Myelotoksisite ve

enfeksiyona etkili faktörlerin belirlenmesi için daha fazla sayıda hasta içeren prospektif çalışmaların gerekli olduğu düşünülmüştür.

5.2.2. Hepatotoksisite

Metotreksat ve 6-MP, her ikisi de hepatotoksik ilaç olup serum aminotransferazlar üzerinde iki katlık bir artışa neden olmaları oldukça sıktır [114-116]. Ancak bu artış ilaçlara ara verildikten bir kaç hafta sonra tamamen düzelmektedir [117]. Bu ilaçlar ile ilişkili şiddetli hepatotoksisite nadir görülen bir durum olmakla birlikte çoğu çalışma hepatotoksisteye katkıda bulunan diğer bir nedenin -altta yatan demir yükü, hepatitler, Gilbert sendromu ve venooklüziv hastalık-varlığına da dikkati çekmektedir. İdame tedavi sırasındaki hepatotoksisitenin şiddetli olmaması halinde doz değişikliği önerilmemektedir [118, 119]. Bu hastalar için uzun dönem HSK şansları olması nedeniyle hepatotoksisite bu süreçte önem arz etmektedir. Çalışmamızın hepatotoksisite bulgularına göre, idamede şiddetli hepatotoksisite ile cinsiyet, yaş, tanı grubu, daha önce aldığı kemoterapi rejimleri ve daha önceki rejimlerde geçirdiği hepatotoksisite arasında ilişki saptanmadı. Buna karşın idame tedavi öncesinde direkt bilirubin yüksekliği olanlarda şiddetli hepatotoksisite anlamlı olarak daha yüksekti. Bu bulgu idame tedavi öncesi karaciğerin safra atılımı kapasitesinde azalmanın eliminasyonu karaciğerden de gerçekleşen metotreksat, 6-merkaptopurin ve vinkristinin artan hepatotoksisitesi ile ilişkili olabilir. İdame tedavi öncesi yüksek direkt bilirubin düzeyi ilgili ilaç dozlarının azaltılması ile

tedaviye başlamayı gerektirebilir. Direkt bilirubinin kesim değeri daha çok sayıda hastayı içeren çalışmalar ile belirlenmelidir.

Çalışmamızda şiddetli hepatotoksisite gelişiminin TSK'a etkisi gösterilememiştir. Danimarka grubunun çocuk hastaları içeren bir çalışmasında, idamede hepatotoksisite gelişen hastalarda nüks hızının azaldığı bulunmuştur [120]. Aynı çalışmada da bizim çalışmamıza benzer olarak yaş, cinsiyet, risk grubu ile hepatotoksisite gelişmesi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Hepatotoksisitenin TSK üzerine daha olumlu etkisinin olmasının bu hastalarda ilaç etkinliğinin de daha iyi olması ve yan etki yönetiminin 3. basamak merkezlerde daha erken ve profesyonel yönetimi nedeniyle olabileceği düşünülebilir. Aynı zamanda önceki tedavilerinde birikimi nedeniyle MKH pozitifliği olması durumunda hepatotoksisite gelişen grupta bu biriken ilaçların MKH'ya etki etmesi nedeniyle olabileceği de düşünülebilir [120]. İndüksiyon rejimlerinde hepatotoksiste gelişmesi çalışmamıza göre idamede hepatotoksiste gelişmesini öngörmeyip özellikle kök hücre nakli düşünülmeyen hastalarda idame tedaviyi tolere edeceği dozdan verme fikrini desteklemektedir. Bu hastalara erken müdahale edildiğinde, ilaç ertelemeleri ve/veya kesilmesi dahi yapıldığında, idame tedavi almayan hastalara göre daha iyi bir TSK olduğu görülmektedir.

Hepatotoksisite sağ kalım sonuçlarını etkilemese de tedavide doz değişikliği, erteleme, hatta tedavinin kesilmesi için önemli nedenlerden biri olabilmektedir. Hepatotoksisitenin önlenmesi veya azaltılmasında demir yükünün azaltılması, ursodeoksikolik asit, vitamin E, N-asetil sistein ve taurin gibi antioksidan moleküllerin tedaviye eklenmesinin olumlu sonuçları da

bildirilmektedir [121-123]. ALL hastalarında antioksidan kapasitenin oldukça düşük olduğu ve serbest oksijen radikallerinde belirgin artış olduğu bilinmektedir. Bu dezavantajlı durum özellikle de idame tedavi süresince daha belirgin ortaya çıkıyor olabilir. Antioksidan tedavilerin eklenmesi olumlu sonuçlara neden olabilir.

5.2.3. Mukozit

Tedavi sırasında ve sonrasında mukozit gelişiminin daha çok lökopeni, enfeksiyonlar veya nüks ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Oral mukozit gelişmesi eş zamanlı fırsatçı enfeksiyonlara ve sepsise de zemin hazırlaması nedeniyle önemli bir komplikasyondur [124]. Bizim serimizde indüksiyon sırasında 1 (%3) hastada şiddetli mukozit görülmüşken, idame tedavi sırasında farklı 3 (%9.1) hastada şiddetli mukozit geliştiği saptandı. Çalışmamızda idamede şiddetli mukozit ile cinsiyet, yaş, B/T hücre tipi, daha önce aldığı kemoterapi rejimleri ve daha önceki rejimlerde geçirdiği mukozit öyküsü arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bulgularımız idame tedavi öncesi düşük lökosit, nötrofil ve trombosit sayıları ve yüksek ferritin düzeylerinin anlamlı şekilde oral mukoziti artırdığını göstermekteydi. Ayrıca idame tedavi yan etkisinden kaybedilen 2 hastada da mukozit ve enfeksiyon birlikteliği mevcuttu. Bu sonuç sağ kalım analizlerine de yansiyarak şiddetli mukoziti olan hastalarda TSK 1 yılda ve 4 yılda %33.3, mukoziti olmayan hastalarda ise 1 yılda %80.0 ve 4 yılda %69.7 bulundu.

Yüz otuz dört çocuk hastanın alındığı ve MTX ilişkili yan etkilerin araştırıldığı bir çalışmada mukozit ile yaş, cinsiyet, immünofenotip, lökopeni ve nötropeni arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir (136). Bu çalışmada şiddetli mukozit sıklığı %20 bulunmuş ve en sık olarak da ilk indüksiyon sonrası görüldüğü belirtilmiştir. Yazarlar mukozit ile plazma MTX düzeyi, plazma folat ve plazma homosistein düzeyi arasında ilişki olmadığını vurgulamıştır [125]. Mendonça ve arkadaşlarının çocuk hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada indüksiyon tedavisi ile *herpes simplex virüs tip 1*, *Candida saprofiticus enfeksiyonu riskinde artış* ve nötropeni/trombositopenide derinleşme ile oral mukozit sıklığında artış bildirmişlerdir [126]. Lökopeni etkisinin kemoterapinin oral mukozadaki sitotoksik etkilerine karşı inflamatuvar yanıt gelişimini engelleyerek oral mukoziti artırdığı düşünülebilir. Demir ise organizma için kritik rol oynayan esansiyel bir element olup oksidasyon ve elektron transferinde görev almaktadır. Serbest demir reaktif oksijen radikallerinde artışa yol açarak doku hasarına özellikle de endotelial ve mukozal hasara neden olmaktadır. Bu da kemotaksis ve fagositoza engel olarak hücrel immüniteyi bozmakta ve enfeksiyonlara yatkınlığı arttırmaktadır [127, 128]. Demir yükünü daha da artırmamak için zorunlu olmadıkça transfüzyondan kaçınmak, demir şelatör tedavilerin mümkün olan en kısa sürede devreye sokmak düşünülebilir. Ayrıca yoğun pekiştirme tedavileri sonrası idame tedaviye geçmeden önce hematopoetik yeniden yapılanmanın yeterince beklenmesi ve antioksidan tedavilere de yer verilmesi idame tedavilerin sebep olduğu sitopeni, enfeksiyon ve dolaylı olarak mukozit komplikasyonlarını azaltabilir.

