



BİFENOTİPİK AKUT LÖSEMİLİ HASTALARDA UYGULANAN İNDÜKSİYON TEDAVİLERİNİN ETKİNLİĞİ

İbrahim Halil AÇAR^{1*}, Birol GÜVENÇ¹

¹Çukurova University, Faculty of Medicine, Department of Hematology, 01380, Adana, Türkiye

Özet: Lösemi tanı ve tedavisindeki ilerlemelere rağmen BAL yönetimi zorlu kalmaya devam etmektedir. Bu çalışmanın amacı BAL tanısı alan 13 hastanın klinikopatolojik özelliklerini ve tedavi sonuçlarını analiz edip literatüre katkıda bulunmaktır. Merkezimizde 2017-2022 yılları arasında EGIL veya WHO 2016 kriterlerine göre BAL tanısı alan 13 hastanın tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Ortalama yaşları 36 olan 13 BAL hastasının 6'sı (%46) kadın 7'si (%54) erkekti. Olguların 11'i (%84,6) myeloid/B, 2'si (%15,6) myeloid/T hücre ekspresyon paterni sergiliyordu. Sitogenetik incelemede olguların 3'ünde (%23,1) t(v;11q23) MLL, 1'inde (%7,7) t(9;22) BCR-ABL1 ve 1'inde (%7,7) FLT-ITD anomali mevcuttu. Olguların 7'si (%53) ALL ve 6'sı (%47) AML indüksiyon tedavisi aldı ve 8'inde (%61,5) tedaviye yanıt vardı. Tedaviye yanıt oranının en fazla olduğu protokoller sırasıyla ALLOLD07 (%100), S-HAM (%75) ve HYPER-CVAD (%66) idi. Tanı anından itibaren medyan takip süresi 32 ay (aralık: 2-71), medyan OS 9 ay (%95 CI: 2,71-15,94) ve medyan PFS ise 4.5 ay (%95 CI: 3,32-5,67) idi. Olguların 8'ine allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu (AKİT) yapıldı. AKİT sonrası 1 hastada relaps hastalık gelişti ve hastalık progresyonundan öldü. Olguların 4'ü BAL progresyonu, 2'si enfeksiyon sebebiyle öldü ve genel sağkalım oranı %53,8 idi. BAL nadir görülen bir hastalık olduğundan optimal tedavinin ne olduğu konusunda ortak bir görüş yoktur. BAL tedavisinde ALL tabanlı indüksiyon rejimleri daha üstün gibi görünmekle beraber, bu nadir hastalığın heterojen doğasını anlamak için daha fazla olguyla yapılacak çok merkezli klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Bifenotipik lösemi, Sağkalım, Prognoz


Efficacy of Induction Treatments in Patients with Biphenotypic Acute Leukemia


Abstract: Despite advances in leukemia diagnosis and treatment, BAL management remains challenging. The aim of this study is to contribute to the literature by analyzing the clino-pathological characteristics and treatment outcome of 13 patients diagnosed as BAL. Medical charts of 13 patients who were diagnosed as BAL according to EGIL or WHO 2016 criteria in our center between 2017- 2022 were retrospectively reviewed. Of the 13 BAL patients with a mean age of 36, 6 (46%) were female and 7 (54%) were male. Eleven (84.6%) of the cases showed B/myeloid, 2 (15.6%) T/myeloid cell expression patterns. In cytogenetic examination, 3 (23.1%) of the cases had t(v; 11q23) MLL, 1 (7.7%) t(9;22) BCR-ABL1 and 1 (7.7%) FLT- ITD abnormality. Eight of the cases (61.5%) received ALL induction therapy and 5 (38.5%) of them received AML induction therapy, and 8 (61.5%) of them responded to the treatment. The treatment protocols with the highest rate of response to treatment were ALLOLD07 (100%), S-HAM (75%) and HYPER-CVAD (66%), respectively. Median follow-up from the time of diagnosis was 32 months (range: 2-71), median OS 9 months (95%CI: 2.71-15.94) and the median PFS 4.5 months (95%CI: 3.32-5.67). Allo-Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) was performed in 8 of the cases. After HSCT, 1 patient developed relapsed disease and died from disease progression. Four of the cases died due to BAL progression, 2 died due to infection, and the overall survival rate was 53.8%. Since BAL is a rare disease, there is no consensus on which treatment is optimal. Although ALL-based induction regimens seem to be superior in the treatment of BAL, multicenter clinical studies with more cases are needed to better understand the heterogeneous nature of this rare disease.

