



T.C.

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YETİŞKİN AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TANILI
HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Eray ARSLAN

SAMSUN-2019



T.C.

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YETİŞKİN AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TANILI
HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Eray ARSLAN

Danışman

Doç. Dr. Engin KELKİTLİ

SAMSUN-2019

TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkıda bulunan, sabır ve özveriyle destekleyen ve her zaman kendime örnek olarak aldığım tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Engin Kelkitli' ye,

Tıp fakóltesi lisans eğitimim ve uzmanlık eğitimim boyunca eğitimime önemli katkı sağlayan, desteklerini esirgemeyen, değerli hocam Prof. Dr. Ramis Çolak' a ve eğitimime katkı sağlayan bütün hocalarıma,

Eğitimim süresince İç Hastalıkları Anabilim Dalı ailesi içinde birlikte çalıştığım tüm mesai arkadaşlarıma,

Beni bu günlere hazırlayan, üzerimde sonsuz emeği olan aileme sevgi, saygı ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

ADI SOYADI:ERAY ARSLAN		
DOĞUM TARİHİ VE YERİ: 31.05.1988 / ORDU		
ÖĞRENİM DERECEİ: YÜKSEK LİSANS		
Derece	Okul	Yıl
İlk/Orta	Giresun Cumhuriyet İlköğretim Okulu	1994-2002
Lise	Giresun Hamdi Bozbağ Anadolu Lisesi	2002-2006
Lisans/Yüksek lisans	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	2007-2009
	Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi	2009-2010
	19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi	2010-2013
Görevler:		
Görev Unvanı	Görev Yeri	Yıl
Tabip	Giresun Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi	2013-2014
Araştırma Görevlisi	19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi / İç Hastalıkları A.B.D.	2014-Halen

BEYAN

''Yetişkin akut lenfoblastik lösemi tanılı hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi'' başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Eray Arslan

ÖZET

Amaç: Merkezimizde erişkin akut lenfoblastik lösemi tanısı ile izlenen hastaların retrospektif olarak demografik, klinik, labaratuvar, genetik ve patolojik özelliklerini ortaya koymak ve bunların prognoza katkısını, hastaların tedavi yanıtlarını ve genel sağ kalım oranlarını değerlendirmek ve literatüre katkıda bulunmaktır.

Metod: Çalışmaya ocak 2006 – aralık 2018 tarihleri arasında merkezimizde ALL tanısı ile izlenen 116 hasta dahil edildi. On sekiz yaşından küçük olanlar ve aktif solid organ malignitesine sahip olanlar çalışmamıza dahil edilmemiştir. Hastaların verileri hastane bilgisayar otomasyon sistemi ve hasta dosyaları taranarak elde edilmiştir.

Sonuç: Hastalarımızın 62' si erkek, 54' ü kadın idi. Hastaların yaş ortalaması 43,1 yıldır. Hastaların 20' si T-ALL, 96 hasta B-ALL olarak saptanmıştır. Hastaların dörtte birinde Philedelphia kromozomu pozitifdir. Total sağ kalım oranı % 52,6' dır. Total sağ kalım süresi ortalama 41,4 aydır. Hastaların % 83,6' sı indüksiyon tedavisi ile remisyona girmiştir. Kırk hastaya allojenik kök hücre nakli yapıldı. B-ALL, T-ALL ve Ph+ ALL hastaları arasında remisyon indüksiyonu ve sağ kalım açısından istatistiki fark saptanmamıştır. Tirozin kinaz inhibitörleri Ph+ ALL hastalarının prognozunu iyileştirmiştir. TKİ tedavisi alan hastalardan 3.ayda PCR değerlerinde etkin düşüş olması iyi prognostik faktör olarak saptandı. TKİ alan hastaların takibinde PCR bakılması prognozu öngörmede önemlidir. Kemik iliğinde ileri derecede fibrozis (Grade 2-4) olması kötü prognostik özellik olarak saptanmıştır.

Tartışma: Çalışmamızda total sağ kalım oranı literatürle uyumlu olmasına rağmen halen yetersiz düzeyde olduğu aşıkardır. Bu nedenle yetişkin ALL tedavisinde iyi tasarlanmış prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Akut lenfoblastik lösemi, yetişkin akut lenfoblastik lösemi, lenfoblastik lösemi, tirozin kinaz inhibitörleri

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to evaluate the demographic, clinical, laboratory, genetic and pathological features of patients with adult acute lymphoblastic leukemia retrospectively and to evaluate their contribution to prognosis, treatment responses and overall survival rates and contribute to the literature.

Methods: The study included 116 patients who were followed up in our center between January 2006 and December 2018 with the diagnosis of ALL. Patients under 18 years of age and patients with active solid organ malignancies were not included in our study. The data of the patients were obtained by scanning the hospital computer automation system and patient files.

Result: 62 of our patients were male and 54 were female. The mean age of the patients was 43.1 years. Twenty patients were T-ALL and 96 patients were B-ALL. In a quarter of patients, the Philadelphia chromosome was positive. Total survival rate was 52,6 %. The mean total survival time was 41,4 months. 83,6 % of the patients were in remission with induction therapy. Forty patients underwent allogeneic stem cell transplantation. There was no statistically significant difference between B-ALL, T-ALL and Ph+ ALL patients in terms of remission induction and survival. Tyrosine kinase inhibitors improved the prognosis of Ph + ALL patients. In patients who received TKI treatment, the decrease in PCR values at the 3rd month was found to be a good prognostic factor. PCR monitoring is important in predicting prognosis in patients receiving TKI. The presence of severe fibrosis in the bone marrow (Grade 2-4) was found to be poor prognostic.

Discussion: In our study, although the overall survival rate is consistent with the literature, it is evident that it is still insufficient. Therefore, well designed prospective studies are needed in the treatment of adult ALL.

KEY WORDS: Acute lymphoblastic leukemia, adult acute lymphoblastic leukemia, lymphoblastic leukemia, tyrosine kinase inhibitors

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	İ
ÖZGEÇMİŞ.....	İİ
BEYAN.....	İİİ
ÖZET.....	İV
ABSTRACT.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
KISALTMALAR	VIII
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	İX
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Akut Lenfoblastik Lösemi Epidemiyolojisi.....	3
2.2.Etiyoloji ve Patogenez	3
2.3.Klinik Bulgular	4
2.4.Labaratuvar Bulgular ve Tanı	6
2.5.Sınıflandırma	7
2.5.1.Morfolojik sınıflama (FAB).....	7
2.5.2.İmmünohistokimyasal sınıflama	8
2.5.3.Dünya sağlık örgütü (DSÖ) sınıflaması.....	9
2.6.Prognostik Faktörler ve Risk Sınıflaması	9
2.7.Tedavi	13
2.7.1.Remisyon indüksiyon tedavisi	13
2.7.2.Pekiştirme tedavisi	14
2.7.3.İdame tedavisi	15
2.7.4.SSS profilaksisi	15
2.8.Kök Hücre Nakli.....	16
2.9. 19 Mayıs Üniversitesi Hematoloji Kliniğinde ALL Hastalarına Sık Uygulanan Bazı Tedavi Protokolleri.....	18
2.10.Bazı Özel ALL Hasta Grupları	20
2.10.1.Philedelphia kromozom pozitif ALL hastaları.....	20
2.10.2.Adölesan ve genç erişkin hastalar	22
2.10.3.Yaşlı hastalar.....	23

2.10.4.T-ALL hastaları	23
2.10.5.Olgun B-ALL hastaları	24
2.11.Relaps / Rezistan Hastalık	24
2.12.Diğer/Yeni Tedaviler	25
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
4.BULGULAR	28
5.TARTIŞMA	36
6-SONUÇLAR.....	45
7-KAYNAKLAR	46
8- EKLER	60



KISALTMALAR

ALL:	Akut Lenfoblastik Lösemi
AML:	Akut Myeloid Lösemi
AGE:	Adölesan Genç Erişkin
AKHN:	Allojenik Kök Hücre Nakli
Ara-GTP:	Araguanosine Triphosphate
ARA-C:	Sitozin Arabinozid
BOS:	Beyin Omurilik Sıvısı
BFM:	Berlin-Frankurt-Münter
B2M:	Beta 2 Mikroglobulin
CALLA:	Common Acute Lymphoblastic Leukemia Antigen
CD:	Cluster of Differentiation
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
ECOG:	Eastern Cooperative Oncology Group
FAB:	French-American-British
GMALL:	German Multicenter Study Group
GVHH:	Graft Versus Host Hastalığı
HSK:	Hastaliksız Sağ Kalım
HLA:	Human Leucocyte Antigen
Hyper-CVAD:	High Siklofosfamid, Vinkristin, Antrasiklin, Dexametazon
İKK:	İntra Kranial Kanama
KT:	Kemoterapi
KİT:	Kemik İliği Transplantasyonu
LDH:	Laktat Dehidrojenaz
MRC:	Medikal Research Council
MSS:	Merkezi Sinir Sistemi
MTX:	Methotrexate
MP:	Merkaptopurin
Ph:	Philedelphia
PCR:	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
TSK:	Total Sağ Kalım
TP-53:	Tümör Protein-53
TNF:	Tümör Nekroz Faktör
TKİ:	Tirozin Kinaz İnhibitör
TR-1:	Tam Remisyon-1
WHO:	World Health Organization

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 1: Çocuk ve yetişkin ALL’ de görülen genetik anormallikler ve sıklıkları

Tablo 2: Yetişkinlerde ALL semptom ve bulgularının saptanma sıklığı

Tablo 3: ALL FAB sınıflaması

Tablo 4: ALL immünolojik sınıflandırma

Tablo 5: 2016 DSÖ ALL sınıflaması

Tablo 6: Yetişkin ALL risk sınıflaması

Tablo 7: Erişkin ALL’ nin immünfenotipik alt tiplerinin tam yanıt ve lösemisiz yaşam sürelerine etkileri

Tablo 8: CALBG remisyon indüksiyon protokolü

Tablo 9: Hyper-CVAD-A kolu protokolü

Tablo 10: Hyper-CVAD-B kolu protokolü

Tablo 11: ALL BFM95 indüksiyon/konsolidasyon 1A protokolü

Tablo 12: ALL BFM95 indüksiyon/konsolidasyon 1B protokolü

Tablo 13: ALL BFM 95 M protokolü

Tablo 14: Çalışma hastalarımızın genel özellikleri

Tablo 15: Hastaların risk durumu

Tablo 16: Tanı anında hastaların labaratuvar özellikleri

Şekil 1: Hastaların sitogenetik anomali yüzde dağılımının grafik gösterimi

Şekil 2: ALL hastalarının total sağ kalım eğrisi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tek bir B veya T lenfoid progenitör hücreden köken alan ve bu klonal progenitör hücrelerin kemik iliği ve diğer dokularda kontrolsüz çoğalması ve birikmesi sonucu gelişen hematolojik bir malignitedir. ALL her yaşta görülebilmekle birlikte çocuklarda daha sıktır. Hastalık bimodal yaş dağılımına sahiptir ve ilk pik değerini 5 yaş civarında, ikinci pik değerini 50' li yaşlarda yapmaktadır. Erkeklerde kadınlardan hafifçe daha sık görülmektedir. Erişkin ALL hastalarının yaklaşık dörtte üçünü B-ALL, geri kalanını T-ALL oluşturur.

Hastalık genellikle ani başlar. Blastik hücrelerin kemik iliğini işgal etmesi sonucu kemik iliği yetersizliği gelişmesi ve bunun sonucunda anemi, trombositopeni, nötropeniye bağlı semptom ve bulgular ortaya çıkar. Halsizlik, kolay yorulma, nefes darlığı, çarpıntı, solukluk, kolay morarma, burun kanamaları, diş eti kanamaları, ateş, gece terlemesi, kasıtsız kilo kaybı, otit, farenjit, pnömoni benzeri enfeksiyonlar, kemik ve eklem ağrıları sık karşılaşılan durumlardır. Lenfoblastlar kemik iliği dışında lenf nodları, karaciğer, dalak, timus, meninks, gonadlar gibi çeşitli bölgelerde birikerek de bulgu verebilirler.

ALL sınıflaması morfolojik, immüfenotipik, moleküler / genetik özelliklere dayanır. Bu yöntemlerle hem myeloid lösemiden ayrımı tam olarak yapılabilmekte, hem de ALL' nin klinik olarak önemli alt tipleri belirlenerek tedaviye yön verilmektedir. ALL heterojen bir hastalık gurubu olduğundan standart bir tedavi yöntemi yoktur. Tedavi hastanın özellikleri (Sistemik hastalıklar, yaş, performans durumu), risk sınıflaması, ALL alt tipi' ne göre belirlenir. Tedavi remisyon indüksiyonu, indüksiyon sonrası tedavi, idame tedavisi ve merkezi sinir sistemi (MSS) profilaksisi basamaklarından oluşmaktadır. Çocuk ALL hastalarında % 80-90 civarında uzun süreli sağ kalım sağlanabilirken, erişkin ALL hastalarında bu oran %30-40 gibi çok daha düşük düzeylerde kalmıştır. Yetişkin ALL hastalarının tedavi başarısındaki bu göreceli eksiklik yaşla birlikte olumsuz genetik anormalliklerin artması, eşlik eden sistemik hastalıkların artması ve çocukluk çağı ALL' de verilebilen doz yoğun tedaviye erişkin hastaların zayıf tolerans göstermesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu durum da erişkin ALL hastalarında tedavide

başarıya ulaşılabilmesi için daha çok araştırma yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Bu tez çalışmasında ocak 2006 – aralık 2018 tarihleri arasında 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı' nda takip edilmiş olan ALL tanılı hastaların geriye dönük olarak demografik, klinik, labaratuvar, patolojik, genetik özelliklerini ortaya koymayı ve bu verilerle hastaların prognozu arasındaki ilişkiyi, hastaların almış oldukları tedavileri ve bu tedavilere verdikleri yanıtı, genel sağ kalım ve hastaliksız sağ kalım oranlarını incelemeyi, karşılaştırmayı ve bu çalışmadan çıkan sonuçlarla ülkemiz verisi olarak gerek ulusal gerekse uluslararası alanda tıbbi katkıda bulunmayı amaçladık.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.Akut Lenfoblastik Lösemi Epidemiyolojisi

ALL her yaşta görülmekle birlikte çocuklarda sıklığı daha fazladır. Bimodal yaş dağılımına sahiptir. Hastalık ilk pik değerini 5 yaş civarında, ikinci pik değerini 50 yaş civarında yapmaktadır. Tanı sırasında ortanca yaş 14' tür ve hastaların yaklaşık % 60' ına 20 yaşından küçük yaşlarda, % 25' ine 45 yaş civarında ve % 11' ine 65 yaş civarında tanı konulur. ABD' de yaşa göre düzeltilmiş insidansı 1,7/100.000' dir (1). Amerikan Kanser Derneği 2019' da ABD' de yaklaşık 5930 ALL vakası olacağını ve ALL' den yaklaşık 1.500 kişinin yaşamını yitireceğini öngörmektedir. ALL çocukluk çağında daha sık görülmesine rağmen ALL' den yaşamını yitirenlerin % 80' ini yetişkin hastalar oluşturur. ALL görülme sıklığı erkek cinsiyette ve beyaz ırkta hafifçe artmıştır (2).

2.2.Etiyoloji ve Patogenez

Hücrelerin büyümesi, bölünmesi ve hayatta kalmasını indükleyen genlere onkogen, büyüme ve bölünmeyi kontrol altına alan ve hücrelerin doğru zamanda ölmesini sağlayan genlere tümör baskılayıcı gen denir. Onkogenlerde açılmaya, tümör baskılayıcı genlerde kapanmaya yol açan genetik mutasyonlar ALL dahil tüm kanserlerin gelişim sürecini oluştururlar.

ALL' ye yol açan genetik mutasyonlardan bazıları saptansa da çoğu ALL vakasında mutasyon saptanmamış veya saptanan mutasyonlara yol açan sebeplerin büyük bir kısmı belirlenememiştir. İyonize radyasyon, çevresel kimyasallara maruziyet, kemoterapi ajanları, genetik yatkınlık, bazı infeksiyöz ajanların etiyojide rol oynayabileceği düşünülmektedir (3). İyonize radyasyon maruziyeti genç yaşta, kısa sürede ve yüksek dozda ise risk daha yüksektir. Tıbbi görüntüleme amaçlı röntgen ve tomografide verilen düşük doz radyasyonun riskleri daha tam olarak anlaşılamamıştır. Gerçek ailevi ALL çok nadirdir ancak, PAX5, ETV6 ve TP53' ün kalıtsal mutasyonları ile ilişkili bulunmuştur. Yüzde beşten az bir vakada kalıtsal ALL predispozan genetik sendromlar (Down sendromu, kleinfelter sendromu, bloom sendromu, ataksi-telenjiektazi, nijmegenbeakdown sendromu) saptanmıştır.

Ancak bu kalıtsal faktörler ve genetik yatkınlığa neden olan sendromlar daha çok çocukluk çağı ALL ile ilişkilendirilmektedir. Lösemili çocukların kardeşlerinde lösemi görülme riski topluma göre 4 kat artmıştır. Tek yumurta ikizi ise lösemi geliştirme riski % 20' lere çıkmaktadır. Yetişkin ALL hastalarında en sık görülen genetik kromozomal bozukluk t(9,22) iken, çocuk ALL hastalarında hiperdiploididir (4-7).

