

T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
HEMATOLOJİ ÜNİTESİ

RUTİN KLİNİK PRATİKTE AKUT LÖSEMİ:
2003- 2008 YILLARI ARASINDA İZLENEN AKUT LÖSEMİ HASTALARININ
ANALİZİ

Dr. Songül ŞEREFHANOĞLU

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2009

**T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
HEMATOLOJİ ÜNİTESİ**

**RUTİN KLİNİK PRATİKTE AKUT LÖSEMİ:
2003- 2008 YILLARI ARASINDA İZLENEN AKUT LÖSEMİ HASTALARININ
ANALİZİ**

Dr. Songül ŞEREFHANOĞLU

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Yahya BÜYÜKAŞIK

ANKARA

2009

TEŞEKKÜR

Tezin her aşamasındaki değerli katkılarından dolayı tez yöneticisi Doç. Dr. Yahya Büyükaşık'a teşekkür ederim. Ayrıca Hematoloji Ünitesi başkanı Prof. Dr. Osman İlhami Özcebe'ye ve hematoloji ünitesinin diğer öğretim üyeleri Prof. Dr. Nilgün Sayınalp, Prof. Dr. İbrahim C. Haznedaroğlu, Doç. Dr. Hakan Göker, Doç. Dr. Haluk Demiroğlu ve Doç. Dr. Salih Aksu'ya ve Hematoloji Ünitesinde çalışan diğer tüm arkadaşlarıma desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

ÖZET

Songül Şerefhanoglu. Rutin Klinik Pratikte Akut Lösemi: 2003–2008 Yılları Arasında İzlenen Akut Lösemi Hastalarının Analizi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Ünitesi Yan Dal Uzmanlık Tezi, Ankara 2009. Çalışmaya Ocak 2003 ile Aralık 2008 tarihleri arasında izlenen akut lösemi hastaları dahil edildi. Bu hastalar yatış süresi boyunca prospektif olarak kaydedilmişlerdi. Veritabanına kayıtlı 97 akut lenfoblastik lösemi (ALL), 184 akut miyeloblastik lösemi (AML) hastası bulunmaktaydı. Daha önce başka bir merkezde tanı konulup tedavi alan ya da tedaviyi kabul etmeyen hastalar değerlendirmeye alınmadı. Dışlama kriterlerinden sonra kalan 65 ALL hastasının analizi yapıldı. Çalışmaya dâhil edilen 65 ALL hastasının yaş ortalaması 35,6 yıl (16–74) idi. Erkekler %58,5 oranında idi. ALL hastalarının 32'sine Hiper-CVAD, 25'ine ise CALGB–8811 kemoterapi protokolü uygulandı. 147 AML hastanın yaş ortalaması 48 (16–85) olup, %58,5'i erkek idi. AML hastalarının %74,8'ine idarubisin-sitarabin (3+7), %13,6'sına mitoksantron-sitarabin, %2,9'una yüksek doz sitarabin-mitoksantron, %0,9'una sitarabin, %0,9'una etoposid-mitoksantron-sitarabin, %1,9'una idarubisin-sitarabin (2+5) ve %4,8'ine (akut promiyelositik lösemi hastaları) modifiye AIDA kemoterapi protokolü verildi. Sayısal değerlerin karşılaştırılmasında t-testi, kategorik değerlerin karşılaştırılmasında ise χ^2 (Ki-kare) testi kullanıldı. Toplam sağkalım ve hastalıksız sağkalım hesaplamaları için Kaplan-Meier metodu kullanıldı ve Log-rank testi ile de karşılaştırmalar yapıldı. Tüm ALL hastalarının izlem süresi ortalama 418,4 (0–1706) gün idi. İndüksiyon kemoterapisi ile tam yanıt oranları tüm ALL hastalarında %64,9, Hiper-CVAD alan hastalarda %75 ve CALGB–8811 alan hastalarda ise %52 olup Hiper-CVAD protokolü alan hastalarda daha yüksek bulundu ($p=0,01$). Tüm ALL hastalarında 4,6 yıllık total sağkalım oranı %19 idi. Hiper-CVAD alan hastaların 4,6 yıllık sağkalım oranı %17, CALGB–8811 alan hastaların 3 yıllık sağkalım oranı ise %32 bulundu ($p=0,68$). 4,6 yıllık hastalıksız sağkalım oranları ise totalde %28 idi. Hiper-CVAD alan hastalarda 4,6 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %22, CALGB–8811 alan hastalarda ise 3 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %58 olup, CALGB alan hastalarda daha yüksek bulundu ($p=0,13$). Tüm ALL hastalarında yaş (≤ 30 yaş %40, > 30 yaş %6, $p=0,000$), ECOG performansı (ECOG ≤ 1 %16, ECOG > 1 %6, $p=0,000$) ve ALL tipi (B-ALL %19, T-ALL %42, Burkitt ALL %0, $p=0,023$) total sağkalımı etkileyen faktörler olarak belirlendi. AML hastalarında ortalama izlem süresi 428 (0–2163) gün, indüksiyon kemoterapisine tam yanıt oranı %52,4, indüksiyon sırasında mortalite oranı %27,2 ve rezistan hastalık oranı da

%5,4 olarak bulundu. Hastaların 5,9 yıllık total sağkalım oranı %29 iken, 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranı ise %44 olarak belirlendi. Yaş (≤ 30 yaş %32, 30–59 yaş %37, ≥ 60 yaş %13, $p= 0,003$), ECOG performansı (ECOG ≤ 1 %33, ECOG > 1 %17, $p= 0,001$) ve AML tipi (CBF tipi AML’de %72, APL hastalarında %41, diğer AML hastalarında %24, $p= 0,043$) total sağkalımı etkileyen faktörler olarak belirlendi.

ABSTRACT

Serefhanoglu S. Acute Leukemia in Clinical Practice: Analysis of Acute Leukemia Patients between 2003 and 2008. Hacettepe University School of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Hematology, Thesis in Hematology, Ankara 2009. Acute leukemia patients who had been admitted between January 2003 and December 2008 were included in this study. They had been recorded prospectively during hospital follow-up. There were 97 patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and 184 patients with acute myeloblastic leukemia (AML). Patients who had been treated previously and those who did not accept chemotherapy were excluded. Mean age of ALL patients was 35.6 years. Males comprised 58.5% of the cases. Thirty-two ALL patients received Hyper-CVAD and 25 patients CALGB-8811 regimen. A total of 164 acute myeloblastic leukemia patients were included in the study with a median age of 48 (range 16-85 years), and 58.5% of them were male. Seventy-four percent received idarubicin-cytarabine (3+7), 13.6% mitoxantrone-cytarabine, 2.9% high dose cytarabine-mitoxantrone, 0.9% cytarabine, 0.9% etoposide-mitoxantrone-cytarabine, 1.9% idarubicine-cytarabine (2+5) and 4.8% (acute promyelocytic leukemia) AIDA protocol. Survival was calculated by the Kaplan-Meier method and differences among curves were analyzed by the log-rank test. Differences among response rates and incidences of certain characteristics among subgroups were analyzed by the χ^2 test for nonparametric and t-test for parametric values. Mean follow-up duration was 418.4 days (range 0-1706) in ALL patients. 64.9% of all ALL patients achieved complete remission (CR). CR rates in Hyper-CVAD and CALGB groups were 75% and 52% respectively, Hyper-CVAD regimen superior to CALGB regimen ($p= 0.01$). All 65 ALL patients had 4.6-years survival rate of 19%. Survival rates were 17% with Hyper-CVAD protocol and 32% with CALGB-8811 protocol ($p= 0.68$). 4.5-years disease-free survival (DFS) was 28% in all ALL patients. DFS rates were 22% with Hyper-CVAD and 58% with CALGB-8811 protocol ($p=0.13$). Predictors of worse survival rate were poor performance status (ECOG \leq 1 16%, ECOG $>$ 1 6%, $p= 0,000$), older age (\leq 30 40%, $>$ 30 6%, $p= 0,000$) and Burkitt-type ALL (B-ALL 19%, T-ALL 42%, Burkitt ALL 0%, $p=0,023$). Overall, 52,4% AML patients achieved complete remission, 27,2% died during induction therapy and 5,4% had resistant disease. Mean follow-up time was 428 days (range, 0-2163). 5.9-years overall survival and 5-year DFS rates were 29% and 44%, respectively. Survival rates were significantly worse with older age (\leq 30 32%, 30–59 37%, \geq 60 13%, $p=$

0.003), poor performance (ECOG \leq 1 33%, ECOG $>$ 1 17%, $p= 0.001$) and non-CBF AML (CBF AML 72%, APL 41%, others 15%, $p= 0.043$).