Keywords: Biphenotypic leukemia, Survival, Prognosis

*Sorumlu yazar (Corresponding author): Çukurova University, Faculty of Medicine, Department of Hematology, 01380, Adana, Türkiye

E mail: halil_acar_63@hotmail.com (I. H. AÇAR)

İbrahim Halil AÇAR  <https://orcid.org/0000-0002-8657-1407>

Birol GÜVENÇ  <https://orcid.org/0000-0001-7641-5673>

Received: April 04, 2023

Accepted: September 30, 2023

Published: October 15, 2023

Cite as: Açar İH, Güvenç B. 2023. Efficacy of induction treatments in patients with biphenotypic acute leukemia. BSJ Health Sci, 6(4): 713-718.

1. Giriş

Bifenotipik akut lösemi (BAL), blast adı verilen olgunlaşmamış hücrelerde myeloid ve lenfoid belirteçlerin birlikte eksprese edildiği prognozu oldukça kötü olan bir hastalıktır (Killick ve ark., 1999). Blast hücrelerinin standart morfolojik değerlendirmesine sitokimyasal ve immünofenotipik tekniklerin eklenmesi, BAL gibi nadir görülen akut lösemilerin giderek daha fazla tanınmasına yol açmıştır. BAL tanısında EGIL ve

WHO skorlama sistemleri kullanılmaktadır (Bene ve ark., 1995; Arber ve ark., 2016). BAL insidansı farklı skorlama sistemi kullanılmasına bağlı farklılık gösterse de yetişkinlerin yaklaşık %5'inde BAL olduğu tahmin edilmektedir (Weir ve ark., 2007). Hastalığın heterojen olmasından dolayı BAL için standart bir kemoterapi tedavisi yoktur. Tedaviye yanıt veren olgularda yüksek nüks riski nedeniyle, en kısa sürede allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu (AKİT)



yapılması önerilir (Munker ve ark., 2017). Lösemilerde tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen BAL yönetimi zorlu kalmaya devam etmektedir.

BAL tanısı konulan yetişkin 13 hastanın klinikopatolojik özellikleri ve uygulanan tedavilerin sonuçlarının retrospektif olarak incelenmesi amaçlandı.

2. Materyal ve Yöntem

Bu çalışma retrospektif tek merkezli gözlemsel bir çalışmadır. Çalışma Eylül 2017'de başladı. Mevcut analiz için veri kesim tarihi Mart 2022 idi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniğinde, EGIL veya WHO 2016 sınıflamalarına göre BAL tanısı konulan 13 hasta retrospektif olarak incelendi. Tüm hastalardan tanı ve tedaviyle ilgili verilerinin paylaşımı için bilgilendirilmiş onam alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, tam kan sayımı, periferik kan (PK) ve kemik iliği (Kİ) blast yüzdesi, immünofenotipleme ve sitogenetik verilerine hem tıbbi kayıtlardan hem de elektronik veri kaynaklarından ulaşıldı. Uygulanan indüksiyon kemoterapilerinin sonuçları, AKİT verileri ve sağkalm analizleri gözden geçirildi.

2.1. Tedavi Seçimi ve Yanıt Değerlendirme

Çalışmaya toplam 13 BAL hastası alındı. ALL'ye yönelik kemoterapi 7 hastaya ve AML'ye yönelik kemoterapi 6 hastaya uygulandı. BAL hastalarında morfolojik benzerlik ve akım sitometride blastların antijen ekspresyon düzeyi tedavi seçiminde belirleyici oldu. Morfolojik olarak miyeloblasta benzer hücrelerin lenfoblastlara göre baskın olduğu ve myeloid antijen ekspresyonu oranı yüksek olgularda AML'ye yönelik kemoterapi tercih edildi. Remisyon sağlanan tüm hastalara AKİT yapıldı.