TABLO 1: Çocuk ve yetişkin ALL de görülen genetik anormallikler ve sıklıkları

Anormali	Çocuk(%)	Yetişkin(%)
Hiperdiploidi	23-29	6-7
Hipodiploidi	1	2
T(9,22)	2-3	25-30
T(4,11)(MLL-AF4)	2	3-7
T(8,14)	2	4
T(12,21)	20-25	0-3
NOTCH1 mut.	7	15
HOX11L2	20	13
LYL1	9	15
TAL1	15	3
HOX11	7	30
MLL-ENF füzyon	2	3
Abnormal 9p	7-11	6-30
Del(7p)/del(7q)/monozomi7	4	6-11
+8	2	10-12
T(119)	4-12	2-3

2.3.Klinik Bulgular

Hastalık genellikle ani başlar. Tanı konulduğunda semptomların başlangıcı genellikle birkaç haftayı geçmez. Lösemik hücrelerin kemik iliğini işgal etmesi sonucu normal hematopoezin sağlanamaması nedeniyle kan hücrelerinin eksikliğine bağlı semptom ve bulgular ortaya çıkar. Semptomların derecesi kemik iliği veya extramedullar tutulumun derecesine bağlıdır. Hastaların yaklaşık yarısında ateş mevcuttur. Ateşin sebebi nötropeniye bağlı enfeksiyon veya lösemik hücrelerden salınan sitokinlere (IL-1, IL-6, TNF) bağlı olabilir (8-10). Gece terlemesi ve kilo kaybı görülebilir. Granülositopeni nedenli otit, farenjit, pnömoni gibi enfeksiyonlar sıktır. Çabuk yorulma, halsizlik, solgunluk ALL hastalarında anemiye bağlı sık görülen semptomlardır. Hatta yaşlı hastalarda anemiye bağlı dispne, baş dönmesi ve anjina ile başvuru olabilir. Kemik iliğinin lösemik blastlarla işgali sonucu aşırı kemik ağrısı

ve eklem ağrısı olabilir. Ancak yetişkin ALL hastalarında kemik nekrozu pek görülmez. Karın ağrısı pek beklenen bir bulgu değildir. Karın ağrısı varsa karın içi bir enfeksiyondan şüphelenmek gerekir. Bazen hastalar yaşamı tehdit eden enfeksiyon veya intrakraniyal kanama (İKK) gibi durumlarla gelebilirler (11). Kanama sık görülen bir bulgudur. Genellikle deride ve mukoz membranlarda peteşi, ekimoz, burun kanaması şeklinde görülür ve hastayı hekime getiren genellikle kanama şikayetidir. Hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati sık görülür. Bu bölgeler ekstramedullar tutulumun en fazla olduğu alanlardır. Özellikle T-ALL hastalarında akciğer grafisi veya toraks BT ile anterior mediastende timik kitle saptanabilir. Kitlenin büyüklüğüne göre dispne, bası semptomları gelişebilir (12,13). MSS tutulumu pek semptom ve belirti vermez ancak, ileri meningeal tutulum varlığında baş ağrısı, bulantı gibi şikayetler gelişebilir. MSS tutulumu olan ALL hastalarının çok az bir kısmında ense sertliği, mental durum değişikliği, fokal nörolojik bozukluklar görülebilir. Daha nadir tutulan bölgeler testis, göz, cilt, tükürük bezleri, kraniyal sinirler olup lösemik blastlar vücutta her yerde birikebilirler. Skrotumun ağrısız genişlemesi testiküler lösemik tutulumun bir belirtisi olabilir. Aşkar lösemik testiküler tutulum genellikle T-ALL' li infant ve adölesanlarda görülür (14). Lösemik infiltrasyona bağlı epidural spinal kord basısı nadirdir ancak kalıcı parestezi, parapleji gelişmesini önlemek amacıyla acil tedavi edilmesi gereken bir durumdur.

TABLO 2:Yetişkinlerde ALL semtom ve bulgularının saptanma sıklığı (10)

Klinik Özellik	Oran(%)
Semptom	
Ateş	33-56
Halsizlik	Yaygın
Kanama	33
Kemik/Eklemler ağrısı	25
Lenfadenopati	51
Yok	11
Belirgin Var(3 cm den büyük)	
Hepatomegali	
Yok	65
Belirgin Var(umblicusun altında)	Nadir
Splenomegali	
Yok	56
Belirgin Var(umblicusun altında)	Nadir
Mediastinal Kitle	15
CNS tutulumu	8
Testiküler tutulum	0.3

2.4.Labaratuvar Bulgular ve Tanı

ALL tanısı kemik iliğinde % 20 ve üzerinde blast varlığı ve akım sitometri immünofenotiplendirme ile ALL klonalitesinin gösterilmesi ile konur. Tanıda AML-ALL ayrımı ve ALL alt tiplere morfoloji ve histokimyadan ziyade immünofenotiplendirme ve sitogenetik incelemelerle mümkündür. Kemik iliği tutulumu olmadan sadece ekstremiteler tutulum olması çok nadir de olsa mümkündür. Bu durumda tanı organ biyopsisi ile konur.

Tanı sırasında yapılan diğer incelemeler ise olası hastalık ve tedavi komplikasyonları açısından değerlendirmeyi içermelidir. Tam kan sayımı, periferik yayma, pt-aptt, elektrolitler, ürik asit, laktat dehidrojenaz (LDH), karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri incelenmelidir. Örneğin yüksek tümör yüküne sahip bir ALL hastası yüksek ürik asit düzeyine sahip olabilir ve bu durum tedaviye başlanmadan önce değerlendirmeye alınmazsa ürik asit nefropatisi, böbrek yetmezliği ve ayrıca tümör lizis sendromuna yol açabilir. Hastanın ürik asit, potasyum, fosfor değerleri bu

açından takip edilmeli, tedaviye başlanmadan önce hasta iyi hidrate edilmeli ve gereğinde allopurinol verilmelidir. HBV, HCV, HIV, CMV temel titreleri tedavi başlanmadan alınmalıdır. Kemoterapi immünsupresif bir tedavi olduğundan bu virüs enfeksiyonlarını vücutta alevlendirebilir (15).

BOS incelemesi yapılması SSS tutulumunu değerlendirmek açısından esansiyeldir. ALL tanısı alan yetişkinlerin % 5 kadarında BOS' ta blastlar saptanır ve SSS tutulumu olmasına rağmen çoğu zaman nörolojik semptom görülmez. Genel olarak BOS incelemesinde 5 lenfoblast / mikrolitre saptanması veya kraniyal sinir paralizisi bulgusu saptanması ile SSS tutulumu mevcuttur kararı verilir. Lomber ponksiyon yaparken BOS' a lösemik hücre bulaşı yapmamak için travmatize etmemeye özen gösterilmelidir. Uygulama öncesi hastalara trombosit transfüzyonu yapılarak ve bu işlemin deneyimli klinisyenlerce yapılmasıyla bu risk azaltılabilir (16, 17). SSS tutulumunu göstermek amacıyla MR görüntüleme faydalıdır ancak, MR' da tutulum olmaması SSS tutulumu olmadığı anlamına gelmez.

Tedavi öncesi EKG ve bazal ekokardiografi tedavi yan etkilerini öngörmek açısından görülmesi faydalı olacaktır.

2.5.Sınıflandırma

2.5.1.Morfolojik sınıflama (FAB)

French-American-British (FAB) sistemine göre ALL morfolojik olarak 3 gruba ayrılmaktadır; L1, L2, L3. Prognostik önemi olan bazı immüfenotipik özellikler açısından L1 ve L2 arasında farklılık bulunmamaktadır. Ayrım subjektif ölçütlere dayanmakta, ayrıma temel olan morfolojik özellikler periferik yayma ve boyama özelliklerinden etkilenmektedir (18). Bu nedenle günümüzde morfolojik, immüfenotipik, genetik özellikler ve tedavi yaklaşımı açısından farklılık gösteren ve matür B hücreli ALL' yi temsil eden L3 alt tipinin diğerlerinden ayrımı yeterlidir.

Tablo 3: ALL FAB sınıflaması

Alt tip	Özellikler	Sıklık(%)
L1	Küçük ,uniform, Çekirdek düzenli, Dar sitoplazmalı, Çekirdekçik yok	31
L2	Büyük,uniform değil, Çekirdek düzensiz, Çekirdekçik belirgin	60
L3	Büyük,uniform,bazofil, Vakuollüsitoplazmalı, Çekirdek düzenli, Çekirdekçik var	9

2.5.2. İmmünohistokimyasal sınıflama

ALL' nin biyolojik alt tiplerini saptamada en güvenilir ve yararlı yöntem akım sitometri ile immünofenotiplendirilmedir. Lenfosit gelişim aşamaları sırasında hücre sitoplazma ve yüzeylerinde ortaya çıkan bazı belirteçler hücrenin olgunlaşma aşaması ve malign hücrenin kökeni hakkında bilgilendirir. Öncelikle B veya T lenfosit olduğu saptanır. Sonra öncü hücrelerden, olgun hücrelere kadar hangi aşamada patoloji olduğu belirlenir.

Tablo 4: İmmünohistokimyasal sınıflandırma

1-)	Pro-B ALL: Sadece CD19 ve CD22(+)
2-)	Pre-B ALL: CALLA(+),sitoplazmik IG(+),yüzey IG(-)
3-)	Matür B-ALL: Yüzey IG(+), tdt(-)
4-)	T-ALL:CD2(+),CD3(+),CD5(+)
5-)	Null cell ALL

2.5.3.Dünya sağlık örgütü (DSÖ) sınıflaması

DSÖ hematolojik maligniteleri morfolojik, immüfenotipik, sitogenetik, moleküler biyolojik ve klinik özelliklerine göre sınıflamaktadır. Son zamanlarda en sık bu sınıflama yöntemi kullanılmaktadır.

Tablo 5: 2016 DSÖ ALL sınıflaması

B-lenfoblastik lösemi/lenfoma

- B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, başka türlü sınıflandırılmayan
- B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, tekrarlayan genetik anormalliklerle birlikte
- B-lenfoblastik lösemi/lenfoma t(9;22)(q34.1;q11.2);BCR-ABL1 ile birlikte
- B-lenfoblastik lösemi/lenfoma t(v;11q23.3);KMT2A yeniden düzenlenmesi ile birlikte
- B-lenfoblastik lösemi/lenfoma t(12;21)(p13.2;q22.1);ETV6-RUNX1 ile birlikte
- B-lenfoblastik lösemi/lenfoma hiperdiploidi ile birlikte
- B-lenfoblastik lösemi/lenfoma hipodiploidi ile birlikte
- B-lenfoblastik lösemi/lenfoma t(5;14)(q31.1;q32.3) IL3-IGH ile birlikte
- B-lenfoblastik lösemi/lenfoma t(1;19)(q23;p13.3);TCF3-PBX1 ile birlikte

T-lenfoblastik lösemi/lenfoma

2.6.Prognostik Faktörler ve Risk Sınıflaması

En az yan etki ile en yüksek remisyon ve sağaltım oranlarının sağlanabilmesi için hasta gruplarına uygun tedavi protokollerinin belirlenmesi gerekir ve bunun için prognostik faktörler ve risk gruplarının belirlenmesi önemlidir. Yüksek risk grubunda olan hastalar yüksek nüks riskine sahip olduklarından kemoterapi sonrası ilk remisyonda allojenik kök hücre nakline (AKHN) yönlendirilmeleri gerekmektedir. Ancak bu hastalarda da tam remisyona ulaşılabilsen bile erken relaps, komorbid durumlar, HLA uyumlu donör bulunamaması nedeniyle birçok hastaya nakil yapılamamaktadır. Nakil yapılamayan hastalara konsolidasyon tedavisi önerilir. Alternatif olarak bu hastaların bir klinik araştırmanın parçası olarak düşük yoğunluklu AKHN' ne yönlendirilmesi düşünülebilir (19,20). ALL heterojen bir

hastalık gurubu olduğundan ötürü standart bir tedavi yaklaşımı da yoktur. Her hasta ayrı olarak ele alınmalı ve tedavi risk grubuna göre bireyselleştirilmelidir. Risk sınıflaması yaş, sitogenetik, tanı anında beyaz küre sayısı, immünfenotip, hastanın tam remisyona girme süresi ve indüksiyon tedavisi sonrası minimal kalıntı hastalık (MKH) olup olmamasına göre değerlendirilir.

Tablo 6: Yetişkin ALL risk sınıflaması (21)

Özellik	Standart risk	Yüksek risk
Yaş	0-34	35 ve üzeri
Sitogenetik		Ph(BCR-ABL)+ T(4,11),t(1;19),11q23+
Beyaz küre sayısı	30.000 ve altı/mikrolt (B ALL) 100.000 ve altı/mikrolt (T ALL)	30.000/mikrolt üzeri (B ALL) 100.000/mikrolt üzeri (T ALL)
İmmünfenotip	Timik T-ALL	Pro B-ALL Erken T-ALL Olgun T-ALL
Tam yanıt zamanı	4 hafta ve altı	4 hafta üzeri
İndüksiyon sonrası MKH	%0,01 den az	%0,01 ve üzeri

Yaş: ALL hastalarında prognozu belirleyen en önemli kriterlerdendir. Yaş arttıkça hastalık prognozu kötüleşmektedir. ALL' nin prognoz ve tedavi yaklaşımı açısından çocuk-erişkin, genç-erişkin yaş sınırı belirsizdir. Ancak 60 yaş üzeri erişkin ALL hastaları yaşlı ALL grubu olarak değerlendirilmekte ve yaşla birlikte eşlik eden hastalıklar, kemoterapiye bağlı toksisite sıklığı artmaktadır. Bu sebepten çocuk yaş grubunda verilen doz yoğun tedavileri alamamakta ve organ toksisiteleri nedenli tedavi aksamaları yaşanmaktadır. İleri yaş hastalarda tedavi başarısızlığının diğer nedenleri arasında yaşla birlikte hastalığın daha kötü prognoza sahip klinik, karyotipik, immünfenotipik ve biyolojik davranış sergilemesidir (22). Elli yaş üstü hastaların % 40' ında en kötü prognostik özellik göstergelerinden philedelphia kromozomu (t(9,22)) pozitifdir ve bu oran yaşla birlikte artmaktadır (23).

Lökosit sayısı: Standart bir risk sınıflaması olmamakla birlikte erişkin hastalar genellikle çalışmalarda standart risk ve yüksek risk olarak gruplandırılırlar. Erişkin hastalarda MRC UKALL XII/ECOG E2993 çalışmalarında tanı anındaki lökosit sayısının B hücreli ALL için $> 30.000/mm^3$, T hücreli ALL için $> 100.000/mm^3$ olması kötü risk grubu özellik olarak tanımlanmıştır (24). GMALL çalışmasında ise T-ALL' de lökosit sayısının prognostik öneminin olmadığı saptanmıştır (25).

İmmünolojik alt tip: Alt tipleri belirlemede en önemli yöntem akım sitometri ile immünofenotiplendirilmiştir. Alt tiplerin prognoza etkisi Tablo 7' de çeşitli çalışmalardan derlenerek gösterilmiştir. Prognozu en kötü grup Ph + ALL grubu olarak saptanmıştır.

Tablo 7: Erişkin ALL immünofenotipik alt tiplerinin tam yanıt ve lösemisiz yaşam süreleri (26).

<i>Alt tip</i>	<i>Çalışma sayısı</i>	<i>Hasta sayısı</i>	<i>Tam yanıt(%)</i>	<i>LYS(%)</i>
Pro-B ALL	7	287	75	34
PreB/commonALL	16	1497	82	34
Ph BCR-ABL+	20	721	69	11
Olgun B-ALL	8	148	75	54
T-ALL	16	807	85	46

Tedaviye yanıt: Remisyon indüksiyon tedavisi bitiminde rezidüel blast oranı $> \% 1$ veya daha sonraki süreçte blast oranı $> \% 0,01$ olan hastalarda relaps oranı yüksek bulunmuştur (27). Remisyon indüksiyon tedavisi ile ilk 4 hafta içinde remisyon sağlanamayan hastaların prognozu kötüdür (28). Erişkin ALL hastalarında yapılan GIMEMA 0288 çalışmasında 7 günlük ön prednizolon tedavisine yanıt veren olgularda 8 yıllık yaşam $\% 33$, yanıtız olgularda ise $\% 17$ ($p=0.0001$) olarak izlenmiştir (29). Yani tedavinin başındaki başarı veya başarısızlık hastanın prognozunu önemli ölçüde etkilemektedir.

Sitogenetik ve moleküler özellikler: ALL hastalarının prognozunu ve tedavi cevabını belirleyen en önemli faktör lösemik hücrelerin genetik özellikleridir. ALL hastalarının yaklaşık 2/3' ünde kromozomlarda sayısal veya yapısal değişiklikler gözlenmektedir. Erişkin ALL prognozunun daha kötü olmasının en önemli nedeni yaşla birlikte kötü genetik anormalliklerin artmış olmasıdır. CALBG grubu erişkin ALL hastalarının sitogenetik özelliklerine göre 3 farklı risk grubunda değerlendirilmelerini önermektedir: kötü risk grubu (t(9,22), t(4,11), -7, +8), normal risk grubu (normal karyotip) ve karışık risk grubu (tüm diğer yapısal anormallikler). Bu gruplarda lösemisiz sağ kalım oranları sırasıyla %11, %38, %52 olarak saptanmıştır (30).

Minimal kalıntı hastalık (MKH): Morfolojik olarak mikroskop ile saptanamayan lösemik hücrelerin immünolojik ve genetik yöntemlerle saptanmasına MKH denir. Çocuk ALL hastalarında olduğu gibi erişkin ALL hastalarında da MKH bağımsız bir prognostik faktördür. MKH saptanmasında akış sitometri ve PCR yöntemleri kullanılmaktadır. B-ALL olgularında MKH saptanması için kemik iliği örnekleme daha özgüldür. Ancak T-ALL olgularında periferik kandan aynı duyarlılıkta MKH izlemi yapılabilmektedir. GMALL grubu konsolidasyon sonrası MKH negatif 105 ALL olgusunu ileriye dönük olarak değerlendirdiklerinde takip sürecinde MKH pozitifleşen 28 hastanın 17' sinde (% 60), MKH negatif devam eden 77 hastanın ise sadece 5' inde (% 6) nüks gözlemlemişlerdir. Ph (-) 116 ALL hastasında akış sitometri ile MKH izlemi yapıldığında standart ve yüksek risk olgularda indüksiyon tedavisi sonrası % 0.01 ve fazla düzeyde MKH pozitifliğinin nüks için bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür (31). Yine GMALL çalışma grubu yetişkin standart riskle takip edilen 196 ALL hastasını tedavilerinin ilk yılı boyunca PCR ile prospektif olarak izlemiş ve MKH eradikasyon hızına ve MKH persistanlığına göre 3 yıllık relaps riskini % 0 (düşük risk), % 94 (yüksek risk) arasında değişen risk gruplarına ayırmıştır (32,33).