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
ŞEKİLLER.....	xi
TABLolar	xiii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Akut Lenfoblastik Lösemi	2
2.1.1. Epidemiyoloji.....	2
2.1.2. Etiyoloji	2
2.1.3. Klinik Bulgular.....	2
2.1.4. Laboratuvar Bulguları.....	3
2.1.5. Tedavi	5
2.1.6. Prognostik Faktörler	10
2.1.7. Risk Değerlendirmesi	12
2.1.8. Yeni Tedavi Seçenekleri.....	12
2.1.9. Kök Hücre Nakli	16
2.2. Akut Miyeloid Lösemi	18
2.2.1. AML'nin Sınıflandırması	18
2.2.2. Tanı.....	19
2.2.3. Prognostik Faktörler	20

2.2.4. AML Tedavisi	20
2.2.5. Akut Promiyelositik Lösemi	22
2.2.6. Relaps AML Hastalarının Tedavisi	24
2.2.7. AML’de Kök Hücre Nakli	25
2.2.8. Relaps/Refrakter Hastalarda Allojenik Kök Hücre Nakli	26
BİREYLER VE YÖNTEM	28
3.1. ALL Hastalarında Uygulanan Tedavi Protokolleri.....	28
3.1.1. Hiper-CVAD	28
3.1.2. HD-Mtx-Ara-C	29
3.1.3. Santral Sinir Sistemi Proflaksisi.....	29
3.1.4. İdame Tedavisi	29
3.2. AML Hastalarında Uygulanan Tedavi Protokolleri.....	30
3.2.1. İdarubisin-Ara-C Protokolü	30
3.2.2. Yüksek Doz Ara-C Protokolü	31
3.2.3. Mitoksantron-Ara-C Protokolü (3+7).....	31
3.2.4. Mitoksantron-Ara-C Protokolü (2+5).....	31
3.2.5. APL Hastalarında Modifiye AIDA İndüksiyon Prtokolü.	31
3.2.6. APL’de 1. Konsolidasyon	31
3.2.7. APL’de 2. Konsolidasyon	31
3.2.8. APL’de 3. Konsolidasyon	31
3.2.9. APL’de İdame Tedavisi	31
3.3. Yanıt Kriterleri.....	32
3.4. Destek Tedavi	32
3.5. Antibiyotik Proflaksisi	32

3.6. Transfüzyon Politikası.....	32
3.7. Febril Nötropeni Politikası	32
3.8. İstatistiksel Analizler.....	33
SONUÇLAR	54
4.1. ALL Hastalarının Analizi	54
4.1.1. Hiper-CVAD Protokolü Alan Hastaların Analizi	55
4.1.2. CALGB-8811 Protokolü Alan Hastaların Analizi	55
4.2. AML Hastalarının Analizi.....	63
TARTIŞMA	70
5.1. Akut Lenfoblastik Lösemi.....	70
5.2. Akut Miyeloblastik Lösemi.....	82
KAYNAKLAR	89

ŞEKİLLER

ŞEKİL	SAYFA
Şekil 1. ALL hastalarının total sağkalım eğrisi.....	59
Şekil 2. ALL hastalarının hastalısız sağkalım eğrisi	59
Şekil 3. ALL hastalarının Hiper-CVAD ve CALGB-8811 protokolüne göre total sağkalım eğrileri.....	60
Şekil 4. Burkitt, B va T ALL hastalarının total sağkalım eğrileri.....	60
Şekil 5. ALL hastalarının yaş dağılımına göre total sağkalım eğrileri .	61
Şekil 6. ALL hastalarının ECOG performans durumuna göre total sağkalım eğrileri	61
Şekil 7. ALL hastalarının aldıkları Hiper-CVAD ve CALGB-8811 protokolüne göre hastalısız sağkalım eğrileri	62
Şekil 8. Tüm AML hastalarının total sağkalım eğrisi	65
Şekil 9. Tüm AML hastalarının hastalısız sağkalım eğrisi	65
Şekil 10. Tüm AML hastalarında yaşa göre total sağkalım eğrisi	67
Şekil 11. Tüm AML hastalarında ECOG performans durumuna göre total sağkalım eğrisi	67
Şekil 12. CBF tipi AML ile diğer AML hastalarının total sağkalım eğrisi	68

Şekil 13. CBF, APL ve diğer AML hastalarının total sağkalım eğrisi . 68

Şekil 14. CBF tipi ve diğer AML hastalarının hastalıksız sağkalım eğrisi 69

TABLÖLAR

TABLO	SAYFA
Tablo 1. Akut lenfoblastik lösemi: insidans ve biyolojik farklılıklar	2
Tablo 2. ALL hastalarında tanı anındaki klinik bulguları	3
Tablo 3. Akut lenfoblastik lösemili hastalarda tanı anındaki laboratuvar bulguları	4
Tablo 4. Akut lenfoblastik lösemide tanı anındaki kromozomal anomaliler	4
Tablo 5. Erişkin ALL hastalarında yapılan geniş kapsamlı çalışmaların sonuçları	5
Tablo 6. Yetişkin ALL hastalarındaki kötü prognostik faktörler	10
Tablo 7. ALL immünolojik subtiplerinin özellikleri.....	11
Tablo 8. AML’de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflama yöntemi	18
Tablo 9. Konsolidasyon tedavisini belirlemeye yarayan risk durumu	20
Tablo 10. ALL hastalarında uygulanan CALGB–8811 tedavi protokolü	30
Tablo 11. Klinik çalışmalarda kullanılan nihai hedeflerin tanımları	32
Tablo 12. Hiper-CVAD ve CALGB-8811 alan 57 ALL hastasının analizi	57
Tablo 13. Çalışma grubundaki hastaların tedavi öncesi özelliklerinin tam yanıt ve total sağkalıma etkisi.....	58
Tablo 14. AML hastalarının tedavi öncesi özellikleri, yanıt ve total sağ kalım oranı.....	64

Tablo 15. Çalışma grubundaki hastaların tedavi öncesi özelliklerinin tam yanıt ve total sağkalıma etkisi	66
Tablo 16. 1993–2001 Döneminde Başlıca Önemli Erişkin ALL Çalışmalarının Sonuçları.	72

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut lösemiler, olgunlaşma ve farklılaşma özelliğini yitirmiş hematopoitik öncü hücrelerin kontrolsüz çoğalması ile karakterize bir hastalık grubudur.

Akut lenfoblastik lösemi immatür lenfosit öncüllerin klonal çoğalması ile karakterize bir hastalıktır. Akut lenfoblastik lösemi (ALL) çocukluk çağında en sık görülen malignitedir ve çocukluk çağı akut lösemilerinin yaklaşık %85'ini oluşturur. Erişkin lösemilerinin ise yaklaşık %15'ini oluşturur. ALL insidansının en yüksek olduğu dönem 1-5 yaş arasındır. Erkeklerde biraz daha sık görülür. ALL'ye yatkınlık yaratan kalıtsal bozukluklar Down sendromu, Bloom sendromu, Fanconi anemisi ve ataksi-telenjektazidir. İyonize radyasyona maruz kalma sonrası da ALL riski artar. Blastik hücreler, B-hücre öncüllerinden (olguların %80-85'i) veya T-hücre öncüllerinden (olguların %15-20'si) oluşabilir.

Akut miyeloblastik lösemi (AML), ALL'ye nazaran daha heterojen bir hastalıktır. AML granülositik, eritroid, megakaryositer veya monositer serilerin herhangi birinden kaynaklanabileceği gibi karma farklılaşma da gösterebilir. AML her yaşta görülebilmekle birlikte temelde ileri yaş hastalığıdır. İnsidans yaş ile birlikte artar ve 60 yaş üzerinde en fazladır. Erişkinlerde akut lösemilerin %85'i, çocukluk çağı lösemilerin ise %15'i AML'dir.

