

Akut Lenfoblastik Lösemide Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakli Sonrası Sitomegalovirüs Reaktivasyonunun Etkileri: Retrospektif Bir Analiz

Effects of Cytomegalovirus Reactivation Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Acute Lymphoblastic Leukemia: A Retrospective Analysis

Ender KALACI¹, Didem ŞAHİN EROĞLU¹, Güldane CENGİZ SEVAL²,
Muhit ÖZCAN², Pervin TOPÇUOĞLU², Selami Koçak TOPRAK²,
Sinem CİVRİZ BOZDAĞ²

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

*Bu çalışma 44. Ulusal Hematoloji Kongresinde sunulmuştur.

ÖZ

Amaç: Sitomegalovirüs (CMV) reaktivasyonu, allojenik hematopoietik kök hücre nakli (AKHN) sonrası önemli bir morbidite nedenidir. Akut lenfoblastik lösemi (ALL), çocukluk çağında daha sık rastlanan bir hastalıktır. Bu sebeple, yetişkinlerde ALL nedeniyle yapılan AKHN sonrası CMV reaktivasyonunun etkileri üzerine sınırlı bilgi mevcuttur. Bu retrospektif tek merkezli çalışma, ALL nedeniyle AKHN uygulanan yetişkin hastalarda, nakil sonrası ilk 90 gün içerisinde saptanan CMV reaktivasyonunun sonuçlarını incelemeyi amaçlamaktadır.

Hastalar ve Yöntem: 2005-2018 yılları arasında AKHN uygulanan hastalar retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya ilk defa AKHN yapılan 111 ALL tanılı yetişkin hasta dâhil edildi. CMV viral yükü gerçek zamanlı kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) testi kullanılarak değerlendirildi. CMV reaktivasyonu, ardışık iki plazma testinde 150 kopya/mL veya daha yüksek CMV DNA viral yükü olarak tanımlandı. AKHN sonrasındaki ilk üç ay içerisinde meydana gelen CMV reaktivasyonunun etkileri değerlendirildi. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak yapıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: AKHN sonrasındaki ilk üç ay içinde 78 hastada (%70.3) CMV reaktivasyonu tespit edildi ve hastaların %53.1'i (n= 59) preemptif gansiklovir tedavisi aldı. İzlemede 35 hasta (%31.5) nüks etti ve 66 hasta (%59.5) hayatını kaybetti. Ortanca genel sağkalım 32 ay olarak hesaplandı (%95 CI, 17.93-46.06). CMV reaktivasyonu olan ve olmayan hastalar arasında genel sağkalım açısından anlamlı bir fark saptanmadı (28 ay vs. 42 ay; $p = 0.659$). Nüks ile CMV reaktivasyonu arasında bir ilişki gözlenmedi ($p = 0.231$).

Sonuç: Bu retrospektif analizde, yetişkin ALL hastalarında AKHN sonrası ilk üç ay içinde CMV reaktivasyonu ile genel sağkalım veya nüks arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi; CMV reaktivasyonu; allojenik hematopoietik kök hücre nakli

ABSTRACT

Objective: Cytomegalovirus (CMV) reactivation is a leading cause of morbidity following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is

Makale atfı: Kalacı E, Şahin Eroğlu D, Cengiz Seval G, Özcan M, Topçuoğlu P, Toprak SK ve ark. Akut lenfoblastik lösemide allojenik hematopoietik kök hücre nakli sonrası sitomegalovirüs reaktivasyonunun etkileri: Retrospektif bir analiz. LLM Dergi 2024;8(2):65-72.

Yazışma Adresi

Sinem CİVRİZ BOZDAĞ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Geliş: 08.06.2024 - Kabul: 15.08.2024

E-posta: scivriz@hotmail.com

more commonly diagnosed in childhood. Therefore, limited information is available regarding the effects of CMV reactivation following allogeneic HSCT in adults with ALL. This retrospective, single-center study aims to investigate the outcomes of CMV reactivation diagnosed within the first 90 days after transplantation in adult patients who underwent allo-HSCT due to ALL.

Patients and Methods: Patients who underwent allo-HSCT between 2005-2018 were retrospectively analyzed. A total of 111 adult patients diagnosed with ALL who underwent their first HSCT were included in the study. CMV DNA copy numbers were detected using a real-time quantitative polymerase chain reaction (PCR) test. CMV infection was defined as a CMV DNA load of 150 copies/mL or higher in two consecutive plasma tests. The effects of CMV infection within the first three months post-HSCT were evaluated. Survival analyses were conducted using the Kaplan-Meier method and log-rank test. The $p < 0.05$ is considered statistically significant.

Results: CMV reactivation was detected in 78 patients (70.3%) in the first three months after HSCT, and 53.1% ($n = 59$) of the patients received preemptive ganciclovir. During the follow-up, 31.5% of the patients ($n = 35$) had a relapse, and 59.5% (66 patients) died. The median overall survival was 32 months (95% CI, 17.93-46.06), and no statistically significant difference was observed between patients with and without CMV reactivation (28 months vs. 42 months, $p = 0.659$). No association was observed between CMV reactivation and recurrence ($p = 0.231$).

Conclusion: In this retrospective analysis, no significant association was observed between CMV reactivation within the first three months after allo-HSCT and survival or relapse in adult patients with ALL.