2.7.Tedavi

Yetişkin ALL tedavisi temel prensip olarak dört aşamadan oluşmaktadır. Bu aşamalar remisyon indüksiyonu, intensifikasyon / konsolidasyon, idame tedavisi ve SSS profilaksisi ve tedavisidir. Remisyon indüksiyonu ile hastalığa neden olan lösemik klonun hızlıca azaltılması sağlanır. İntensifikasyon veya konsolidasyon tedavisi ile kalan lösemik klonun daha da azaltılması ve lösemi direncinin kırılması hedeflenir. Bu aşamada verilen tedavi genellikle remisyon indüksiyonunda kullanılan ajanlardan oluşmakta olup, dozu daha yüksektir. İdame tedavisi ile rezidüel hastalığın silinmesi amaçlanır. SSS tedavisi ile oral / i.v. yolla ulaşılamayan bölgeler olan SSS ve spinal korda ulaşarak buralardaki lösemik klonun ortadan kaldırılması ve SSS relapslarının önüne geçilmesi asıl amaçtır (34). Yüksek riskli hastalarda nüks etme olasılığı fazla olduğu için AKHN önemli bir seçenektir.

2.7.1.Remisyon indüksiyon tedavisi

Tedavide kullanılan indüksiyon rejimlerini birbiri ile mukayese eden bir çalışma yoktur. Bu yüzden tedavi protokollerinin birbirine üstünlüğü yoktur. Tedavi seçimi uygulama kolaylığı, merkezin deneyimi, ilaçlara ulaşımı, yan etki profili gibi durumlar düşünülerek yapılır. Yetişkin ALL' de kullanılan protokoller çocuk ALL hastalarında kullanılan ve tedavi etkinliği yüksek protokollerden esinlenerek oluşturulmuş olmasına rağmen yetişkin ALL' de uzun süreli sağ kalım % 30-40 gibi düşük oranlarda seyretmektedir (35). Tedavinin ilk amacı tam remisyon sağlamak ve hematopoezi yeniden inşaa etmektir. İndüksiyon tedavi rejimleri genellikle glukokortikoid (prednizon, prednizolon veya dexametazon), vinkristin, L-asparajinaz ve antrasiklinleri içerir. İndüksiyon tedavisinde steroid olarak dexametazon kullanımının daha iyi antilösemik etki ve daha iyi SSS penetrasyonu yaparak SSS nükslerini daha iyi azalttığı bazı randomize kontrollü çalışmalarda belirtilmiştir. Ancak kortikosteroid tedavi beraberinde getirdiği yan etkiler olan artmış enfeksiyon riski, sepsis, osteonekroz, fraktür, psikoz, myopati gibi durumlar dexametazonla daha sık görülmektedir (36, 37). Siklofosfamid genellikle indüksiyon tedavisi ile birlikte uygulanması önerilmektedir. Ancak randomize kontrollü çalışmalar ile tedaviye siklofosfamid eklenmesinin yararı gösterilememiştir. Tam yanıt oranları arasında fark bulunamamıştır (ilk grupta %81, ikinci grupta %82) (10, 29).

Aynı zamanda kısırlık, diyare, bulantı, kusma, hemorajik sistit, mukozit, stomatit gibi yan etkileri olabilmektedir. Antrasiklin olarak genellikle daunorubisin kullanılmaktadır. Genellikle 30-60 mg / m² dozunda 2-3 gün ardışık verilmektedir. Bazı tek merkezli çalışmalarda antrasiklin dozunu arttırmanın tam remisyon oranını arttırdığı saptansa da büyük çok merkezli bir çalışmada antrasiklin dozunu arttırmanın remisyon oranını arttırmadığı, hatta nötropeni süresi ve yan etkileri arttırarak daha fazla destek tedavi gereksinimi ortaya çıkardığı görülmüştür (38-40). Asparajinazın erwiniachrysanthemi, E.coli ve polietilen glikolden üretilen 3 formu mevcuttur. Lösemik kontrol açısından hangi asparajinaz türünün kullanıldığından ziyade kullanım yoğunluğu ve süresi önemlidir. Bunların yarı ömürleri birbirinden farklıdır. En uzun yarı ömre sahip olan pegile asparajinaz 1 ila 2 haftada bir 2500 IU / m² dozunda uygulanır. Prospektif bir çalışmada pegile asparajinaz ile ortalama sağ kalımda belirgin bir iyileşme (31 aya karşın 13 ay) sağlandığı gösterilmiştir (41-44). Sitarabinin indüksiyon tedavisinde kullanılması hem anti lösemik etki hem de SSS'ne ilave profilaksi sağladığı çalışmalarda gösterilmiştir. Fakat nötropeni süresi ve mortaliteyi arttırmaktadır (45). Vinkristin en önemli yan etkisi nörotoksitesisi olup parestezi, uyuşma, yürüme bozukluğu, derin tendon reflex kaybına sebep olabilir (46). Bin beş yüz hastanın katıldığı ALL trial çalışmasında indüksiyon rejimi olarak daunorubisin, vinkristin, L-asparajinaz, prednizon kullanmış ve % 91 tam remisyon elde edilmiştir (24).

2.7.2.Pekiştirme tedavisi

İntensifikasyon / konsolidasyon tedavisinde amaç indüksiyon tedavisi ile 3-4 log azaltılan tümör yükünü bir o kadar daha azaltarak remisyon süresini uzatmak ve erken relapsları engellemektir. Böylelikle indüksiyon tedavisi ile normal hematopoez sağlanmış, bu pekiştirme tedavisi ile de kalan lösemik hücreler ortadan kaldırılmak istenmektedir. British MRC çalışmasında hastalara erken, geç ve çift zamanlı (erken+geç) pekiştirme tedavisi verilmiş ve pekiştirme tedavisi almayan hastalarla mukayese edilmiştir. Sonuç olarak çift zamanlı pekiştirme yapılan hastalarda lösemisiz yaşam oranının arttığı gösterilmiştir (47). GIMEMA çalışmasında ise konsolidasyon alan ve konsolidasyon almadan idame tedavisine geçen hastalar karşılaştırılmış ve sağ kalım açısından bir fark bulunamamıştır (29). Pekiştirme

tedavisinde sıklıkla yüksek doz metotreksat (MTX) ve başlangıç indüksiyon rejimine benzer olarak 6-MP, yüksek doz L-asparajinaz ve vinkristin, steroid içeren protokoller 20-30 haftalık sürelerle verilmektedir.

2.7.3.İdame tedavisi

İdame tedavisi genellikle MTX ve merkaptopurin (MP) içerir. Vinkristin ve steroidler ile birlikte düşük yoğunlukta idame tedaviler de hasta tolerabilitesine göre tercih edilebilir. Remisyon indüksiyonu ve pekiştirme tedavilerinden sonra hastaya kemik iliği transplantasyonu yapılmamış ise mutlaka idame tedavi 2-3 yıl verilmelidir. İdame tedavisi almayan hastaların sonuçları daha kötüdür (48). Rezidüel hastalığın en iyi şekilde baskılanabilmesi için idame tedavisi boyunca beyaz küre sayısı $3000 / \text{mm}^3$ ün altında tutulması amaçlanmaktadır (27). Yüksek riskli hastalar uygun donörü mevcut ise idame tedavi yerine AKHN' ne verilmelidir. Matür B-ALL hastalarında indüksiyon tedavisi sonrası uzun süreli remisyonla girdiklerinden dolayı idame tedavi uygulanmaz (8).

2.7.4.SSS profilaksisi

SSS tutulumu hastanın kür şansını engelleyen en büyük etmenlerdendir. SSS profilaksisi ile SSS relapslarını büyük ölçüde engelleyerek belirgin bir sağ kalım avantajı sağlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda ALL hastalarında SSS relapsı olması durumunda buna genellikle sistemik relapsın da eşlik ettiği görülmüştür. SSS relapsı olup sistemik relapsı varmış gibi tedavi edilen olguların prognozu sadece SSS' ne yönelik konvansiyonel tedavi alanlarındakinden daha iyi bulunmuştur (49, 50). Tanı anında beyaz kürenin yüksek olması, yüksek LDH düzeyi, travmatik lomber ponksiyon, çocukluk yaş grubu, olgun B-ALL ve T-ALL alt tiplerinde SSS hastalığı riski daha da artmıştır (51). Profilaksi kararı alırken bu risk faktörleri de hesaba katılmalıdır ve gereğinde daha yoğun profilaksi verilmelidir. Akut ve uzun dönem komplikasyonları fazla olduğundan nüks riski yüksek olan az bir kısım (%5-20) hastaya kraniyal ışınlama önerilmektedir. Bunun dışında SSS profilaksisinde sıklıkla intratekal kemoteropatik ajanlar kullanılmaktadır. Bu ajanlar MTX, L-asparajinaz ve kortikosteroidlerdir (52). 1970' lerde tam remisyon sonrası kraniyal ışınlama ve intratekal MTX uygulaması ALL tedavisinin vazgeçilmezlerindendi. Kraniyal

ışınlamanın ikincil kanserlere ve geç nörokognitif bozukluklar ve endokrinopatilere neden olabileceği endişesi ile yerini yavaş yavaş sistemik ve intratekal kemoterapötiklere bırakmıştır (53). Bir çalışmada beyaz küre sayısı 100.000 üzerinde olan T-ALL hastalarında kraniyal ışınlama ile SSS profilaksisinin sonuçları iyileştirdiği görülmüştür (54). Ancak st.Jude çocuk araştırma hastanesinde yapılan bir çalışmada SSS profilaksisi olarak kraniyal ışınlama yapılmayarak sistemik ve intratekal kemoterapi ile profilaksi verilmiş ve kayıtlı 498 hastadan 5 yıllık sağ kalım oranı % 93,5 saptanmış, izole SSS nüksü kümülatif riski ise sadece % 2,7 olarak saptanmıştır. Alman çocukluk çağı onkoloji araştırma grubunun yaptığı bir başka çalışmada da yine kraniyal ışınlamanın çocuk ALL vakalarında gerekli olmadığı gösterilmiştir (31).

İntratekal tedavileri uygulama sırasında da dikkatli olunmalı, travmatize lomber ponksiyondan kaçınılmalıdır. Özellikle blast yükünün fazla olduğu ilk tanı anında yapılan travmatik lomber ponksiyonlar SSS relaps riskini arttırıp hastalıksız sağ kalım süresini azaltmaktadır (55).

Yüksek doz MTX, yoğun asparajinaz ve dexametazon yanı sıra optimal intratekal tedaviyi içeren protokoller SSS lösemisini kontrol altına almak için oldukça önemlidir (56). Üçlü intratekal tedavi MTX, sitarabin ve hidrokortizon tek başına intratekal MTX tedavisinden daha efektif bulunmuştur (57). SSS profilaksisi ve yüksek doz sistemik tedavi ile ALL' li yetişkinlerin çoğu SSS relapsından korunur. Yine de yetişkin ALL hastalarında relapslarda yaklaşık vakaların %10'unda SSS relapsı ile birliktelik vardır. SSS nüksünden sonra prognoz kötüdür. SSS nüksünden sonra sağ kalım genellikle 1 yıldan azdır.

2.8.Kök Hücre Nakli

ALL tedavisinin hedefi remisyon sağlamak ve sağlanan bu remisyon durumunu idame ettirmektir. Erişkin ALL hastalarında remisyon indüksiyon tedavisi ile % 80-90 remisyon sağlansa bile bu hastaların % 85' ten fazlasında hastalık tekrar etmektedir. AKHN yetişkin ALL'de en güçlü remisyon sonrası anti lösemik tedavidir (58). Fakat nakil ile ilişkili mortalite, kök hücre naklinin erken ve geç komplikasyonları ve mevcut modern kemoterapi rejimlerinin iyileştirilmiş sonuçları arasında

denge kurulmalıdır. Nakil yapılacak hasta gurubu özenle seçilmelidir. MRC UKALL XII / ECOG E2993 ALL çalışmasında kemoterapiye kıyasla AKHN' nin relaps oranlarını düşürdüğü, 5 yıllık sağ kalım oranlarını artırdığı ancak relaps dışı mortalite oranlarını da artırdığı gözlemlenmiştir. Büyük prospektif çalışmalar, randomize çalışmaların meta analizleri, modelleme çalışmaları sonucu yüksek riskli yetişkin ALL hastaları için ilk tam remisyonda AKHN yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır. Standart risk yetişkin ALL hastalarında ise AKHN yapılması hala tartışmalıdır (59, 60). Olumsuz prognozları nedeniyle Ph+ ALL ve indüksiyon tedavisine başlangıçta zayıf yanıtı olan hastalara ilk remisyonda AKHN yapılması önerilmektedir (61). Kök hücre naklinin işlem ilişkili (relaps dışı) mortalite oranlarını ve erken-geç komplikasyonlarını azaltmayı başaracak yöntemler bulunur ise standart risk hastalarda da AKHN gönül rahatlığı ile önerilebilir. Tamı anında klinik olarak standart risk olarak belirlenmiş olsa da tam remisyon sonrası MKH taşıyan hastalar da yüksek riskli olarak kabul edilip AKHN yoluna gidilmesi düşünülmelidir. MKH varlığı ilerde muhtemel relaps olasılığının çok yüksek olduğuna işarettir. Başlangıçta standart riske sahip olup, MKH negatifliği de sağlanmışsa AKHN seçeneği pek önerilmez (62, 63).

Genel yaklaşım itibariyle AKHN uygun vericisi bulunan ve genel durum itibari ile nakile elverişli olan nüks / dirençli hastalar ve başlangıçta yüksek riskli saptanan hastalarda ilk remisyon sağlandıktan sonra uygulanması önerilmektedir. Transplantasyonla ilişkili mortalite ve graft versus host hastalığı (GVHH) AKHN'nin en önemli komplikasyonlarıdır. Bu komplikasyonlar nedeniyle standart risk olan bir hastaya AKHN önerilecekse bunun kar zarar oranı iyi düşünülmeli ve hasta ile birlikte karar verilmelidir (60).

2.9. 19 Mayıs Üniversitesi Hematoloji Kliniğinde ALL Hastalarına Sık Uygulanan Bazı Tedavi Protokolleri

Tablo 8: CALBG remisyon indüksiyon protokolü

Siklofosfamid	1200mg/m ² /1.gün
Daunorubisin	45mg/m ² /1,2,3.günler
Vinkristin	2 mg iv puşe/1,8,15,22. Günler
Prednizolon	Po/iv 60mg/m ² /1-21.günler
L-Asparaginaz	6000 IU/m ² S.C./5,8,11,15,18,22.günler

60 yaştan büyük hastalarda Siklofosfamid 800mg/m² 1.gün, Daunorubisin 30mg/m² 1,2,3.günler, Prednizolon 60mg/m² 1-7.günler olarak doz ayarlanır. Prednizolon 21.günden sonra doz azaltılarak kesilir.

Tablo 9: Hyper-CVAD-A kolu

Siklofosfamid	300mg/m ² /1,2,3.günler-12saat ara ile 2 doz/gün
Mesna	600mg/m ² /1,2,3.günler 24 saatlik infüzyon
Adriamisin	50mg/m ² /4.gün
Vinkristin	2mg iv puşe/4. ve 11. günler
Dexametazon	40mg/gün 1-4 ve 11-14.günler
Methotrexate	12mg/gün/İT/2.gün
ARA-C	100mg/gün/İT/7.gün
G-CSF	30MU S.C./6-14.günler

Tablo 10: Hyper-CVAD-B kolu

Methotrexate	1000mg/m ² 24 saat infüzyon
Sitarabin	3 gr/m ² /2.ve4.günler/12 saat ara ile 2 doz/gün
KalsiyumFolinat	MTX tedavisinden 12 saat sonra 50 mg iv ,sonra günde 4 kez 15 mg toplam 8 doz
Metilprednizolon	50mg /1-3.günler/12 saat ara ile 2 doz/gün
G-CSF	30MÜ/S.C./6.günden itibaren
İ.T. Methotrexate	12mg/gün/İ.T./haftada 1 kez-toplam 4 doz

Tablo 11: ALL BFM95 İndüksiyon/konsolidasyon 1A Protokolü

Prednizon(PO)	60mg/m ² /1-28.günler arası devamlı
Vinkristin	1,5mg/m ² /iv puşe/8,15,22,29.günler
Daunorubusin	30mg/m ² /8,15,22,29.günler
Lasparaginaz	5000 IU/m ² /12.günden başlayarak 3 günde bir 8 doz
Methotrexate	12mg/İ.T./1,12,33.günler

Tablo 12: ALL BFM95 İndüksiyon/konsolidasyon 1B protokolü

Siklofosamid	100mg/m2/36.ve64.gün
Cytarabine	75mg/m2/iv puşe/38-41,45-48,52-55,59-62.günler
6-MP	60mg/m2/p.o./36-63.günler arası devamlı
İ.T. MTX	12mg/doz/İ.T./45.ve59.günler

Tablo 13:ALL BFM95 M protokolü

6-MP	25mg/m2/1-56.günler devamlı
MTX	5000mg/m2/iv 24 saat inf./8,22,36,50. günler
İ.T. MTX	12mg/doz/8,22,36,50.günler

2.10.Bazı Özel ALL Hasta Grupları

2.10.1.Philedelphia kromozom pozitif ALL hastaları

Ph kromozomu yetişkin ALL' de en sık görülen genetik anormalliktir ve görülme sıklığı yaşla birlikte artar ve 60 yaş üzerinde yaklaşık % 50 civarında pozitiftir. Ph kromozomu ve BCR-ABL füzyon geni yaşdan bağımsız olarak kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir ve yaşlı hastalar genellikle sadece destek tedavi almışlardır (64, 65). Önceden sadece konvansiyonel tedavi ile Ph+ ALL hastalarında uzun süreli sağ kalım % 10' un altında idi. Bu hastalarda tek küratif tedavi yöntemi olarak AKHN görülmekteydi. Tirozin kinaz inhibitörlerinin tedaviye girmesiyle indüksiyon tedavisinde kemoterapi ile birlikte imatinib verilen ve sonrasında AKHN uygulanan Ph+ ALL hastalarında sağ kalım tarihsel kontrol grubuna göre çok daha iyi bulunmuştur (66, 67). İmatinib ilk kullanılan TKİ olup yetişkin ve çocuk Ph+ ALL' de etkili bir şekilde kullanılmıştır. GIMEMA çalışmasında 60 yaş ve üzerinde 29 Ph+ ALL hastasının tümü ilk tedavi olarak kemoterapisiz imatinib ve prednizolon

ile tedavi edildi ve tam bir hematolojik remisyon elde edildi (68). GMALL çalışmasında Ph+ yaşlı ALL hastalarına imatinible indüksiyon tedavisi yapılmış ve yüksek tam remisyon oranları kemoterapiden çok daha düşük toksisite ile sağlanmıştır (69). Bu çalışmalarda imatinib+steroid indüksiyonu ile sağlanan yüksek tam remisyon oranları, yaşlı hastalarda indüksiyon tedavisi olarak kemoterapinin gerekli olup olmadığı sorusunu akıllara getirmiştir.