Akut lösemilerde bulgu ve belirtiler genellikle kemik iliği infiltrasyonu ve normal hematopoezin baskılanmasına bağlı ortaya çıkar. En sık görülen bulgu ve belirtiler; solukluk, yorgunluk, ateş, kemik ve eklem ağrısı, organomegali ve lenfadenopatidir. Akut lösemiler geleneksel olarak FAB (French-American-British) sınıflama sistemi ile sınıflandırılmaktadır. FAB sınıflaması temelde morfolojik özelliklere az sayıda sitokimyasal boyanma sonucuna dayalı olup prognoz ve tedaviyi yönlendirme açısından anlamlılığı kısıtlıdır. Yakın dönemde oluşturulan WHO sınıflama sistemi daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Akut lösemilerin tedavisi genellikle sitotoksik ilaçlardan oluşan bir kombine kemoterapi şeklindedir.

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Ünitesi'nde izlenen akut lösemi hastalarının demografik bilgilerinin ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi ve böylece tanı ve tedavi süreçleri ile ilgili düzeltilebilecek olası sorunların belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Akut Lenfoblastik Lösemi

2. 1. 1. Epidemiyoloji:

Akut lenfoblastik lösemi (ALL), çocukluk çağında sık görülen bir malignite olup, ABD’de her yıl 2400 yeni hastaya tanı konulmaktadır. Yıllık insidansı 1,4/ 100 000 oranındadır (1). Erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir, erkek/kadın oranı 1.3/1.0’dır. Pediatrik popülasyonda ALL, akut nonlenfoblastik lösemiden 4 kat daha fazla görülmektedir. Aksine erişkin grupta ALL, tüm malignitelerin %1’den daha azını, yine bu yaş grubundaki akut lösemilerin %20’sinden daha azını oluşturmaktadır (2). Çocuklarda 2–3 yaşları arasında, erişkinlerde ise 65 yaşından sonra görülme sıklığı artmaktadır.

Tablo–1. Akut lenfoblastik lösemi: insidans ve biyolojik farklılıklar.

	Çocuklar	Erişkinler
Tepe insidansı	5 yaş	50 yaş
Lösemiler içinde %	%80–85	%15
Belli başlı sitogenetik bozukluklar		
Ph+	%3	%30
MLL	%1–2	%7
TEL/AML1	%20	%2
Hiperdiploidi	%25	%5
T-hücre	%10–15	%20–25
Matür B hücre	%1–2	%3–5

2. 1. 2. Etiyoloji:

Yetişkinlerdeki ALL’nin nedeni çoğunlukla bilinmemektedir. Kalıtsal faktörler ve genetik yatkınlığa sebep olan sendromlar çocukluk çağı ALL olguları ile daha sık ilişkilendirilmiştir. Erişkin çağı ALL vakalarında iyonize radyasyona maruziyetin ve çevresel kimyasallara maruziyetin kemik iliği aplazisine, kromozomal bozukluklara ve lösemiye yol açabildiği gösterilmiştir (3, 4). Kemoterapötik ajanlar sıklıkla AML’ye neden olmakla birlikte ALL gelişen vakalar da bildirilmiştir.

2. 1. 3. Klinik Bulgular:

Klinik prezentasyon sıklıkla değişken olmakla birlikte, sinsi başlangıçlıdır. Tanı konulduğunda semptomların başlangıcı birkaç hafta ile sınırlıdır. Semptomlar, kemik iliği yetmezliğine ve/veya ekstremiteler tutulumuna bağlı ortaya çıkar. Hastaların yarısında ateş veya dökümanite edilmiş bir enfeksiyon vardır. Hastaların 1/3’ünde tanı esnasında kanama

vardır. Anemiye bağlı yorgunluk, letarji, baş dönmesi, solunum sıkıntısı ve kardiyak anjina bulunabilir. Lösemik blastların neden olduğu kemik iliği genişlemesine bağlı kemik ağrıları ve artralji olabilir fakat erişkin dönem ALL vakalarında kemik nekrozu çocukluk dönemine göre oldukça nadir görülmektedir. Hastaların yaklaşık olarak yarısında tanı sırasında fizik muayene ile hepatomegali, splenomegali veya lenfadenopati tespit edilebilir. Özellikle T-hücre tipi ALL'lerde direkt akciğer grafisi ve/veya bilgisayarlı tomografi ile mediastinal kitle tespit edilebilir, bu hastalarda eş zamanlı plevral effüzyon ve buna bağlı göğüs ağrısı olabilir (5). Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu olan ALL hastalarının %10'undan daha azında baş ağrısı, bulantı, ense sertliği, mental durum değişikliği veya fokal nörolojik anormallikler görülmektedir. Diğer sık görülen ekstremitler tutulum bölgeleri, testis, retina ve cilt olup lösemik blastlar vücuttaki herhangi bir organı tutabilmektedir.

Tablo–2: ALL hastalarında tanı anındaki klinik bulguları.

Bulgular	Hastalar (%)
Semptomlar	
Ateş/Enfeksiyon	3–56
Kanama	33
Lenfadenopati	40–57
Hepatomegali	24–47
Splenomegali	31–56
Mediastinal kitle	10–15
SSS lösemisi	1–7
Diğer organ tutulumları	
Plevra	2.9
Perikard	1.0
Retina	1.0
Cilt	0.6
Tonsiller	0.6
Testis	0.3
Erkek cinsiyet	59–63

2. 1. 4. Laboratuvar Bulguları:

Tıbbi hikye ve fizik muayene tamamlandıktan sonra tanının doğrulanması, prognostik sınıflamanın yapılabilmesi ve uygun tedavi planının belirlenmesi amacı ile diagnostik laboratuvar testleri yapılmalıdır. Bu testler; tam kan sayımı, periferik kan yayması, elektrolit ölçümleri, kreatinin, hepatik enzimler, ürik asit, kalsiyum ve albumin ölçümünü

içermektedir. Pıhtılaşma testleri (INR, APTZ, fibrinojen) tedavi öncesinde yapılmalıdır. Mediastinal kitle varlığını araştırmak amacı ile akciğer filmi çekilmelidir. Lomber ponksiyon ile lösemik tutulum olup olmadığının araştırılması gerekmektedir. Kemik iliği incelemeleri zorunludur; sitogenetik ve immünolojik fenotipik çalışmaları içermelidir.

Tablo-3. Akut lenfoblastik lösemili hastalarda tanı anındaki laboratuvar bulguları.

Laboratuvar bulguları	Hastalar (%)
Beyaz küre sayısı ($\times 10^6/L$)	
<10 000	41
<30 000	66
50 000–100 000	10–13
>100 000	14–16
>200 000	6
Hemoglobin (g/dL)	
<5	11
<10	55–62
≥ 10	38–45
Trombositler ($\times 10^6/L$)	
<25 000	30
<50 000	41–55
$\geq 50 000$	48–59
>150 000	15
Periferik kanda blastik hücre varlığı	
Var	92
Yok	8
Kemik iliğinde blastik hücreler (%)	
<90	28–29
≥ 90	71–72
100	7

Tablo-4. Akut lenfoblastik lösemide tanı anındaki kromozomal anomaliler.

Kromozomal anomaliler	Erişkinler (%)	Çocuklar (%)
Normal karyotip	16–34	9
Sayısal anomaliler		
Hipodiploid	4–9	1
Hiperdiploid	2–9	25
Yapısal anomaliler		
t(9;22)	11–30	4
t(4;11)	3–7	6
t(10;14)	4–6	4
t(8;14)	4	2
t(1;19)	3	5
9p anomalisi	5–16	7–13
6q anomalisi	2–6	4–6
12p anomalisi, t(12;21)	4–5	22

2. 1. 5. Tedavi:

1980’li yıllarda ALL nadiren kür olabilen bir hastalık olup, total sağkalım (OS) < %10 idi. Günümüzde prognoz nispeten düzelmiştir. Geçen 10 yılda, erişkin ALL’si ile ilgili 2 temel prospektif çalışmaların sonuçları yayınlanmış olup bu çalışmalardan birinde, kardeş donörü olan tüm ALL hastalarında allojeneik kök hücre naklinin rolünün karşılaştırmalı olarak çalışılması amaçlanmıştır (6–9); diğer çalışmada ise en uygun kemoterapi rejimini belirlemek amaçlanmış, kök hücre nakli (KHN) sadece Ph+ ALL gibi subgruplar için planlanmış (10–11) ve prognostik özellikler belirlenmeye çalışılmıştır (12–16). Tam yanıt oranları (CR) %74–93 arasında, total sağkalım oranları ise %27–48 arasında bulunmuştur. Kök hücre nakli çalışmalarında (n=2696) total sağkalım açısından herhangi bir farklılık bulunmamıştır, ortalama tam yanıt %84, OS %35 olarak bulunmuştur. Risk-uyarlı çalışmalarda ise (n=2443), tam yanıt oranı %83, total sağkalım oranı ise %36 olarak bulunmuştur.