Key Words: Acute lymphoblastic leukemia; CMV reactivation; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

GİRİŞ

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisinde allojenik hematopoietik kök hücre nakli (AKHN), yüksek riskli veya nüks etmiş hastalarda kullanılan bir tedavi seçeneğidir ve kür potansiyeli sağlamaktadır (1). AKHN sonrası gelişen enfeksiyonlar, morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir ve nakil sonrası en sık görülen viral enfeksiyon sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonudur (2,3).

AKHN alıcılarında, CMV enfeksiyonu neredeyse her zaman latent virüsün reaktivasyonu sonucunda ortaya çıkar. AKHN alıcılarında CMV reaktivasyonunu tanımlamanın ve tedaviye ne zaman başlanacağına karar vermenin zorlukları vardır (4). Bu hasta grubunda, CMV reaktivasyonunu tanımlamak için tüm hastalarda kullanılabilecek tek bir viral yük düzeyi yoktur. CMV reaktivasyonu tanısı ve preemtif tedavi kararı, viral yük düzeyinin yanı sıra, viral yük düzeyinin değişimi, alıcı-donör CMV serolojisi, klinik bulgular ve immünsupresyon düzeyi gibi hastaya özgü faktörler dikkate alınarak belirlenir (4,5). Tüm hastalar için uygulanabilecek tek bir tanımın olmaması, CMV reaktivasyonunun etkilerinin değerlendirildiği çalışmaların yorumlanmasını güçleştirmektedir.

AKHN sonrası CMV reaktivasyonu ile hematolojik nüks riski arasındaki çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Miyeloid lösemilerde, AKHN sonrası CMV reaktivasyonunun nüks riskini azaltabileceği bildirilmiştir (6-9). Ancak, AKHN sonrası CMV reaktivasyonu ile ALL nüksü arasındaki ilişkiye dair sınırlı bilgi bulunmaktadır. Bu tek merkezli retrospektif çalışma, CMV reaktivasyonunun ALL'li yetişkin hastalarda AKHN sonuçları üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

HASTALAR ve YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bölümünde 2006-2018 yılları arasında ALL tanısı ile ilk kez

AKHN yapılan hastalar retrospektif olarak analiz edildi. Hastalar ve kök hücre vericilerine ait veriler elektronik sağlık kayıtları ve dosya kayıtları incelenerek toplandı. Çalışmaya 18 yaş ve üzerindeki hastalar dâhil edildi.

Hazırlık rejimleri, miyeloablatif veya azaltılmış yoğunluklu rejimler olarak ve anti-timosit globulin (ATG) kullanımına göre sınıflandırıldı (10). Hastalar, graft-versus-host hastalığı (GVHH) profilaksisi açısından iki grupta incelendi: Kalsinörin inhibitörü [siklosporin-A (CSA) veya takrolimus] + metotreksat (MTX) kombinasyonu, kalsinörin inhibitörü + mikofenolat mofetil (MMF) kombinasyonu. İlaçlar literatürde önerilen standart dozlarda uygulandı ve CSA ile takrolimus kan konsantrasyonları takip edildi (11). Çalışmaya dâhil edilen hastalara post-transplant siklofosfamid uygulanmamıştır.

CMV viral yükü, gerçek zamanlı nicel polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) kullanılarak test edildi. Plazma örnekleri için testin tespit limiti 42 kopya/mL idi. CMV viral yükü, naklin ilk 100 gününde haftada iki kez ölçüldü. Ardışık iki plazma testinde 150 kopya/mL veya daha yüksek CMV viral yükü CMV reaktivasyonu olarak tanımlandı. Asiklovir profilaksisi, çalışmaya dâhil edilen tüm AKHN alıcılarına uygulandı; akraba donörlerden yapılan nakiller için günlük 400 mg, akraba dışı donörlerden yapılan nakiller için günlük 800 mg dozda uygulandı. CMV hastalığını önlemek amacıyla riske göre ayarlanmış ve bireyselleştirilmiş bir preemtif tedavi stratejisi uygulandı. Preemtif tedaviye başlama kararı için tüm hastalara uygulanabilecek tek bir CMV viral yük eşik değeri olmaması nedeniyle, CMV viral yük değerinin yanı sıra CMV viral yük değişimi, T hücre depleksyonu, GVHH varlığı, steroid kullanımı ve CMV IgG serolojisi gibi bireysel risk faktörleri de dikkate alınarak tedaviye başlandı. Plazma viral yükü ≥ 150 kopya/mL olan ve ≥ 1 mg/kg prednizon veya T hücre depleksyonu tedavisi uygulanan veya GVHH saptanan hastalar, plazma viral

yükü ≥ 500 kopya/mL olan hastalar veya başlangıç düzeyinden ≥ 5 kat viral yük artışı tespit edilen hastalar preemp-tif tedavi aldı. Çalışmaya dâhil edilen hastalar için preemp-tif tedavi olarak gansiklovir kullanıldı. Preemptif tedavi, 10-14 gün süre ile veya CMV viral yükü iki ardışık testte ölçülemeyecek düzeye düşene kadar uygulandı. Çalışmada nakilden sonraki ilk 90 gün içinde meydana gelen CMV reaktivasyonları değerlendirildi. CMV hastalığı, organ hasarı ve etkilenen organda viral protein izolasyonu olarak tanımlanmaktadır (4,5). CMV hastalığının klinik görünümü, prognozu ve tedavi yaklaşımlarının CMV reaktivasyonun-dan farklı olması nedeniyle, CMV hastalığı saptanan hasta-lar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma için taranan hasta popü-lasyonunda CMV hastalığı saptanan üç hasta çalışmaya dâhil edilememiştir.