Dasatinib, imatinibden 300 kat daha potent ikinci jenerasyon TKİ' dir. Dasatinib özellikle imatinibe direnç geliştiren hastalarda aktiftir (T315I mutasyonu hariç). Relaps / refrakter Ph+ ALL' li dasatinib ile tedavi edilen hastaların % 30' dan fazlasında tedavinin ilk 6 ayı içinde tam remisyon sağlanmıştır (69, 70). Philadelphia kromozomu pozitif akut lenfoblastik lösemili erişkin hastalarda birinci basamak tedavi olarak dasatinib tedavisi verilen büyük ölçekli GIMEMA LALL 205 çalışmasında 18 yaşından büyük yeni tanı almış Ph+ 53 ALL hastasına 84 gün boyunca dasatinib indüksiyon tedavisi steroidle kombine edilerek ve intratekal kemoterapi ile birlikte verilmiş ve indüksiyon tedavisi sonrası tüm hastalarda tam remisyon elde etmiştir (% 100 tam remisyon). Tedavi iyi tolere edilmiş. Ortanca total sağ kalım 30.8 ay, 20. ayda total sağkalım oranı % 69.2 idi. Ortanca hastalısız sağkalım 21.5 ay, 20. ayda hastalısız sağkalım oranı % 51.1 idi. Son takipte 23 hastanın relaps geliştirdiği ve bu relapsların indüksiyon tedavisi sonrası sadece TKI alan 19 hastanın 14' ünde, hiç tedavi almayan 2 hastanın 2' sinde, TKI+KT ve / veya otopreft yapılan 14 hastanın 5' inde ve allojenik KİT yapılan 18 hastanın 2' sinde görüldüğü tespit edilmiştir (71). Bu çalışmadan da TKİ+steroid indüksiyon tedavisinin Ph+ ALL hastalarını remisyona sokmada oldukça başarılı olduğu, yaşam süresi üzerine oldukça önemli katkılarının olduğu ancak bu hastalarda remisyonu sağladıktan sonra en iyi tedavi yönteminin allojenik kemik iliği nakli olduğu görülmektedir. HLA uygun vericisi olmayan veya genel durumu AKHN işlemini kaldıramayacak olan hastalar için idame tedavisi net değildir. Tek başına TKİ veya agresif idame tedavisi verilebilir.

2.10.2.Adölesan ve genç erişkin hastalar

Günümüzde çocuk ALL hastalarındaki tedavi başarısı, erişkin ALL hastalarına göre çok daha iyi durumdadır. Çocuk ve erişkinliğin sınırında olan adolesan ve genç erişkin (AGE) hastalarda pediatrik ve yetişkin tedavi protokollerini karşılaştıran birçok çalışma yapılmıştır. Fransa, Hollanda, İngiltere, ABD’de yapılan karşılaştırmaların tümü 21 yaşından küçük gençlere pediatrik protokollerin uygulanmasının yetişkin protokoller uygulanmasına göre sağkalım açısından önemli derecede üstün bulunmuştur (72-75). AGE yaş grubu ALL’ lerde yapılan bir çalışmada güçlendirilmiş BFM uygulanan 15-21 yaş arası hastalarda 5 yıllık hastaliksız sağ kalım (HSK) % 71, total sağ kalım (TSK) % 77,5 olarak bulunmuştur (76). Bu oranlar daha yüksek yaş grupları veya aynı yaş grubu erişkin protokoller uygulanan ALL hastalarına göre çok daha iyidir. Dana-Farber Kanser Enstitüsünde yaşları 15-18 arası olan hastalara 30 haftalık asparajinaz ile yoğun bir konsolidasyon yapıldı ve HSK % 77,5 , TSK oranı ise % 81 olarak saptandı. Bu sonuçlar 10-15 yaş grubu ve daha düşük riskli olduğu rapor edilen hastalar kadar iyiydi (77). Artık AGE yaş gurubunda pediatrik temelli protokollerin üstünlüğü tartışılmazdı ve bu akıllara acaba daha ileri yaşlarda da bu protokolleri kullanarak daha iyi sonuçlar alabilir miyiz ? sorusunu beraberinde getirdi. PETHEMA grubu 19-30 yaş arası genç yetişkinlerde pediatrik temelli protokollerle 6 yıllık HSK ve TSK oranını % 63 olarak açıkladı (78). GRALL-2005 çalışmasında 15-45 yaş arası pre-B ve T-ALL’ li hastalara pediatrik bazlı rejimler uygulanmış ve 42 aylık HSK % 55, TSK % 60 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar erişkin protokol uygulanan aynı yaş grubu hastalardan üstündür (79). ABD’ de tek merkezli bir çalışmada pediatrik temelli kemoterapilerin daha yaşlı erişkinlere uygunluğu test edildi ve tedavinin 55 yaşına kadar olan erişkinlerde indüksiyon için tolere edilebilir ve etkili olduğu gösterilmiştir (44). Genç erişkin hastalarda pediatrik protokoller çok iyi sonuçlar verse de bunun kaç yaşına kadar uygulanabileceği net sınırlarla çizilmemiştir. Daha çok çalışmaya ihtiyaç mevcuttur.

2.10.3.Yaşlı hastalar

Yaşlı hastalarda ALL' nin prognozu kötüdür. Yoğun kemoterapi yaşlı hastalarda tam cevaplar vermesine rağmen ölüm oranları çok yüksektir. Remisyona giren hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı % 17-23 arasında değişmektedir. ALL yaşlı hastalarda daha agresif seyretmektedir ve bu hastaların fonksiyonel kapasitelerinin azalması nedeniyle tedaviye daha az tolerans gösterebilmektedirler. Bu zayıf ve yüksek riskli hasta popülasyonunun daha az yoğun ve daha etkin tedavi modalitelerine ihtiyacı olduğu açıktır. Son on yılda, ALL' nin biyolojisini anlamak ve yeni terapötik ajanlar geliştirmek konusunda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bilinotumomab, inotuzumab ozogamisin ve yeni jenerasyon TKİ' leri umut vaatmektedir. Çalışmalarda tek başına veya düşük doz kemoterapi ile kombine halde bu ajanlarla iyi sonuçlar alınmıştır. Yaşlı hastalarda özel olarak azaltılmış dozaj rejimler, genç hastalar için uygulanan protokollerden daha başarılı sonuçlar almıştır (80).

2.10.4.T-ALL hastaları

Yetişkinlerde T-ALL, tüm ALL' lerin %25' ini oluşturur. T-ALL hastaları sıklıkla yüksek lökosit sayısı, yüksek tümör yükü ve büyük mediastinal kitlelerle birlikte ortaya çıkar. T-ALL immüfenotipik olarak Timik (kortikal) T-ALL, erken T-ALL, olgun T-ALL gruplarına ayrılır. Yedi yüzden fazla hastayla yapılan GMALL çalışmalarında sıklıkları sırasıyla %56, %23, %21 olarak bulunmuştur. Tam remisyon oranları sırasıyla %92, %84, %77 olarak saptanmıştır. Timik ALL' de indüksiyon başarısızlığı % 5 olmasına rağmen erken T-ALL' de %13, olgun T-ALL' de % 17 dir. Yine total sağ kalım açısından da timik T-ALL en iyi sonuçlara sahip olup % 60-70 sağ kalım oranına sahip olup, erken T-ALL % 33, olgun T-ALL % 22 sağ kalım oranına sahiptir. T-ALL' nin kötü prognoza sahip alt tiplerinde TR1' de AKHN seçeneği gündeme alınmalıdır. Günümüzde modern tedavi rejimleri ile T-ALL tam remisyon ve hastalısız sağ kalım oranlarında ciddi iyileşmeler sağlanmış ve hatta CALBG çalışmasında T-ALL prognozu B-ALL' ye kıyasla daha iyi saptanmıştır (81, 82).

2.10.5.Olgun B-ALL hastaları

Olgun B-ALL burkiit lenfomanın lösemik varyantı olup tanı anı ve relaps sırasında yüksek MSS tutulumu ve yüksek LDH düzeyleri ile karakterizedir. Olgun B-ALL blastlarının çoğunda CD20 pozitifdir ve rituksimab'ın tedaviye eklenmesi ile prognozda önemli iyileşmeler sağlanmıştır. Olgun B-ALL hastalarında relaps gelişecek ise bu hemen hemen her zaman ilk 1,5 yıl içerisinde olmaktadır. Olgun B-ALL hastaları genellikle kür olduğu için idame tedavi gereksinimleri yoktur, bu hastalara idame tedavi verilmez (83).

2.11.Relaps / Rezistan Hastalık

ALL tedavisinin başlangıcından sonra hastalar tedaviye bağlı komplikasyonları ve tekrar eden hastalıkları izlemek için rutin aralıklarla takip edilir. Bu vizitlerde anamnez, fizik muayene, tam kan sayımı, periferik yayma dışında kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi en az 2 yıl boyunca her 3 ila 6 ayda bir yapılmalıdır. Yedi sekiz yıl boyunca sürekli remisyonda olan ALL hastasının kür olduğu kabul edilir ve artık rutin kemik iliği incelemesi gerekmez. Ancak yetişkin ALL' de 21 yıl sonra bile nüks eden vakalar bildirilmiştir (84). Üç yıldan uzun yaşayan ALL hastalarının dahil edildiği bir çalışmada relaps oranı % 74 olarak saptanmıştır (85). Esasında tam remisyon sonrası relaps ile gelen ALL hastalarının kemik iliğinde hastalık okült kalmış olabilir. Hastaların üçte birine varan oranlarda MSS, testis, cilt veya plevra gibi extramedüller bölgelerin eş zamanlı tutulumu olabilir (86). Relaps olduğundan şüphelenilen hastalar kemik iliği aspirasyon ve biyopsi ile değerlendirilmelidirler. Bu örnekler patolojik inceleme, immünofenotipleme, sitokimya ve sitogenetik inceleme için gönderilmeli. Ph kromozom pozitif ALL' yi hızlı bir şekilde tanımlamak için kemik iliği aspiratı veya periferik kandan RT-PCR analizi yapılmalı. PH pozitif hastalarda TKİ' leri tedaviye eklenmelidir. SSS ve testisler gibi extramedüller hastalık barındırabileceğinden şüphelenilen alanlar hasta asemptomatik olsa bile değerlendirilmelidir. ALL teşhisi konan yetişkinlerin çoğunluğu ilk tam remisyonundan sonra nüks etmekte, dörtte biri primer dirençli hastalığa sahip olmakta ve çoğu maalesef bu hastalıktan kaybedilmektedir (87). Dirençli hastalık, indüksiyon tedavisi ile tam remisyon sağlanamayan durumdur. Relaps hastalık ise lösemi hücrelerinin kemik iliği ve periferik kanda tam bir remisyonla ulaştıktan sonra tekrar ortaya

çıkmasıdır. Relaps hastalık tanımlandıktan sonra hemapoetik kök hücre nakli için aday olan hastalara HLA tiplmesi yapılmalıdır. Bu son derece önemlidir, çünkü hemopoetik kök hücre nakli tekrarlayan ALL hastalarını tedavi etmek için en muhtemel yöntemdir. Nüks veya refrakter ALL' de remisyon indüksiyon tedavisinin birincil hedefi, allojeneik hematopoetik kök hücre transplantasyonuna gidebilmek için tam remisyon (TR) veya yeterli sitoredüksiyon sağlamaktır. AKHN, küçük ve yüksek oranda seçilmiş bir hasta grubunda tedavi şansı sunar. AKHN için aday olmayan hastalar için bile remisyon indüksiyonu azda olsa sağkalımı uzatabilir. Bazı kişiler kırılgnlık, komorbidite veya hasta tercihinden dolayı remisyon indüksiyonuna girmemeyi seçebilir. Böyle durumlarda semptom odaklı tedavi (palyatif bakım) uygundur. Relaps veya refrakter ALL' de indüksiyon tedavisi ile tam remisyon sağlamak ilk adımdır. Çoğu zaman bu remisyon durumu sadece birkaç ay kadar sürer. Bu nedenle hastalar AKHN ne mümkün olan en kısa sürede alınmalıdırlar (88).

2.12.Diğer/Yeni Tedaviler

Nilotinib: Nilotinib BCR-ABL aktivitesini imatinibden daha güçlü ve spesifik bir şekilde inhibe eder ve bunun yanı sıra T315I hariç bilinen tüm imatinib dirençli BCR-ABL mutasyonlarına karşı etkili bir ikici kuşak TKİ dür (89).

Ponatinib: Ph+ ALL hastalarında TKİ' lerine direnç sıklıkla BCR-ABL kinaz alanındaki mutasyonlardan kaynaklanır. Ponatinib T315I mutasyonu dahil TKİ'lerine direnç geliştiren tüm mutasyonlarda da etkili 3. Kuşak TKİ dür (90).

Bilatumumab: Bilatumumab hem anti CD-3, hem de anti CD-19 bağlanma özelliği olan bispesifik T hücre bağlayıcı monoklonal antikordur. Relaps / refrakter Ph- / Ph+ pre-B ALL de onay almıştır (91).

Rituksimab: Anti CD-20 monoklonal antikordur. CD20 pozitif, Ph negatif pre-B ALL hastalarda sonuçları oldukça iyileştirmiştir.

Ofatumumab: Ofatumumab, rituksimabdan farklı bir bölgeye bağlanan 2. Nesil anti-CD20 monoklonal antikordur. Rituksimabdan farklı bir bölgeye bağlandığı için rituksimab dirençli CD20+ ALL de kullanılabilir. CD20+ ALL hastalarında güvenlik ve etkinliği çalışmalarla kanıtlanmıştır (92).

Obinutuzumab: Güçlü bir anti-CD20 monoklonal antikordur. KLL tedavisinde kullanılmakta olup henüz ALL de onay almamıştır (93).

İnotuzumab ozogamisin: Anti CD22 monoklonal antikordur. Relaps / refrakter ALL için konvansiyonel kemoterapi ile karşılaştırıldığında üstün tam remisyon, genel sağkalım, hastaliksız sağkalım ve moleküler yanıt almıştır (94).

Epratuzumab: Relaps refrakter CD22+ B-ALL hastalarında kullanılan anti CD22 monoklonal antikordur. Çalışmalarda tam remisyon oranlarını artırmamasına rağmen, MKH negatifliğini artırmıştır (95).

Kimerik antijen reseptörlü T-hücre tedavisi: Bu tedavideki mekanizmada hastanın immün sistemi kullanılarak kanser ile mücadele etmek planlanmaktadır. Hastanın kanından T hücresi alınarak ona biomühendislikle kimerik antijen reseptörü yerleştirilip hastaya geri verilecek ve bu hücreler lösemik hücrelerle savaşacak şekilde tasarlanan bir tedavi metodudur. Erken faz denemelerinde iyi sonuçlar alınmakla beraber, araştırmalar devam etmektedir (96).

Nelarabin: Relaps / refrakter T-ALL de etkin, özellikle T hücrelerinin içinde in vivo olarak ara-GTP' ye dönüştürülerek etkinleşen bir önilaçtır (97).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışma için etik uygunluk onayı (Karar No: 2019 / 113) alınmıştır.

Bu çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniğinde ocak 2006 – aralık 2018 tarihleri arasında akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısı almış ve tedavi ve izlemi merkezimizde yapılmış hastalar dahil edilmiştir. Hastalara ALL tanısı kemik iliği aspirasyon materyalinin birimizde mikroskopik incelemesi, akım sitometrik incelemeler, genetik ve patolojik incelemeler ile konulmuştur. Hastaların demografik, laboratuvar, patolojik, genetik özellikleri hastane bilgisayar otomasyon sistemi ve hasta dosyaları taranarak elde edilmiştir.

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi SPSS v21 Base programı desteğiyle yapılmıştır. Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır. Retrospektif bir çalışma olduğundan dolayı nominal-ordinal değişkenler arasındaki farklılıkların ortaya konması amacıyla Ki-kare testi, bağımsız değişkenler arasındaki farklılıkların gözlenmesi amacıyla Mann-Whitney U testi ve normal dağılımlı sayısal değişkenlerin değerlendirilmesi için Kaplan-Meier ve Cox regresyon testleri kullanılmıştır.