Tablo–5. Erişkin ALL hastalarında yapılan geniş kapsamlı çalışmaların sonuçları.

Çalışma	Yıl	N	Median yaş (dağılım)	KHN	CR oranı	Erken ölüm	Survival
CALGB 9111, ABD ⁷	1998	198	35(16–83)	Ph+	%85	%8	%40(3y)
LALA 87, Fransa ¹⁷	2000	572	33(15–60)	PO	%76	%9	%27(10y)
NILG 08/96, İtalya ⁹	2001	121	35(15–74)	PR	%84	%8	%48(5y)
GMALL 05/93, Almanya ¹⁰	2001	1163	35(15–65)	PR	%83	n.r.	%35(5y)
JALSG-ALL93, Japonya ¹⁸	2002	263	31(15–59)	PO	%78	%6	%30(6y)
UCLA, ABD ¹¹	2002	84	27(16–59)	PR	%93	%1	%47(5y)
İsveç ¹²	2002	153	42(16–82)	PR	%75	n.r.	%28(5y)
GIMEMA 0288, İtalya ¹⁴	2002	767	28(12–60)	-	%82	%11	%27(9y)
MD Anderson, ABD ⁸	2004	288	40(15–92)	Ph+	%92	%5	%38(5y)
EORTC ALL–3, Avrupa ¹⁹	2004	340	33(14–79)	PO	%74	n.r.	%36(6y)
LALA–94, Fransa ¹³	2004	922	33(15–55)	PR	%84	%5	%36(5y)
GOELAL02, Fransa ¹⁵	2004	198	33(15–59)	HR	%86	%2	%41(6y)
MRC XII/ECOG E 2993, İngiltere-ABD ⁶	2005	1521	15–59	PO	%91	n.r.	%38(5y)
GIMEMA 0496, İtalya ¹⁶	2005	450	16–60	n.r.	%80	n.r.	%33(5y)
Pethema ALL–93, İspanya ²⁰	2005	222	27(15–50)	HR	%82	%6	%34(5y)
Ortalama		7262			%84	%7	%35

Ph+: Philadelphia kromozomu pozitif hastalarda KHN.

PO: Donörü olan tüm hastalarda KHN.

PR: Prospektif risk modeline göre KHN.

HR: Sadece HR hastaları için bir çalışmada prospektif KHN.

n.r.: Raporlanmamış.

İndüksiyon tedavisi:

Yetişkin ALL hastalarının standart indüksiyon tedavisi, glukokortikoid, vinkristin, bir antrasiklin (sıklıkla daunorubisin) ve L-asparajinaz içermelidir. Ayrıca indüksiyonu takiben siklofosfamid, sitarabin (konvansiyonel veya yüksek doz), merkaptopurin ve diğer ilaçları içeren erken intensifikasyon da verilebilmektedir.

1. Deksametazon: Yüksek sistemik anti-lösemik etkisi ve beyin omurilik sıvısında da yüksek ilaç düzeyleri tespit edildiğinden beri deksametazon, prednizolonun yerine kullanılmaktadır. Özellikle prednizolonun deksametazon ile değiştirildiği pediatrik rejimler ile SSS relaps oranı azalmış ve sağkalım uzatılmıştır (20). Deksametazonun uzun süreli uygulanması avasküler kemik nekrozu gibi uzun dönem yan etkilere neden olmaktadır ve ayrıca infeksiyonlara neden olup mortalite ve morbidite oranını da arttırmaktadır. GMALL (The German Multicenter Study Group) çalışmasında 10 mg/m²/gün dozunda 1–16 günler arasında sürekli deksametazon kullanımı ile 10 mg/m²/gün 1–5 ve 11–14.günler deksametazon kullanımı kıyaslanmış, erken mortalite oranı ilk grupta %16 iken 2. grupta %5 olarak saptanmış. Fakat tam yanıt oranları ise ilk grupta %76, ikinci grupta %82 olarak bulunmuştur (21).

2. Antrasiklin: Antrasiklinler ALL'nin indüksiyon tedavisinde oldukça önemli bir yere sahiptir (22). Önceleri haftalık uygulama programı sık kullanılıyorken, son zamanlarda 2–3 gün 30–60 mg/m² dozunda daha intensif programlar kullanılmaktadır (10, 23–24). Özellikle intensif antrasiklin tedavisi (270 mg/m², 3 gün) uygulanan bir çalışmada tam yanıt oranı %93 olarak saptanmıştır (24), fakat bu çalışma tek merkezli bir çalışma olup daha büyük çok merkezli çalışmalarda bu durum gözlenmemiştir (25). İntensif antrasiklin tedavisi yüksek mortalite ile ilişkili olabilir. Bundan dolayı yoğun destek tedavisi ve büyüme faktörlerinin kullanılması bu tedavilerde önerilmektedir. En sık kullanılan antrasiklin daunorubisindir. Bir randomize çalışmada, 30 mg/m² daunorubisin ile hastalısız sağkalım %36 iken, 9 mg/m² idarubisin ile bu oran %30 olarak bulunmuştur (16).

3. Siklofosfamid: Genellikle indüksiyon tedavisi ile birlikte uygulanması önerilen siklofosfamid'in rolü birkaç çalışma ile araştırılmıştır. Bir GIMEMA çalışmasında indüksiyon tedavisinde 3 ilaç ile birlikte bir gruba siklofosfamid verilmiş, diğer gruba ise verilmemiştir. Tam yanıt oranları açısından iki grup arasında farklılık saptanmamıştır (ilk grupta %81, ikinci grupta %82) (26). Fakat randomize olmayan çok sayıda çalışmada, özellikle T-ALL hastalarında (27) tedavi öncesinde siklofosfamid kullanılan rejimler (10, 28) ile tam yanıt oranı %85–91 oranına kadar yükseltilmiştir.

4. L-asparajinaz: İndüksiyon tedavisinin önemli bir bölümünü oluşturan L-asparajinaz'ın yarı ömürleri birbirinden farklı başlıca 3 formu bulunmaktadır. E. Coli, Erwinia ve pegile edilmiş asparajinaz (PEG-A) için yarı ömürler sırasıyla 1,2 gün, 0,65 gün ve 5,7 gün civarındadır (29). Uygun şekilde kullanıldıklarında etkinlikleri eşit olup, Erwinia kökenli için günlük uygulama, E.Coli kökenli için günaşırı uygulama ve PEG-A için ise haftada 1–2 kez uygulama şekli önerilmektedir. Aynı protokolda uygulandıkları halde Erwinia ile E-coli asparajinaz'dan daha düşük oranda sağkalım oranları elde edilmiştir (30). Çocukluk çağı ALL hastalarında PEG-A ve E.coli asparajinaz karşılaştırmalı randomize çalışmalarında, E.coli asparajinaz için daha yüksek erken cevap oranları elde edilmiştir fakat uzun süreli sonuçlar arasında fark bulunmamıştır (31).

5. Yüksek doz sitarabin: İndüksiyon tedavisinde yüksek doz sitarabin, hem yüksek antilösemik etkisi ve hem de kraniyal radyoterapisiz santral sinir sisteminin ilave proflaksisini sağladığından dolayı çok sayıda çalışmada kullanılmıştır. Fakat bu tedaviler ile indüksiyon sonrası ciddi nötropeni ortaya çıkmaktadır (32).

6. Büyüme faktörleri: Doz yoğunluğu artırılmış indüksiyon tedavilerinde profilaktik büyüme faktörlerinin kullanılması, yetişkin ALL hastalarının tedavisinde oldukça önemli bir role sahiptir. Yapılan çalışmalarda indüksiyon kemoterapisi ile birlikte eş zamanlı G-CSF kullanımının nötropeni süresini belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir (10, 33). Plasebo kontrollü çalışmalarda tedaviye G-CSF'nin ilave edilmesi ile tam yanıt oranı %81'den %90 çıktığı, erken mortalite oranının da %11'den %4'e indiği gösterilmiştir (10). Bu nedenlerden dolayı tedaviye G-CSF ilave edilmesi ile kemoterapinin doz yoğunluğunun artırılmasına ve daha tolere edilebilir olmasına olanak tanımaktadır.