Tam remisyon değerlendirilirken minimal kalıntı hasta-lık değerlendirilmedi. Nüks, nakilden sonra kemik iliği, periferik kan veya ekstramedüller dokuda lösemik hücrele-rinin yeniden ortaya çıkması olarak tanımlandı. Sadece hematolojik nüks değerlendirildi; kimerizm kaybı veya Philadelphia kromozomu pozitif hastalarda moleküler nüks değerlendirilmedi. Nakilden sonra remisyona girmey-en hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Nüks dışındaki her-hangi bir nedene bağlı ölüm, nüks dışı mortalite (NRM) olarak tanımlandı. Akut GVHH'nin (aGVHH) şiddeti Glucksberg ölçeğine göre belirlendi (12,13). Kronik GVHH (cGVHH) tanısı, Ulusal Sağlık Örgütü'nün [National Institutes of Health (NIH)] uzlaşi kriterlerine göre konuldu (14).

Çalışmaya başlamadan önce Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alınmıştır (No. 01-08-2018). Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütülmüştür.

İstatistik

Açıklayıcı değişkenler, sürekli değişkenler için ortala-ma (\pm standart sapma) ve kategorik değişkenler için ortan-ca, uç değerler (minimum-maksimum) veya çeyrekler arası aralıklar (Q1-Q3, IQR) ile ifade edildi. Parametrik olmayan sürekli ve kategorik verilerin analizi için Mann-Whitney U testi ve ki-kare/Fisher'in exact testi uygulandı. Genel sağ-kalım (GS), tanıdan ölüm ya da son takip tarihine kadar olan süre olarak hesaplandı. GS tahminleri Kaplan-Meier yöntemi ile yapıldı ve gruplar log-rank testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ kabul edildi. Veri analizinde SPSS 25 Windows sürümü (IBM Corp, Armonk, NY, ABD) kullanıldı.

BULGULAR

Yüz otuz dokuz hastanın verileri incelendi. On sekiz hasta takiplerine devam etmedi ve yedi hastaya ikinci nakil uygulandı. Üç hasta da CMV hastalığı saptanması nedeni-yle çalışmaya dâhil edilmedi. Sonuç olarak, toplam 111

hasta analize dâhil edildi. Ortanca yaş 28 (18-60) olarak hesaplandı. Hastaların 78 (%70.3)'ü 35 yaşın altındaydı ve 71 (%64)'i erkekti. Çalışmaya dâhil edilen hastaların 81 (%72.9)'ü B hücre kökenli ALL, 30 (%27.1)'u ise T hücre kökenli ALL'dir. Ayrıca, çalışmaya dâhil edilen hastaların 20 (%18)'sinde Philadelphia kromozomu pozitifdir. AKHN sıra-sında 32 hasta (%28.8) tam remisyonda değildi. Altmış bir hasta (%54.9) HLA tam uyumlu akraba donörden, 21 hasta (%18.9) HLA tam uyumlu akraba dışı donörlerden kök hücre aldı. Akraba grubunda yedi tane haploidentik donör vardı. Nakillerin %60.3'ünde (67 nakil) hem alıcı hem de donörün serum CMV IgG serolojisi pozitifti. Çalışmada 97 hastada (%87.4) periferik kan, sekiz hastada (%7.2) kemik iliği ve altı hastada (%5.4) kordon kanı kök hücre kaynağı olarak kullanılmıştır. Hazırlık rejimlerinin çoğunda total vücut ışınlaması (TBI) kullanıldı (95 nakil, %85.5). Çalışmaya dâhil edilen 111 hastanın demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tanıdan itibaren ortanca takip süresi 81 ay (%95 CI: 59.51-102.48) ve tanıdan transplantasyona kadar geçen

Tablo 1. Demografik ve klinik özellikler

Yaş, Ortanca	28 (18-60)
	Sayı (%)
Cinsiyet	
Erkek	71 (64.0)
Nakil Öncesi Durum	
İlk tam remisyon	52 (46.8)
İkinci tam remisyon	27 (24.3)
Remisyonda değil	32 (28.8)
Verici Tipi	
HLA ^a tam uyumlu akraba	61 (55.0)
HLA tam uyumlu akraba dışı	21 (18.9)
HLA uyumsuz akraba	5 (4.5)
HLA uyumsuz akraba dışı	24 (21.6)
Verici ve Alıcı CMV^b IgG Serolojisi	
Donör negatif/alıcı negatif	2 (1.8)
Donör negatif/alıcı pozitif	15 (13.5)
Donör pozitif/alıcı negatif	2 (1.8)
Donör pozitif/alıcı pozitif	67 (60.3)
Bilinmiyor	25 (22.2)
Hazırlık Rejimi	
ATG ^c içeren	41 (36.9)
ATG içermeyen	70 (63.1)
GVHH^d Profilaksisi	
CNI ^e +MTX ^b	99 (89.2)
CNI+MMF ^c	12 (10.8)