Tedaviye yanıt kriterleri için AML ve ALL tedavi klavuzlarından yararlanıldı (Berry ve ark., 2017; Dohner ve ark., 2017). Kİ aspirasyonunda blast oranının %5'in altında olması, 1000/ μ l'nin üzerinde bir mutlak nötrofil sayısı ve 100000/ μ l'nin üzerinde trombosit sayısı tam yanıt (TY) olarak kabul edildi. Eksik hematolojik iyileşme (TYi) ise blast oranı %5'in altındayken nötrofil sayısının 1000/ μ l'nin altında veya trombosit sayısının 100000/ μ l'nin altında olması olarak tanımlandı. Ekstramedüller hastalık olmaması da tedaviye yanıt kriteriydi. TY veya TYi olması durumunda tedaviye yanıt olarak kabul edildi.

2.2. İstatistik Analiz

İstatistiksel analizler "IBM SPSS Statistics for Windows. Version 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, ABD)" kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için n ve %, sürekli değişkenler için Mean \pm SD, median (IQR) olarak sunulmuştur. Sağkalm ve hastalısız sağkalm süreleri Kaplan Meier yöntemi ile incelenmiştir.

3. Bulgular

Merkezimizde akut lösemi tanısı konulan 809 olgunun 13'ünde (%1,6) BAL mevcuttu (Tablo 1). Olgulara ait demografik ve klinik bilgiler Tablo 2'de verilmiştir.

Araştırma popülasyonumuz 6 (%46,2) kadın ve 7 (%53,8) erkek olmak üzere 13 olgudan oluşuyordu (ortalama yaş: 36,7 \pm 13,5 yıl). Olguların 9 tanesi EGIL, 4 tanesi WHO 2016 sınıflandırmasına göre BAL tanısı aldı. İmmünofenotipik incelemede olguların 11'i (%84,6) myeloid/B ve 2'si (%15,6) myeloid/T hücre fenotipindeydi. Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu gösteren 2 (%15,4) ve ekstramedüller tutulum gösteren 2 (%15,4) olgu mevcuttu. Olguların sitogenetik ve moleküller özellikleri incelendiğinde olguların 3'ünde (%23,1) MLL, 1'inde (%7,7) BCR-ABL1 ve 1'inde (%7,7) FLT-ITD anomalisi mevcuttu.

Tablo 1. Hastanemizdeki BAL insidansı

Değişkenler	Hasta popülasyonu n=809
BAL olguları	13 (%1,6)
BAL dışı AL olguları	796 (98,4)

Tablo 2. Olgulara ait demografik ve klinik bilgiler.

Değişkenler	Hasta popülasyonu n=13
Yaş, yıl	36,7 \pm 13,5
Cinsiyet, n(%)	
Kadın	6 (46,2)
Erkek	7 (53,8)
Tanı, n(%)	
EGIL	9 (69,2)
WHO	4 (30,8)
Soy Birlikteliği, n(%)	
Myeloid/T	2 (15,4)
Myeloid/B	11 (84,6)
SSS Tutulumu, n(%)	
Yok	11 (84,6)
Var	2 (15,4)
Ekstramedüller tutulum, n(%)	
Yok	11 (84,6)
Var	2 (15,4)
Sitogenetik veya moleküller özellik, n(%)	
Normal	8 (61,5)
MLL	3 (23,1)
BCR-ABL1	1 (7,7)
FLT3-ITD	1 (7,7)

Kategorik değişkenler sayı (%) olarak, sayısal değişkenler mean±SD olarak gösterildi. Olguların tanı anındaki laboratuvar değerleri Tablo 3'te verilmiştir. Medyan lökosit sayısı 16300 ($\times 10^3/\mu\text{l}$), hemoglobinin düzeyi 8 (g/dl), platelet sayısı 44000 ($\times 10^3/\mu\text{l}$), laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi 465 (U/L), Kİ blast oranı %35 ve PK blast oranı %10 idi.

Tablo 4'te olgulara uygulanan indüksiyon tedavileri ve yanıt yüzdeleri verilmiştir. AML bazlı indüksiyon tedavilerinden 7+3 tedavisi 2 olguya uygulanmış 1 tanesinde yanıt alınmış olup S-HAM tedavisi de 4 olguya uygulanmış 3'ünde yanıt alınmıştır. Myeloid/T kökenli BAL olgularında T-ALL indüksiyon tedavisinde kullanılan COGAALL0434 tedavisi 2 olguya uygulanmış olup her 2 olguda da tedaviye yanıt alınmamıştır. B-ALL indüksiyon tedavisinde kullanılan ALLOLD07 tedavisi 2 olguya uygulanmış olup her 2 olguda da tedaviye cevap alınmıştır. B-ALL indüksiyon tedavisinde kullanılan başka bir tedavi olan HYPER-CVAD ise 3 olguya uygulanmış 2 tanesinde tedaviye yanıt alınmıştır.