Remisyon sonrası tedavi:

Remisyon sonrası uygulanacak başlıca tedavi yöntemleri; yüksek doz kemoterapi siklusları ve kök hücre naklinden oluşan yoğun konsolidasyon tedavilerini içermektedir. Yüksek doz kemoterapiler olarak genellikle yüksek doz ARA-C ve yüksek doz metotreksat (MTX) tedavileri kullanılmaktadır. Bu ilaçların beyin omurilik sıvısına geçiş oranı oldukça yüksektir. Çok sayıda ilaçtan oluşan yoğun konsolidasyon tedavisi alan hastalarda hastaliksız sağkalım sonuçları (ortalama: %27–36), konsolidasyon tedavisi almayan hastalardan (ortalama:%25) daha iyi çıkmıştır (34). Bu bulgu, randomize klinik çalışmalar (35) ve tarihsel kontrollü karşılaştırmalar (28, 36) ile de doğrulanmıştır. Ancak, aksi sonuçlar da vardır (26, 37). Remisyon sonrası aşamada intensifikasyon tedavileri önemli rol oynamaktadır (erken başlanması geç başlanmasından çok daha üstündür).

İdame tedavisi:

Yoğun indüksiyon ve konsolidasyon tedavilerinden sonra idame tedavisi, ALL hastalarının standart tedavi yaklaşımıdır; çünkü idame uygulanmayan ALL hastalarında lösemisiz sağkalım %18–28 oranında olup uzun süreli sonuçlar oldukça kötüdür (34). Bundan dolayı da hastaların çoğunda total idame tedavi süresi, 2 yıla tamamlanmaya çalışılmalıdır. İntravenöz yolla uygulanan MTX ve oral yolla uygulanan merkaptopürin (MP) idame tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Rezidüel hastalığın optimal bir şekilde baskılanması için, idame tedavisi boyunca beyaz küre sayısının $3000/\text{mm}^3$ 'ün altında tutulması amaçlanmalıdır (38). Yüksek doz ve yoğunluğu artırılmış ilaçlar ile idame tedavisi yapılmasının hem toksisite ve hem de sosyal nedenlerden dolayı sonuçları olumsuz etkilediği gösterilmiştir (34). Vinkristin ve steroidler ile birlikte düşük yoğunlukta idame tedaviler önerilmektedir. Matür B-ALL hastalarında idame tedavi önerilmemektedir.

Santral sinir sistemi profilaksisi:

Yoğun intratekal tedaviler, kraniospinal ışınlama ve yüksek doz sistemik kemoterapiler ile santral sinir sistemi (SSS) relaps riski %5'in altına inmiştir. Yüksek beyaz küre sayısı, yüksek LDH düzeyi, travmatik lomber ponksiyon ve matür B-ALL ve T-ALL fenotiplerinde SSS hastalığı riski artmıştır. Profilaksi uygulanırken risk faktörleri göz önünde tutulmalıdır. Etkin bir SSS profilaksisi, sadece SSS relaps riskini azaltmaz ayrıca genel sonuçları da olumlu yönde etkiler (11).

SSS hastalığının tedavisi:

Testiküler ve diğer ekstrapredüller relapslar, yapılan klinik çalışmalarda oldukça düşük oranda saptanmış ve hastalısız sağkalım oranları da $>80\%$ bulunmuştur (38). Fakat SSS relapsları halen kür sağlanmasının en önemli engeli olup bazı klinik çalışmalarda relapsların %30-40'nı oluşturmaktadır (39–41).

SSS relapsı için risk faktörleri: Çocukluk yaş grubu, T-hücre fenotipi, hiperlökositoz, Ph+ veya t(4;11) gibi yüksek riskli genetik anomaliler ve BOS'da lösemik hücre varlığı (travmatik lomber ponksiyona bağlı) SSS relaps riskini arttırmaktadır (42). Bazı prognostik faktörler intensif kemoterapiler ile yeterli oranda ortadan kaldırılamamaktadır. Örneğin BOS da beyaz küre sayısının yüksek olması, SSS relapsı ile yüksek oranda ilişkilidir. Yine beyaz küre $> 100\ 000/\text{mm}^3$ olan T-ALL hastalarında da SSS relaps oranı oldukça yüksektir. Yetersiz SSS tedavisi sadece SSS relapsını artırmaz aynı zamanda hematolojik relaps riskini de arttırır (43). Yapılan bir çalışmada erişkin T-ALL hastalarında yüksek beyaz küre ve mediastinal kitle ile prezente olan hastalarda SSS tutulum olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (44). Tanı anında SSS lösemisi olan hastalarda intensif kemoterapi ve SSS ışınlanması

(kranial 24 Gy, spinal 12 Gy) veya 13,2 Gy'lık total vücut ışınlaması ile kök hücre nakli yapılmasına rağmen bu hastalarda izole veya kombine SSS relapsının herhangi bir şeklinin oranı diğer tüm hastalardan daha fazla (%11,9 - %5,6) olup 5 yıllık yaşam süreleri de kısadır (%29 - %38) (44).

Yeni tanı konulan hastalarda SSS lösemisinin tedavisi:

a. Kranial ışınlama: Kranial ışınlama direk SSS tedavisinin oldukça etkili bir şeklidir. Fakat etkinliği kadar, sekonder neoplazi artırıcı etkisi, endokrinopati, nörolojik fonksiyon bozukluğu ve nörotoksisite riski de yüksektir (45).

b. İntratekal tedavi: Daha önce yapılan Pediatrik Onkoloji Grubunun çalışmalarında MTX, hidrokortizon ve sitarabin ile yapılan üçlü intratekal tedavinin sonuçları kranial radyoterapi ile kıyaslanmış ve intratekal tedavi iyi-riskli lösemili hastalarında 3 yıldan 1 yıla indirilmiştir (46). Son zamanlarda bir randomize çalışma ile üçlü intratekal tedavi ile sadece intratekal MTX tedavisi karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada üçlü intratekal tedavinin, izole SSS relaps oranını azalttığı fakat beklenmedik bir şekilde kemik iliği ve testiküler relaps oranını arttırdığı ve total yaşam süresini kısalttığı gösterilmiştir (47). Bu paradoksal durumun bir açıklaması; izole SSS relapsının sistemik relapsın bir erken bulgusu olduğu ve üçlü intratekal tedavinin tek başına MTX'dan daha iyi bir SSS kontrolü sağladığı ve böylece başka bölgelerde lösemik relapsa neden olduğudur. İntratekal tedavinin uygulama şekli de başarısını etkilemektedir. Örneğin büyük volümlü intratekal uygulamalar (6 mL veya daha fazla), küçük volümlü uygulamalardan daha iyi bir SSS dağılımına neden olmaktadır. Uygulamadan sonra en az 30 dakika hasta yüzüstü pozisyonda kalmalıdır, hayvansal deneylerde bu şekilde yapılan uygulamalarda intraventriküler dağılımın daha iyi olduğu gösterilmiştir (48). Ayrıca travmatik lomber ponksiyondan kaçınılmalıdır, özellikle de dolaşan blast sayısının fazla olduğu ilk tanı anında lomber ponksiyonlar sırasında dikkatli olunmalıdır. Travmatik lomber ponksiyonlar SSS relaps riskini arttırırlar ve hastalısız sağ kalım süresini kötü etkilerler (49–51).

SSS relapsının tedavisi:

Sistemik kemoterapi ve SSS profilaksisine rağmen ALL hastalarının yaklaşık %2-10'nunda izole SSS relapsı görülmektedir. Başlangıç remisyon süresi <18 ay olan hastalarda 24 Gy kranial ve 15 Gy spinal radyoterapi, >18 ay olan hastalarda ise 18 Gy kranial radyoterapi verilmelidir. Doz azaltılmasına rağmen remisyon süresi >18 ay olan hastalarda 4 yıllık hastalısız sağ kalım süresi %77,7 dir. Yetişkin ALL hastalarında izole SSS relapsı ile ilgili yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bir çalışmada izole SSS relapsı gelişen 22 hastada 5 yıllık sağ kalım oranı sıfır bulunmuştur (52).

