



Yaşlı Akut Lenfositik Lösemi Hastalarının Tedavisinde Standart Tedavi mi? Düşük Yoğunluklu Tedavi mi?

Is Standart Therapy or Low Density Therapy in Treatment of Elderly Acute Lymphocytic Leukemia Patients?

Pınar Tarkun¹, Özgür Mehtap¹, Meral Uluköylü Mengüç¹, Sinan Mersin¹, Serkan Ünal¹, Ayfer Gedük¹, Elif Birtaş Ateşoğlu², Abdullah Hacıhanefioğlu¹

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye.

²Anadolu Sağlık Merkezi Hematoloji Bölümü, Kemik İliği Nakil Merkezi, Kocaeli, Türkiye.

Özet

Amaç: Akut lenfositik lösemi tüm yaş gruplarında görülebilen, çocukluk yaşlarında tedavi başarısı yüksek iken ileri yaş grubunda tedavi başarısının düşük, sağ kalımın az olduğu bir hastalıktır. Yaşlı hasta grubunda eşlik eden hastalıklar, bu hastalıklar nedeni ile kullanılan ilaçlar ve kemoterapiye kullanılacak ilaçların ilaç-ilaç etkileşimleri nedeni ile tedavi yüz güldürücü değildir. Bu retrospektif incelemenin amacı bu yaş grubundaki ALL hastalarında standart tedavi ile düşük yoğunluklu tedavinin sonuçlarını kıyaslamaktır.

Materyal-Metot: Kliniğimizde tedavi ve takip edilen 50 yaş üzeri olan 18 ALL hastasının dosyası incelenmiştir. Hastaların eşlik eden hastalıkları, tanı sırasındaki semptomları, uygulanan tedavi protokolleri, tedaviye aldıkları yanıt, tedavi sürecindeki enfeksiyon odakları ve sayıları, son kontrol zamanları ve hayatta olup olmadıklarına ait veriler analiz edilmiştir. Her iki tedavi kolu arasında sağ kalım analizi yapılmıştır.

Bulgular: Elli yaş üzeri hastalarda en sık eşlik eden hastalıklar hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığıdır. Hastalar en sık ateş ve enfeksiyon semptomları ile başvurumaktadırlar. Remisyon indüksiyon tedavisi başarı oranı %44,4'dür. Standart tedaviler ve düşük yoğunluklu tedaviler arasında enfeksiyon atağı açısından fark bulunmamıştır. Standart tedavi grubundaki enfeksiyonlar daha çok parenteral tedavi ve yatış gerektiren düşük dozlu tedavi grubundaki enfeksiyon atakları oral tedaviler ile yönetilebilmiştir. Her iki grupta hem remisyon indüksiyon hem de idame tedavi açısından sağ kalım analizinde anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Sonuç: Prognozun hasta ve hastalık nedeni faktörleri nedeni ile kötü olduğu yaşlı ALL hastalarında, hasta performansını ve toleransını daha az etkileyen CHOP/CVP protokollerinden oluşan düşük yoğunluklu tedaviler hastane yatışlarını azaltmak ve hastanın yaşam kalitesini bozmamak için uygun olabilir. Bu verilerin sonraki yaklaşımımızda yol gösterici olacağı düşüncesindeyiz.

Anahtar kelimeler: Yaşlı, Akut Lenfositik Lösemi, Tedavi.

Abstract

Objective: Acute lymphocytic leukemia (ALL) is a disease that can be seen in all age groups; even though treatment success in childhood is high, treatment success is low in elderly group and survival rate is low. In the elderly group treatment success is unsatisfactory due to concomitant diseases, drugs used for these diseases and drug-drug interactions of these drugs to be used with chemotherapy agents. The aim of this retrospective study is to compare the results of standard therapy with low-intensity therapy in ALL patients in old age group.

Material-Method: The records of eighteen ALL patients who are over fifty years of age, treated and followed in our clinic have been examined. Patients' comorbidities, their symptoms during diagnosis, the treatment protocols applied, their responses to treatment, number of infection foci and total count of infections in the treatment process, last control dates and data on their survival were analyzed. Survival analysis performed between both treatment arms.