Olgulardan 8'ine (%61,5) AKİT yapılmış olup nakil ve kemoterapi sonrası 7 (%53,8) olgu hayatta kalmıştır. Olguların 4'ü (%30,8) hastalık progresyonunu ve 2'si (%15,4) enfeksiyon nedeniyle ölmüştür (Tablo 5).

Tablo 3. Olguların tanı anındaki laboratuvar bilgileri (n=13)

Biyokimyasal bulgular	Median
WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	16300
Hemoglobin (g/dl)	8,3
Platelet ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	44000
LDH (U/L)	465
Kİ Blast Oranı	35
PK Blast Oranı	10

Tablo 4. İndüksiyon tedavileri ve yanıt oranları(n=13)

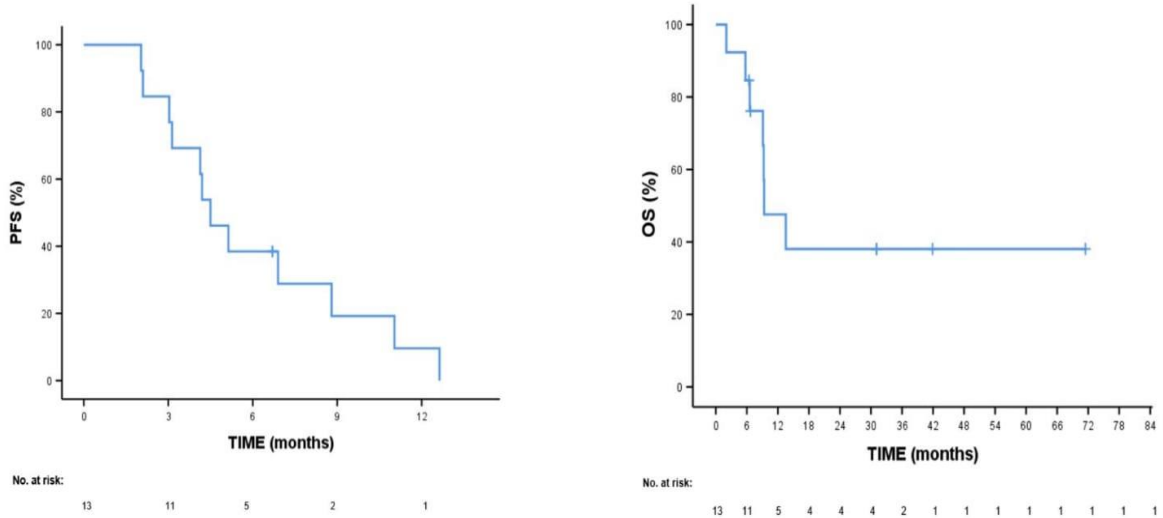
İndüksiyon Tedavisi	Hasta popülasyonu n=13	Genel Yanıt	
		Yok n=5	Var n=8
7+3 (DA*) (AML)	2	1 (50)	1 (50)
S-HAM (AML)	4	1 (25)	3 (75)
ALLOLD07 (B-ALL)	2	0 (0)	2 (100)
HYPER-CVAD (B-ALL)	3	1 (33)	2 (66)
COGAALL0434 (T-ALL)	2	2 (100)	0 (0)

Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi, * daunorubisin ve sitarabin

Tablo 5. AKİT ve sağkalıma ait veriler (n=13).

Değişkenler	Hasta popülasyonu n=13
AKİT, n (%)	
Yok	5 (38,5)
Var	8 (61,5)
Sağkalım, n(%)	
Yaşıyor	7 (53,8)
Öldü	6 (46,2)
Ölüm nedenleri, n(%)	
Yok	7 (53,8)
Progresyon	4 (30,8)
Enfeksiyon	2 (15,4)

Olguların Kaplan Meier sağkalım analizine (Şekil 1) göre tanı anından itibaren medyan takip süresi 32 ay (aralık: 2-71) ve medyan genel sağkalım (GS) 9 ay (%95 CI: 2,71-15,94) olarak belirlenmiştir. Medyan progresyonsuz sağkalım (PS) ise 4,5 ay (%95 CI: 3,32-5,67) olarak belirlenmiştir.