5.3. Tedavi Devamlılığı

Çalışmamızda en az bir ilaç ile erteleme ve/veya doz değişikliği yapılan grupta 1 yıllık HSK %84, 4 yıllık HSK %78 iken değişiklik yapılmayan grupta 1 yıllık HSK %60, 4 yıllık HSK %40 olarak bulundu. Aynı zamanda çalışmamızda, pekiştirme tedavilerinde enfeksiyon nedeniyle erteleme yapılmak zorunda kalınan hastalarda idame tedavide de hastane yatışı gerektiren enfeksiyon daha yüksekti. Buna karşın bu yatkınlık/risk mortalite artışı ile sonuçlanmamıştı. Özellikle bu veriler ışığında birçok diğer çalışmayla benzer olarak [129, 130] erişkin hastalarda da çocuk protokollerinde olduğu gibi yan etkinin yakın izlemi ile gerekli doz azaltılma ve doz erteleme önerilerine uyularak verilmesinin daha güvenli olduğunu düşünmekteyiz. Yan etki nedeniyle yapılan doz değişiklikleri bizim serimizde HSK'ı olumsuz etkilememiştir. Aynı zamanda günümüzde gelişen tıbbi destek tedavileri ve hastanelerin fiziki şartlarının düzeltilmesi, erken enfeksiyon yönetimi nedeniyle [2] idame tedavilerinin de mutlaka üçüncü basamak deneyimli merkezler tarafından başlanması ve izlenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

5.4. İdame Kemoterapiye Eklenen TKI'nın Yan Etki ve Sağ Kalıma Etkisi

Çalışmamızda TKI ile birlikte indüksiyon ve pekiştirme kemoterapisi alan hastalarda hastane yatışı gereken enfeksiyonların anlamlı olarak arttığı görüldü. MD Anderson Kanseri Merkezi'nde Thomas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaptığı HCVAD+ İmatinib alanlarda tek başına HCVAD alanlara göre ek bir yan etki görülmemiş, imatinib+HCVAD ile tek başına HCVAD alan gruplarda 5 yıllık TSK sırasıyla %55 ve %15 bulunmuştur [91]. Genç erişkin popülasyonda standart

öneri AKHN olsa da, kök hücre vericisi bulunmayan veya yaşlı hastalarda kemoterapiye eklenen TKI sağ kalım sonuçlarını iyileştirmektedir. Bilindiği üzere genç popülasyonda Ph (+)'liği %5 civarında iken yaşlı popülasyonda %50'ye kadar çıkabilmektedir. Genç hastalarda AKHN sürecine kadar köprü rejimi olarak TKI kullanımı daha uygun görülmekte olup yaşlı grupta KT+TKI'nin yan etkilerin yakından izlenmesi ile daha öncelikli düşünülmesi gerektiği vurgulanmaktadır [91]. Benzer hasta popülasyonunda yapılan çalışmalar özellikle kemoterapiye de uygun olmayan hastalarda tek başına TKI kullanımının veya TKI+ steroid kombinasyonunun da seçenekler arasında olabileceğini vurgulamaktadır (126, 127). Çalışmamızda idame tedavisine eklenen TKI'ne ait analizlerde hasta sayısı çok az da olsa, TKI ile mukozit ilişkisi anlamlı bulundu. İdame kemoterapi ile birlikte TKI kullanımının etkinliğini ve yan etkisini analiz eden randomize bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu grup hastalarda TKI'nün kemoterapi yan etkilerini artırıcı olası etkileri gözardı edilmemelidir.

5.5. İdame Tedavi Yan Etkisi ve Etkinlik Üzerine TPMT ve MTHFR Polimorfizmlerinin Etkisi

6-Merkaptopurin, ALL tedavisinde kullanılan en önemli ilaçlardan biri olup idame tedavi sırasında yıllardır kullanılmaktadır. Bu ilacın en önemli yan etkileri myelosupresyon ve hepatotoksisite olup tedavi devamlılığı ve yaşam kalitesinin yükseltilmesi açısından yan etkilerin öngörülebilirliği önemlidir. TPMT enzimi 6-MP'i 6-TG nükleotidine çeviren enzim olup özellikle çocuk yaş grubu hastalarda yan etki ilişkili çalışmaları mevcuttur [89, 131-134]. McLeod ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TPMT geni homozigot mutant olan çocuk

hastaların tedavi süresinin ancak %2 kadarında tam dozu alabildiği diğer süreçlerde %90 doz azaltımı yapılması gerektiği belirtilmiştir [133]. Literatürde tedavi ilişkili gösterilen yan etkiler bizim hasta serimizde de görülmekle birlikte TPMT polimorfizmi idame tedavisi alan tüm hastalarda homozigot normal bulunmuştur. Literatürde de belirtildiği gibi TPMT polimorfizmi tüm yan etkileri açıklamamakta ve halen nedenini bilmediğimiz şiddetli yan etkilerle karşı karşıya kalmaktayız [135]. Birçok başka polimorfizm tipleri ve alt grupları da mevcuttur (TPMT diğer alleleri, ITPA vb.) [136, 137]. Genetik polimorfizm çalışmalarında farklı ırklarda farklı sonuçlar elde edilmesinin bu ilaçların kullanıldığı tedavi rejimlerinin coğrafi ve etnik farklılıklara göre bireysel düzeyde ele alınması gerekliliğini düşündürmektedir [138-140]. İdame tedavi alan ve almayan tüm hastalarımızın verisi incelendiğinde ise sadece 1 hastada TPMT 3A ve 3B heterozigot mutant bulunmuştur (%1.75). Diğer bazı çalışmalar incelendiğinde Türk popülasyonda bulduğumuz sıklığın daha çok İran, İsrail gibi ülkelerin verileriyle benzerlik gösterdiği, Avrupa ve Amerika toplumlarında ise mutasyon sıklıklarının daha fazla olduğu görülmüştür. Bu da coğrafi ve etnik benzerliğin bu tip genetik polimorfizmlerde önemli olduğu düşüncesini desteklemektedir [141-145].

Metotreksat da bir çok immun kaynaklı hastalıkta kullanılmakla birlikte ALL idame tedavisinin de temel ilaçlarından biridir. Metotreksat folik asit metabolizması ile ilişkili bir ilaç olup MTHFR enzimi bu yolaktaki önemli enzimlerin başında gelmektedir. MTHFR'nin sağlıklı popülasyonlardaki polimorfizm sıklıklarına bakıldığında %1-5 arasında değişkenlik göstermektedir.