Results: Hypertension, diabetes mellitus, coronary artery disease, and chronic obstructive pulmonary disease are the most common comorbidities in patients over the age of fifty years. Patients most commonly present with fever and other infection symptoms. Remission induction treatment success rate was 44,4%. There was no difference between standard therapy and low-intensity therapy in terms of infection rate. While infections in the standard treatment group mostly required parenteral treatment and hospitalization, infections in the low-intensity treatment group could be managed with oral treatments. There was no significant difference in survival rates between the two groups in terms of remission induction and maintenance treatment.

Conclusions: Due to patients' poor prognosis and disease-related factors, low-intensity therapy of CHOP/CVP protocols that less affect patient performance and tolerability in elderly ALL patients may be appropriate to reduce hospitalization and avoid impairing the quality of life of the patient.

Keywords: Elderly, Acute Lymphocytic Leukemia, Treatment.

Giriş

Nispeten nadir görülen akut lenfositik lösemi, yenidoğan döneminden yaşlılığa kadar tüm yaş gruplarında ortaya çıkabilir (1). Sağ kalım çocuklarda %90 seviyelerine yükselse de, yaşlılarda ve genç erişkinlerde başarı düşüktür, prognoz kötüdür ve sağ kalım %30-45 oranındadır (2-4). Kanser ve Lösemi Grubu B (CALGB), 60 yaş ve üstü olan, geleneksel sitotoksik kemoterapi alan Akut Lenfositik Lösemi (ALL) hastalarında 3 yıllık toplam sağ kalımı %17 olarak bildirmiştir (5). Kemoterapi alan yaşlı hastalar arasında sağ kalımın düşük olduğu birçok grup tarafından da tekrar tekrar gösterilmiştir (6-9). Ne yazık ki, ABD’de 65 yaş ve üstü hastalarda lösemi sıklığının önümüzdeki 15 yıl içinde nüfus yaşlanmasına bağlı olarak artması beklenmektedir (10).

ALL tanısı koyulan hastalar için; ileri yaş, tanı sırasında yüksek lökosit sayısı ve B hücre tipi geleneksel risk faktörleri olarak bildirilmiştir. Kötü risk faktörleri yaş ilerledikçe artar. Yapılan toplum temelli bir çalışmada; Philadelphia kromozomu da dahil olmak üzere t(9;22), t(8;14) ve t(14;18), hipodiploidi ve kompleks aberasyonlar gibi sitogenetik anormalliklerin yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir (11). Yaşlı hastalara özgü bir başka zorluk da yaşa bağlı eşlik eden kronik hastalıklardır. Yaşlı hastalarda en sık eşlik eden hastalıkların %46 ile diyabet, %18 vasküler hastalık, %15 kalp yetmezliği ve %12 kronik akciğer hastalığı olduğu bildirilmiştir (12). Bu eşlik eden hastalıklar nedeni ile kullanılan tedaviler; ilaç-ilaç etkileşimlerine yol açabilir. Bu ilaç-ilaç etkileşimleri de; yoğun tedaviler sırasında yan etkilerin artmasına ve hastanın tedavi toleransının azalmasına neden olabilir. Bu durum tedavi kararını etkiler. Ayrıca, yaşlı hastalar tedaviye bağlı morbidite ve mortaliteye daha duyarlıdır. Hastalar ALL tedavisinde kullanılan vinkristin bağlı periferik nöropatiye, antrasiklinlere bağlı kardiyak toksisiteye ve steroidlere bağlı kan şekeri düzeninin bozulması ve mental durum değişikliklerine de daha duyarlıdır. Sonuç olarak, yaşlı hastalar genellikle düşük yoğunluklu tedaviler ve azaltılmış dozlar alırlar (13).

Yaşlı ALL hastalarının tedavilerindeki bu zorluklar nedeni ile son yıllarda hastalarımızın tedavileri konusunda standart yoğun tedavi verilmesini zorlamak yerine hastaların eşlik eden hastalıkları, almakta oldukları tedavileri ve standart kemoterapi rejiminin diğer organ sistemleri üzerine etkisini en aza indirmek için düşük yoğunluklu tedavi vermeye başlamış bulunmaktayız. Nispeten nadir olduğu için 50 yaş üzeri hasta sayısının az olmasına rağmen gelecekteki tedavi planlarımıza yön verebileceğini düşünerek retrospektif bir çalışma ile ön sonuçlarımızı paylaşmayı amaçladık.