Şekil 1. Hastaliksız sağkalım ve genel sağkalıma ait Kaplan Meier eğrileri

4. Tartışma

Akut lösemilerin tanı ve sınıflandırılması morfolojik, sitogenetik, moleküler, immünofenotipik ve histokimyasal incelemelere göre yapılmaktadır (Béné ve ark., 2012). Morfolojik inceleme sonrası multiparametre akım sitometriyle myeloid ve lenfoid belirteçlerin spesifitesinden faydalanılarak akut lösemilerin alt tipini belirlemek çoğu durumda mümkündür. Bununla birlikte her iki alt türe ait belirteçlerin aynı blastik hücrede eksprese olduğu durumlarda, tanı koyma ve sınıflandırmada güçlüklerle karşılaşmaktadır. BAL'da farklı soylardan belirteçleri birlikte eksprese eden blastik hücreler vardır (Béné ve ark., 2012). BAL, nadir görülen akut lösemi formlarından biridir. BAL, her yaşta görülebilmekle beraber genellikle yetişkinlerde tanı konulmaktadır. BAL, prognozu oldukça kötü bir hastalık olup indüksiyon tedavisine yanıtızsızlık ve yüksek nüks oranı nedeniyle genel sağkalım süresi oldukça kısadır (Mikulic ve ark., 2008).

BAL'ın erken tanısı hayati öneme sahiptir. BAL tanısı için çeşitli skorum sistemleri geliştirilmiştir. BAL tanısının konulmasında EGIL veya WHO skorum sistemleri kullanılır (Tablo 6a ve 6b). EGIL akım sitometri bulgularına bağlı olarak BAL skorunu belirler. Sitoplazmik belirteçler için %10, yüzey belirteçleri için %20 sınır olarak kabul edilir. EGIL sınıflama sisteminde B hücre grubu için sitoplazmik CD22, sitoplazmik CD79a ve sitoplazmik IgM'ye, T hücre grubu için CD3 ve myeloid hücre grubu için MPO'ya 2 puan verilir.

Bu sınıflamaya göre en az iki farklı grup için 2'den fazla puan alınır BAL tanısı konulur (Bene ve ark., 1998). WHO sınıflandırması BAL tanısı için çoklu akım sitometrisiyle B veya T hücre grupları için tanı kriterlerini karşıladığında MPO'nun akım sitometrisi, İHK veya enzim sitokimyası metoduyla saptanmasını yeterli bulmaktadır (Bene ve ark., 1998). WHO sınıflamasında akım sitometri dışında genetik özellikler de tanı konulmasında etkilidir (Munker ve ark., 2016). WHO

sınıflandırmasının en önemli yeniliklerinden biri Philadelphia kromozomu (Ph) t(9;22)(BCR-ABL1) ve t(v;11q23)(MLL) gibi sitogenetik özellikleri de BAL tanısına dahil etmesidir.

Tablo 6a. EGIL sınıflama sistemi

Puan	B hücre soy grubu	T hücre soy grubu	Myeloid hücre soy grubu
2	cCD79a cIgM Ccd22	c CD3/sCD3 Anti-TCR α/ β Anti-TCR γ/δ	anti-MPO
1	CD19 CD10 CD20	CD2 CD5 CD8 CD10	CD13 CD33 CDw65 CD117
0,5	TdT CD24	TdT CD7 CD1a	CD14 CD15a CD64

BAL tanısı koymak için en az iki soy için >2 puanın olması gerekir. Kısaltmalar: TCR, T hücresi reseptörü; MPO, miyeloperoksidaz; TdT, terminal deoksiniükleotidil transferaz. BAL tanısı koymak için iki veya daha fazla soyun belirtilen antijenler için pozitif olması gerekir. Merkezimizde akut lösemi tanısı konulan 809 hastanın 13'üne (%1,6) BAL tanısı konuldu. BAL insidansı literatür ile uyumluydu (Maruffi ve ark., 2018). Hastalarımızın 9 tanesi EGIL, 4 tanesi WHO 2016 sınıflandırmasına göre BAL tanısını aldı. Bunların 11'inde (%84,6) myeloid/B, 2'sinde (%15,6) myeloid/T hücre fenotipi mevcuttu. Literatür incelendiğinde BAL olgularının fenotip analizinde myeloid/B ekspresyonu daha sık görülmektedir (Tong ve ark., 2013; Owaidah ve ark., 2006; Rubnitz ve ark., 2009). Kromozom analizi, akut