C677T polimorfizmi en düşük %1 ile güneydoğu Hindistan'da görülürken en yüksek %43 ile Çin'de görülmektedir. Bir Kolombiya çalışmasında C677T homozigot normal %34.2, heterozigot %52.6, homozigot mutant %13.2 olarak bulunmuştur [146]. Benzer sonuçlar A1298C için de geçerli olup normal popülasyondaki sıklıkları etnik kökene göre değişkenlik göstermektedir [83, 87, 147-149]. Bu polimorfizmler ve yan etki ilişkisi ile ilgili çocuk hastalarda bir çok veri mevcut olup erişkin ALL grubunda çalışmaları yine az sayıdadır [87, 147, 149]. Çalışmamızda idame tedavi alanlarda MTHFR C677T %47.3 homozigot normal, %37 heterozigot mutant, %15.7 homozigot mutant; A1298C'ye bakıldığında ise %52.6 homozigot normal, %31.7 heterozigot mutant, %15.7 homozigot mutant bulundu. Bu sonuçlarla myelotoksisite, hepatotoksisite , nefrotoksisite , mukozit ve şiddetli enfeksiyon arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. MTHFR ile genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım analizi yapıldığında da olumlu veya olumsuz anlamlı bir sonuca ulaşılamadı. Literatürde bazı olgu raporlarına baktığımızda, birkaçı C677T ile nörotoksisite ve karaciğer yan etkisini ilişkili bulurken [150, 151] bunun tersini gösteren yayın da mevcuttur [152]. Çocuk yaş grubunda yapılan meta-analizlerin bazılarında diare, bilirubin artışı ve hepatotoksisite, nefrotoksisite ve mukozit ile MTHFR polimorfizmlerinin anlamlı ilişkisi gösterilememiştir [153]. Bazı analizlerde ise MTHFR C677T mutasyonu ile anemi, hepatotoksisite, myelosupresyon, oral mukozit ve cilt yan etkilerinin arttığını destekleyen sonuçlara ulaşılmıştır [154]. A1298C mutasyonu ile yüksek doz MTX yan etkisinin arttığına yönelik veriler mevcuttur [155, 156]. Radtke ve arkadaşlarının 499 BFM alan çocuk hasta üzerinde 2013 yılında yaptığı

çalışmada ise A1298C polimorfizm tipleri ile MKH ve HSK arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır [137].

Bu çalışma ve literatürde yer almış yayınlarda çok sayıda farklılık gösteren sonuç, MTHFR'nin yan etki, nüks ilişkisini ön görmedeki gücünün henüz yetersiz kaldığını göstermektedir. Bu değişkenliklerin farklı tedavi rejimleri alan, az sayılı hasta grupları, gen-gen, gen-çevre ilişkisi sonucu farklı bulgular çıkması, etnik köken gibi birçok değişkenden kaynaklı olabilir. Literatür de hem pediatrik hem erişkin grupta toksisite sıklığı ve şiddeti, ayrıca doz azaltma/ertelemeye ait sonuçları net aydınlatamamaktadır. Bölünmüş veri tabanlı, spesifik alt gruplara yönelik çalışmaların bunu bir ölçüde azaltabilecektir. İdame tedavi alan Türk popülasyonu ile yapılan ilk çalışma olması çalışmanın güçlü yönünü oluşturmaktadır.

Sonuç olarak; idame tedavi erişkin ALL tedavisinin en uzun süren ve hiç de azımsanmayacak kadar yan etkiye neden olabilen bir parçasıdır. İdame tedavi sırasında yan etki sıklığı ve yan etkilerin nüks ve TSK'ya etkisi hakkında literatürde yeterince bilgi bulunmamaktadır. Çalışmamıza benzer olarak erişkin ALL idame tedavi yan etkisi ve yan etki yönetimi sonuçlarını veren bir çalışmaya da rastlanmamıştır.

Bulgularımıza göre TPMT ve MTHFR polimorfizmleri ile yan etkiler ve sağ kalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmamakla birlikte hasta sayısının az olması nedeniyle daha geniş popülasyonda anlamlı sonuca ulaşılabileceği düşünülebilir. Bu çalışmada çocukluk çağında ALL hastalarında olduğu gibi erişkin hastalarda da rutin polimorfizm tetkiklerinin yapılıp, tedavide doz

ayarlamak için kullanılmasını önerebilecek bir veriye ulaşamamıştır. Bu çalışma erişkin Türk popülasyonunda ALL idame tedavi yan etkileri ve etkinliğinin TPMT ve MTHFR polimorfizmleri ile ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır.

İndüksiyon ve/veya konsolidasyon tedavileri sırasında saptanan myelotoksisite, hepatotoksisite ve mukozitin, idame tedavide de gelişecek yan etkiyi öngörebileceğine yönelik bir kanıtı rastlanmamıştır. Bu nedenle idame tedavi gibi sağ kalıma katkısı olduğu düşünülen bir tedaviyi önceki tedavi yan etkilerine göre vermemeyi düşünmek veya baştan düşük doz başlamak doğru bir yaklaşım olmayacaktır. Bunun yerine idame tedavi verilirken yakın izlem ile tolere edilebilen dozların belirlenmesi, gereğinde tedaviye ara verilmesi uygun yaklaşımlar olarak yorumlanmıştır. İdame tedavisinde şiddetli yan etki yaşayan hastalarda, özellikle şiddetli mukozit ve enfeksiyon saptanan hastalarda, uygun doz azaltımlarına gidilmesi sağ kalım sonuçlarını da olumlu etkileyerek tam yanıtta iken mortalite ile karşılaşılması riskini azaltabilir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada elde olunan sonuçlar aşağıdaki gibi özetlenmiştir;

1. Yeni tanı ALL hastalarımızda MTHFR C677T %41.9 heterozigot ve %15.7 homozigot mutant MTHFR A1298C ise %37.3 heterozigot mutant, %16.2 homozigot mutant saptandı, MTHFR mutasyonları ile idame tedavi yan etkileri ve sağ kalım arasında ilişki saptanmadı.
2. Yeni tanı ALL hastalarımızda sadece 1 hastada (%1.75) TPMT 3A ve 3B heterozigot mutasyonu saptandı.
3. İdame tedavi sırasında 31 (%93.9) hastada şiddetli myelotoksisite, 18 (%54.6) hastada şiddetli hepatotoksisite, 11 (%33.4) hastada hastane yatışı gerektiren enfeksiyon görüldü. Bu yan etkilere ek olarak 1 (%3) hastada grade 3 hiperglisemi, 1 (%3) hastada masif gastrointestinal sistem kanaması, 1 (%3) hastada ototoksisite, 2 (%6) hastada vinkristin ilişkili fasial paralizi, 1 (%3) hastada perikardit görüldü. Enfeksiyonların detayına bakıldığında ise hepatit B reaktivasyonu, CMV reaktivasyonu, influenza pnömonisi, mastoidit, pnömosistis jiroveci pnömonisi, perianal abse, herpes zoster enfeksiyonu, hepatosplenik kandidiazis ve psoas absesi olduğu görüldü.
4. Şiddetli myelotoksiste ile ilişkili bir risk faktörü tanımlanamadı, şiddetli hepatotoksisiteyi ise tedavi öncesi direkt bilirubin yüksekliğinin işaret edebildiği saptandı. Şiddetli mukozit için tedavi öncesi düşük lökosit, nötrofil ve trombosit değerleri ile yüksek ferritin değerlerinin risk faktörü olabileceği tanımlandı. İdame tedavi sırasında şiddetli mukoziti olan

hastalarda olmayan hastalara göre TSK anlamlı olarak daha düşük bulundu.