Materyal-Metot

Çalışmaya Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Hematoloji kliniğimize başvuran ALL hastalarının dosyası incelenerek başlanmıştır. Hematoloji arşiv sistemine kayıtlı 77 ALL dosyasından 50 yaş üzeri olan 18 ALL hastasının dosyası geriye dönük olarak incelenmiştir. Temmuz 2007-Mart 2017 tarihlerinde tanı alan ve tedavi edilen hastaların verileri kaydedilmiştir. Hastaların rutin laboratuvar analizleri hastanemiz merkez laboratuvarında yapılmıştır. Sitogenetik analizler olarak; konvansiyonel karyotipleme, RT-PCR ve /

veya FISH analizleri hastanemiz Genetik laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir. ALL alt tip analizinde akış sitometresi yöntemi kullanılmıştır. Periferik kan veya kemik iliğinde yeterince hücre bulunmayan hastalarda, kemik iliği biyopsisi ile patoloji örneği alınarak immünohistokimyasal boyama yapılmıştır. Çalışmaya 50 yaş üstü hastalar alınmıştır. Bu yaş grubu dışındaki hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların eşlik eden hastalıkları, tanı sırasındaki semptomları, uygulanan tedavi protokolleri, tedaviye aldıkları yanıt, tedavi sürecindeki enfeksiyon odakları ve sayıları, son kontrol zamanları ve hayatta olup olmadıklarına ait veriler kaydedilmiştir. Standart tedavi kolunda Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protokolü (Remisyon-indüksiyonda; Siklofosfamid, daunorubisin, vinkristin, metilprednisolon, L-asparajinaz, erken intensifikasyonda; siklofosfamid, 6-merkaptopurin, sitozin arabinozid, vinkristin, L-asparajinaz, metotreksat intratekal, ara idamede; metotreksat haftada bir 5 defa intratekal, 6- merkaptopurin, metotreksat, gec intensifikasyonda; adriamisin (doksorubisin), vinkristin, deksametazon, siklofosfamid, 6-tioguanin, sitozin arabinozid, idame tedavisinde; 2 yıl devam edecek şekilde, vinkristin ayda bir, metilprednisolon 1-5 günler/ay, metotreksat haftada bir, 6-merkaptopurin), düşük tedavi kolunda CHOP/CVP (Siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin metil prednizolon / siklofosfamid, vinkristin, metil prednizolon) kullanılmıştır. Verilerin kullanılması için ilgili bilim dalından izin alınmıştır. Verilerin analizinde SPSS 16.0 programı kullanılmıştır. Sayısal verilerin normal dağılıma uygun olup olmamalarına göre; ortalama±SD veya ortanca (min-max) değerleri kaydedilmiştir. Demografik verileri, klinik özellikler ve tedavi verilerine tanımlayıcı analizler yapılmıştır. Sağ kalım analizinde Kaplan-Meier testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık p<0,05 olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Kliniğimize başvuran yaşlı ALL hastalarının demografik özellikleri, Tablo 1’de özetlenmiştir.

55 yaş üstü hastalarımızda en sık görülen hastalıkların; hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olduğu görüldü. Başvuran hastaların %83,4’ünün ECOG 0-1 olduğu tespit edildi. Hastaların %66,7’si B hücre tipi akut lenfositik lösemi olduğu saptandı. Sitogenetik olarak %27,8’inde t(9;22) mutasyonu, %5,6’sında 8. kromozom anomalisi tespit edildiği görüldü (Tablo 2). Tanı sırasında hastalığa bağlı klinik bulgular açısından incelendiğinde; sekiz hastanın (%44,4) enfeksiyonunun olduğu, iki hastanın (%11,1) kanama ile başvurduğu ve bir hastanın (%5,6) tanı sırasında santral sinir sistemi tutulumu ile başvurduğu tespit edildi (Tablo 3).