2. 1. 6. Prognostik Faktörler:

Yetişkin ALL hastalarında yaş, beyaz küre sayısı, immünofenotip, sitogenetik ve moleküler genetik gibi önemli prognostik faktörler tanı anında belirlenmelidir. İndüksiyon tedavisine cevap (tam remisyon elde edilme zamanı) prognoz açısından oldukça önemlidir. Ayrıca indüksiyon ve konsolidasyon tedavilerinden sonra minimal rezidüel hastalık da önemli bir prognostik belirteçtir. SSS tutulumu veya mediastinal kitle gibi klinik parametreler çok düşük oranda prognostik öneme sahiptir.

Tablo-6. Yetişkin ALL hastalarındaki kötü prognostik faktörler (53-54).

Klinik özellikler	Yaş>60 Beyaz küre sayısı>30 000/μl, B hücre tipi
İmmünofenotip	Pro-B (B-lin., CD10 ⁻) Erken T (T-lin., CD1a ⁻ sCD3 ⁻) Matür T (T-lin., CD1a ⁻ , sCD3 ⁺)
Sitogenetik/moleküler genetik	t(9;22)/BCR-ABL t(4;11)/ALL1-AF4
Tedavi cevabı	Geç CR elde edilmesi: >3-4 hafta MDR pozitifliği

Yaş: Yaş en önemli prognostik faktördür (38). OS oranı yaş arttıkça azalmaktadır, 30 yaş altında %34-57 iken 50 yaş üzerinde %15-17 arasındadır (7, 9-11, 26).

Beyaz küre sayısı: Tanı anında yüksek beyaz küre sayısı (>30, 50 veya 100 000/mm³) yüksek relaps riski ile ilişkilidir (6, 7, 11, 26). GMALL çalışmalarında beyaz küre sayısı>30 000/mm³ olan prekürsör B-ALL hastalarında OS %19-29 olup kötüdür (9, 13), fakat T-ALL de beyaz küre sayısı önemli bir prognostik faktör olarak kabul edilmemektedir (13). Ayrıca yüksek beyaz küre sayısı indüksiyon sırasındaki komplikasyon riskini ve SSS relaps riskini de artırmaktadır.

İmmünolojik subtipler: ALL'nin immünolojik subtipleri farklı prezentasyon, klinik seyir ve relaps riski göstermektedir. Eskiden kötü prognozlu grup pro-B ALL kabul edilirdi ki bu grupta yüksek t(4;11) pozitifliği (%70), yüksek beyaz küre oranı ile prezentasyon (>100 000/μL, %26) mevcuttur. Fakat şimdilerde yüksek doz ARA-C ve allojeneik kök hücre nakli ile lösemisiz sağ kalım %50'lere yükselmiştir (55). Common/pre-B ALL'de ise Ph+'lığı fazladır (%40-50). Bu subgrup ise standart/ yüksek riskli gruba girmektedir. C/pre-B ALL'de lösemik hücreler çeşitli antijenler (CD19, CD20, CD22) eksprese etmektedirler ve bunlar da antikor tedavisi için hedef oluşturmaktadır. Herhangi bir prognostik faktörü olmayan c/pre-B

ALL hastalarında minimal rezidüel hastalık varlığı relaps riskinin yüksek olacağını göstermektedir, bu durumda da allojeneik kök hücre nakli gündeme gelebilir.

Matür B-ALL alt grubunda intensifikasyon siklusları kısa tutulmalıdır. Sıklıkla idame tedavisi gerekmemektedir. Bu grupta SSS tutulumu (%12) ve diğer organ tutulumları (%32) sık görülmektedir. Bu hastalarda fraksiyone siklofosfamide veya ifosfamide, yüksek doz ARA-C ve yüksek doz MTX tedavileri ile tam remisyon oranları %40'dan %60-100'e, lösemisiz sağ kalım oranları ise <%10'dan %20-65'lere kadar yükselmiştir (56). Bu tedavi yöntemleri ile Burkitt lenfomada da benzer sonuçlar elde edilmektedir. Hastaların %80'den fazlasında CD20 pozitifliği olduğundan matür B-ALL'de immünoterapi de önerilmektedir. Bu hastalarda tedaviye Rituximab ilave edilmesi sonuçları olumlu yönde etkilemektedir (57).

T hücre tipi ALL'ler, erken T-ALL, timik (kortikal) T-ALL ve matür T-ALL'den oluşmaktadır. Bu lösemiler tanı anında yüksek beyaz küre sayısı, mediastinal kitle (%50), SSS tutulumu ile (%8) ve yüksek SSS relaps oranı (%10) ile karakterizedirler. Bu grupta tümör kitlesi büyük olup, tanı anında hızlı ilerleme ve ayrıca da hızlı relaps oranına sahiptirler. GMALL çalışmalarında, lösemisiz sağkalım oranı erken T-ALL ve matür T-ALL grubunda (<%30) daha düşük, timik T-ALL de ise daha yüksek (>%50-60) bulunmuştur (58). Eskiden T-ALL hastalarında ortalama remisyon süresi 10 ay veya daha kısa, lösemisiz sağ kalım ise <%10 iken yeni tedavi rejimleri ile tam yanıt oranları \geq %80, lösemisiz sağkalım oranları da \geq %46 oranına yükselmiştir. Siklofosfamid ve ARA-C, T-ALL'de oldukça önemli ilaçlardır.

Tablo-7: ALL immünolojik subtiplerinin özellikleri.

Subgrup (oran) (Sinonim)	Hastalık özellikleri	Sitogenetik/ moleküler markerler	Spesifik kötü Prognostik özellikler	Genel kötü prognostik özellikler
Pro-B-ALL(%11) (CD10neg ALL)	-Yüksek beyaz küre sayısı (>100000/mm ³ , %70) -CD13/CD33 koekspresyonu (>%50)	%70 t(4;11) %20 Flt3	Yüksek risk	
c-ALL(%49) pre-B-ALL(%12)	-insidans yaş ile birlikte artar (%75' inde >55 yaş) -%45 oranında CD20+	%4 t(1;19)	Wbc>30-50000/mm ³ T(9;22) T(1;19)	-CR'ın geç elde edilmesi -Kötü prednizon cevabı -Minimal rezidüel hastalık varlığı -İleri yaş
Matür-B-ALL(%4) (Burkitt lösemi ALL-L3)	-büyük tümör kitlesi ->%90 oranında LDH yüksekliği -organ tutulumu (%32) -SSS tutulumu (%13) -CD20+ (>%80)	t(8;14)/c-myc-IgH		-In-vitro direnç -Kompleks aberant karyotip
T-ALL(%25)	-mediastinal tümör (%60) -SSS tutulumu (%8) -yüksek beyaz küre (>50000) (%46) -Subtipleri; Erken T(%6) Timik T(%12) Matür T(%6)	%20 t(10;14) <%20t(11;14) %8SIL-TAL1 %4NUP213-ABL1 %33HOX11 %5HOX11L2 %50Notch1	Erken matür T-ALL Beyaz küre >100000/mm ³ HOX11L2	

Sitogenetik ve Moleküler Genetik: Yetişkin çağı ALL hastalarında en sık rastlanan sitogenetik bozukluklar t(9;22)/BCR-ABL (%20–30) ve t(4;11)/ALL1-AF4 (%6) olup sıklıkla kötü prognoz ile ilişkilidirler. Diğer anormalliklerin prognostik etkisi tam olarak gösterilmemiştir. Fakat -7, +8 ve hipodiploid ALL kötü prognostik grup olarak kabul edilirken, t(10;14) ve hiperdiploid karyotip iyi prognostik grup olduğu gösterilmiştir (59–60). CALGB çalışmasında sitogenetik özelliklere göre üç subgruba tanımlanmıştır; t(9;22), t(4;11), -7 ve +8 olanlar kötü prognostik grup, ikinci grup normal diploid ve üçüncü grup tüm diğer yapısal anomalileri içermektedir. Bu gruplardaki lösemisiz sağ kalım oranları sırayla %11, %38 ve %52 olarak bulunmuştur (59).