5. İdame tedavi sırasında hastaneye yatışı gerektiren en sık neden şiddetli enfeksiyonlardı, buna karşın şiddetli enfeksiyonu olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı TSK azalması saptanmadı. Pekiştirme tedavilerinde enfeksiyon nedeniyle tedavisi ertelenmesi gereken hastalarda idame tedavi sırasında şiddetli enfeksiyon riski daha yüksekti.
6. İdame tedavi alan hastalar arasında yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda düşük ve standart riskli hastalara göre TSK ve HSK daha düşük bulundu.
7. İdame tedavi sırasında 5 (%15) hastada ilaçlarla ilgili herhangi bir değişiklik yapılmamış, 20 (%60.7) hastada bir veya birden fazla ilaç ile doz erteleme ve/veya doz azaltımı yapılmış, 8 (%24.3) hastada ise bir veya birden fazla ilaç kesilmiştir. TSK, tedavide değişiklik yapılmayanlarda 2 yılda ve 4 yılda %60, doz azaltımı ve/veya erteleme yapılanlarda 2 yılda %80, 4 yılda %71, idame tedavisi kesilenlerde ise 2 yılda ve 4 yılda %57 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlar arasında istatistiksel farklılık bulunmamıştır.

7. ÖZET

Erdoğan Yön Merve Ecem, Erişkin Akut Lenfoblastik Lösemide İdame Tedavi Yan Etkileri ve Yan Etkilerin Sağ Kalım Sonuçlarına Etkisinin Değerlendirilmesi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2018 Erişkin ALL de idame tedavi sırasında yan etki sıklığını, şiddetini, bunlarla ilişkili risk faktörleri belirlemek, yan etkiler nedeniyle idame tedavisindeki aksamaların olası sonuçlarını analiz etmek amaçlandı. Çalışmaya idame tedavisi alan 33 hasta geriye dönük alındı. Hastalar idame tedavisinden itibaren ortalama 36 ay (6-112) izlendi. Yan etkiler NCI'a göre grade 0-2 hafif toksisite, grade 3-4 ise şiddetli olarak kategorize edildi. İdame tedavi sırasında 31 (%93.9) hastada şiddetli myelotoksisite, 18 (%54.6) hastada şiddetli hepatotoksisite, 11 (%33.4) hastada hastane yatışı gerektiren enfeksiyon görüldü. Şiddetli myelotoksisteyle ilişkili risk faktörü tanımlanamadı. Şiddetli hepatotoksisite olan hastalarda tedavi öncesi direkt bilirubin daha yüksek, şiddetli mukoziti olan hastalarda ise lökosit, nötrofil ve trombosit daha düşük, ferritin daha yüksekti. TSK şiddetli mukoziti olan hastalarda daha düşüktü. Yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda TSK ve HSK daha düşük hesaplandı. Hastaneye yatışı gerektiren en sık neden şiddetli enfeksiyondu, şiddetli enfeksiyonun TSK'a etkisi saptanmadı. MTHFR polimorfizmleri ile yan etkiler arasında ilişki yoktu, TPMT polimorfizmi idame alan hastalar arasında saptanmadı. İdame tedavi sırasında 5 (%15) hastada ilaçlarla ilgili herhangi bir değişiklik yapılmamış, 20 (%60.7) hastada bir veya birden fazla ilaçta doz erteleme ve/veya doz azaltımı yapılmış, 8'inde (%24.3) bir veya birden fazla ilaç kesilmişti. TSK, tedavide

değişiklik yapılan ve yapılmayan hastalar arasında istatistiksel olarak farksızdı. İdame tedavide şiddetli toksisite yaşayan hastalarda, özellikle şiddetli mukozit ve enfeksiyon saptanan hastalarda, uygun doz azaltımlarına gidilmesi sağ kalım sonuçlarını da olumlu etkileyerek tam yanıtta iken mortalite ile karşılaşılması riskini azaltabilir. Bu veriler ışığında erişkin hastalarda da rutin polimorfizm taraması önerilmemektedir. Doz önerileri için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, idame tedavisi, toksisite, erişkin, TPMT mutasyonu, MTHFR mutasyonu

8. SUMMARY

Erdoğan Yön Merve Ecem, Toxicity of maintenance therapy in adult Acute Lymphoblastic Leucemia and evaluating effect of toxicity on survival outcomes, Gazi University Faculty of Medicine, Thesis in Internal Medicine, Nisan, 2018, We aimed to determine the frequency, severity and associated risk factors of side effects during adult ALL maintenance therapy and to analyze the possible consequences of failure during the maintenance therapy due to side effects. A total of 33 patients who receive maintenance therapy were retrospectively enrolled to the study. The median follow-up was 36 months (range 6-112) after maintenance therapy. Side effects were classified according to NCI as mild toxicity grade 0-2 and severe toxicity grade 3-4. During maintenance therapy, 31 patients (93.9%) had severe myelotoxicity, 18 patients (54.6%) had severe hepatotoxicity, and 11 patients (33.4%) had infections, which required hospitalization. Risk factors associated with severe myelotoxicity were not identified. Direct bilirubin level was higher in patients with severe hepatotoxicity before treatment, while leucocyte, neutrophil and platelet levels were lower and ferritin level was higher in patients with severe mucositis. Overall survival is lower in patients with severe mucositis. In high and very high risk patients, overall and disease-free survival were found to be lower. The most common cause of hospitalization was severe infection. Severe infection had no significant impact on overall survival. There was no relationship between MTHFR polymorphisms and side effects. TPMT polymorphism was not detected among patients receiving maintenance therapy. During the maintenance therapy, no changes were made in 5

patients (15%), in 20 patients (60.7%) one or more drug doses were delayed and / or dose reductions were made and in eight patients (24.3%) one or more medications were discontinued. Patients whose treatment schedules were changed or unchanged had shown similar overall survival rates. Appropriate dose reductions may reduce mortality risk while on complete response, affecting positively on survival outcomes, in patients suffering from severe toxicity and especially patients diagnosed with severe mucositis and infections during maintenance therapy. In conclusion, based on the current data, routine polymorphism testing can not be recommended in ALL patients. Further studies are needed to suggest dose adjustments in maintenance therapy based on mutational analysis

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, Maintenance therapy, Toxicity, Adult, TPMT mutation, MTHFR mutation

9. KAYNAKLAR

1. Paul S, Kantarjian H, Jabbour EJ. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mayo Clin Proc* 2016; 91: 1645-1666.
2. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004; 350: 1535-1548.
3. Gokbuget N, Hoelzer D. Recent approaches in acute lymphoblastic leukemia in adults. *Rev Clin Exp Hematol* 2002; 6: 114-141; discussion 200-112.
4. Gokbuget N, Hoelzer D. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 2009; 46: 64-75.
5. Alacacioglu I, Medeni SS, Ozsan GH et al. Is the BFM Regimen Feasible for the Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia? A Retrospective Analysis of the Outcomes of BFM and Hyper-CVAD Chemotherapy in Two Centers. *Chemotherapy* 2014; 60: 219-223.
6. Aldoss IT, Marcucci G, Pullarkat V. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: Applying Lessons Learned in Children. *Oncology (Williston Park)* 2016; 30: 1080-1091.
7. DeAngelo DJ, Stevenson KE, Dahlberg SE et al. Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults aged 18-50 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2015; 29: 526-534.
8. Greer JP. *Wintrobe's clinical hematology*. 2014.
9. Annino L, Vegna ML, Camera A et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood* 2002; 99: 863-871.
10. Thomas X, Tavernier E, Le QH. [Acute lymphoblastic leukemia in elderly: prognosis and treatment]. *Bull Cancer* 2004; 91: 713-720.