Tanı alan hastalara, remisyon indüksiyon tedavisi olarak standart yoğun protokol olan CALGB protokolü (14 hasta, %77,7) veya daha düşük yoğunluklu olan CVP veya CHOP protokolü (4 hasta, %22,2) uygulandı (Tablo 4). Phe kromozomu saptanan beş hastanın dördüne imatinib mesilate başlandı. Yapılan yanıt değerlendirilmesinde sekiz hastada (%44,4) remisyon sağlanmış, iki hastanın (%11,1) tedaviye dirençli olduğu tespit edilmiştir. Sekiz hastanın (%44,4) yanıt

Tablo 1. Kliniğimize başvuran yaşlı ALL hastalarının demografik özellikleri

Parametre	Hasta sayısı	Sonuç
Yaş (yıl)	18	65,33±8,09
Hemoglobin (gr/dL)(12,5–16,3)*	18	8,95 (7,2–15,0)
Lökosit (/mm ³) (3600–10200)*	18	6210 (511–178000)
Nötrofil (/mm ³) (1700–7600)*	18	521 (38–48400)
Lenfosit (/mm ³) (1000–3200)*	18	3913 (6–173000)
Trombosit(/mm ³) (152000–348000)*	18	36600 (8630–199000)
Sedimentasyon (saat) (<20)*	16	2,75 (2–120)
Üre (mg/dL) (17–43)*	18	41,61±13,86
Kreatinin (8 mg/dL) (0,67–1,17)*	18	0,79±0,31
AST (U/L) (<50)*	18	25 (8–109)
ALT (U/L) (<50)*	18	20 (6–94)
LDH (U/L) (<248)*	18	386 (128–1997)
Ürik asit (mg/dL) (3,5–7,2)*	16	6,4±2,47

*: Normal aralık. AST: Aspartat transaminaz, ALT: Alanin transaminaz, LDH: Laktat dehidrogenaz.

Tablo 2. Yaşlı ALL hastalarının özellikleri

Parametre	Hasta sayısı	%
Eşlik eden hastalık		
-Kalp yetmezliği	1	5,6
-Hipertansiyon	4	22,6
-Diabetes Mellitus	2	11,1
-KABG	2	11,1
-KOAHA	2	11,1
-Diğer	2	11,1
ECOG (Performans durumu)		
-0	1	5,6
-1	14	77,8
->2	3	16,7
ALL alt tipi		
-B hücreli	12	66,7
-T hücreli	5	27,8
-Bilinmeyen	1	5,6
Sitogenetik		
-Yapıldı	12	66,7
-Yapılmadı	6	33,3
t(9;22) mutasyon		
-Pozitif	5	27,8
-Negatif	5	27,8
-Bilinmeyen	8	44,4
Kromozom 8 anomalisi		
-Pozitif	1	5,6
-Negatif	8	44,4
-Bilinmeyen	9	50

Tablo 3. Hastaların klinik özellikleri

	Hasta sayısı	%
Tanıda enfeksiyon		
-(+)	8	44,4
-(-)	10	55,6
Tanıda kanama bulgusu		
-(+)	2	11,1
-(-)	16	88,9
Tanıda SSS tutulumu		
-(+)	1	5,6
-(-)	17	94,4

Tablo 4. 50 yaş üstü akut lenfositik lösemi hastalarının tedavi ve yanıt durumları

	Sayı (%)
Tedavi protokolü	
CALGB protokolü	14 (77,7)
CVP/CHOP protokolü	4 (22,2)
Yanıt durumu	
Remisyonda	8 (44,4)
Diğer (dirençli/bilinmeyen)	10 (55,5)
Minimal kalıntı hastalık	
Kalıntı hastalık yok	3 (16,6)
Kalıntı hastalık var/bilinmeyen	15 (83,3)
İdame tedavi (Sekiz hasta)	
CALGB idame protokolü	4 (50)
CVP/CHOP protokolü	4 (50)

*CALGB protokolü; standart yüksek doz tedavi, CVP/CHOP; düşük dozlu tedavi

durumu bilinmemektedir. Akış sitometre ile yapılan analiz sonucunda, minimal kalıntı hastalık (MRD) bakılabilen dört hastanın üçü MRD negatiftir olduğu tespit edildi.