2. 1. 7. Risk Değerlendirmesi:

Yukarıdaki tablo-6'da GMALL çalışma grubunun ALL hastaları için risk faktörleri sınıflanmıştır. Herhangi bir risk faktörü olmayan hastalar standart risk olarak kabul edilmişler, bir ya da daha fazla risk faktörü olan hastalar ise yüksek riskli hastalar olarak kabul edilmişlerdir. Ph+ ALL hastaları çok yüksek risk grubu diye farklı bir gruba alınmışlardır ve bu hastalarda özellikle allojeneik nakil şansı yoksa tirozin kinaz inhibitörleri gibi yeni ve deneysel tedavilerin uygulanması gerektiği kabul edilmektedir. Bu gruplama yöntemine göre hastaların %48'i standart risk grubunda, %33'ü yüksek risk grubunda ve %19'u da çok yüksek risk grubundaki hastalardan oluşmaktadır. Yine bu sıralamaya göre CR'daki hastaların 5 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %55, %36 ve %20 olarak bulunmuştur. GMALL çalışmalarında sadece yüksek riskli hastalara ilk CR'da kök hücre nakli öneriliyorken, diğer çalışmalarda bütün hastalar aynı şekilde tedavi edilmiş ve donörü olan bütün ALL hastalarına ilk CR'da kök hücre nakli yapılması gerektiği önerilmiştir (6, 61).

2. 1. 8. Yeni Tedavi Seçenekleri:

Erişkin akut lenfoblastik lösemisinin (ALL) tedavisinde son zamanlarda hasta ile ilgili özellikler ve hastalığa spesifik özellikler dikkate alınmaktadır. Doğru bir tanı için gerekli olan çalışmalar; immunofenotipik incelemeler, sitogenetik ve RT-PCR yöntemi ile bcr/abl çalışmasını içermelidir. Son dekada kadar yapılan çalışmalarda, yetişkin ALL'si için 3 yıllık sağkalım %30–40 (9) olarak kabul edildiği halde son çalışmalarda yaş ve biyolojik riske dayalı yapılan çalışmalarda sağkalım oranlarında iyileşme sağlanmıştır.

Ph+ ALL: BCR-ABL füzyon genine neden olan Philadelphia kromozomu (Ph+), prognozu etkileyen önemli bir faktör olup (62–63) erişkin çağı ALL'de en sık görülen sitogenetik bozukluktur. Son zamanlara kadar erişkin Ph+ ALL'nin standart kemoterapi rejimleri ile ortalama sağkalım süresi sadece 9 ay civarında idi. Bu hastalarda tek küratif tedavi yönteminin de allojeneik kök hücre nakli olduğu kabul ediliyordu. Ph+ ALL yetişkin

çağı ALL'lerinin yaklaşık %20-25'ni oluşturmaktadır. İnsidens yaş ile birlikte artmaktadır ve 50 yaş üstü hastalarda >%40 oranına çıkmaktadır. Kötü prognostik özellik olup total sağkalım <%20 oranındadır (62). Bu hastalarda yeni tedavi yöntemleri ile tam yanıt oranı %70'lere kadar çıkmıştır fakat yine de Ph- common/pre-B ALL hastalarında elde edilen %80-90 oranından oldukça düşüktür. Tam uyumlu kardeş donörden yapılan allojeneik kök hücre nakli ile sağkalım oranları %30-35'lere kadar yükselmiştir. Fakat yine de bu sonuçlar Ph- B-lineage ALL'de 1. tam remisyonda yapılan allojeneik kök hücre nakli sonuçlarına göre kötüdür.

BCR-ABL için hedef tedaviler: Bir ABL tirozin kinaz inhibitörü olan İmatinib mesilat'ın hedef tedavi olarak kullanılması ile birlikte ALL'nin bu yüksek riskli alt tipinin terapötik yaklaşımı ve sonuçları değişmeye başlamıştır. Relaps/refrakter Ph+ALL hastalarında imatinib tadevisinin uygulandığı ilk faz II çalışmasında tam remisyon oranları %29 olarak bulunmuştur (64).

İmatinib'in Hiper-CVAD (siklofosamid, vinkristin adriamisin, deksametazon) ile birlikte indüksiyon tedavisinde kullanılması kolay olup ek bir toksisiteye neden olmamaktadır ve bu tedavi ile tam remisyon (CR) oranları %90'nın üzerine çıkmıştır (65). Bu konu ile ilgili yapılan diğer çalışmalar da bu bulguları desteklemektedir (66-70). GRAAPH (Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia)-2003 çalışması ile indüksiyon ve konsolidasyon tedavilerine imatinib ilavesinin tam cevap oranlarını arttırdığı gösterilmiştir. Yine bu çalışma ile tam remisyona giren ve donorü olanlarda ilk remisyonda allojeneik kök hücre nakli yapılan hasta oranı %85'den (imatinib ilave edilmediğinde) %100'e çıkmıştır. Yine bir faz II çalışma olan JALSG (Japan Adult Leukemia Study Group) çalışmasında da imatinib alan hastalarda tam yanıt oranları ve ilk remisyonda kök hücre nakli yapılan hasta sayısında belirgin artışlar saptanmıştır (70). Kemoterapi ile birlikte imatinib alan hastalarda allojeneik kök hücre nakli öncesi minimal rezidüel hastalığın eradikasyonunda da başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Lee ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada (68) kök hücre nakli öncesi kemoterapi ile birlikte imatinib alan hastalarda, hastaliksız sağkalım ve toplam sağkalım oranlarında belirgin artış olduğu gösterilmiştir (her ikisi içinde oran %39'dan %78'e çıkmıştır).

JALSG çalışmasında hastalara ilk remisyonda allojeneik kök hücre nakli yapılmamış olsa dahi imatinib bazlı kemoterapi alan hastalarda prognozun daha iyi olduğu ve hatta nakil yapılmış hastalarla benzerlik gösterdiği anlaşılmıştır. Bu durumda da 'Bu hastalara allojeneik kök hücre nakli yapmak şart mıdır?' sorusunu cevaplamak gerekmektedir. Bu konu ile ilgili Children's Oncology Group (COG)'nun yaptığı çalışmada Ph+ ALL'li çocuklarda başlangıç rejiminde yüksek doz imatinib kullanılması ile hastaliksız sağkalım ve total sağkalım

oranlarının ilk remisyonda kök hücre nakli yapılan hastalar ile benzer olduğu gösterilmiştir (71). Tam tersine Thomas ve arkadaşları tarafından yapılan orijinal MD Anderson çalışmasında, ilk remisyonda allojeneik kök hücre nakli yapılan hastaların sonuçlarının imatinib ile kombine kemoterapi alan fakat allojeneik nakil yapılamayan hastalardan daha iyi olduğu gösterilmiştir (72).

İmatinib ile ilgili optimal tedavi rejimi ve süresi halen tam olarak belirlenmemiştir. En erken dönemde başlanması (tedavinin ilk haftasında) ve kombine kemoterapi ile birlikte uzun süreli kullanılması gerektiğine ilişkin kanaatler vardır. Wassmann ve arkadaşları alterne tedavi ile paralel tedaviyi kıyaslamışlar ve tam yanıt oranını devamlı alan grup için %96 olarak bulmuşlardır (73). Bu konu ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunda kemoterapi bitiminde veya kök hücre naklinden sonra imatinib kesilmiş olmasına rağmen en uygun stratejinin Ph+ ALL hastalarında da KML hastalarında olduğu gibi imatinib tedavisinin sürekli verilmesi olduğu söylenmektedir.

Ph+ ALL 60 yaş üstü hastalarda da oldukça sık görülmektedir, bu hastalar intensif kemoterapileri güçlükle tolere etmektedirler. Bu nedenlerden dolayı bu hastalarda tek başına imatinib veya imatinib ile birlikte miyelosupresif olmayan kemoterapi rejimleri (örneğin; deksametazon ve vinkristin) kullanılmıştır. Vignetti ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada imatinib ve steroid verilen 29 hastanın hepsinde tam hematolojik yanıt sağlanmış ve tanıdan itibaren ortalama yaşam süresi 20 ay olarak bulunmuştur (74). Ottmann ve arkadaşlarının yaptıkları randomize bir çalışmada tek başına imatinib ile kemoterapi mukayese edilmiştir. Tam hematolojik yanıt oranını imatinib alan grupta %96, kemoterapi alan grupta %50 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca, kemoterapi uygulanan grupta ciddi yan etkiler bildirilmiştir. Hastalısız ve total sağkalım açısından her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bunun yanı sıra imatinib ile elde edilen tam yanıtlar, hastaların remisyon sonrası imatinib ile birlikte daha agresif kemoterapilerin veya diğer ABL tirozin kinaz inhibitörlerinin uygulanmasına olanak sağlayarak hastalısız sağkalım oranlarının iyileşmesini sağlamaktadır (75).