11. Sakajiri S, Mori K, Isobe Y et al. Epstein-Barr virus-associated T-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2002; 117: 127-129.
12. Alvarnas JC, Brown PA, Aoun P et al. Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13: 1240-1279.
13. Brearley RL, Johnson SA, Lister TA. Acute lymphoblastic leukaemia in adults: clinicopathological correlations with the French-American-British (FAB) co-operative group classification. *Eur J Cancer* 1979; 15: 909-914.
14. Campana D, Behm FG. Immunophenotyping of leukemia. *J Immunol Methods* 2000; 243: 59-75.
15. Board PDQATE. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ(R)): Health Professional Version. In *PDQ Cancer Information Summaries*. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US) 2002.
16. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127: 2391-2405.
17. Vardiman JW. The World Health Organization (WHO) classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues: an overview with emphasis on the myeloid neoplasms. *Chem Biol Interact* 2010; 184: 16-20.
18. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2013; 381: 1943-1955.
19. Jabbour EJ, Estey E, Kantarjian HM. Adult acute myeloid leukemia. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 247-260.
20. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2008; 371: 1030-1043.
21. Levinsen M, Marquart HV, Groth-Pedersen L et al. Leukemic blasts are present at low levels in spinal fluid in one-third of childhood acute lymphoblastic leukemia cases. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63: 1935-1942.

22. Coulthard SA, Matheson EC, Hall AG, Hogarth LA. The clinical impact of thiopurine methyltransferase polymorphisms on thiopurine treatment. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2004; 23: 1385-1391.
23. Albayrak M, Konyssova U, Kaya Z et al. Thiopurine methyltransferase polymorphisms and mercaptopurine tolerance in Turkish children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 68: 1155-1159.
24. Ameyaw MM, Collie-Duguid ES, Powrie RH et al. Thiopurine methyltransferase alleles in British and Ghanaian populations. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 367-370.
25. Ferrando AA, Look AT. Gene expression profiling in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 2003; 40: 274-280.
26. Hoelzer D, Thiel E, Loffler H et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood* 1988; 71: 123-131.
27. Gaynor J, Chapman D, Little C et al. A cause-specific hazard rate analysis of prognostic factors among 199 adults with acute lymphoblastic leukemia: the Memorial Hospital experience since 1969. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1014-1030.
28. Ludwig WD, Rieder H, Bartram CR et al. Immunophenotypic and genotypic features, clinical characteristics, and treatment outcome of adult pro-B acute lymphoblastic leukemia: results of the German multicenter trials GMALL 03/87 and 04/89. *Blood* 1998; 92: 1898-1909.
29. Hoelzer D, Ludwig WD, Thiel E et al. Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1996; 87: 495-508.
30. Hoelzer D, Gokbuget N, Digel W et al. Outcome of adult patients with T-lymphoblastic lymphoma treated according to protocols for acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002; 99: 4379-4385.

31. Wetzler M, Dodge RK, Mrozek K et al. Prospective karyotype analysis in adult acute lymphoblastic leukemia: the cancer and leukemia Group B experience. *Blood* 1999; 93: 3983-3993.
32. Pui CH, Campana D, Evans WE. Childhood acute lymphoblastic leukaemia--current status and future perspectives. *Lancet Oncol* 2001; 2: 597-607.
33. Belkov VM, Krynetski EY, Schuetz JD et al. Reduced folate carrier expression in acute lymphoblastic leukemia: a mechanism for ploidy but not lineage differences in methotrexate accumulation. *Blood* 1999; 93: 1643-1650.
34. Ramakers-van Woerden NL, Pieters R, Loonen AH et al. TEL/AML1 gene fusion is related to in vitro drug sensitivity for L-asparaginase in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2000; 96: 1094-1099.
35. Stams WA, den Boer ML, Beverloo HB et al. Sensitivity to L-asparaginase is not associated with expression levels of asparagine synthetase in t(12;21)+ pediatric ALL. *Blood* 2003; 101: 2743-2747.
36. Pui CH, Relling MV, Evans WE. Role of pharmacogenomics and pharmacodynamics in the treatment of acute lymphoblastic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2002; 15: 741-756.
37. Faderl S, O'Brien S, Pui CH et al. Adult acute lymphoblastic leukemia: concepts and strategies. *Cancer* 2010; 116: 1165-1176.
38. Mattison RJ, Larson RA. Role of allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Oncol* 2009; 21: 601-608.
39. Derneği TH. Akut Lösemiler Ulusal Tanı ve Tedavi Klavuzu. In Klavuzu ALUTvT (ed). 2011.
40. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and

dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 2004; 101: 2788-2801.

41. Jabbour EJ, Faderl S, Kantarjian HM. Adult acute lymphoblastic leukemia. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1517-1527.
42. Mitchell CD, Richards SM, Kinsey SE et al. Benefit of dexamethasone compared with prednisolone for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the UK Medical Research Council ALL97 randomized trial. *Br J Haematol* 2005; 129: 734-745.
43. Chang JE, Medlin SC, Kahl BS et al. Augmented and standard Berlin-Frankfurt-Munster chemotherapy for treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2008; 49: 2298-2307.
44. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2000; 18: 547-561.
45. Rytting ME, Jabbour EJ, Jorgensen JL et al. Final results of a single institution experience with a pediatric-based regimen, the augmented Berlin-Frankfurt-Munster, in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia, and comparison to the hyper-CVAD regimen. *Am J Hematol* 2016; 91: 819-823.
46. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2006; 354: 166-178.
47. Rahman AT, Gupta SK, Mannan MA, Nahar K. Augmented post-induction therapy for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* 2012; 10: 53-59.
48. Pui CH, Relling MV, Evans WE. Is mega dose of methotrexate beneficial to patients with acute lymphoblastic leukemia? *Leuk Lymphoma* 2006; 47: 2431-2432.

49. Kager L, Cheok M, Yang W et al. Folate pathway gene expression differs in subtypes of acute lymphoblastic leukemia and influences methotrexate pharmacodynamics. *J Clin Invest* 2005; 115: 110-117.
50. Hoelzer D, Gokbuget N. New approaches to acute lymphoblastic leukemia in adults: where do we go? *Semin Oncol* 2000; 27: 540-559.
51. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29: 532-543.
52. Narayanan S, Shami PJ. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 81: 94-102.
53. Gokbuget N. [Current treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults]. *Internist (Berl)* 2015; 56: 344-353.
54. Pui CH. Toward optimal central nervous system-directed treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2003; 21: 179-181.
55. Pui CH. Central nervous system disease in acute lymphoblastic leukemia: prophylaxis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; 142-146.
56. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. *Blood* 2000; 95: 3310-3322.
57. Üyeleri GÜTFİHHBÖ. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji BD HCVAD Kemoterapi Uygulama Protokolü. 2014.
58. Üyeleri GÜTFİHHBÖ. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji BD POMP Kemoterapi Uygulama Protokolü. 2014.
59. Üyeleri GÜTFİHHBÖ. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji BD TLG-ALL Kemoterapi Uygulama Protokolü. 2014.
60. Üyeleri GÜTFİHHBÖ. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji BD BFM Kemoterapi Uygulama Protokolü. 2015.