İdame tedavi dönemine ulaşabilen hastalara bakıldığında; dört hastanın CALGB idame protokolü (%22,2), diğer dört hastanın da CVP/CHOP ile idame tedavi (%22,2) aldığı saptandı. Allojeneik kök hücre tedavisi yapılan bir hasta, sadece tirozin kinaz inhibitörü kullanılan da bir hasta olduğu görüldü. İdame tedavileri almayan hasta sayısının sekiz olduğu tespit edildi. Bu sekiz hasta tedavi sürecinde kaybedilen veya dirençli olan hastalardı.

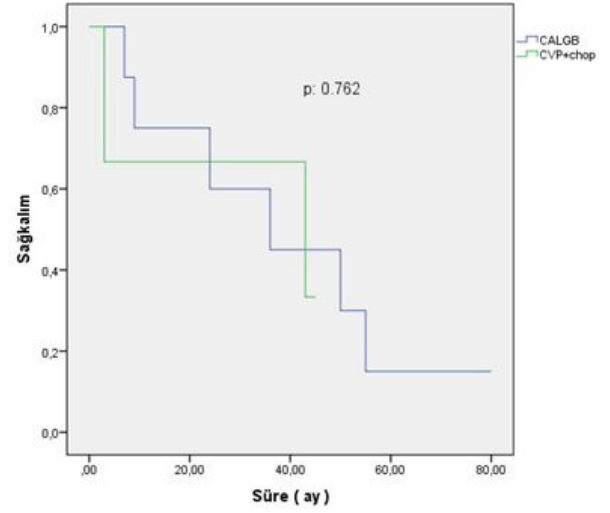
Verileri toplanan 18 yaşlı ALL hastasında takip süresince 53 enfeksiyon atağı tespit edildi. Tespit edilen enfeksiyon ataklarının dağılımı Tablo 5’de gösterilmiştir. Tablodan da görüldüğü gibi bu enfeksiyonlardan en sık tespit edileni pnömonidir. Pnömoniye ise, nedeni bilinmeyen ateş ve gastroenteritler takip etmiştir.

Tablo 5. Tedavi sürecindeki hastalarda görülen enfeksiyon türleri

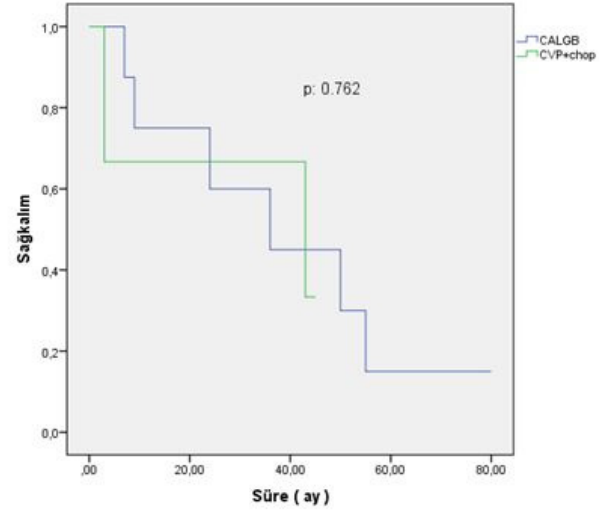
Enfeksiyon atağı	Atak sayısı
Pnömoni	20
Sellülit	3
Üriner sistem enfeksiyonu	4
Gastroenterit	10
Konjuktivit	4
Nedeni bilinmeyen ateş	12
Toplam	53

Remisyon indüksiyonu için standart tedavi alan ve düşük yoğunluklu tedavi alan hastalar arasında tedavi süreçlerindeki enfeksiyon atak sayıları açısından analiz yapıldığında her iki grupta da ortanca üç atak mevcuttu ve gruplar arasında istatistiksel açıdan fark saptanmadı ($p=0,878$). Standart doz tedavi alan hastalar hastanede yattıkları için enfeksiyon tedavilerinde çoğunlukla parenteral tedaviler kullanılır iken düşük yoğunluklu tedavi kolundaki hastaların enfeksiyon tedavileri sıklıkla ağız yoluyla ve ayaktan yapıldı.