^aHLA: İnsan lökosit antijeni; ^bCMV: Sitomegalovirüs; ^cATG: Anti-timosit globu-lin; ^dGVHH: Graft-versus-host hastalığı; ^eCNI: Kalsinörin inhibitörü; ^bMTX: Metotreksat; ^cMMF: Mikofenolat mofetil.

ortanca süre 11 ay (IQR: 7-18) olarak hesaplandı. Nakilden sonraki ilk 90 gün içerisinde hastaların 78 (%70.3)'ünde CMV reaktivasyonu tespit edildi; 33 (%29.7) hastada CMV reaktivasyonu saptanmadı. CMV reaktivasyonu en sık nakilden sonraki 30-60 gün arasında tespit edildi (n= 52, %56.8). CMV reaktivasyonu saptandığında ortanca CMV viral kopya sayısı 437 (150-16817) kopya/mL ve ölçülen maksimum viral kopya sayısı ortanca 1055 (150-1577130) kopya/mL idi. CMV reaktivasyonu saptanan hastalarda, preemtif gansiklovir tedavisinin başlamasından CMV viral yükünün 150 kopya/mL'nin altına inmesine kadar geçen süre ortanca 11 (5-34) gün olarak hesaplandı. CMV reaktivasyonu olan ve olmayan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri benzerdi (Tablo 2). Nakil sonrası ilk 90 günde 59 hastaya (%53.1) preemtif gansiklovir uygulandı. Takip süresince 18 (%16.2) hastada şiddetli (derece 3 veya 4), 18 (%16.2) hastada orta şiddette (derece 2) ve 27 (%24.3) hastada hafif şiddette (derece 1) aGVHH gelişti. Hastaların 45 (%40.5)'inde cGVHH tanısı konuldu.

Takipte 36 (%32.4) hastada nüks saptandı. AKHN ile nüks arasındaki ortanca süre üç ay (IQR: 2-7) olarak hesaplandı. Nüks ile ilişkili olabilecek faktörler analiz edildi. Tek değişkenli analizde transplantasyon öncesi hastalık durumu (remisyonda vs. diğerleri p= 0.012) nüksle ilişkili bulundu. Bulgular Tablo 3'te gösterilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı tek bir değişken saptanması nedeniyle nüks ile ilişkili değişkenlere ait çok değişkenli analiz yapılmadı.

Otuz beş hastada (%31.5) NRM gözlemlendi. NRM'ye yol açan nedenler arasında sepsis [8 (%7.2)], GVHH [8 (%7.2)], fungal enfeksiyonlar [4 (%3.6)], pnömoni [4 (%3.6)], kemik iliği aplazisi [2 (%1.8)], kanama [2 (%1.8)], solunum yetmezliği [2 (%1.8)], veno-oklüziv hastalık [1 (%0.9)], menenjit [1 (%0.9)], tiflit [1 (%0.9)], osteomyelit [1 (%0.9)] ve belirlenemeyen nedenlerle ani ölüm [1 (%0.9)] bulunmaktadır.

Takip süresince, toplam 66 hasta (%59.5) hayatını kaybetti. Ortanca genel sağkalım 32 ay (%95 CI, 17.93-46.06) ve beş yıllık genel sağkalım %39 olarak hesaplandı (Şekil 1). CMV reaktivasyonu tespit edilen hastalarda ortanca genel sağkalım süresi sayısal daha kısa olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla 28 ay ve 42 ay, p= 0.659) (Şekil 2). Tek değişkenli analizde transplantasyon öncesi remisyonda olan hastaların genel sağkalımı önemli ölçüde daha uzun bulundu (sırasıyla 61 ay ve 20 ay; p< 0.001). Tek değişkenli analizler Tablo 4'te sunulmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı tek bir değişken saptanması nedeniyle genel sağkalım ile ilişkili değişkenlere ait çok değişkenli analiz yapılmadı. aGVHH hastalığı saptanan hastalar değerlendirildiğinde, CMV reaktivasyonu olmayan grupta ortanca sağkalımın daha uzun olduğunu gözlemledik (ortancaya ulaşamamış vs. 25 ay, p= 0.032) (Şekil 3).