61. Todeschini G, Tecchio C, Meneghini V et al. Estimated 6-year event-free survival of 55% in 60 consecutive adult acute lymphoblastic leukemia patients treated with an intensive phase II protocol based on high induction dose of daunorubicin. *Leukemia* 1998; 12: 144-149.
62. Patel S, Liedtke M, Ngo D, Medeiros BC. A single-center experience of the nationwide daunorubicin shortage: substitution with doxorubicin in adult acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2013; 54: 2231-2235.
63. Landau H, Lamanna N. Clinical manifestations and treatment of newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia in adults. *Curr Hematol Malig Rep* 2006; 1: 171-179.
64. Gervasini G, Vagace JM. Impact of genetic polymorphisms on chemotherapy toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Front Genet* 2012; 3: 249.
65. Hussein KK, Dahlberg S, Head D et al. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults with intensive induction, consolidation, and maintenance chemotherapy. *Blood* 1989; 73: 57-63.
66. Duval M, Suciu S, Ferster A et al. Comparison of *Escherichia coli*-asparaginase with *Erwinia*-asparaginase in the treatment of childhood lymphoid malignancies: results of a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Children's Leukemia Group phase 3 trial. *Blood* 2002; 99: 2734-2739.
67. Mei L, Ontiveros EP, Griffiths EA et al. Pharmacogenetics predictive of response and toxicity in acute lymphoblastic leukemia therapy. *Blood Rev* 2015; 29: 243-249.
68. Egbelakin A, Ferguson MJ, MacGill EA et al. Increased risk of vincristine neurotoxicity associated with low CYP3A5 expression genotype in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56: 361-367.

69. Ottmann OG, Druker BJ, Sawyers CL et al. A phase 2 study of imatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid leukemias. *Blood* 2002; 100: 1965-1971.
70. Abaji R, Krajcinovic M. Thiopurine S-methyltransferase polymorphisms in acute lymphoblastic leukemia, inflammatory bowel disease and autoimmune disorders: influence on treatment response. *Pharmgenomics Pers Med* 2017; 10: 143-156.
71. Dong XW, Zheng Q, Zhu MM et al. Thiopurine S-methyltransferase polymorphisms and thiopurine toxicity in treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3187-3195.
72. Gervasini G. Polymorphisms in methotrexate pathways: what is clinically relevant, what is not, and what is promising. *Curr Drug Metab* 2009; 10: 547-566.
73. D'Angelo V, Ramaglia M, Iannotta A et al. Methotrexate toxicity and efficacy during the consolidation phase in paediatric acute lymphoblastic leukaemia and MTHFR polymorphisms as pharmacogenetic determinants. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 68: 1339-1346.
74. Jemal A, Murray T, Ward E et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 10-30.
75. Jabbour E, O'Brien S, Konopleva M, Kantarjian H. New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2015; 121: 2517-2528.
76. Den Boer ML, van Slegtenhorst M, De Menezes RX et al. A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study. *Lancet Oncol* 2009; 10: 125-134.
77. Gokbuget N, Kneba M, Raff T et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood* 2012; 120: 1868-1876.

78. Bassan R, Spinelli O, Oldani E et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood* 2009; 113: 4153-4162.
79. Nazki FH, Sameer AS, Ganaie BA. Folate: metabolism, genes, polymorphisms and the associated diseases. *Gene* 2014; 533: 11-20.
80. Calvert H. Folate status and the safety profile of antifolates. *Semin Oncol* 2002; 29: 3-7.
81. de Deus DM, de Lima EL, Seabra Silva RM et al. Influence of Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T, A1298C, and G80A Polymorphisms on the Survival of Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Leuk Res Treatment* 2012; 2012: 292043.
82. Kaluzna E, Strauss E, Zajac-Spychala O et al. Functional variants of gene encoding folate metabolizing enzyme and methotrexate-related toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Pharmacol* 2015; 769: 93-99.
83. Chiusolo P, Reddicono G, Farina G et al. MTHFR polymorphisms' influence on outcome and toxicity in acute lymphoblastic leukemia patients. *Leuk Res* 2007; 31: 1669-1674.
84. Chiusolo P, Reddicono G, Casorelli I et al. Preponderance of methylenetetrahydrofolate reductase C677T homozygosity among leukemia patients intolerant to methotrexate. *Ann Oncol* 2002; 13: 1915-1918.
85. Lennard L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43: 329-339.
86. Wang L, Pellemounter L, Weinshilboum R et al. Very important pharmacogene summary: thiopurine S-methyltransferase. *Pharmacogenet Genomics* 2010; 20: 401-405.

87. Liu YP, Xu HQ, Li M et al. Association between Thiopurine S-Methyltransferase Polymorphisms and Azathioprine-Induced Adverse Drug Reactions in Patients with Autoimmune Diseases: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0144234.
88. Kim HY, Lee SH, Lee MN et al. Complete sequence-based screening of TPMT variants in the Korean population. *Pharmacogenet Genomics* 2015; 25: 143-146.
89. Lennard L, Van Loon JA, Lilleyman JS, Weinshilboum RM. Thiopurine pharmacogenetics in leukemia: correlation of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity and 6-thioguanine nucleotide concentrations. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 41: 18-25.
90. Lennard L, Gibson BE, Nicole T, Lilleyman JS. Congenital thiopurine methyltransferase deficiency and 6-mercaptopurine toxicity during treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 1993; 69: 577-579.
91. Thomas DA, Faderl S, Cortes J et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood* 2004; 103: 4396-4407.
92. Bujassoum S, Rifkind J, Lipton JH. Isolated central nervous system relapse in lymphoid blast crisis chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia in patients on imatinib therapy. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 401-403.
93. Mahon FX, Deininger MW, Schultheis B et al. Selection and characterization of BCR-ABL positive cell lines with differential sensitivity to the tyrosine kinase inhibitor STI571: diverse mechanisms of resistance. *Blood* 2000; 96: 1070-1079.
94. Porkka K, Koskenvesa P, Lundan T et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Blood* 2008; 112: 1005-1012.

95. Rogers G, Hoyle M, Thompson Coon J et al. Dasatinib and nilotinib for imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukaemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2012; 16: 1-410.
96. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2013; 369: 1783-1796.
97. DeAngelo DJ. Nelarabine for the treatment of patients with relapsed or refractory T-cell acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23: 1121-1135, vii-viii.
98. Dias A, Kenderian SJ, Westin GF, Litzow MR. Novel Therapeutic Strategies in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep* 2016; 11: 253-264.
99. Thomas DA, O'Brien S, Faderl S et al. Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo Philadelphia chromosome-negative precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3880-3889.
100. Batlevi CL, Matsuki E, Brentjens RJ, Younes A. Novel immunotherapies in lymphoid malignancies. *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 13: 25-40.
101. Advani AS, McDonough S, Coutre S et al. SWOG S0910: a phase 2 trial of clofarabine/cytarabine/epratuzumab for relapsed/refractory acute lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2014; 165: 504-509.
102. Younes A, Kim S, Romaguera J et al. Phase I multidose-escalation study of the anti-CD19 maytansinoid immunoconjugate SAR3419 administered by intravenous infusion every 3 weeks to patients with relapsed/refractory B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2776-2782.
103. Klinger M, Brandl C, Zugmaier G et al. Immunopharmacologic response of patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia to continuous infusion of T cell-engaging CD19/CD3-bispecific BiTE antibody blinatumomab. *Blood* 2012; 119: 6226-6233.