Yaşlı ALL hastalarında remisyon-indüksiyon tedavisi olarak standart tedavi CALGB protokolü ile düşük yoğunluklu CHOP/CVP protokolü olan hastaların sağ kalım analizi yapıldığında iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadığı gözlemlendi ($p=0,762$) (Şekil 1). Remisyona giren ve idame tedavisi alabilen sekiz hasta vardı. Bu hastaların dördü standart tedavi olan CALGB protokolünün idame tedavisini, diğer dördü de düşük yoğunluklu CHOP/CVP’yi idame tedavisini aldılar. Bu az sayıda hasta içeren iki grup arasında yapılan sağ kalım analizinde de istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,343$) (Şekil 2). Standart yoğunluklu idame tedavisinde ortanca sağ kalım 36 ay (16-55 ay) iken, düşük yoğunluklu idame tedavisindeki sağkalımın ortanca 9 ay (6-12 ay) olduğu görülmüştür. Düşük yoğunluklu idame tedavisi alan hastaların takip sürelerinin yeni hastalar olduğu için daha kısa olduğu tespit edildi.



Şekil 1. Remisyon indüksiyon tedavisi olarak standart yoğunluklu CALGB protokolü ve düşük yoğunluklu CHOP/CVP protokolü uygulanan hastalardaki sağ kalım analizi (Kaplan-Meier).



Şekil 2. İdame protokolü olarak standart dozlu CALGB idame protokolü ile düşük yoğunluklu CHOP/CVP protokolü alan hastalar arasındaki sağ kalım analizi (Kaplan-Meier).

Tartışma

ALL sıklıkla çocukluk çağında görülür ve 1-4 yaşında pik yapar. Bununla beraber ALL sıklığı yaşlılarda artar ve hastaların %17’si 55 yaş üstündedir (14). Literatür ile uyumlu olarak kliniğimizde ALL tanısı ile takip edilen 77 hastanın 18’i (%23,4) 50 yaş üstü hastadan oluşmaktaydı. Yaş ortalaması 65,33 olarak tespit edildi. Yaşlı hastalardaki temel problemler kötü prognoza yol açan biyolojik ve genetik özelliklerin sık olması ve tedavilere toleransın eşlik eden hastalıklar, kullanılmak zorunda olunan ilaçlar nedeni ile düşük olmasıdır. Eşlik eden hastalıklar ve bu hastalıklar nedeni ile kullanılan ek ilaçların ilaç-ilac etkileşimlerinin bulunması kemoterapi nedenli morbidite ve mortalitenin yüksek olmasına neden olur (12, 14). Hastalarımızın sekizinde (%50) eşlik eden hastalık vardı. Eşlik eden hastalıklar sıklıkla hipertansiyon (%22,6),

diabetes mellitus (%11,1), koroner arter hastalıkları (%11,1) ve kronik obstrüktif akciğer hastalıkları (%11,1) olduğu görüldü. Bizim hastalarımızda bulunan eşlik eden hastalıklar, GMALL (German Multicentre Study Group for Adult ALL) grubunun verilerine göre daha düşük oranda olduğu tespit edildi. Bu grubun verilerinde vasküler hastalık %18, diabetes mellitus %46, kalp yetmezliği %18 ve KOAH %12 olarak tespit edildi (12, 15). Yaşlı hastalarda hastalık başlangıcından sonra performans durumundaki kötüleşme hızlıdır. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) grubunun İşveç’de yaptıkları toplum temelli bir çalışmada, hastaların %27’sinin ECOG 2-4 arasında olduğu tespit edilmiştir (16). Kliniğimizde takip edilen 50 yaş üstü hastaların performans durumlarının çoğunlukla ECOG 0-1 seviyesinde (%83,4) olduğu, %16,6’sının ise ECOG 2-4 seviyesinde olduğu tespit edildi. Genel performans durumu açısından hastalarımızın İşveç grubundan daha iyi olduğunu düşünmekteyiz. Thomas ve arkadaşlarının Fransa’da çalıştıkları merkezin gerçek yaşam verilerinde; 50 yaş üstü hastalarda B hücreli ALL %75-89 oranında görülür iken, bizim hastalarımızda ise bu oran %66,7’dir (17). ALL hastaları kötü prognozu gösteren sitogenetik anomaliler açısından incelenecek olur ise %27,8’inin t(9,22) pozitif, %5,6’sının trizomi 8 anomalisine sahip oldukları tespit edildi. Tanı sırasında en sık görülen klinik tablo enfeksiyon varlığı olarak gözlemlendi.