lösemide prognozu belirlemede önemli bir araçtır. BAL olgularında yüksek sitogenetik anomali insidansı vardır. BCR-ABL1 ve MLL yeniden düzenlemeleri BAL olgularında en sık görülen sitogenetik anomalilerdir. Olgularımızın sitogenetik ve moleküller özellikleri incelendiğinde olguların olguların 3'ünde (%23,1) MLL, 1'inde (%7,7) t(9;22) ve 1'inde (%7,7) FLT-ITD anomalisi mevcuttu.

Tablo 6b. WHO sınıflama sistemi

Hücre Soy grubu	Temel özellikler
T	Sitoplazmik CD3 ifadesinin olması (CD3 epsilon zincirine karşı antikorlarla akış sitometrisi; poliklonal anti-CD3 antikorunu kullanan immünohistokimya, T hücresine özgü olmayan CD3 zeta zincirini tespit edebilir)
B	CD19'un kuvvetli ifade edilmesinin yanında aşağıdakilerden en az birinin güçlü şekilde ifade edilmesi(CD79a, sitoplazmik CD22, CD10) veya zayıf CD19 ifadesiyle birlikte CD79a, sitoplazmik CD22 ve CD10 belirteçlerinden en az ikisinin güçlü şekilde ifade edilmesi
Myeloid	Miyeloperoksidazın ifade edilmesi (akış sitometrisi, immünohistokimya veya sitokimya) pozitifliği veya monositik farklılaşmanın varlığı (aşağıdakilerden en az ikisi olmalıdır: Spesifik olmayan esterez, CD11c, CD14, CD64, lizozim)

Akut lösemide olumsuz sitogenetik anomaliler, yüksek lökosit sayısı, ekstramedüller tutulum ve indüksiyon tedavisine yanıtızsızlık prognozu olumsuz etkilemektedir (Oskarsson ve ark., 2016). Prognozu kötü etkileyen bu faktörler BAL hastalarında çoğunlukla bulunmaktadır. Hasta popülasyonumuzda ortalama lökosit sayısı yüksekti, ekstramedüller tutulum gösteren olgular mevcuttu (2 olguda mevcut), MLL ve FLT3 gibi olumsuz sitogenetik anomaliler vardı ve indüksiyon tedavisine yanıt oranı düşüktü (%61,5). Prognozu kötü etkileyen pek çok faktör, olgularımızda da mevcuttu.

BAL'ın tanısı gibi tedavisi de oldukça zordur. Çoklu kuşaklı protein ekspresyonu, ekstramedüller tutulumun yüksek olması, CD34'ün yüksek oranda ekspresyonu, blastların fenotip değiştirmesi, bifenotipik lösemide rol oynayan kök hücrenin yavaş replikasyonu nedeniyle kemoterapinin etkisiz kalması ve yüksek oranda çoklu ilaca direnç protein ekspresyonu BAL'ın prognozunun kötü olmasında etkili olduğu düşünülmektedir (Xu ve

ark., 2009). BAL tedavisi için kanıta dayalı önerilen bir kemoterapi protokolü yoktur. Bunun en önemli sebeplerinden biri BAL'ın nadir görülen bir akut lösemi olmasıdır. BAL tedavisiyle ilgili bildirilen az sayıdaki vaka deneyimleri çoğu zaman tedavide yol gösterici dayanak noktalarıdır. BAL tedavisinde indüksiyon tedavisi olarak ALL temelli yaklaşımla daha yüksek CR oranları bildirilmiştir. Bundan dolayı prognozu iyileştirmek için ALL benzeri kemoterapi rejimi verilmesi görüşü yaygınlaşmıştır ancak prognoz yine de kötü kalmaya devam etmektedir (Wolach ve Stone, 2015). Hem AML hem de ALL rejiminin kombine kullanımı sonrası yüksek remisyon oranları bildirilse de bu tedavinin toksisite riski oldukça yüksek yüksektir (Yan ve ark., 2012).