4.BULGULAR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2006 – Aralık 2018 tarihleri arasında ALL tanısı alan toplam 116 hasta çalışmaya alınmıştır. Yüz on altı hastadan 20 hasta (% 17,25) T-ALL, 96 hasta (%82,75) B-ALL olarak saptandı. Hastaların yaş ortalaması 43,1 yıldır. Bu hastaların 54'ü (% 46,6) kadın, 62'si (%53,4) erkektir. Hastalardan 11'i (% 9,5) daha önce tedavi almış, 105 hasta ise tedavi naifdir. Tanı anında 12 hastada (% 10,3) mediasten tutulumu saptanmış olup bu hastaların hepsi T hücre kökenlidir. Dokuz hastada (% 7,8) tanı anında SSS tutulumu, 12 hastada (% 10,3) diğer ekstramedüller tutulum mevcuttur.

Tablo 14: Hastaların genel özellikleri

Ortalama yaş	43,1 (19-88)
Erkek	n=62(%53,4)
Kadın	n=54(%46,6)
SSS tutulumu	n=9(%7,8)
Mediasten tutulumu	n=12(%10,3)
Diğer extramedüller tutulum	n=12(%10,3)

Tablo 15: Hastaların risk durumu¹

		risk grubu			
		Hasta sayısı	Oran (%)	Geçerli Oran	Kümülatif Oran
	standart risk	22	19,0	19,0	19,0
	yüksek risk	94	81,0	81,0	100,0
	Toplam	116	100,0	100,0	

Risk sınıflaması yapılırken minimal kalıntı hastalık izlemi hesaba katılmamıştır. MKH izlemi merkezimizde yapılamamaktadır. Oysa ki; MKH izlemi indüksiyon tedavisi sonrası hastalık izleminde son derece önemli olduğu bilinmektedir.

¹ Hastaların risk grupları belirlenirken MKH izlemi hesaba katılmamıştır.

Tablo 16: Tanı anında hastaların labaratuvar özellikleri

<i>Değişken adı</i>	<i>Tanı anı ortalama (en düşük-en yüksek)</i>
Ortalama beyaz küre	58,5 bin/uL (500-436.000)
Ortalama nötrofil	16,303 bin/uL (97-378.000)
Ortalama lenfosit	31,266 bin/uL (300-193.000)
Ortalama monosit	2,656 bin/uL (0-49.000)
Ortalama hemoglobin	9,83 g/dl (3,2-14,8)
Ortalama platelet	94,34 bin/uL (10.000-633.000)
Ortalama LDH	1620 U/L (196-18.390)
Ortalama B2M	3231 ng/ml (1.277-12.700)
Ortalama albumin	3,95 g/dl (2.3-5.0)

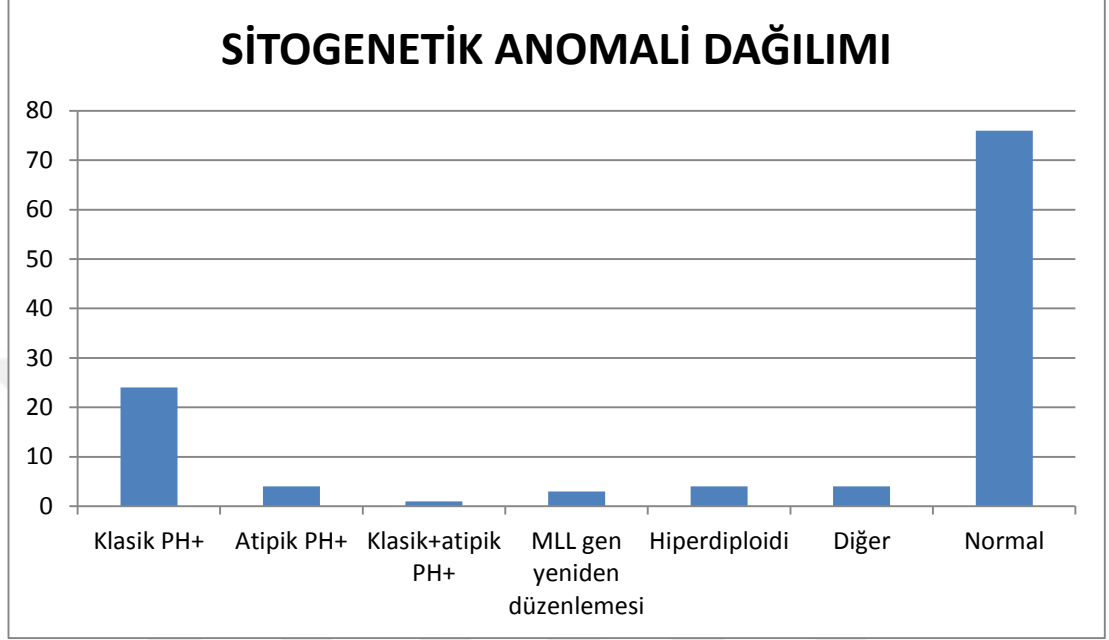
İndüksiyon tedavisi olarak 54 hasta (% 46,6) CALBG, 21 hasta (% 18,1) HYPERCVAD, 34 hasta (% 29,3) BFM protokollerini, 3 hasta ise diğer tedavi protokollerini, relaps ile merkezimize başvuran 1 hasta ise FLAG tedavi protokolünü almıştır. Üç hasta ise indüksiyon tedavisi alamadan hayatını yitirmiştir.

Kemik iliği blast yüzdelerine bakıldığında 34 hastanın (% 29,3) % 20-60 arasında, 82 hastanın (% 70,7) ise % 60' tan fazla blast oranına sahipti. Kemik iliği biyopsi örnekleri fibrozis açısından incelendiğinde 18 hasta (% 15,5) grade 0, 33 hasta (% 28,4) grade 1, 32 hasta (% 27,6) grade 2, 16 hasta (% 13,8) grade 3, 8 hasta (% 6,9) grade 4 fibrozis derecesine sahip olduğu saptandı. Ancak 9 hastanın patoloji raporlarına ulaşamadı.

Hastaların sitogenetik özellikleri incelendiğinde 29 hastada (% 25) Ph kromozomu pozitif saptanmıştır. Bu 29 hastadan 24' ünde klasik Ph kromozomu, 4 hastada atipik Ph kromozomu, 1 hastada hem klasik hem de atipik Ph kromozomu pozitif saptandı. Üç hastada MLL gen yeniden düzenlenmesi, 4 hastada hiperdiploidi, 4 hastada diğer

sitogenetik anomaliler mevcuttur ve 76 hastada herhangi bir sitogenetik anomali saptanmamıştır.

Şekil 1: Hastaların sitogenetik anomali yüzde dağılımının grafik gösterimi



Çalışmaya alınan 116 hastadan indüksiyon tedavisi sonrası 97 hasta (% 83,6) remisyona girdi. Bu hastalardan 92' si ilk indüksiyon protokolü ile, 5 hasta ikinci indüksiyon protokolü ile remisyona girdi.

Toplam 40 hastaya AKHN yapılmış ve 6 hastaya ise uygun ilik mevcut nakil planlıdır. Yapılan nakillerin 22' si akrabadan, 18' i akraba dışı vericilerden yapılmıştır. Akraba vericilerin dağılımına baktığımızda 9 hastaya erkek kardeşinden, 10 hastaya kız kardeşinden, 1 hastaya babasından, 2 hastaya erkek akrabasından nakil yapılmıştır.

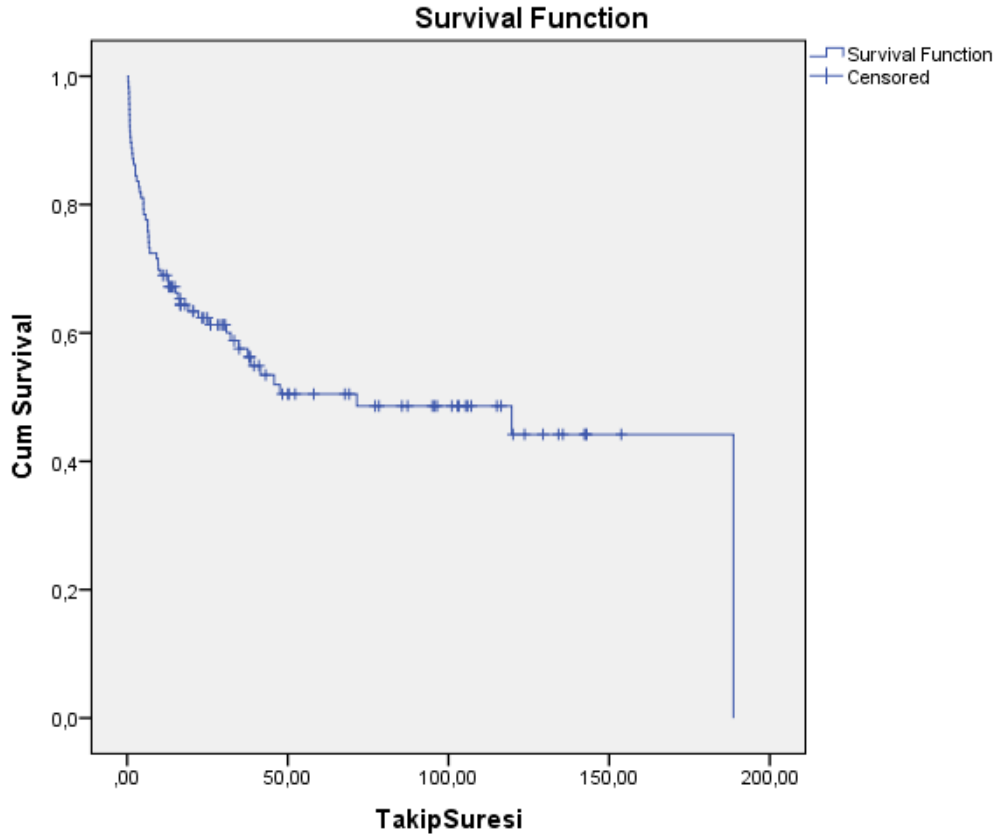
Takip sırasında 36 hastada relaps saptanmıştır ve bu hastalara ikinci basamak tedavi protokolleri uygulanmıştır. İkinci basamak tedavi protokolü olarak 4 hastaya CALBG, 5 hastaya HYPERCVAD, 2 hastaya BFM, 14 hastaya FLAG, 5 hastaya diğer tedavi protokolleri uygulanmıştır. Altı hasta tedavi alamadan yaşamını yitirmiştir. İkinci basamak tedavi alabilen 30 hastadan yalnızca 13 hastada remisyona sağlanabilmiştir. On üç hasta relaps sonrası verilen indüksiyon tedavisi sırasında yaşamını yitirmiş, 4 hastadan da tedavi yanıtı alınamamıştır. Tanı tarihinden itibaren

relaps gelişene kadar geçen süre ortama olarak 24 ay (12-37,6 ay) olarak saptanmıştır.

Hastaların tedavileri sırasında bazı hastalarda L-asparajinaz ve ARA-C toksisiteleri gelişmiş olsa da bu durumlar grade 1-2 düzeyinde olup tedavi kesmeyi gerektirmemiştir. On beş hastada tifilit gelişmiş olup destek tedavisi ve antibiyoterapi sonrası bu durum düzelmiştir. Ayrıca yine tedavinin çeşitli aşamalarında 32 hastada fungal enfeksiyon, 10 hastada hepatosplenik kandidiyazis, 42 hastada sepsis durumu ortaya çıkmıştır.

Hastalardan 61' i (% 52,6) halen hayattayken, 55 hasta (% 47,4) hayatını kaybetmiştir. Exitus olan hastalardan 6' sı (% 10,9) hastalık progresyonu, 30'u (%54,6) bakteriyel enfeksiyon, septik şok, multi organ yetmezliği nedenlerinden, 5 hasta (%9,1) fungal enfeksiyon, 8 hasta (% 14,5) İKK, serebrovasküler olay gibi hadiselerden, 1 hasta masif pulmoner tromboemboli sebebi, 5 hasta nakil ilişkili sebeplerden dolayı yaşamını yitirmiştir.

ŞEKİL 2: ALL hastalarının total sağ kalım eğrisi



Yirmi ikinci ayda hastaların % 62,3' ü, kırk birinci ayda hastaların %53,4' ü hayatta idi. Total sağ kalım süresi ortalama 41,4 ay olarak saptanmıştır.

Hastaların progresyonsuz sağ kalım süresi ortalama 35 ay, ortancası 16 ay olarak saptanmıştır.

Yüksek risk grubundaki hastaların ölüm oranı % 52,1 iken standart risk grubundaki hastaların ölüm oranı % 27,3 olarak saptanmıştır ve aradaki fark istatistiki olarak da anlamlı bulunmuştur ($p=0,036$).

İndüksiyon tedavisi ile remisyona giren hastaların % 62' si sağ iken remisyona girmeyen hastaların hepsi yaşamını yitirmiştir ($p=0,00$).

ALL alt tiplerine göre baktığımızda B-ALL'lerin % 83'ü, T-ALL'lerin % 89,5' i, Ph pozitif ALL'lerin % 79' u indüksiyon tedavisi ile remisyona girmiştir. B-ALL hastalarının % 53' ü, T-ALL hastalarının % 32' si, Ph pozitif ALL'lerin % 44,8' i exitus olmuştur. Gruplar arasında remisyona girme veya sağ kalım açısından istatistiki anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Klasik Ph pozitif ALL' li 24 hastadan 8' i, atipik Ph pozitif 4 hastadan 4' ü, klasik ve atipik Ph pozitif olan 1 hasta, MLL gen yeniden düzenlemesi olan 3 hastadan 3' ü, sitogenetik anomali saptanmayan 76 hastadan 37' si exitus olmuştur.

Ph pozitif 29 hastadan sadece 24 hastaya TKİ başlanabilmiştir. Beş hasta ise tedavi başlanamadan yaşamını yitirmiştir. TKİ başlanan 24 hastadan 22' sine dasatinib başlanmış, KML' den ALL' ye dönen 2 hastaya ise hali hazırda kullandıkları imatinib tedavisi devam edilmiştir. Ph+ olan hastaların % 51,7' si remisyonda iken; toplam hasta popülasyonunun % 52.6' sı remisyondadır ve arada istatistiki olarak bir fark saptanmamıştır (p=0,747).

Philedelphia kromozomu pozitif olup TKİ başlanamadan ex olan 5 hasta mevcuttur. Ph+ olup TKİ başlanan 24 hasta olup bu hastalardan 9' u ex olmuştur. TKİ alan bu 24 hastanın PCR değerleri takip edildiğinde 3.ay PCR değerinde logaritmik azalma olmayan veya artış olan 6 hastadan 5' i ex olmuş. Üçüncü ay PCR değerinde logaritmik azalma veya negatifleşme olan 12 hastanın 12' si de remisyondadır. Üçüncü ayda PCR değeri bakılmayan 6 hastadan 4' ü ex olmuştur. Burada hasta sayıları az olduğundan istatistiki olarak değerlendirilemese de Ph+ olup TKİ başlanan hastalarda 3.ay PCR değerinin prognozu belirlemede önemli bir belirteç olduğunu düşündürmektedir.

Ph+ TKİ alan 8 hastaya TR1'de de allonakil yapıldı, 3 hastaya da uygun ilik mevcut nakil planlı idi.

Ph+ olan hastaların tanı anında ortalama laboratuvar değerlerine bakılacak olursa ortalama beyaz küre 73.712 bin / UL, nötrofil 21.081 bin / UL, lenfosit 38.991 bin / UL, hb 11.6 g / dl, plt 128.125 bin / UL, monosit 1486 bin / UL, ldh 796 U / L, B2M 4240 ng / ml, albumin 3,92 g / dl idi.

Remisyonda olan hastaların tanı anında LDH değeri ortalaması 2121 U / L, B2M değeri ortalaması 3215 ng / ml, albumin değeri ortalaması 4,07 g / dl olarak saptandı. Exitus olan hastaların tanı anında LDH değeri ortalaması 1319 U / L, B2M değeri ortalaması 3304 ng / ml, albumin değeri ortalaması 3,71 g / dl olarak saptanmış olup aralarında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p değerleri sırasıyla 0,693-0,476-0,125).

Bu labaratuvar değerleri ile relaps arasındaki ilişkiye baktığımızda ise relaps olanların LDH, B2M, albumin değeri ortalamaları sırasıyla 1447 U / L, 2870 ng / ml, 3.73 g / dl olarak saptanırken, relaps geliştirmeyenlerin LDH, B2M, albumin değerleri ortalamaları sırasıyla 1734 U / L, 3387 ng / ml, 3.99 g / dl olarak saptanmıştır ve aralarında istatistiki olarak bir fark saptanmamıştır (p değerleri sırasıyla 0.44-0.816-0.715).

Tanı anında kemik iliği blast yüzdesi açısından sağ kalımı değerlendirdiğimizde kemik iliği blast yüzdesi % 20-60 arasında olan 34 hastanın 16'sı (% 47,1) exitus, kemik iliğinde blast yüzdesi % 60 üzerinde olan 82 hastadan 39'u (% 47,6) exitus olmuş olup aralarında istatistiki olarak fark bulunamamıştır (p=0,961). Relaps açısından baktığımızda ise kemik iliğinde blast yüzdesi % 20-60 arasında olanların % 29,4'ü relaps geliştirmiş, blast yüzdesi % 60'ın üzerinde olanlarda bu oran % 31,7 olarak saptanmış ve istatistiki olarak fark bulunamamıştır (p=0,808).

Kemik iliğinde fibrozis açısından hastaların patoloji preparatları incelendiğinde exitus olan hastaların % 36'sının kemik iliği biyopsisinde grade 0 ve 1 fibrozis saptanırken, exitus olanların % 64'ünün kemik iliği biyopsisinde grade 2, 3, 4 fibrozis saptanmıştır ve bu durum istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,024).

TR1' de allonakil yapılanların % 71,4'ü remisyonda olup, yapılmayanların ise sadece % 36,8'i remisyonadadır (p=0,00).