Literatürde toplum temelli çalışmalarda tam remisyon oranı %40 olarak tespit edilmiş olup iki yıllık sağ kalım oranı ise %6-30 olarak bulunmuştur; ancak erken ölüm oranı rapor edilmemiştir (11, 14, 18, 19). Yine literatürde yoğun kemoterapi protokolünün uygulandığı yaşlı ALL hastalarını içeren çalışmalarda tam remisyon oranları %56, erken ölüm oranı %23, iki yıllık sağ kalım oranları da %14 olarak bulunmuştur (4, 20-25). Çalışmamızdaki hastaların %77,7’si standart yoğunluklu tedavi almışlardır. İlk tedavi sırasında remisyon oranı %44,4, refrakter hastalık oranı %27,8 ve ölüm oranı %27,7 olarak bulunmuştur. Yanıt ve erken ölüm oranlarımız literatür ile uyumlu görünmektedir.

İlk tedaviye refrakter olan hastalara ikinci sıra kemoterapi protokolü ile remisyon elde edilmeye çalışılmıştır. İlk veya ikinci sıra tedavi protokolleri ile remisyon sağlanan sekiz hastanın dördüne standart CALBG protokolü idame fazı, diğer dört hastaya da düşük yoğunluklu CHOP/CVP protokolü ile idame tedavi verilmiştir. Remisyon indüksiyon protokolleri arasında ve idame tedavisi dönemlerinde; standart yoğun dozlu tedavi ile düşük dozlu tedavi alan hastalarda sağ kalım açısından fark görülmemiştir.

Tüm tedavi süreçleri boyunca hastalarda toplam 53 enfeksiyon atağı olmuş ve bu enfeksiyon ataklarının sıklıkla pnömoni, nedeni bilinmeyen ateş ve gastroenterit olduğu tespit edilmiştir. İdame tedavi dönemlerinde uygulanan iki farklı yoğunluklu tedaviler sırasında görülen enfeksiyon sıklığı arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (her iki kolda da 14 enfeksiyon atağı). Standart dozlu tedavi kolundaki enfeksiyonlar hastane yatışı ve parenteral tedavi gerektirir iken düşük dozlu koldaki hastalar sıklıkla oral tedavi ile ayakta tedavi edilmişlerdir.

Sonuç

Bu çalışma çok az sayıda hasta ile ve retrospektif olarak yapılmış bir çalışmadır. Olgu sayısının az olması nedeni ile istatistiksel analizlerde çoğunlukla tanımlayıcı analizler kullanılmıştır. Bu neden ile bu sonuçlar ile kesin yargıya varabilmek mümkün görülmemektedir. Yine de eşlik eden hastalıkları olan, çok sayıda ilaç kullanan ve performans durumları gençlere göre daha kötü olan bu grup hastada yaşam kalitesini daha fazla bozmadan, hastaların özellikle hastane yatışlarını azaltarak tedavilerini gerçekleştirmeyi amaçlayan yaklaşımlar açısından daha çok hasta sayılı ve prospektif çalışmalar için başlangıç olabileceği görüşünderiz.

Kaynaklar

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014; 64(1): 9-29.
2. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, Lee EJ, Stone RM, Schulman P, et al. A five drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811. *Blood.* 1995; 85(8): 2025-2037.
3. Stock W, Johnson JL, Stone RM, Kolitz JE, Powell BL, Wetzler M, et al. Dose intensification of daunorubicin and cytarabine during treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: results of Cancer and Leukemia Group B Study 19802 [published correction appears in *Cancer.* 2014; 120(14) 2222]. *Cancer.* 2013; 119(1): 90-98.
4. Kantarjian HM, O’Brien S, Smith TL, Cortes J, Giles FJ, Beran M, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2000; 18(3): 547-561.
5. Larson RA, Dodge RK, Linker CA, Stone RM, Powell BL, Lee EJ, et al. A randomized controlled trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: CALGB study 9111. *Blood.* 1998; 92: 1556-64.
6. Delannoy A, Sebban C, Cony-Makhoul P, Cazin B, Cordonnier C, Bouabdallah R, et al. Age-adapted induction treatment of acute lymphoblastic leukemia in the elderly and assessment of maintenance with interferon combined with chemotherapy. A multicentric prospective study in forty patients. *French Group for Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Leukemia.* 1997; 11: 1429- 34.
7. Goekbuget N, Beck J, Brueggemann M, Burmeister T, Buss EC, Frickhofen N et al. Moderate intensive chemotherapy including CNS prophylaxis with liposomal cytarabine is feasible and effective in older patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia (ALL): results of a prospective trial from the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL). *Blood.* 2012; 120.
8. O’Brien S, Thomas DA, Ravandi F, Faderl S, Pierce S, Kantarjian H. Results of the hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone regimen in elderly patients with acute lymphocytic leukemia. *Cancer.* 2008; 113: 2097-2101.