BAL tanısı alan hastaların 8'ine ALL temelli ve 5'ine AML temelli indüksiyon tedavisi verildi. Tedavide ağırlıklı olarak ALL temelli indüksiyonu tedavisi verilmesinin nedeni klinik çalışmalarda ALL yönelik tedaviyle iyileştirilmiş TY oranları sağlanması olmakla birlikte tedavi seçiminde rol oynayan diğer bir faktör blastik hücre üzerindeki antijen ekspresyon oranıydı. Örneğin yüksek oranda MPO ekspresyonu ve göreceli daha az lenfoid marker ekspresyonu durumunda AML indüksiyon tedavisi planlandı. Toplam 13 BAL olgusunun 8'inde (%61,5) tedaviye yanıt vardı. Tedaviye yanıt oranının en fazla olduğu protokoller sırasıyla ALLOLD07 (%100), S-HAM (%75) ve HYPER-CVAD (%66) idi. BAL olgularında nüks riski yüksektir. Her ne kadar BAL tedavisinde AKİT yapıp yapılmaması konusunda belirsizlik olsa da remisyon sağlanan olgularda AKİT, remisyon sağlanamayan refrakter veya relaps olgularda araştırma protokolleri uygulanması önerilmiştir (Yu ve ark., 2019). Remisyon sonrası "graft-versus-leukemia" potansiyel etkisinin küratif bir seçenek olduğu düşünülmektedir. Remisyon indüksiyon tedavisi sonrası 8 hasta remisyona ulaştı ancak 1 hasta kemoterapi sonrası sepsis nedeniyle öldü. İndüksiyon tedavisine yanıtızsız olan 1 hastada FLAG-IDA kurtarma kemoterapisi sonrası remisyon sağlandı. Remisyon sağlanan toplam 8 hastaya AKİT yapıldı. AKİT sonrası 1 hastada relaps hastalık gelişti ve hastalık progresyonundan öldü. Literatüre göre sağkalım, GS ve PS verilen indüksiyon tedavilerine ve hasta popülasyonun prognostik risk faktörlerine göre değişkenlik göstermektedir (Shi ve Munker, 2015; Huang ve ark., 2021). Çalışmamızda genel sağkalım oranı %53,8 olup hastaların 4'ü BAL progresyonu ve 2'si enfeksiyondan dolayı öldü. Tanı anından itibaren medyan takip süresi 32 ay (Aralık: 2-71) ve medyan GS 9 aydı (%95 CI: 2,71-15,94). Medyan PSise 4,5 ay (%95 CI: 3,32-5,67) olarak belirlendi.

5. Sonuç

BAL nadir görülen bir hastalıktır, tanısı ve tedavisi de oldukça güçtür. Olgularımızda olduğu gibi BAL'da ekstramedüller tutulum, MSS tutulumu, yüksek lökosit değerleri, kötü sitogenetik özellikler, indüksiyon tedavisine düşük yanıt gibi prognozu kötü etkileyen faktörler sıklıkla mevcuttur. Kötü prognozun üstesinden

gelebilmek için uygulanan kemoterapilerle yüksek remisyon oranları sağlansa da, sağkalımı artırmak için daha fazla olguyla yapılacak çok merkezli klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın en büyük kısıtlılığı olgu sayısının az olmasıydı. Az sayıdaki olgu ile yapılmış küçük bir örneklemede istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç yanıtıcı olabildiğinden olgularımıza ait bulgularda istatistiksel olarak anlamlılık belirtilmedi.

Katkı Oranı Beyanı

Yazar(lar)ın katkı yüzdesi aşağıda verilmiştir. Tüm yazarlar makaleyi incelemiş ve onaylamıştır.

	İ.H.A	B.G
K	50	50
T	100	
Y		100
VTI	50	50
VAY	50	50
KT	50	50
YZ	50	50
KI	50	50
GR	50	50
PY	50	50
FA	50	50

K= kavram, T= tasarım, Y= yönetim, VTI= veri toplama ve/veya işleme, VAY= veri analizi ve/veya yorumlama, KT= kaynak tarama, YZ= Yazım, KI= kritik inceleme, GR= gönderim ve revizyon, PY= proje yönetimi, FA= fon alımı.

Çatışma Beyanı

Yazarlar bu çalışmada hiçbir çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmektedirler.