Kadınların remisyona girme oranı % 81.5, erkeklerin remisyona girme oranları % 85,5 olarak saptanmıştır ve arada istatistiki fark görülmemiştir.

Tanıda SSS tutulumu olan 9 hasta mevcuttu. Bu hastalardan 6' sısı exitus 3' ü remisyonda idi. Mediasten tutulumu olan 12 hasta saptandı. Bu hastalardan 8' i remisyonda 4' ü exitus idi. Diğer extrameduller tutulumu olan 12 hastadan 6' sısı exitus, 6' sısı remisyonda idi.

Remisyonda olanlar ile exitus olan hastaların yaş ortalamalarına baktığımızda remisyonda olan hastaların yaş ortalaması 39,0 iken, exitus olan hastaların yaş ortalaması 47,7 olarak saptanmıştır ($p=0,009$). İndüksiyon tedavisi ile remisyona giren hastaların yaş ortalaması 40.6 iken remisyona girmeyen hastaların yaş ortalaması 55.94 olarak saptanmıştır ($p=0,001$).

B-ALL olan remisyonda olan 32 kişinin beyaz küre ortalaması 41.900 iken, exitus olan 36 kişinin beyaz küre ortalaması 60.223 tür. T-ALL olan ve remisyonda olan 14 kişinin beyaz küre ortalaması 42.948 iken, exitus olanların beyaz küre ortalaması 98.290 dır.

5.TARTIŞMA

ALL tek bir B veya T lenfoid progenitör hücreden köken alan ve bu klonal lenfoid progenitör hücrelerin kemik iliği ve diğer dokularda kontrolsüz çoğalması ve birikmesi sonucu oluşan hematolojik bir malignitedir. Her yaşta görülebilir ancak 2-5 yaş arası ve 50 yaş sonrasında pik yapar. Çocuklarda daha sık görülmektedir. ALL gelişme riski 5 yaşından küçük çocuklarda en fazla olup, risk 20' li yaşların ortalarına doğru yavaşça azalır ve 50 yaşından sonra tekrar artmaya başlar. Genel olarak her 10 ALL vakasından 4' ü yetişkindir. ALL çocuklarda daha sık görülmesine rağmen ALL' den kaybedilen hastaların 5' te 4' ünü yetişkinler oluşturur (3).

Lösemik hücrelerin kemik iliğini işgal etmesi sonucu normal hematopoezin sağlanamaması nedeniyle kan hücrelerinin eksikliğine bağlı semptom ve bulgu verir. ALL heterojen bir hastalık gurubu olduğundan ötürü standart bir tedavi yaklaşımı da yoktur. Her hasta ayrı olarak ele alınmalıdır. Tedaviyi risk guruplarına göre bireyselleştirmek gerekmektedir. Risk sınıflaması yaş, sitogenetik, tanı anında beyaz küre sayısı, immünfenotip, hastanın tam remisyona girme süresi ve indüksiyon tedavisi sonrası minimal kalıntı hastalık olup olmamasına göre değerlendirilir (20).

Çalışmamıza 18 yaşından büyük 116 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 43,1 yıl olarak saptandı. Yetişkinlerde ALL erkeklerde bir miktar daha fazla görülmektedir. Bizim çalışmamızda 54 hasta kadın, 62 hasta erkek cinsiyetteydi. Dünya çapında yapılan ALL çalışmalarında hastaların 2/3'ünden fazlası B hücre fenotipindedir (108). Çalışmamızda 116 hastadan 20 hasta (% 17,25) T-ALL, 96 hasta (% 82,75) B-ALL olarak saptanmıştır.

Ph kromozomu pozitifliği yetişkin ALL' nin yaklaşık dörtte birinde görülür. İnsidans yaşla birlikte artar. Altmış yaş üstü hastaların % 40-50' sinde Ph kromozomu mevcuttur (98). Bizim çalışmamızda toplam 29 hastada Ph kromozomu pozitif saptanmış olup toplam hasta sayımızın %25' ini oluşturmakta idi.

Çalışmamızda risk sınıflaması yaparken hastaların yaş, tanı anında beyaz küre sayıları, sitogenetik özellikleri, immünofenotipik özellikleri, hastaların tam remisyona girme süreleri baz alınmış olup 22 hasta (% 19) standart risk, 94 hasta (%81) yüksek risk sınıfında idi. Bu durum da yine literatür ile uyumluydu.

Bazı büyük ölçekli çalışmalarını incelediğimizde 1998 yılında 198 hasta ile yapılan CALBG-9111 çalışmasında sağ kalım % 41 (3 yıllık), 2001 de 1163 hasta ile yapılan GMALL 05/93 çalışmasında sağ kalım % 35 (5 yıllık), 2004 te 922 hasta ile yapılan LALA 94 çalışmasında sağ kalım % 36 (5 yıllık), 2005 te 1521 hastayla yapılan MRC XII/ECOG E 2993 çalışmasında sağ kalım % 38 (5 yıllık), 2007 de 713 hasta ile yapılan GMALL 07/03 çalışmasında sağ kalım % 54 (5 yıllık) olarak saptanmıştır (24, 81, 99-101). Bizim çalışmamızda total sağ kalım oranı % 52,6'dır. Total sağ kalım süresi ortalama 41,4 ay olarak saptanmıştır. Yirmi ikinci ayda hastaların % 62,3'ü yaşamakta iken 41. ayda hastaların % 53,4' ü hayatta idi. Çalışmamızda hastaların progresyonsuz sağ kalım süresi ortalama 35 ay, ortancası 16 ay olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki hastaların sağ kalım sonuçları diğer çalışmalarla benzer olup AGE hasta grubu ile yapılan çalışmaların sağ kalım sonuçlarına da yakın sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışmamızda yüksek risk grubundaki hastaların ölüm oranı % 52.1 iken, standart risk grubundaki hastaların ölüm oranı % 27.3 olarak saptanmıştır (p=0,036). İndüksiyon tedavisi ile remisyona giren hastaların % 62' si sağ iken, remisyona girmeyen hastaların hepsi yaşamını yitirmiştir (p=0,00). Bu sonuçlar literatürle uyumlu olup, risk grubu ve başlangıçta indüksiyon tedavisine verilen yanıtın prognozu belirlemede çok önemli yeri olduğunu çalışmamızla desteklemekteyiz.

Dört-altı haftalık remisyon indüksiyon tedavisi ile erişkin hastalarda % 78-92 oranında remisyon sağlanabilmekte ve hematopoez restore edilmiş olmaktadır (8, 9). Bizim çalışmamızda hastaların % 83,6' sını indüksiyon tedavisi sonucunda remisyona girmiş olup literatür ile uyumludur.

Alt tipleri B-ALL ve T-ALL olarak ayırdığımızda yetişkin ALL hastalarının dörtte biri T-ALL, geri kalanı B-ALL dir. T-ALL hiperlökositöz, mediastinal kitle, yüksek tümör yükü ile prezente olan agresif bir lösemi türü olmasına rağmen günümüzde

modern tedavi rejimleri ile B-ALL ile sağ kalım açısından arasında bir fark kalmamış ve hatta bazı çalışmalarda üstün sağ kalım oranına sahip bulunmuşlardır (24). Tanı anında Ph kromozom pozitifliğinin hemen saptanıp spesifik tedavinin başlanması ile tarihsel olarak çok kötü prognoza sahip Ph+ ALL' nin seyrini değiştirdiği yapılan çalışmalarda görülmektedir. Dasatinib' in Ph+ ALL hastalarında birinci basamakta kullanılması ile ilgili yapılan çalışmalarda çok başarılı sonuçlar alınmıştır. Dasatinib ek bir toksisiteye sebep olmamış ve iyi tolere edilmiştir. Hatta yaşlı hastalarda sadece dasatinib ve steroidle elde edilen sonuçlar son derece iyi bulunmuştur (71). Bizim çalışmamızda B-ALL' lerin % 83' ü, T-ALL' lerin % 89.5' i, Ph+ ALL' lerin % 79' u indüksiyon tedavisi ile remisyona girmiştir (p=0,647). B-ALL hastalarının % 53' ü, T-ALL hastalarının % 32' si, Ph+ ALL' lerin % 44,8' i exitus olmuştur (p=0,244). Gruplar arasında remisyon indüksiyonu veya sağ kalım açısından istatistiki olarak anlamlı farklılıklar bulunamamıştır. Ph+ ALL hastalarının tarihsel olarak çok kötü prognoza sahip olduğu bilinmekle birlikte indüksiyon tedavisine dasatinib eklenmesiyle hem remisyona girme, hem de sağ kalım açısından prognozu iyileştirdiği açıktır ve çalışmamız da bu durumu desteklemektedir.

Erişkin ALL hastalarında yüksek oranlarda tam remisyon sağlanabilmesine rağmen asıl sıkıntı bu durumun kalıcı olmamasıdır. Nüks ALL hastalarında da kemoterapi protokolleri ile elde edilen sonuçlar da pek iç açıcı değildir. Tüm çalışmalarda yapılan sonuçlarda AKHN' nin uzun süreli remisyon sağlamakta üstün bulmakla birlikte hem uygun donör bulmaktaki zorluklar hem de transplantasyon ilişkili mortalite ve GVHD gibi problemler nedeniyle kullanımı kısıtlıdır. Bizim çalışmamızda kırk hastaya tam remisyon 1' de allonakil yapılmış, altı hastaya ise uygun ilik mevcut ve nakil planlı idi. Bu nakillerin 22' si akrabadan, 18' i akraba dışı vericilerden yapılmıştı ve tam remisyon 1' de allonakil yapılanların % 71,4' ü remisyonda olup, yapılmayanların ise sadece % 36,8' i remisyondadır (p=0,00).

Bulgular literatürle uyumlu olup allojenik kemik iliği naklinin ALL' de uzun süreli sağ kalımı sağlamak amacıyla kullanılan en etkili tedavilerden biri olduğunu çalışmamızla desteklemekteyiz.

Kemik iliğindeki kollajen yapının anormal şekilde artmasına myelofibrozis denir. Bu durum primer olabilir veya malign hemotolojik durumlar veya benign bazı

hastalıklara sekonder olarak gelişebilir. Kemik iliğindeki fibrozis derecesi ile ALL' nin prognozunu etkileyip etkilemediği bazı çalışmalarda araştırılmasına rağmen net bir sonuç elde edilememiştir. Yüz altmış altı çocuk ALL hastası ile yapılan bir çalışmada tüm hastalara tanı anında ve 62 hastaya da 29. günde kemik iliği biyopsisi yapılmış ve herhangi bir yüksek risk kriterine sahip olmayan ve düşük kemik iliği fibrozis derecesine sahip ALL hastaları ile yine aynı özelliklere sahip fakat yüksek kemik iliği fibrozis derecesine sahip ALL hastaları ile karşılaştırıldığında düşük fibrozis derecesine sahip olan hastalar istatistiki olarak da anlamlı derecede daha iyi prognoza sahip oldukları bulunmuştur. Prekürsör B-ALL hastaların kemik iliği T-ALL hastaların kemik iliğinden daha fazla fibrozis içerdiği görülmüş. Kemik iliği fibrozis derecesi ile MKH arasında pozitif korelasyon saptanmış. Pre-B ALL'li tanıda kemik iliği fibrozis derecesi ile 29. gün kemik iliği fibrozis derecesi karşılaştırıldığında ise fibrozis derecesinde hızlı bir gerileme olanlar, yavaş gerileme gösterenlere göre daha iyi prognozlu oldukları gösterilmiştir. Bu bilgilerle kemik iliği fibrozis derecesini prognostik bir belirteç olarak almak gerektiğini savunmuşlardır (102). Ancak bu durumun aksini savunan çalışmalar da mevcuttur. ALL' li 40 çocuk hastada yapılan çalışmada vakaların % 57' sinde sekonder myelofibrozis saptanmış olup kemik iliği fibrozisi ile hastalığın prognozu arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (103). Yeni ALL tanısı alan 128 erişkin hasta ile yapılan bir başka çalışmada yine fibrozis derecesi ile hastalığın prognozu arasında herhangi bir bağlantı olmadığı sonucuna varılmış (104).

Bizim çalışmamızda kemik iliği biyopsi örnekleri fibrozis açısından incelendiğinde 18 hasta (% 15,5) grade 0, 33 hasta (% 28,4) grade 1, 32 hasta (% 27,6) grade 2, 16 hasta (% 13,8) grade 3, 8 hasta (% 6,9) grade 4 fibrozis derecesine sahipti. Dokuz hastanın patoloji raporlarına ulaşamadı. Exitus olan hastaların % 36'sının kemik iliği biyopsisinde grade 0 ve 1 fibrozis saptanırken, exitus olanların %64' ünün kemik iliği biyopsisinde grade 2, 3, 4 fibrozis saptanmıştır ve bu durum istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,024). Bu durum bize tanı anında kemik iliğinde fibrozis derecesi prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür.

Tanı anında yetişkin ALL hastalarının yaklaşık % 5-10'unda SSS tutulumu görülür. Tanıda yüksek beyaz küre sayısı, T-ALL, mediastinal kitle varlığı tanı anında SSS

tutulumu ile ilişkili bulunmuştur. SSS tutulumu kötü prognozla ilişkilidir. Tedavide SSS profilaksisi mutlak suretle yapılmalıdır. SSS nüks riski yüksek olan hastalarda profilaksi dozu / süresi artırılmalıdır (105). İyi bir profilaksi yönetimi yapılmadığında SSS nüksü gelişme oranları oldukça yüksek ve bütün tedavilere rağmen SSS relapsı geliştiğinde sağ kalım oranı oldukça düşüktür (87). Bizim çalışmamızda 9 hastada (% 7.8) hastada SSS tutulumu saptanmış olup, bu hastalardan 6' sısı exitus 3' ü remisyonda idi. Hasta sayısı az olduğundan istatistiksel analiz yapılamasa da tanı anında SSS tutulumunun kötü prognostik özellik olduğunu düşündürmektedir.

T-ALL yetişkin ALL hastalarının % 25' ini oluşturur. Dünya sağlık örgütüne göre T-ALL ile T hücreli akut lenfoblastik lenfoma aynı hastalığın farklı prezentasyonları olarak kabul edilmektedir. T-ALL hiperlökositoz ve büyük mediastinal kitlelerle birlikte yüksek tümör yükü ile karakterize olmasına rağmen güncel tedavilerle B-ALL ile sağ kalım açısından değerlendirildiğinde aralarında fark yoktur (81). Bizim çalışmamızda mediasten tutulumu olan 12 hasta saptandı. Bu hastaların hepsi T-ALL fenotipindeydi. Bu hastalardan 8' i remisyonda 4' ü exitus olmuştur. Lenf nodu tutulumu olan 12 hastadan 6' sısı exitus, 6' sısı remisyonda idi. Bu tutulumlarda da hasta sayısı az olduğundan istatistiksel hesaplama yapılamasa da genel hasta popülasyonundan farklılık düşündürecek sonuçlar elde edilmemiştir.

Yetişkin ALL' de tanı anındaki yaş ve lökosit sayısı arttıkça prognoz kötüleşir. Bir çalışmada 25 yaş altı hastalar daha iyi prognozlu bulunurken (106), bir diğer çalışmada 35 yaş ve altı hastalar daha iyi prognozlu olarak bulunmuştur (28). Yani yaş değeri kesin sınırlı olmamakla birlikte yaş arttıkça prognoz kötüleşmektedir. Bizim çalışmamızda remisyonda olanlar ile ex olan hastaların yaş ortalamalarına baktığımızda remisyonda olan hastaların yaş ortalaması 39,0 iken, ex olan hastaların yaş ortalaması 47,7 olarak saptanmıştır (p=0,009). İndüksiyon tedavisi ile remisyona giren hastaların yaş ortalaması 40.6 iken remisyona girmeyen hastaların yaş ortalaması 55.94 olarak saptanmıştır (p=0,001). Bu sonuçlar yaş arttıkça prognozun kötüleştiği sonucunu doğrulamaktadır.

Bunun sebebi yaş arttıkça olumsuz genetik mutasyonların artması ve yaşla birlikte metabolik sorunların artışıyla hastaların yoğun tedavi protokollerini tolere edememesi olarak düşünülmektedir.

MRC UKALL çalışmalarında B-ALL için 30.000 üzeri, T-ALL için 100.000 üzeri lökosit sayısı kötü prognoz olarak tespit edilmiştir (24). GMALL 05/93 çalışmasında ise lökosit sayısının T-ALL için prognostik önemi olmadığı bildirilmiştir (26). Bizim çalışmamızda B-ALL olan ve remisyonda olan 32 kişinin beyaz küre ortalaması 41.900 iken, exitus olan 36 kişinin beyaz küre ortalaması 60.223 tür. T-ALL olan ve remisyonda olan 14 kişinin beyaz küre ortalaması 42.948 iken, exitus olanların beyaz küre ortalaması 98.290 dır. Tanı anında beyaz küre değerinin prognoza etkisi açıktır. Beyaz küre değeri arttıkça prognozun kötüleştiğini çalışmamızla teyit etmekteyiz.

Çalışmalarda hipalbuminemi (3.5 g/dl ve daha düşük değerler), indüksiyon tedavisi sırasında % 5'ten daha fazla kilo kaybı, tanı anındaki performans durumu ile indüksiyon tedavisi sırasında ölüm ile ilişkili bulunmuş ancak bu durumlar sonraki süreçte hastalığın gidişatını etkilememiştir (106). Bizim çalışmamızda remisyonda olan hastaların albumin değeri ortalaması 4,07 g / dl, exitus olanların albumin değeri ortalaması 3,71 g / dl olarak saptanmış ve arada istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,125). Çalışmamızda relaps geliştiren hastaların albumin değeri ortalaması 3,73 g / dl, relaps geliştirmeyen hastaların albumin değeri ortalaması 3,99 g / dl olarak saptandı ve aralarında istatistiki olarak fark bulunamamıştır (p=0,715). Durum diğer yapılan çalışmalarla uyumludur.