104. Cuttner J, Mick R, Budman DR et al. Phase III trial of brief intensive treatment of adult acute lymphocytic leukemia comparing daunorubicin and mitoxantrone: a CALGB Study. *Leukemia* 1991; 5: 425-431.
105. Cassileth PA, Andersen JW, Bennett JM et al. Adult acute lymphocytic leukemia: the Eastern Cooperative Oncology Group experience. *Leukemia* 1992; 6 Suppl 2: 178-181.
106. Wernli M, Tichelli A, von Flidner V et al. Intensive induction/consolidation therapy without maintenance in adult acute lymphoblastic leukaemia: a pilot assessment. Working Party on Leukaemia of the Swiss Group for Epidemiologic and Clinical Cancer Research (SAKK). *Br J Haematol* 1994; 87: 39-43.
107. Dekker AW, van't Veer MB, Sizoo W et al. Intensive postremission chemotherapy without maintenance therapy in adults with acute lymphoblastic leukemia. Dutch Hemato-Oncology Research Group. *J Clin Oncol* 1997; 15: 476-482.
108. Carvalho AT, Esberard BC, Froes RS et al. Thiopurine-methyltransferase variants in inflammatory bowel disease: prevalence and toxicity in Brazilian patients. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3327-3334.
109. Chaabane S, Marzouk S, Akrou R et al. Genetic Determinants of Methotrexate Toxicity in Tunisian Patients with Rheumatoid Arthritis: A Study of Polymorphisms Involved in the MTX Metabolic Pathway. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2015.
110. Andersen JB, Szumlanski C, Weinshilboum RM, Schmiegelow K. Pharmacokinetics, dose adjustments, and 6-mercaptopurine/methotrexate drug interactions in two patients with thiopurine methyltransferase deficiency. *Acta Paediatr* 1998; 87: 108-111.
111. Landsburg DJ, Stadtmauer E, Loren A et al. Receipt of maintenance therapy is most predictive of survival in older acute lymphoblastic leukemia patients

treated with intensive induction chemotherapy regimens. Am J Hematol 2013; 88: 657-660.

112. O'Brien S, Thomas DA, Ravandi F et al. Results of the hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone regimen in elderly patients with acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 2008; 113: 2097-2101.
113. Gill S, Lane SW, Crawford J et al. Prolonged haematological toxicity from the hyper-CVAD regimen: manifestations, frequency, and natural history in a cohort of 125 consecutive patients. *Ann Hematol* 2008; 87: 727-734.
114. Bath RK, Brar NK, Forouhar FA, Wu GY. A review of methotrexate-associated hepatotoxicity. *J Dig Dis* 2014; 15: 517-524.
115. Shorey J, Schenker S, Suki WN, Combes B. Hepatotoxicity of mercaptopurine. *Arch Intern Med* 1968; 122: 54-58.
116. Bessho F, Kinumaki H, Yokota S et al. Liver function studies in children with acute lymphocytic leukemia after cessation of therapy. *Med Pediatr Oncol* 1994; 23: 111-115.
117. Topley JM, Benson J, Squier MV, Chessells JM. Hepatotoxicity in the treatment of acute lymphoblastic leukaemia. *Med Pediatr Oncol* 1979; 7: 393-399.
118. Schmiegelow K, Nielsen SN, Frandsen TL, Nersting J. Mercaptopurine/Methotrexate maintenance therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia: clinical facts and fiction. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014; 36: 503-517.
119. Halonen P, Mattila J, Suominen P et al. Iron overload in children who are treated for acute lymphoblastic leukemia estimated by liver siderosis and serum iron parameters. *Pediatrics* 2003; 111: 91-96.

120. Schmiegelow K, Pulczynska M. Prognostic significance of hepatotoxicity during maintenance chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer* 1990; 61: 767-772.
121. Islambulchilar M, Asvadi I, Sanaat Z et al. Effect of taurine on attenuating chemotherapy-induced adverse effects in acute lymphoblastic leukemia. *J Cancer Res Ther* 2015; 11: 426-432.
122. Al-Tonbary Y, Al-Hagggar M, El-Ashry R et al. Vitamin e and N-acetylcysteine as antioxidant adjuvant therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Adv Hematol* 2009; 2009: 689639.
123. Mazor D, Abucoider A, Meyerstein N, Kapelushnik J. Antioxidant status in pediatric acute lymphocytic leukemia (ALL) and solid tumors: the impact of oxidative stress. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51: 613-615.
124. Sonis ST. Oral mucositis in cancer therapy. *J Support Oncol* 2004; 2: 3-8.
125. den Hoed MA, Lopez-Lopez E, te Winkel ML et al. Genetic and metabolic determinants of methotrexate-induced mucositis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J* 2015; 15: 248-254.
126. Mendonca RM, Araujo M, Levy CE et al. Oral Mucositis in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients: Evaluation of Microbiological and Hematological Factors. *Pediatr Hematol Oncol* 2015; 32: 322-330.
127. Ali S, Pimentel JD, Munoz J et al. Iron overload in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 532-538.
128. Sucak GT, Yegin ZA, Ozkurt ZN et al. Iron overload: predictor of adverse outcome in hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42: 1841-1848.
129. Ribera JM, Oriol A, Sanz MA et al. Comparison of the results of the treatment of adolescents and young adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia with the Programa Espanol de Tratamiento en

Hematologia pediatric-based protocol ALL-96. J Clin Oncol 2008; 26: 1843-1849.

130. Ram R, Wolach O, Vidal L et al. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia have a better outcome when treated with pediatric-inspired regimens: systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol* 2012; 87: 472-478.
131. Lennard L, Cartwright CS, Wade R, Vora A. Thiopurine methyltransferase and treatment outcome in the UK acute lymphoblastic leukaemia trial ALL2003. *Br J Haematol* 2015; 170: 550-558.
132. McLeod HL, Coulthard S, Thomas AE et al. Analysis of thiopurine methyltransferase variant alleles in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 1999; 105: 696-700.
133. McLeod HL, Krynetski EY, Relling MV, Evans WE. Genetic polymorphism of thiopurine methyltransferase and its clinical relevance for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2000; 14: 567-572.
134. Meeker ND, Yang JJ, Schiffman JD. Pharmacogenomics of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 1621-1632.
135. Gabor KM, Schermann G, Lautner-Csorba O et al. Impact of single nucleotide polymorphisms of cytarabine metabolic genes on drug toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62: 622-628.
136. Smid A, Karas-Kuzelicki N, Milek M et al. Association of ITPA genotype with event-free survival and relapse rates in children with acute lymphoblastic leukemia undergoing maintenance therapy. *PLoS One* 2014; 9: e109551.
137. Radtke S, Zolk O, Renner B et al. Germline genetic variations in methotrexate candidate genes are associated with pharmacokinetics, toxicity, and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2013; 121: 5145-5153.