9. Rowe JM. Optimal management of adults with ALL. *Br J Haematol.* 2009; 144: 468–83.
10. Smith BD, Smith GL, Hurria A, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 2758–65.
11. Moorman AV, Chilton L, Wilkinson J, Ensor HM, Bown N, Proctor SJ. A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2010; 115: 206–14.
12. Gökbüget N, Hartog M, Dengler J, Helm G, Irmer S, Lipp T, et al. First analysis of prognostic factors in elderly Ph/BCR-ABL negative ALL including comorbidity scores: different factors predict mortality and relapse. *ONKOLOGIE.* 2008; 31S4: 29.
13. Gökbüget N. How I treat older patients with ALL. *Blood.* 2013; 122: 1366–75.
14. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, et al. *Seer Cancer Statistics Review 1975-2007.* National Cancer Institute, Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/. 2007.
15. Gokbuget N. Treatment of older patients with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016; 2016 (1): 573–9.
16. Kozłowski P, Lennmyr E, Ahlberg L, Bernell P, Hulegardh E, Karbach H, et al. Age but not Philadelphia positivity impairs outcome in older/elderly patients with acute lymphoblastic leukemia in Sweden. *Eur J Haematol.* 2017; 99 (2): 141–9.
17. Thomas X, Olteanu N, Charrin C, Lheritier V, Magaud JP, Fiere D. Acute lymphoblastic leukemia in the elderly: the Edouard Herriot Hospital experience. *Am J Hematol.* 2001; 67 (2): 73–83.
18. Juliusson G, Karlsson K, Hallböök H. Populationbased analyses in adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2010; 116 (6): 1011, author reply 1012.
19. Toft N, Schmiegelow K, Klausen TW, Birgens H. Adult acute lymphoblastic leukaemia in Denmark. A national population-based retrospective study on acute lymphoblastic leukaemia in Denmark 1998-2008. *Br J Haematol.* 2012; 157 (1): 97-104.
20. Taylor PR, Reid MM, Proctor SJ. Acute lymphoblastic leukaemia in the elderly. *Leuk Lymphoma.* 1994; 13(5-6): 373-380.
21. Delannoy A, Ferrant A, Bosly A, Chatelain C, Doyen C, Martiat P, et al. Acute lymphoblastic leukemia in the elderly. *Eur J Haematol.* 1990; 45(2): 90-93.
22. Nagura E, Minami S, Nagata K, Morishita Y, Takeyama H, Sao H, et al. [Analysis of elderly patients, aged 60 years old or over, with acute lymphoblastic leukemia]. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi.* 1999; 36 (1): 52-58.
23. Onciu M, Lai R, Kantarjian H, Ball G, Smith T, Buesco-Ramos C. Acute lymphoblastic leukemia (ALL) in the elderly - the significance of the philadelphia chromosome [abstract]. *Blood.* 2000; 96(11): Abstract 4558.
24. Mandelli F, Annino L, Ferrari A; for the GG. ALL in elderly: The GIMEMA trials [abstract]. *Ann Hematol.* 1995; 70 (S2): 41a.
25. Todeschini G, Tecchio C, Meneghini V, et al. Acute lymphoblastic leukemia (ALL) in elderly patients receiving intensive treatment. Experience in 26 consecutive patients [abstract]. *Blood.* 1996; 88 (Suppl 1): Abstract 170.