ALL hastaları ile yapılan bir çalışmada LDH değeri 1000 U / L üzerinde olan ve 300 U / L'nin altında olan hastalar karşılaştırıldığında düşük LDH düzeyine sahip olan hastalar daha düşük tedavi başarısızlık riskine sahip oldukları savunulmuş ancak bu durumun sadece lökosit sayısı 25.000 altındaki hastalarda geçerli olduğu belirtilmiştir (107). Başka bir çalışmada LDH düzeyinin tüm akut lösemilerde tanı anında yüksek olduğu, indüksiyon tedavisi sonrası başarı sağlansa da sağlanmasa da LDH düzeylerinin önemli derecede azaldığı ve bu yüzden LDH' in tedavi başarısını değerlendirmede ve prognozu tahminde pek önemli bir yerinin olmadığı savunulmuştur (108). Bizim çalışmamızda şuan remisyonda olan hastaların tanı anında LDH değeri ortalaması 2121 U / L iken , exitus olan hastaların tanı anında LDH değeri ortalaması 1319 U / L olarak saptandı. Relaps olan hastaların tanı anındaki LDH değeri ortalaması 1447 U / L, relaps geliştirmemiş hastaların tanı anındaki LDH değeri 1724 U / L olarak saptanmış olup her iki durumda da istatistiki

olarak bir fark bulunmamıştır. Çalışmamızda LDH düzeyi ile prognoz arasında ilişki kurulamamıştır.

Yapılan bir çalışmada B2M düzeyi 4.0 mg / L veya daha yüksek olan ALL hastalarda bu durum daha düşük bir tam yanıt oranı, daha yüksek MSS relaps riski ve daha kötü sağ kalım ile ilişkili bulunmuş ve yüksek B2M seviyelerinin aynı zamanda ileri yaş, artmış kreatinin, artmış bilirubin, artmış ALP, düşük albumin, B hücre blast düzeyi ile korele olduğu tespit edilmiştir (109). Akut ve kronik lösemi hastalarıyla yapılan başka bir çalışmada ise kronik ve akut lösemilerde tanıda B2M düzeyinin arttığı ancak akut lösemilerde kan lenfosit konsantrasyonu ile serum B2M düzeyi arasında bir ilişki olmadığı ve akut lösemilerde remisyonda veya nüks sonrası serum B2M düzeyinde anlamlı bir değişiklik olmadığı saptanmıştır (110). Bizim çalışmamızda remisyonda olan hastaların tanıda B2M değeri ortalaması 3215 ng / ml, exitus olan hastaların tanıdaki B2M değeri ortalaması 3304 ng / ml olarak saptandı. Relaps geliştiren hastaların tanıda B2M değeri ortalaması 2870 ng / ml, relaps geliştirmeyen hastaların ise 3387 ng / ml olarak saptanmış olup bu değerler arasında istatistiki olarak fark bulunmamıştır. Çalışmamızda B2M düzeyi ile prognoz arasında ilişki kurulamamıştır.

Kötü prognostik faktör olarak bilinen Ph kromozom sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Yetişkin ALL hastalarında % 25 oranında Ph kromozom pozitifliği görülürken, bu oran 60 yaş üzeri hastalarda % 40-50' lere çıkmaktadır. Tirozin kinazlar tedavie eklenmeden önce yalnızca yoğun kemoterapi ile yapılan tedavi ile tam remisyona girme oranları yüksek olsa bile Ph+ ALL hastaların uzun süreli sağ kalımı % 10' dan azdı. İmatinib ilk kullanıma giren tirozin kinaz inhibitörüdür. Japon yetişkin ALL çalışma grubunun yaptığı JALSG ALL202 çalışmasında 99 yeni tanı almış Ph+ ALL hastası çalışmaya dahil edilmiş ve hastalara kemoterapi ile eş zamanlı olarak imatinib verilmiştir. Hastaların % 97' si tam remisyona girmiş ve bu hastaların 59' una TR1' de AKHN yapılmıştır. Hastaların 5 yıllık sağ kalımı % 50 saptanmış ve bu imatinib öncesi dönemde yapılan çalışmalara göre çok daha yüksek bir değerdir (111). Kırk beş yeni tanı Ph+ ALL hastası ile yapılan GRAAPH 2003 çalışmasında hastalara kemoterapi ile eş zamanlı olarak 600 mg/gün imatinib verilmiş ve % 96 tam

remisyon ve % 65 18 aylık sağ kalım sağlanmış olup sonuçlar imatinib öncesi dönemle karşılaştırıldığında yine çok daha iyiydi (112).

Dasatinib' in Ph+ ALL hastalarında birinci basamak indüksiyon tedavisi olarak kullanıldığı bir çalışmada hastaların tamamı tam remisyona erişmiştir. Konvansiyonel kemoterapiler olmaksızın Ph+ ALL hastalarının indüksiyon tedavisi son derece başarılı olmuştur. Yirminci ayda total sağ kalım % 69.2, hastaliksız sağ kalım ise % 51.1 olarak saptanmıştır. Seksen dört günlük indüksiyon tedavisi sonrası 19 hasta sadece TKİ tedavisine devam etmiş, 2 hasta herhangi bir tedavi almamış, 10 hasta TKİ+KT almış, 4 hasta otolog nakil olmuş, 18 hastaya AKHN yapılmış. Bunlardan sadece 23 hasta relaps geliştirmiştir. İndüksiyon sonrası tedavi almayan 2 hastanın 2'si, postindüksiyon tedavisi olarak sadece TKİ alan 19 hastanın 16' sı relaps geliştirmiştir. Bu durumdan da indüksiyon tedavisi olarak dasatinib'in remisyon sağlamada son derece yeterli olsa da, postindüksiyon tedavisi olarak yeterli olmadığı görülmektedir. Çok değişkenli analizlerde moleküler remisyon sağlamanında hastalık prognozuna son derece etkili olduğu görülmüştür. Yirmi ikinci günde ve 85.günde BCR-ABL transkript düzeyi 10^{-3} den az düzeye inenler hastaliksız sağ kalım açısından daha üstün olarak bulunmuşlardır. Bu durum bize Ph+ ALL hastalarının dasatinibe karşı heterojen bir duyarlılığa sahip olduklarını ve dasatinib indüksiyonu sırasında verilen moleküler yanıtında prognozda son derece önemli olduğunu göstermiştir (71).

Bizim çalışmamıza dahil edilen hastaların % 25' inde (29 hasta) Ph kromozomu pozitif saptanmış olup, bu hastalardan 5' ine daha TKİ başlanmadan hayatını kaybetmiştir. Yirmi dört hastaya TKİ tedavisi başlanmış olup, bunlardan 22' sine dasatinib, KML'den ALL' ye transforme olan 2 hastaya ise hali hazırda almakta oldukları imatinib tedavileri devam edilmiştir. Ph+ ALL hastalarının tam remisyona % 79' u ulaşmıştır. Hastaların total sağ kalım oranı ise % 51,7 dir. Hastaların 3. ayda PCR ile BCR-ABL transkript düzeyleri ölçülmüş ve bu değerlerde logaritmik olarak azalma olmayan ve artış olan 6 hastanın 5' i yaşamını yitirmiş iken, BCR-ABL transkript düzeyi logaritmik olarak azalan veya negatifleşen 12 hastanın 12' si de remisyonudadır. Üçüncü ayda PCR değeri bakılmayan 6 hastadan 4'ü exitus olmuştur.

Ph+ TKİ alan 8 hastaya TR1' de de allonakil yapıldı, 3 hastaya da uygun ilik mevcut nakil planlı idi.

Bizim çalışmamızdan da çıkan sonuç TKİ tedavisinin Ph+ ALL hastaların prognozunda çok önemli iyileşmeler sağladığı ve bu tedaviyle sağ kalım açısından genel populasyonla benzer sonuçlar alınabildiği ve hastaların TKİ tedavisine heterojen yanıt verdiği için hastaların prognozunu öngörmeye moleküler remisyona girmenin çok önemli olduğu ve indüksiyon tedavisi sonrası tedavinin 3. ayında bakılan PCR BCR-ABL transkript düzeyinin bu hastaların prognoz tayininde kullanılabileceğini göstermektedir.



6-SONUÇLAR

- 1.Yetişkin ALL erkeklerde bir miktar daha sık görülmektedir.
- 2.Hastalığın prognozu cinsiyete göre değişmemektedir.
- 3.Yaş arttıkça hastalığın gidişatı kötüleşmektedir.
- 4.Tanı anındaki beyaz küre sayısı arttıkça prognoz kötüleşmektedir.
- 5.Hastaların dörtte üçü B-ALL fenotipindedir.
- 6.Philedelphia kromozom pozitifliği yaşla birlikte artmakla beraber hastaların % 25'inde pozitifdir.
- 7.Hastaların çoğu yüksek risk grubundadır.
- 8.Hastaların çoğu indüksiyon tedavisi ile remisyona girseler bile bu durumu uzun süre muhafaza edememektedirler.
- 9.Başlangıçta indüksiyon tedavisi ile remisyona giremeyen hastaların prognozu çok kötüdür.
- 10.Nüks ALL' nin prognozu çok kötüdür.
- 11.TKİ tedavisi Ph+ ALL hastalarının prognozunu iyileştirmiştir.
- 12.B-ALL, T-ALL, Ph+ ALL hastaları arasında prognoz açısından fark saptanmamıştır.
- 13.AKHN ile remisyon idamesinde başarılı sonuçlar alınmıştır.
- 14.TKİ tedavisine hastalar heterojen yanıt vermektedirler. Hastaların prognoz tayininde PCR düzeyinin takibi önemlidir.
- 15.Kemik iliği fibrozisi kötü prognozla ilişkilidir.
- 16.SSS tutulumu kötü prognozla ilişkilidir.
- 17-Mediasten tutulumu T-ALL de sık görülür.
- 18-Albumin, B2M ve LDH düzeyleri ile survey arasında ilişki bulunamamıştır.

7-KAYNAKLAR

1. Paul S, Kantarjian H, Jabbour EJ. Adult acute lymphoblastic leukemia. *Mayo Clinic* 2016;91(11):1645-66.
2. Appelbaum F. Chapter 98: Acute leukemias in adults. *Abeloff's Clinical Oncology* 5th ed Philadelphia, Pa Elsevier. 2014.
3. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*. 2013;381(9881):1943-55.
4. Shah S, Schrader KA, Waanders E, Timms AE, Vijai J, Miething C, et al. A recurrent germline PAX5 mutation confers susceptibility to pre-B cell acute lymphoblastic leukemia. *Nature genetics*. 2013;45(10):1226.
5. Powell BC, Jiang L, Muzny DM, Treviño LR, Dreyer ZE, Strong LC, et al. Identification of TP53 as an acute lymphocytic leukemia susceptibility gene through exome sequencing. *Pediatric blood & cancer*. 2013;60(6):E1-E3.
6. Vanasse GJ, Concannon P, Willerford DM. Regulated genomic instability and neoplasia in the lymphoid lineage. *Blood*. 1999;94(12):3997-4010.
7. Downing JR PCRM. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2004;350:1535-48.
8. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *Journal of clinical oncology*. 2011;29(5):532-43.
9. Pui C-H, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*. 2008;371(9617):1030-43.
10. 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):2025-37.
11. Shah NR, Landi DB, Kreissman SG, Kulbachi E, Moran C. Presentation and outcomes for children with bone marrow necrosis and acute lymphoblastic leukemia: A literature review. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2011;33(7):e316-e9.
12. Streuli RA, Kaneko Y, Variakojis D, Kinnealey A, Golomb HM, Rowley JD. Lymphoblastic lymphoma in adults. *Cancer*. 1981;47(10):2510-6.

13. Chiaretti S, Vitale A, Cazzaniga G, Orlando SM, Silvestri D, Fazi P, et al. Clinico-biological features of 5202 patients with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the Italian AIEOP and GIMEMA protocols and stratified in age cohorts. *Haematologica*. 2013;98(11):1702-10.
14. Hijjiya N, Liu W, Sandlund J, Jeha S, Razzouk B, Ribeiro R, et al. Overt testicular disease at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia: lack of therapeutic role of local irradiation. *Leukemia*. 2005;19(8):1399.
15. Horton TM, Steuber CP, Aster JC. Overview of the clinical presentation and diagnosis of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma in children. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-acute-lymphoblastic-leukemia-lymphoma-in-children-and-adolescentsadresinden> 02/03/2019 tarihinde erişilmiştir.
16. Pui C-H, Howard SC. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. *The lancet oncology*. 2008;9(3):257-68.
17. Burger B, Zimmermann M, Mann G, Kuhl J, Loning L, Riehm H, et al. Diagnostic cerebrospinal fluid examination in children with acute lymphoblastic leukemia: significance of low leukocyte counts with blasts or traumatic lumbar puncture. *Journal of clinical oncology*. 2003;21(2):184-8.
18. Foa R, Vitale A. Towards an integrated classification of adult acute lymphoblastic leukemia. *Reviews in clinical and experimental hematology*. 2002;6(2):181-99.
19. Bachanova V, Verneris MR, DeFor T, Brunstein CG, Weisdorf DJ. Prolonged survival in adults with acute lymphoblastic leukemia after reduced-intensity conditioning with cord blood or sibling donor transplantation. *Blood*. 2009;113(13):2902-5.
20. Mattison RJ, Larson RA. Role of allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Current opinion in oncology*. 2009;21(6):601-8.
21. Derneği TH. Erişkin Akut Lenfoblastik Lösemi Tedaavi Klavuzu. Türk Hematoloji Derneği Akut Lösemiler Tanı ve Tedavi Klavuzu 2011.

22. Nachman J. Clinical characteristics, biologic features and outcome for young adult patients with acute lymphoblastic leukaemia. *British journal of haematology*. 2005;130(2):166-73.
23. Faderl S, Garcia-Manero G, Thomas DA, Kantarjian HM. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia—current concepts and future perspectives. *Reviews in clinical and experimental hematology*. 2002;6(2):142-60.
24. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, Richards SM, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood*. 2005;106(12):3760-7.
25. Gokbuget N, Hoelzer D, Arnold R, Böhme A, Bartram CR, Freund M, et al. Treatment of adult ALL according to protocols of the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL). *Hematology/oncology clinics of North America*. 2000;14(6):1307-25.
26. Hoelzer D, Gökbuget N. Recent approaches in acute lymphoblastic leukemia in adults. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2000;36(1):49-58.
27. Pui C-H, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(2):166-78.
28. Hoelzer D, Thiel E, Loffler H, Buchner T, Ganser A, Heil G, et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood*. 1988;71(1):123-31.
29. Annino L, Vegna ML, Camera A, Specchia G, Visani G, Fioritoni G, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood*. 2002;99(3):863-71.
30. Wetzler M, Dodge RK, Mrózek K, Carroll AJ, Tantravahi R, Block AW, et al. Prospective karyotype analysis in adult acute lymphoblastic leukemia: the cancer and leukemia Group B experience. *Blood*. 1999;93(11):3983-93.

31. Veerman AJ, Kamps WA, van den Berg H, van den Berg E, Bökkerink JP, Bruin MC, et al. Dexamethasone-based therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the prospective Dutch Childhood Oncology Group (DCOG) protocol ALL-9 (1997–2004). *The lancet oncology*. 2009;10(10):957-66.
32. Raff T, Gökbuget N, Lüschen S, Reutzel R, Ritgen M, Irmer S, et al. Molecular relapse in adult standard-risk ALL patients detected by prospective MRD monitoring during and after maintenance treatment: data from the GMALL 06/99 and 07/03 trials. *Blood*. 2007;109(3):910-5.
33. Brüggemann M, Raff T, Flohr T, Gökbuget N, Nakao M, Droese J, et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2006;107(3):1116-23.
34. Bassan R, Gatta G, Tondini C, Willemze R. Adult acute lymphoblastic leukaemia. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2004;50(3):223-61.
35. Larson S, Stock W. Progress in the treatment of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Current opinion in hematology*. 2008;15(4):400-7.
36. Jones B, Freeman AI, Shuster JJ, Jacquillat C, Weil M, Pochedly C, et al. Lower incidence of meningeal leukemia when prednisone is replaced by dexamethasone in the treatment of acute lymphocytic leukemia. *Medical and pediatric oncology*. 1991;19(4):269-75.
37. Hurwitz CA, Silverman LB, Schorin MA, Clavell LA, Dalton VK, Glick KM, et al. Substituting dexamethasone for prednisone complicates remission induction in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2000;88(8):1964-9.
38. Linker C, Ries C, Damon L, Rugo H. Intensified and shortened cyclical chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2002;20(10):2464-71.

39. Takeuchi J, Kyo T, Naito K, et al. Induction therapy by frequent administration of doxorubicin with four other drugs, followed by intensive consolidation and maintenance therapy for adult acute lymphoblastic leukemia: the JALSG-ALL93 study. *Leukemia* 2002;16(7):1259-66.
40. Mandelli MF, Annino L, Vegna ML, et al. Interim analysis of the GIMEMA ALL0496 trial for adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *The Hematol J*. 1:692a, 2001
41. Asselin BL, Whitin JC, Coppola DJ, Rupp IP, Sallan SE, Cohen HJ. Comparative pharmacokinetic studies of three asparaginase preparations. *Journal of Clinical Oncology*. 1993;11(9):1780-6.
42. Douer D, Yampolsky H, Cohen LJ, Watkins K, Levine AM, Periclou AP, et al. Pharmacodynamics and safety of intravenous pegaspargase during remission induction in adults aged 55 years or younger with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2007;109(7):2744-50.
43. Wetzler M, Sanford BL, Kurtzberg J, DeOliveira D, Frankel SR, Powell BL, et al. Effective asparagine depletion with pegylated asparaginase results in improved outcomes in adult acute lymphoblastic leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 9511. *Blood*. 2007;109(10):4164-7.
44. Douer D, Aldoss I, Lunning MA, Burke PW, Ramezani L, Mark L, et al. Pharmacokinetics-based integration of multiple doses of intravenous pegaspargase in a pediatric regimen for adults with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(9):905-11.
45. Gökbuğet N, Hoelzer D. The role of high-dose cytarabine in induction therapy for adult ALL. *Leukemia research*. 2002;26(5):473-6.
46. Mei L, Ontiveros EP, Griffiths EA, Thompson JE, Wang ES, Wetzler M. Pharmacogenetics predictive of response and toxicity in acute lymphoblastic leukemia therapy. *Blood reviews*. 2015;29(4):243-9.
47. Durrant I, Grant Prentice H, Richards S. Intensification of treatment for adults with acute lymphoblastic leukaemia: results of UK Medical Research Council randomized trial UKALL XA. *British journal of haematology*. 1997;99(1):84-92.