Tablo 2. CMV reaktivasyonu olan ve olmayan hastaların özellikleri

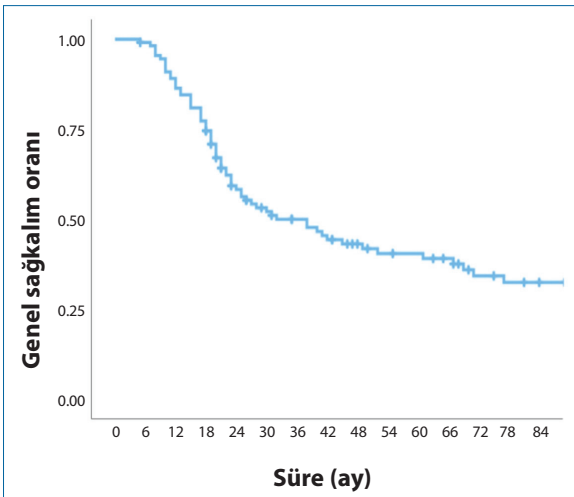
		CMV ^a Reaktivasyonu Olmayan, n (%)	CMV Reaktivasyonu Olan, n (%)	p
Yaş, Ortalama (± SD)		30.00 (± 11.02)	30.71 (± 10.26)	0.469
Nakil Öncesi Durum	1. veya 2. remisyonda	25 (75.8)	54 (69.2)	0.488
	Remisyonda değil	8 (24.2)	24 (30.8)	
Verici Tipi	HLA ^a tam uyumlu akraba	22 (66.7)	39 (50.0)	0.447
	HLA tam uyumlu akraba dışı	5 (15.2)	16 (20.5)	
	HLA uyumsuz akraba	1 (3.0)	4 (5.1)	
	HLA uyumsuz akraba dışı	5 (15.2)	19 (24.4)	
Verici ve Alıcı CMV IgG Serolojisi	Donör negatif/alıcı negatif	1 (3)	1 (1.3)	0.724
	Donör negatif/alıcı pozitif	3 (9.1)	12 (15.4)	
	Donör pozitif/alıcı negatif	0 (0)	2 (2.6)	
Hazırlık Rejimi	Donör pozitif/alıcı pozitif	21 (63.6)	46 (59.0)	0.609
	Bilinmiyor	8 (24.2)	17 (21.8)	
	ATG ^b içermeyen	22 (66.7)	48 (61.5)	
GVHD ^a Profilaksi	ATG içeren	11 (33.3)	30 (38.5)	0.704
	CNI ^a +MTX ^b	30 (90.9)	69 (88.5)	
	CNI+MMF ^c	3 (9.1)	9 (11.5)	
Şiddetli aGVHH	Var	2 (6.1)	16 (20.5)	0.059
Kronik GVHH	Var	14 (53.8)	31 (44.9)	0.438

^aCMV: Sitomegalovirüs; ^bHLA: İnsan lökosit antijeni; ^cATG: Anti-timosit globulin; ^dGVHH: Graft-versus-host hastalığı; ^eCNI: Kalsinörin inhibitörü; ^fBMTX: Metotreksat; ^gMMF: Mikofenolat mofetil.

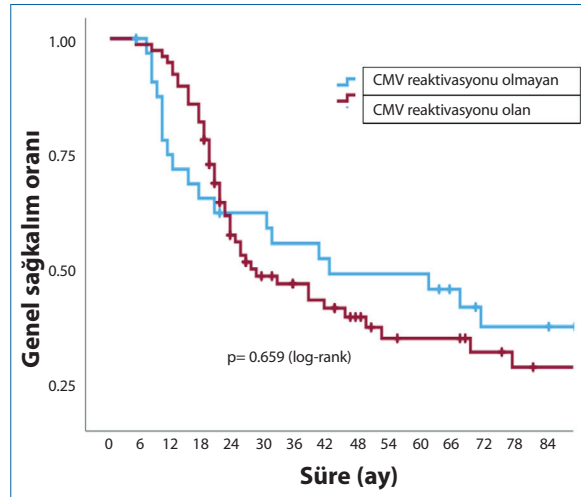
Tablo 3. Nüks ile ilişkili faktörler

		Nüks		p
		Olmayan, n (%)	Olan, n (%)	
Yaş, Ortalama (± SD)		30.49 (11.20)	30.50 (11.76)	0.487
Cinsiyet	Erkek	45 (60.0)	26 (72.2)	0.209
	Kadın	30 (40.0)	10 (27.8)	
Alt Tip	B hücre kökenli	54 (72.0)	27 (75)	0.739
	T hücre kökenli	21 (28.0)	9 (25)	
Nakil Öncesi Durum	Remisyon	59 (78.7)	20 (55.6)	0.012
	Aktif hastalık	16 (21.3)	16 (44.4)	
Verici Tipi	HLA [†] tam uyumlu akraba	38 (50.7)	23 (63.9)	0.146
	HLA tam uyumlu akraba dışı	15 (20.0)	6 (16.7)	
	HLA uyumsuz akraba	2 (2.7)	3 (8.3)	
	HLA uyumsuz akraba dışı	20 (26.7)	4 (11.1)	
	Donör negatif/alıcı negatif	1 (1.3)	1 (2.8)	
Verici ve Alıcı CMV [‡] IgG Serolojisi	Donör negatif/alıcı pozitif	12 (16.0)	3 (8.5)	0.224
	Donör pozitif/alıcı negatif	0	2 (5.6)	
	Donör pozitif/alıcı pozitif	46 (61.3)	21 (58.3)	
Hazırlık Rejimi	Bilinmiyor	16 (21.3)	9 (25.0)	0.568
	ATG [§] içermeyen	46 (61.3)	24 (66.7)	
	ATG içeren	29 (38.7)	12 (33.3)	
GVHH [¶] Profilaksisi	CNI [¶] +MTX ^b	66 (88)	33 (91.7)	0.560
	CNI+MMF ^c	9 (12)	3 (8.3)	
CMV Reaktivasyonu	Var	50 (66.7)	28 (77.8)	0.231
Preemptif Gansiklovir	Var	38 (50.7)	21 (58.3)	0.449
Şiddetli ^a GVHH	Var	12 (16.0)	6 (16.7)	0.929
Kronik GVHH	Var	30 (47.6)	15 (46.9)	0.945