Etik Onay/Hasta Onamı

Çalışma protokolü, Etik kurul komisyonu tarafından onaylanmıştır (onay tarihi: 06 Ocak 2023, onay numarası: 80). Çalışmada tüm prosedürler Helsinki Deklarasyonuna uygun şekilde yürütülmüştür.

Kaynaklar

Arber DA, Orazi A, Hasserjian R. 2016. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood J*, 127(20): 2391-2405.

Bene MC, Bernier M, Casasnovas RO. 1998. The reliability and specificity of c-kit for the diagnosis of acute myeloid leukemias and undifferentiated leukemias. *The European Group for the Immunological Classification of Leukemias (EGIL). Blood J*, 92(2): 596-9.

Bene MC, Castoldi G, Knapp W. 1995. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. *European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). Leukemia J*, 9: 1783-1786.

Béné MC, Porwit A. 2012. Acute leukemias of ambiguous lineage. *Seminars Diagnostic Pathol J*, 29(1): 12-18.

Berry DA, Zhou S, Higley H. 2017. Association of minimal residual disease with clinical outcome in pediatric and adult

acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis. *JAMA Oncology J*. 3(7):e170580.

Dohner H, Estey E, Grimwade D. 2017. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood J*, 129(4): 424-447.

Huang J, Zhou J, Xiao M. 2021. The association of complex genetic background with the prognosis of acute leukemia with ambiguous lineage. *Sci Report*, 11(1): 24290.

Killick S, Matutes E, Powles RL. 1999. Outcome of biphenotypic acute leukemia. *Haematologica J*, 84: 699-706.

Maruffi M, Sposto R, Oberley MJ, Kysh L, Etan Orge. 2018. Therapy for children and adults with mixed phenotype acute leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia J*, 32(7): 1515-1528.

Mikulic M, Batinic D, Sucic M. 2008. Biological features and outcome of biphenotypic acute leukemia: a case series. *Hematology Oncol Stem Cell Therapy J*, 1: 225-230.

Munker R, Brazauskas R, Wang HL. 2016. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Patients with Mixed Phenotype Acute Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant J*, 22(6): 1024-1029

Munker R, Labopin M, Esteve J, Schmid C, Mohty M, Nagler A. 2017 Dec. Mixed phenotype acute leukemia: outcomes with allogeneic stem cell transplantation. A retrospective study from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Haematologica J*, 102(12): 2134-2140.

Oskarsson T, Söderhäll S, Arvidson J. 2016. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment and outcome. *Haematologica J*, 101: 68-76.

Owaidah TM, Al Beihany A, Iqbal MA, Roberts GT. 2006. Cytogenetics, molecular and ultrastructural characteristics of biphenotypic acute leukemia identified by the EGIL scoring system. *Leukemia J*, 20: 620-626.

Rubnitz JE, Onciu M, Pounds S. 2009. Acute mixed lineage leukemia in children: the experience of St Jude Children's Research Hospital. *Blood J*, 113: 5083-5089.

Shi R, Munker R. 2015. Survival of patients with mixed phenotype acute leukemias: A large population-based study. *Leukemia Res*, 39: 606-616.

Tong H, Liu Z, Lu C, Wang Q. 2013. Clinical and laboratory features of adult biphenotypic acute leukemia. *Asia-Pacific J Clin Oncol*, 9(2): 146-154.

Weir EG, Ali Ansari-Lari M, Batista DA. 2007. Acute bi-lineal leukemia: a rare disease with poor outcome. *Leukemia J*, 21: 2264-2270.

Wolach O, Stone RM. 2015. How I treat mixed-phenotype acute leukemia. *Blood J*, 125: 2477-2485.

Xu XQ, Wang JM, Lü SQ. 2009. Clinical and biological characteristics of adult biphenotypic acute leukemia in comparison with that of acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia: a case series of a Chinese population. *Haematologica J*, 94(7): 919-927.

Yan L, Ping N, Zhu M. 2012. Clinical, immunophenotypic, cytogenetic, and molecular genetic features in 117 adult patients with mixed-phenotype acute leukemia defined by WHO-2008. *Haematologica J*, 97(11): 1708-1712.

Yu J, Li Y, Xing H. 2019. Clinical Characteristics And Outcome Of Biphenotypic Acute Leukemia: 10 Case Reports And Literature Review. *Cancer Manage Res*, 11: 9297-9306.