138. Garrido C, Santizo VG, Mullers P et al. Frequency of thiopurine S-methyltransferase mutant alleles in indigenous and admixed Guatemalan patients with acute lymphoblastic leukemia. *Med Oncol* 2013; 30: 474.
139. Desire S, Balasubramanian P, Bajel A et al. Frequency of TPMT alleles in Indian patients with acute lymphatic leukemia and effect on the dose of 6-mercaptopurine. *Med Oncol* 2010; 27: 1046-1049.
140. Ganiere-Monteil C, Medard Y, Lejus C et al. Phenotype and genotype for thiopurine methyltransferase activity in the French Caucasian population: impact of age. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 89-96.
141. Efrati E, Adler L, Krivoy N, Sprecher E. Distribution of TPMT risk alleles for thiopurine [correction of thioupurine] toxicity in the Israeli population. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 257-262.
142. Garat A, Cauffiez C, Renault N et al. Characterisation of novel defective thiopurine S-methyltransferase allelic variants. *Biochem Pharmacol* 2008; 76: 404-415.
143. Haglund S, Lindqvist M, Almer S et al. Pyrosequencing of TPMT alleles in a general Swedish population and in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Chem* 2004; 50: 288-295.
144. Moini M, Ghaderi F, Sagheb MM et al. The frequency and distribution of thiopurine S-methyltransferase alleles in south Iranian population. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 4581-4587.
145. Relling MV, Gardner EE, Sandborn WJ et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 93: 324-325.
146. Romero-Sanchez C, Gomez-Gutierrez A, Gomez PE et al. C677T (RS1801133) MTHFR gene polymorphism frequency in a colombian population. *Colomb Med (Cali)* 2015; 46: 75-79.

147. Ongaro A, De Mattei M, Della Porta MG et al. Gene polymorphisms in folate metabolizing enzymes in adult acute lymphoblastic leukemia: effects on methotrexate-related toxicity and survival. *Haematologica* 2009; 94: 1391-1398.
148. Pakakasama S, Kanchanakamhaeng K, Kajanachumpol S et al. Genetic polymorphisms of folate metabolic enzymes and toxicities of high dose methotrexate in children with acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol* 2007; 86: 609-611.
149. Tantawy AA, El-Bostany EA, Adly AA et al. Methylene tetrahydrofolate reductase gene polymorphism in Egyptian children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010; 21: 28-34.
150. Vagace JM, de la Maya MD, Caceres-Marzal C et al. Central nervous system chemotoxicity during treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 84: 274-286.
151. Tanaka Y, Manabe A, Nakadate H et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene haplotypes affect toxicity during maintenance therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia in Japanese patients. *Leuk Lymphoma* 2014; 55: 1126-1131.
152. Aplenc R, Thompson J, Han P et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and therapy response in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res* 2005; 65: 2482-2487.
153. Lopez-Lopez E, Martin-Guerrero I, Ballesteros J, Garcia-Orad A. A systematic review and meta-analysis of MTHFR polymorphisms in methotrexate toxicity prediction in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J* 2013; 13: 498-506.
154. Yang L, Hu X, Xu L. Impact of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms on methotrexate-induced toxicities in acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. *Tumour Biol* 2012; 33: 1445-1454.

155. Kantar M, Kosova B, Cetingul N et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C gene polymorphisms and therapy-related toxicity in children treated for acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2009; 50: 912-917.
156. Karathanasis NV, Stiakaki E, Goulielmos GN, Kalmanti M. The role of the methylenetetrahydrofolate reductase 677 and 1298 polymorphisms in Cretan children with acute lymphoblastic leukemia. *Genet Test Mol Biomarkers* 2011; 15: 5-10.

10. ÖZGEÇMİŞ

KİMLİK BİLGİLERİ

Adı Soyadı: Merve Ecem Erdoğan Yön

Unvanı: Tıp Doktoru

Doğum Tarihi: 01.05.1989

Telefon: 0(554)2688865

E-mail: merveecemerdogan@hotmail.com

İş adresi: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim
Dalı. Beşevler/Ankara

EĞİTİM DURUMU

Üniversite: 2007-2013 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (Gaziosmanpaşa
Üniversitesi)

Lise: Gölbaşı Anadolu Lisesi

Ortaokul: Dedeman İlköğretim Okulu

İlkokul: 2000-2002 Büyük Kolej

2002-2003 Dedeman İlköğretim Okulu

YÜRÜTTÜĞÜ GÖREVLER

2013-2018 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Araştırma Görevlisi

KATILDIĞI KONGRE VE SEMİNERLER

7-8 Mart 2014 10. Gazi İç Hastalıkları Günleri “Klinik Güncelleme”

26 Mart 2016 Endokrin Aciller Eğitim Kursu

11-15 Mayıs 2016 18. Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi

24-30 Ekim 2016 17.Ulusal Romatoloji Kongresi

1 Ekim 2016 Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Kursu

5 Mart 2016 3.Gebelik ve Endokrin Hastalıklar Sempozyumu

4 Mart 2017 Endokrinoloji/Metabolizma Hastalıkları, Kadın Sağlığı ve 4. Gebelik Sempozyumu

12-15 Ocak 2017 Romatolojide Yaklaşımlar ve Profesörler İle Yuvarlak Masa Toplantısı

11 Mart 2017 Gazi Pulmoner Hipertansiyon Okulu

26-27 Mayıs 2017 Eğiticilerin Eğitimi

ULUSLARARASI DERGİLERDE YAYINLAR

-Yön, M. I., Titiz, A. P., Bilen, S., Ulusoy, E., Gülünay, A., Karakoc, Yön M.E.E & Ak, F. (2016). Elevated interictal serum HSP-70 levels as an indicator of neurodegeneration for chronic migraine. *JPMMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 66(6), 677-681.

ULUSAL DERGİLERDE YAYINLAR

-Yön, M. İ., Ulusoy, E. K., Bilen, Ş., & Yön, M. E. E. (2016). Levetiracetam May be the First Choice for Managing Epilepsia Partialis Continua Related to Ischemic Stroke. *Erciyes Medical Journal/Erciyes Tıp Dergisi*, 38(4).

ULUSAL KONGRELERDE BİLDİRİLER

-Wegener Granülomatosis'li bir vakada immobilizasyon hiperkalsemisi-11-15 Mayıs 2016 18. Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi

-İnterstisyel akciğer hastalıklarının ayırıcı tanısında nadir görülen bir tanı: Pulmoner Sekestrasyon - 24-30 Ekim 2016 17.Ulusal Romatoloji Kongresi

ULUSLARARASI KONGRELERDE BİLDİRİLER

-Ultrasonografic evaluation of shouldertendons in patients with Hashimoto's disease-13-16 June 2018 EULAR

ULUSAL KONGRELERDE SÖZLÜ BİLDİRİLER

-Hashimoto tiroiditi olan hastaların omuz tendonlarının ultrasonografik olarak değerlendirilmesi- 28 Mart- 01 Nisan 2018,Limak Cyprus De Luxe Hotel&Resort,KKTC

ÜYE OLDUĞU BİLİMSEL KURULUŞLAR:

Türkiye İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği

TİHUD Genç Dahiliyeciler Genel Dahilye Akademik Çalışma Grubu

Türk Dahili Cerrahi Yoğun Bakım Derneği

Türkiye Romatoloji Derneği

Türkiye Hematoloji Derneği

BİLDİĞİ YABANCI DİLLER: İngilizce