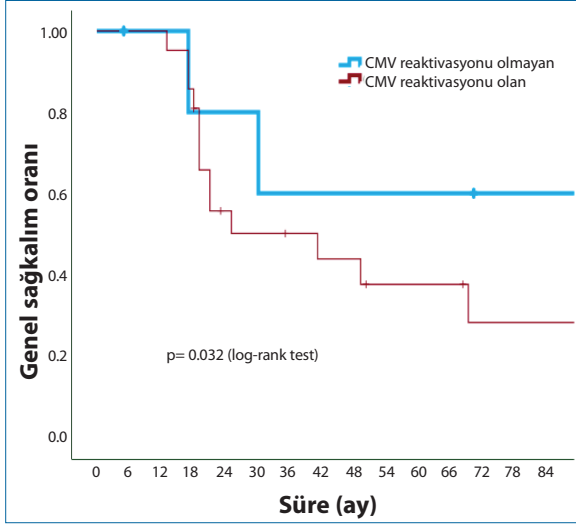
[†]HLA: İnsan lökosit antijeni; [‡]CMV: Sitomegalovirüs; [§]ATG: Anti-timosit globulin; [¶]GVHH: Graft-versus-host hastalığı; ^aCNI: Kalsinörin inhibitörü; ^bMTX: Metotreksat; ^cMMF: Mikofenolat mofetil.



Şekil 1. Genel sağkalım (tüm hastalar).



Şekil 2. CMV reaktivasyon durumuna göre genel sağkalım.



Şekil 3. aGVHH saptanan hastalarda CMV reaktivasyon durumuna göre genel sağkalım.

TARTIŞMA ve SONUÇ

AKHN sonrası CMV reaktivasyonunun morbidite ve mortaliteyi arttırdığı kabul edilmektedir (2,3). Çalışmamızda nakil sonrası ilk 90 gün içinde saptanan CMV reaktivasyonunun genel sağkalım üzerinde bir etkisi gözlenmemiştir. CMV reaktivasyonu saptanan hastaların genel sağkalım süreleri, reaktivasyon saptanmayan hastalara benzer bulunmuştur (sırasıyla 28 ve 42 ay, $p=0.659$). Ancak, sadece aGVHH hastalığı saptanan hastalar değerlendirildiğinde CMV reaktivasyonu olmayan grupta ortalanca sağkalım

daha uzundu ($p=0.032$). Ayrıca, AKHN sonrasında erken dönemde görülen CMV reaktivasyonunun, nüks ile ilişkisi gözlenmemiştir ($p=0.231$).

Çalışmamızda, CMV reaktivasyonunun genel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir kısalma ile ilişkilendirilememesi, yetersiz örneklem büyüklüğü ile ilişkili olabilir. Ayrıca çalışmaya dâhil edilen hasta popülasyonu, iyileşen tıbbi bakım standartları ve dolayısıyla sekonder enfeksiyonların ve GVHH'nin daha etkili önlenmesi ve tedavisiyle de bu sonuca katkıda bulunmuş olabilir. CMV reaktivasyonunun tanı ve takip yöntemlerindeki farklılıklar da, sağkalım sonuçlarının literatürle farklılık göstermesine neden olmuş olabilir. Sadece aGVHH saptanan hastalar değerlendirildiğinde, CMV reaktivasyonunun daha kısa sağkalım ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Alt grup analizlerinin küçük örneklem büyüklüğü nedeniyle sınırlamaları olmasına rağmen bu bulgu dikkate değerdir ve ileri araştırmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Virolojik izlem ve preemtif yaklaşım, AKHN sonrası CMV hastalığının önlenmesi için standart yaklaşımdır (15-17). CMV-DNA PZR ya da pp65 antijenemi testi ile CMV reaktivasyonunun saptanması ve preemtif tedavi uygulanması CMV hastalığı riskini belirgin olarak azaltmaktadır. AKHN alıcılarında CMV viral yük izlemi için pp65 antijenemi testi yerine kantitatif PZR tercih edilmelidir (18,19). Literatürde, CMV reaktivasyonu tanımı ve preemtif tedaviye başlama stratejilerinin önemli ölçüde farklılıklar gösterdiği görülmektedir (2,4-9). CMV reaktivasyonu tanısı için farklı nakil merkezlerinde 100-1000 kopya/mL arasında

Tablo 4. Genel sağkalım için tek değişkenli analiz

	Tek Değişkenli Analiz	
	Ortanca Genel Sağkalım, Ay (%95 CI)	p^a
Yaş		
<35 yaş	38 (23.95-52.05)	0.538
≥35 yaş	41 (16.28-65.71)	
Nakil Öncesi Durum		
Remisyonda	61 (34.89-87.10)	<0.001
Remisyonda değil	20 (13.67-23.32)	
Nakil Sonrası İlk 90 Günde CMV ^b Reaktivasyonu		
Yok	42 (0.00-87.99)	0.659
Var	28 (15.11-40.88)	
Preemtif Gansiklovir		
Yok	61 (22.35-99.64)	0.119
Var	26 (16.72-35.27)	
Şiddetli Akut GVHH ^c		
Yok	42 (18.53-65.46)	0.116
Var	25 (19.05-30.94)	

^ap değeri log-rank testi ile hesaplandı.