48. Wernli M, Tichelli A, Fliedner Vv, Re GBd, Chaputs B, Fey M, et al. Intensive induction/consolidation therapy without maintenance in adult acute lymphoblastic leukaemia: a pilot assessment. *British journal of haematology*. 1994;87(1):39-43.
49. Ribeiro RC, Rivera GK, Hudson M, Mulhern RK, Hancock ML, Kun L, et al. An intensive re-treatment protocol for children with an isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 1995;13(2):333-8.
50. Gouliden N, Langlands K, Steward C, Katz F, Potter M, Chessells J, et al. PCR assessment of bone marrow status in 'isolated' extramedullary relapse of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukaemia. *British journal of haematology*. 1994;87(2):282-5.
51. Pui C-H. Toward optimal central nervous system-directed treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2003;21(2):173-81
52. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(3):547-.
53. Pui CH, Thiel E. Central nervous system disease in hematologic malignancies: historical perspective and practical applications. *Seminars in oncology*. *Semin Oncol* 2009;36(4):2-16.
54. Conter V, Schrappe M, Arico M, Reiter A, Rizzari C, Dördelmann M, et al. Role of cranial radiotherapy for childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia with high WBC count and good response to prednisone. *Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica and the Berlin-Frankfurt-Münster groups*. *Journal of Clinical Oncology*. 1997;15(8):2786-91.
55. Gajjar A, Harrison PL, Sandlund JT, Rivera GK, Ribeiro RC, Rubnitz JE, et al. Traumatic lumbar puncture at diagnosis adversely affects outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2000;96(10):3381-4.

56. Richards S, Pui CH, Gayon P, Group CALLC. Systematic review and meta-analysis of randomized trials of central nervous system directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer*. 2013;60(2):185-95.
57. Matloub Y, Lindemulder S, Gaynon PS, Sather H, La M, Broxson E, et al. Intrathecal triple therapy decreases central nervous system relapse but fails to improve event-free survival when compared with intrathecal methotrexate: results of the Children's Cancer Group (CCG) 1952 study for standard-risk acute lymphoblastic leukemia, reported by the Children's Oncology Group. *Blood*. 2006;108(4):1165-73.
58. Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, De Witte T, Dini G, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone marrow transplantation*. 2010;45(2):219.
59. 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.
60. Yanada M, Matsuo K, Suzuki T, Naoe T. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as part of postremission therapy improves survival for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a metaanalysis. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2006;106(12):2657-63.
61. Aricò M, Valsecchi MG, Camitta B, Schrappe M, Chessells J, Baruchel A, et al. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome–positive acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(14):998-1006.

62. Bassan R, Spinelli O, Oldani E, Intermesoli T, Tosi M, Peruta B, 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(18):4153-62.
63. Bassan R, Intermesoli T, Masciulli A, et al. Pediatric-type therapy including lineage-targeted methotrexate to improve early minimal residual disease response and survival in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): interim analysis of Northern Italy Leukemia Group Study 10/07. *Blood* 2010;116(21):2131
64. Secker-Walker L, Craig JM, Hawkins J, Hoffbrand A. Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia in adults: age distribution, BCR breakpoint and prognostic significance. *Leukemia*. 1991;5(3):196-9.
65. Larson RA. Management of acute lymphoblastic leukemia in older patients. *Semin Hematol*. 2006;43(2):126-33.
66. Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, Akiyama H, Usui N, Yagasaki F, et al. High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *Journal of clinical oncology*. 2006;24(3):460-6.
67. Lee S, Kim Y-J, Min C-K, Kim H-J, Eom K-S, Kim D-W, et al. The effect of first-line imatinib interim therapy on the outcome of allogeneic stem cell transplantation in adults with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2005;105(9):3449-57.
68. Vignetti M, Fazi P, Cimino G, Martinelli G, Di Raimondo F, Ferrara F, et al. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol. *Blood*. 2007;109(9):3676-8.

69. Ottmann O, Dombret H, Martinelli G, Simonsson B, Guilhot F, Larson RA, et al. Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome–positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study. *Blood*. 2007;110(7):2309-15.
70. Porkka K. Dasatinib efficacy in patients with imatinib-resistant/intolerant Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: 24-month data from STAKr-L. *Haematologica*. 2008;93(1):1.
71. Foà R, Vitale A, Vignetti M, Meloni G, Guarini A, De Propriis MS, et al. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome–positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2011;118(25):6521-8.
72. Boissel N, Auclerc M-F, Lhéritier V, Perel Y, Thomas X, Leblanc T, et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(5):774-80.
73. De Bont J, Van Der Holt B, Dekker A, Sonneveld P, Pieters R. Significant difference in outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on pediatric vs adult protocols in the Netherlands. *Leukemia*. 2004;18(12):2032.
74. Stock W, La M, Sanford B, Bloomfield C, Vardiman J, Gaynon P, et al. Cancer and Leukemia Group B studies: What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. *Blood*. 2008;112(5):1646-54.
75. Ramanujachar R, Richards S, Hann I, Webb D. Adolescents with acute lymphoblastic leukaemia: emerging from the shadow of paediatric and adult treatment protocols. *Pediatric blood & cancer*. 2006;47(6):748-56.

76. Nachman JB, La MK, Hunger SP, Heerema NA, Gaynon PS, Hastings C, et al. Young adults with acute lymphoblastic leukemia have an excellent outcome with chemotherapy alone and benefit from intensive postinduction treatment: a report from the children's oncology group. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(31):5189.
77. Barry E, DeAngelo DJ, Neuberg D, Stevenson K, Loh ML, Asselin BL, et al. Favorable outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on Dana-Farber Cancer Institute acute lymphoblastic leukemia consortium protocols. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(7):813-9.
78. Ribera J-M, Oriol A, Sanz M-A, Tormo M, Fernández-Abellán P, del Potro E, 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(11):1843-9.
79. Huguet F, Leguay T, Thomas X, et al. The upper age limit for a pediatric-inspired therapy in younger adults with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia (ALL)? Analysis of the Graall-2005 study. *Blood* 2016;128(22):762.
80. Yilmaz M, Kantarjian H, Jabbour E. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in older adults: now and the future. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2017;15:266-74.
81. Marks DI, Paietta EM, Moorman AV, Richards SM, Buck G, DeWald G, et al. T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults: clinical features, immunophenotype, cytogenetics, and outcome from the large randomized prospective trial (UKALL XII/ECOG 2993). *Blood*. 2009;114(25):5136-45.
82. Czuczman MS, Dodge RK, Stewart CC, Frankel SR, Davey FR, Powell BL, et al. Value of immunophenotype in intensively treated adult acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia Group B study 8364. *Blood*. 1999;93(11):3931-9.
83. Thomas X. Induction Therapy in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Leukemias: Principles and Practice of Therapy*. In:Leukemias. First edition. USA, Blackwell Publishing Ltd, 2011;193-216.

84. Navarro JL, de Blas Orlando J, Herranz ER, Campos JG, Parody R, Fernandez JR. Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia 16 years after the apparent cure of acute lymphoblastic leukemia. New leukemia or late relapse? *Haematologica*. 1998;83(9):855-6.
85. Brincker H, Christensen B. Long-term survival and late relapses in acute leukaemia in adults. *British journal of haematology*. 1990;74(2):156-60.
86. Thomas DA, Kantarjian H, Smith TL, Koller C, Cortes J, O'Brien S, et al. Primary refractory and relapsed adult acute lymphoblastic leukemia: characteristics, treatment results, and prognosis with salvage therapy. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 1999;86(7):1216-30.
87. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, Lazarus HM, Litzow MR, Buck G, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood*. 2007;109(3):944-50.
88. Kantarjian HM, Thomas D, Ravandi F, Faderl S, Jabbour E, Garcia-Manero G, et al. Defining the course and prognosis of adults with acute lymphocytic leukemia in first salvage after induction failure or short first remission duration. *Cancer*. 2010;116(24):5568-74.
89. Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, Brügger J, Cowan-Jacob SW, Ray A, et al. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. *Cancer cell*. 2005;7(2):129-41.
90. Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, Bixby D, Mauro MJ, Flinn I, et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(22):2075-88.
91. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera J-M, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(9):836-47.
92. Sasaki K, Koller PB, Kantarjian HM, et al. Phase II study of the frontline Hyper-CVAD in combination with ofatumumab for adult patients (pts) with CD-20 positive acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood* 2015;126(23):1295.

93. Tobinai K, Klein C, Oya N, Fingerle-Rowson G. A review of obinutuzumab (GA101), a novel type II anti-CD20 monoclonal antibody, for the treatment of patients with B-cell malignancies. *Advances in therapy*. 2017;34(2):324-56.
94. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(8):740-53.
95. Raetz EA, Cairo MS, Borowitz MJ, et al. Reinduction chemoimmunotherapy with epratuzumab in relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children, adolescents and young adults: results from Children's Oncology Group (COG) study ADVL04P2. *Blood* 2011;118(21):573.
96. Perez-Amill L, Marzal B, Urbano-Ispizua A, Juan M, Martín-Antonio B. CAR-T Cell Therapy: A Door Is Open to Find Innumerable Possibilities of Treatments for Cancer Patients. *Turkish Journal of Hematology*. 2018;35(4):217.
97. DeAngelo DJ, Yu D, Johnson JL, Coutre SE, Stone RM, Stopeck AT, et al. Nelarabine induces complete remissions in adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Cancer and Leukemia Group B study 19801. *Blood*. 2007;109(12):5136-42.
98. 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(2):206-14.
99. 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(5):1556-64.
100. GOEKBUGET N. Intensification of induction and consolidation improves only subtypes of adult ALL: Analysis of 1,200 patients in GMALL study 05/93. *Blood*. 2001;98:802a.
101. Thomas X, Boiron J-M, Huguet F, Dombret H, Bradstock K, Vey N, et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. *Journal of clinical oncology*. 2004;22(20):4075-86.

102. Norén-Nyström U, Roos G, Bergh A, Botling J, Lönnerholm G, Porwit A, et al. Bone marrow fibrosis in childhood acute lymphoblastic leukemia correlates to biological factors, treatment response and outcome. *Leukemia*. 2008;22(3):504.
103. Hann I, Evans D, Marsden HB, Jones P, Palmer MK. Bone marrow fibrosis in acute lymphoblastic leukaemia of childhood. *Journal of clinical pathology*. 1978;31(4):313-5.
104. Thomas X, Le Q-H, Danaïla C, Lhéritier V, Ffrench M. Bone marrow biopsy in adult acute lymphoblastic leukemia: morphological characteristics and contribution to the study of prognostic factors. *Leukemia research*. 2002;26(10):909-18.
105. Cortes J, O'Brien SM, Pierce S, Keating MJ, Freireich EJ, Kantarjian HM. The value of high-dose systemic chemotherapy and intrathecal therapy for central nervous system prophylaxis in different risk groups of adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1995;86(6):2091-7.
106. Gaynor J, Chapman D, Little C, McKenzie S, Miller W, Andreeff M, et al. A cause-specific hazard rate analysis of prognostic factors among 199 adults with acute lymphoblastic leukemia: the Memorial Hospital experience since 1969. *Journal of Clinical Oncology*. 1988;6(6):1014-30.
107. Pui C-H, Dodge RK, Dahl GV, Rivera G, Look AT, Kalwinsky D, et al. Serum lactic dehydrogenase level has prognostic value in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1985;66(4):778-82.
108. Hussain MF. Serum Lactate Dehydrogenase Level in Acute Leukemias. *Journal of the Faculty of Medicine*. 2007;49(4):369-74.
109. Kantarjian HM, Smith T, Estey E, Polyzos A, O'Brien S, Pierce S, et al. Prognostic significance of elevated serum β 2-microglobulin levels in adult acute lymphocytic leukemia. *The American journal of medicine*. 1992;93(6):599-604.
110. Ellergaard J, Morgesne C, Kragballe K. Serum beta 2-microglobulin in acute and chronic leukemia. *Scand J Hematol*. 1980;25:275-85.

111. Hatta Y, Mizuta S, Matsuo K, Ohtake S, Iwanaga M, Sugiura I, et al. Final analysis of the JALSG Ph+ ALL202 study: tyrosine kinase inhibitor-combined chemotherapy for Ph+ ALL. *Annals of hematology*. 2018;97:1535-45.
112. de Labarthe A, Rousselot P, Huguet-Rigal F, Delabesse E, Witz F, Maury S, et al. Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. *Blood*. 2007;109(4):1408-13.



8. EKLER

YETİŞKİN AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TANILI HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

%9

BENZERLİK ENDEKSİ

%5

İNTERNET
KAYNAKLARI

%4

YAYINLAR

%3

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	TEKGÜNDÜZ, Emre, DEMİR, Muzaffer and AKPINAR, Seval. "Prognostik faktörler ışığında akut lenfoblastik lösemi", Akademi Doktorlar Yayınevi, 2010. Yayın	%2
2	es.scribd.com İnternet Kaynağı	%1
3	Submitted to Konya Necmettin Erbakan University Öğrenci Ödevi	%1
4	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	%1
5	thd.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
6	pt.scribd.com İnternet Kaynağı	<%1

DEMİR, Vahit, KAHRAMAN, Selda, KATGI,

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Doç. Dr. Engin KELKİTLİ
İç Hastalıkları ve Nefroloji Uzmanı
E-Posta No: 87303

- 7 Abdullah, PIŞKİN, Özden, ÖZSAN, Güner Hayri, DEMİRKAN, Fatih, ÜNDAR, Bülent and ÖZCAN, Mehmet Ali. "Kronik lenfositik lösemi hastalarının genel klinik değerlendirilmesi", Dokuz Eylül Üniversitesi, 2012.
Yayın <%1
- 8 pharmacy.erciyes.edu.tr
İnternet Kaynağı <%1
- 9 Submitted to Gazi University
Öğrenci Ödevi <%1
- 10 www.thd.org.tr
İnternet Kaynağı <%1
- 11 www.hasekidergisi.com
İnternet Kaynağı <%1
- 12 www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080
İnternet Kaynağı <%1
- 13 Submitted to Ufuk Üniversitesi
Öğrenci Ödevi <%1
- 14 www.diamed98.com
İnternet Kaynağı <%1
- 15 SEYREK, Sezen, ERTÜRK, Aynur, ARTANTAŞ, Aylin Baydar and ŞAHİN, Ayşe Demirci. "Evde Bakım Hastalarında Bası Yaraları ve Hastaların Demografik Özellikleri", Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2017. <%1

ÖZEL İZMİR İZMİR ÜNİVERSİTESİ
Doç. Dr. Engin KELKİTLİ
İç Hastalıkları Uzmanı
Dip. No: 87303

Yayın

- 16 Anjali S. Advani, Tao Jin, Giridharan Ramsingh, Ramon Tiu et al. "Time to post-remission therapy is an independent prognostic factor in adults with acute lymphoblastic leukemia", Leukemia & Lymphoma, 2009
Yayın <% 1
- 17 link.springer.com
İnternet Kaynağı <% 1
- 18 Submitted to TechKnowledge Turkey
Öğrenci Ödevi <% 1
- 19 Oncology, 2006.
Yayın <% 1
- 20 www.atlasgeneticsoncology.org
İnternet Kaynağı <% 1
- 21 acikerisim.deu.edu.tr
İnternet Kaynağı <% 1
- 22 dl4a.org
İnternet Kaynağı <% 1
- 23 sok.helsebiblioteket.no
İnternet Kaynağı <% 1
- 24 mjhid.pagepress.org
İnternet Kaynağı <% 1
- 25 SAĞLIK, İmran, MUTLU, Derya, ÖNGÜT, <% 1

ÖZEL SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Doç. Dr. Engin KELİTLİ
İç Hastalıkları ve Hematoloji Uzmanı
Dış. No: 07303

Gözde, İNAN, Dilara, ÖĞÜNÇ, Dilara, SARINOĞLU CAN, Rabia, BAYSAN ÖZHAK, Betil, GÜLTEKİN, Meral and ÇOLAK, Dilek. "Akdeniz Üniversitesi hastanesinde kronik hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda hepatit C virus genotipleri: Beş yıllık sonuçların değerlendirilmesi", Mikrobiyoloji Derneği, 2014. Yayın

26	www.bilimvesaglik.com İnternet Kaynağı	<% 1
27	Submitted to University of Western Australia Öğrenci Ödevi	<% 1
28	Submitted to Yeditepe University Öğrenci Ödevi	<% 1
29	tpog.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
30	YENEREL, Mustafa Nuri, BEŞİŞİK, Sevgi, Kalayoğlu, SANWARA, İbrahim, TABAK, Levent and SARGIN, Deniz. "Yoğun kemoterapi ünitesinde eşzamanda ortaya çıkan dört invazif pulmoner aspergilloz olgusu", TÜBİTAK, 2000. Yayın	<% 1
31	haem2.net İnternet Kaynağı	<% 1
32	arg2018.org İnternet Kaynağı	<% 1

CHIRÇILIZ SAĞLIK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Doç. Dr. Engin KELKİTLİ
İç Hastalıkları ve Hastalıkları Uzmanı
Tic. No: 87303