^bSitomegalovirüs, ^cGraft-versus-host hastalığı, ^dulaşamadı.

eşik değerler kullanılmış ya da viral yükte artış miktarı değerlendirilmiştir. Yüksek doz kortikosteroid tedavisi uygulanan, T-hücre depleasyonu yapılan veya kordon kanı graftı kullanılan yüksek riskli hastalarda, preemtif tedaviye başlamak için daha düşük bir eşik değer kullanılması önerilmektedir. Çalışmamızda CMV reaktivasyonu, kantitatif CMV-DNA PZR testinde viral yükün ardışık iki testte 150 kopya/mL veya daha yüksek olması olarak tanımlandı. Bu eşik değer, yüksek riskli hastalarda CMV hastalığının önlenmesi için literatürde önerilen eşik değerlere uygun olduğu için kullanıldı (4,5). HLA uyumu, CMV serolojisi, steroid kullanımı, immünsupresyon seviyesi ve GVHH gibi faktörlerin her hasta için değişkenlik göstermesi sebebiyle, reaktivasyon tanısı için CMV viral yük eşik değerleri kişiselleştirilmesi ve her hastaya özel olarak belirlenmesi önerilen bir yaklaşımdır (4). Bazı çalışmalarda CMV reaktivasyonu tanımı olarak preemtif tedavinin başlanması daha basit ve pratik bir yaklaşım olarak kabul edilmiştir (6). Araştırmamızda, belirlenen eşik değerinin üzerinde viral yük tespit edilen 78 hasta (%70.3) CMV reaktivasyonu olarak kabul edilmiştir; ancak, bu hastalardan sadece 59 (%53.1)'una preemtif gansiklovir uygulanmıştır. Çalışmamızda preemtif gansiklovir uygulanan hastaların genel sağkalımı da bir farklılık göstermemiştir ($p=0.119$). Çalışmanın retrospektif tasarımı göz önüne alındığında, hekimlerin klinik değerlendirmeleri doğrultusunda tedavi kararları almış olmaları nedeniyle, metot kısmında belirtilen preemtif tedavi başlangıç kriterlerinin dışında kalan hastalarda da gansiklovir uygulanmış olabilir. Bu durum, çalışmanın retrospektif dizaynından kaynaklanan ve sonuçlarının genellenebilirliğini kısıtlayan bir faktördür. Çok farklı klinik özelliklere sahip AKHN alıcıları gibi heterojen bir hasta grubunda, CMV reaktivasyonu tanımı için preemtif tedavi başlangıcının kullanılmasının prospektif araştırmalarla test edilmesinin uygun olabileceği kanaatindeyiz. Tanımlamaların farklı olabileceği göz önüne alındığında, CMV reaktivasyonu ve sonuçları üzerine yapılan çalışmaların dikkatle yorumlanması gerekmektedir.

Çalışmamızda AKHN sonrasında erken dönemde görülen CMV reaktivasyonunun nüks ile ilişkisi gözlenmemiştir ($p=0.231$). Literatürde CMV reaktivasyonu ile hematolojik nüks arasındaki ilişkiye dair çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (6-9,20-21). Bazı araştırmalar, miyeloid lösemi nedeniyle AKHN yapılan hastalarda CMV reaktivasyonu sonrası nüksün azaldığı sonucuna ulaşmıştır (6-9). Yakın dönemde yapılan ve 2000'den fazla hastanın değerlendirildiği retrospektif bir analizde ise CMV reaktivasyonu ALL'de daha düşük nüks sıklığıyla ilişkili bulunmuştur (HR, 0.81; %95 GA, 0.66-0.99; $p=0.045$) (21). Ancak, bu sonuçları yorumlarken dikkate alınması gereken önemli bir nokta, çalışmalarda CMV reaktivasyonunun tanı, takip ve tedavi yaklaşımlarının farklılıklar göstermesidir. Hasta popülasyonla-

rındaki farklılıklar, nakil rejimleri, immünsupresyon düzeyleri, GVHH sıklığı ve CMV tanı-tedavi yöntemleri gibi çok sayıda değişkenin bulunması, çalışmaların sonuçlarının yorumlanmasını ve karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır. Sonuç olarak, mevcut kanıtlar CMV reaktivasyonu ile nüks arasındaki ilişkiyi kesin bir şekilde aydınlatmaya olanak tanımamaktadır.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıkları arasında retrospektif tasarımı ve az sayıdaki hasta sayısı sayılabilir. Ayrıca, düşük bir viral yük eşik değerine dayanan CMV reaktivasyonu tanımımızın eleştiriye açık olabileceğini kabul etmekteyiz. Nüksü tanımlarken sadece hematolojik nüksü değerlendirmemiz ve kimerizm kaybı veya Philadelphia kromozomu pozitif hastalarda moleküler nüksü değerlendirilmemesi çalışmanın diğer bir kısıtlılığıdır. Ancak, bu analizin yalnızca yetişkin ALL hastalarından oluşan homojen bir kohortu olması nedeniyle kohortun önemli bulgular sağladığına inanıyoruz.

Sonuç olarak, AKHN sonrası ilk üç ay içinde saptanan CMV reaktivasyonunun, yetişkin ALL hastalarında genel sağkalım veya nüks üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını gözlemledik. Hastaların çok çeşitli klinik özellikleri ve farklı tanısall yaklaşımlar nedeniyle CMV reaktivasyonunun tanımlanmasında zorluklar olabilmektedir. Bu çalışmanın sınırlılıklarına karşın, sonuçlarımız geniş hasta popülasyonlarını içerecek ve standardize edilmiş CMV reaktivasyonu tanımını kullanacak prospektif çalışmaların planlanmasına yol gösterici olabilir.

Teşekkür

Çalışmada hastaların bakımında yer alan tüm doktorlarla, hemşirelere ve klinik çalışanlara teşekkürlerimizi sunarız.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Tarih: 08.01.2018, Karar no: 01-08-18).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

YAZAR KATKISI

Literatür taranması: Tüm yazarlar; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: Tüm yazarlar; Verilerin toplanması: EK, DŞE; Makalenin yazımı: EK, SCB; Onaylama: Tüm yazarlar.

KAYNAKLAR

1. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, Tallman MS, Buck G, Fielding AK, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: Final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood* 2008;111(4):1827-33. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-116582>
2. Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011;25(1):151-69. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2010.11.011>
3. Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, Barrett AJ, Ahn KW, Chen M, et al. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: A CIBMTR analysis. *Blood* 2016;127(20):2427-38. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-11-679639>
4. Einsele H, Ljungman P, Boeckh M. How I treat CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2020;135(19):1619-29. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000956>
5. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, Josephson F, Lundgren J, Nichols G, et al. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant patients for use in clinical trials. *Clin Infect Dis* 2017;64(1):87-91. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw668>
6. Takenaka K, Nishida T, Asano-Mori Y, Oshima K, Ohashi K, Mari T, et al. Cytomegalovirus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is associated with a reduced risk of relapse in patients with acute myeloid leukemia who survived to day 100 after transplantation: The Japan society for hematopoietic cell transplantation transplantation-related complication working group. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(11):2008-16. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.07.019>
7. Elmaagacli AH, Steckel NK, Koldehoff M, Hegerfeldt Y, Trenscher R, Ditschkowski M, et al. Early human cytomegalovirus replication after transplantation is associated with a decreased relapse risk: Evidence for a putative virus-versus-leukemia effect in acute myeloid leukemia patients. *Blood* 2011;118(5):1402-12. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-304121>
8. Ito S, Pophali P, CO W, Koklanaris EK, Superata J, Fahle GA, et al. CMV reactivation is associated with a lower incidence of relapse after allo-SCT for CML. *Bone Marrow Transplant* 2013;48(10):1313-6. <https://doi.org/10.1038/bmt.2013.49>
9. Green ML, Leisenring WM, Xie H, Walter RB, Mielcarek M, Sandmaier BM, et al. CMV reactivation after allogeneic HCT and relapse risk: Evidence for early protection in acute myeloid leukemia. *Blood* 2013;122(7):1316-24. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-02-487074>
10. Mohty M, Labopin M, Volin L, Gratwohl A, Socié G, Esteve J, et al. Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia: A retrospective study from the European Group for blood and marrow transplantation. *Blood* 2010;116(22):4439-43. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-266551>
11. Penack O, Marchetti M, Ruutu T, Aljurf M, Bacigalupo A, Bonifazi F, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: Updated consensus recommendations of the European Society for blood and marrow transplantation. *Lancet Haematol* 2020;7(2):e157-67. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(19\)30256-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30256-X)
12. Deeg HJ, Storb R. Graft-versus-host disease: Pathophysiological and clinical aspects. *Annu Rev Med* 1984;35:11-24. <https://doi.org/10.1146/annurev.me.35.020184.000303>
13. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* 1974;18(4):295-304. <https://doi.org/10.1097/00007890-197410000-00001>
14. Shulman HM, Cardona DM, Greenson JK, Hingorani S, Horn T, Huber E, et al. NIH Consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: II. the 2014 pathology working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(4):589-603. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.12.031>
15. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: A global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(10):1143-238. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.06.019>
16. Emery V, Zuckerman M, Jackson G, Aitken C, Osman H, Pagliuca A, et al. Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2013;162(1):25-39. <https://doi.org/10.1111/bjh.12363>
17. Green ML, Leisenring W, Stachel D, Pergam SA, Sandmaier BM, Wald A, et al. Efficacy of a viral load-based, risk-adapted, preemptive treatment strategy for prevention of cytomegalovirus disease after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18(11):1687-99. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2012.05.015>
18. Marchetti S, Santangelo R, Manzara S, D'onghia S, Fadda G, Cattani P. Comparison of real-time PCR and pp65 antigen assays for monitoring the development of Cytomegalovirus disease in recipients of solid organ and bone marrow transplants. *New Microbiol* 2011;34(2):157-64.
19. Hayden RT, Preiksaitis J, Tong Y, Pang X, Sun Y, Tang L, et al. Commutability of the first World Health Organization international standard for human cytomegalovirus. *J Clin Microbiol* 2015;53(10):3325-33. <https://doi.org/10.1128/JCM.01495-15>
20. Tian H, Xu Y, Yang Z, Chen G, Qiao M, Liu H, et al. CMV reactivation is associated with a lower incidence of relapse after Allo-SCT For ALL. *Blood* 2013;122(21):5448. <https://doi.org/10.1182/blood.V122.21.5448.5448>
21. Akahoshi Y, Nakasone H, Takenaka K, Yamasaki S, Nakamura M, Doki N, et al. CMV reactivation after allogeneic HCT is associated with a reduced risk of relapse in acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv* 2023;7(12):2699-08. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022009376>