İmatinib tedavisine direnç gelişmesi durumunda alternatif tedavilerin kullanımı gerekmektedir. Direnç gelişiminin en sık sebebi imatinib bağlanmasına engel olan BCR-ABL kinaz bölgesindeki mutasyonlardır. Ph+ ALL deki imatinib direncine en sık neden olan mutasyonlar P-loop bölgesindeki mutasyonları ve T315I mutasyonudur. T315I mutasyonu ayrıca çoğu yeni ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörü ilaçlara da (dasatinib ve nilotinib) direnç gelişimine neden olmaktadır. Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalar, bu gibi durumlarda ikinci ve üçüncü kuşak BCR-ABL inhibitörlerinin başlangıç tedavisi olarak verilmesi önermektedir

(76). İmatinib dirençli KML ve Ph+ ALL vakalarında çift SCR/BCR-ABL inhibitörleri olan SKI-606 ve INNO-406 gibi yeni jenerasyon ilaçlar ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Bu ilaçlar T315I mutasyonu dışındaki mutasyonlar için etkili bulunmuştur (77-79). Merck-0457, T315I mutasyonuna karşı etkinliği gösterilmiş ilk tirozin kinaz inhibitörüdür.

Matür B-hücreli ALL: Matür B hücreli ALL (Burkitt tipi, FAB L3), C-MYC proto-onkogeninin aşırı üretimine yol açan kromozomal translokasyon ile karakterize kötü seyirli bir ALL tipi olup, çocukluk çağında uygulanan başarılı tedavi yöntemleri erişkin hastalara uygulanmaya çalışılmıştır. Uygulanan başarılı pediatrik rejimler, alkilleyici ajanların tekrarlanan intensif siklusları ile birlikte metotreksat ve sitarabin'in direk intratekal ve sistemik uygulanmasından oluşmaktadır (56, 80-81). Bu tedavi rejimi ile yetişkin matür B-hücre ALL'lerinde tam remisyon oranları %68-81, sağkalım oranı %46-57 oranında bulunmuştur. Bu hastalarda kötü prognostik özellikler; 60 yaş üstü, tedavi ile 4-6 hafta içinde remisyona girilmemesi, başlangıçta LDH yüksekliği ve santral sinir sistemi tutulumunun olması sayılmaktadır. Matür B-hücre tipi ALL'de kuvvetli CD20 ekspresyonu olması nedeniyle tedaviye anti-CD20 (rituximab) ilave edilmesi sonuçları olumlu yönde etkilemiştir. Thomas ve arkadaşlarını yaptıkları bir çalışmada Hiper-CVAD tedavisini tek başına alan ve rituximab ilave edilen hastalar mukayese edilmiş, total sağkalım %53'den %89'a, hastalısız sağkalım ise %60'tan %88'e çıkmıştır (82). GMALL grubunun yaptığı bir çalışmada kemoterapiye rituximab ilavesi ile tam remisyon oranı %84 ve 3 yıllık sağkalım %76 olarak bulunmuştur (83).

Antikor tedavisi: ALL blastlarının yüzeylerinde bulunan CD20, CD19, CD22, CD33 ve CD52 gibi çeşitli spesifik yüzey antijenleri monoklonal antikorlar ile tedavi için hedef oluşturmaktadırlar. Monoklonal antikor tedavisinin uygulanabilmesi için blastik hücrelerin en azından %20 ile 30'unda hedef antijenin varlığı gereklidir. Blastik hücrelerin %20'den daha fazlasında eksprese olan CD20 antijeni, B-prekürsör ALL blastlarının 1/3'ünden daha fazlasında (%40-50, özellikle de yaşlı hastalarda) ve matür B-ALL blastlarının çoğunda (%80-90) bulunmaktadır. Bu durum B-prekürsör ALL ve matür B-ALL (Burkitt ALL) hastalarında Rituximab (anti-CD20) ile tedaviyi gündeme getirmiştir. B-hücreli ALL'de (B43 (Anti-CD19)-Genistein, B43 (Anti-CD19)-PAP; Anti-B4-bR (Anti-CD19)) ve T-hücreli ALL'de (Anti-CD52 antikor (Campath-1H), Anti-CD7-Ricin) faz I-II çalışmalar ile araştırılan başka monoklonal antikorlar da vardır (34). Monoklonal antikorlar, tek başına veya kombinasyon tedavileri şeklinde verilebilmektedir. Kök hücre nakli protokolleri ile birlikte ve ayrıca minimal rezidüel hastalık tedavisinde de kullanılabilirler.

Yaşa uygun tedavi; geç adölesan ve genç erişkin hastaların tedavisi: 16–21 yaş arası hastaların tedavisinde pediatrik protokollerin ve erişkin protokollerin uygulandığı çalışmalar mukayese edildiğinde pediatrik rejimlerin uygulandığı grupta sonuçlar daha başarılı bulunmuştur, sağkalım oranları %60–65 oranında raporlanmıştır. Fakat erişkin tedavileri alan grupta sağkalım %30–40 oranında bulunmuştur. Tüm bu çalışmalarda her iki grup karşılaştırıldığında pediatrik protokollerde miyelosuüpresif olmayan ajanların (glukokortikoidler, L-asparajinaz ve vinkristin) daha yoğun kullanıldığı bulunmuştur. Ayrıca pediatrik protokollerde, daha erken ve daha yoğun miktarda direkt SSS tedavisinin olduğu ve idame tedavisinin de daha uzun olduğu saptanmıştır (84). Fakat tüm bu çalışmalar retrospektif olup daha kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2. 1. 9. Kök Hücre Nakli: Allojeneik kök hücre nakli yetişkin ALL hastalarındaki konsolidasyon tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Günümüzde nakilin uygun donörü olan tüm 1. tam remisyon hastalarına mı, yoksa yalnızca tam remisyonadaki yüksek riskli hastalara mı uygulanması gerektiği konusu tartışmalıdır. Transplant dışı modern tedavi yöntemleri ile çoğu çocukluk çağı ALL hastaları ve yeni tanı konulmuş yetişkin dönem ALL hastalarının önemli kısmında kür sağlanabilmektedir.

Hastalığın evresine göre sonuçlar;

1. Primer indüksiyon başarısızlığı: Başlangıç indüksiyon tedavisine yanıtızsızlık nadir olup sonraki kemoterapiler ile kür sağlanabilir. Bu hastalarda kök hücre nakli ile %10–20 kür elde edilebilir (85).
2. İkinci relaps sonrası: Primer indüksiyon başarısızlığında olduğu gibi, ikinci remisyon sonrası hastalığı ilerleyen ALL hastalarında kök hücre naklinin kür sağlama olasılığı vardır. Bu hastalarda uzun süreli hastalısız sağkalım kök hücre nakli ile %10–25 olarak bulunmuştur, bu hastalardaki başarısızlığın en önemli nedeni posttransplant relapstur.
3. İkinci remisyon: İlk relapsı olan ALL hastalarının bazılarında kemoterapi ile kür elde edilebilir. İkinci remisyonunda HLA-uyumlu kardeşinden nakil yapılan ALL hastalarında 5 yıllık survival %30 olarak bulunmuştur (86). Tam uyumlu akraba olmayan donörler ile de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu sonuçlar kemoterapi ile elde edilen sonuçlardan daha başarılı bulunmuştur ve bu nedenle ikinci remisyonadaki ALL hastalarının çoğuna kök hücre nakli önerilmektedir.
4. İlk relaps: ALL hastalarında erken ilk relapsta direkt olarak nakil yapılmalı mı, yoksa öncelikle bir reindüksiyon tedavisi mi verilmeli konusu netlik kazanmamıştır. Tedavi

verilmemiş ilk relaps hastalarında direkt olarak nakil yapılması ile ilgili yeteri kadar veri bulunmamaktadır.

5. İlk remisyon: Standart kemoterapi rejimleri ile kür elde oranı %35–45 olarak bulunmuştur. İlk tam remisyonunda kök hücre nakli yapılan ALL hastalarında sağ kalım %50 olarak bulunmuştur. IBMTR verilerine göre kök hücre naklinin kemoterapiye bir üstünlüğü gösterilmemiştir (87–88). Fakat özellikle 30 yaş altındaki nakil yapılan hastalarda, hastalısız sağ kalım süresi daha uzun bulunmuştur. Yine allojeneik kök hücre nakli yapılan hastalarda hastalısız sağ kalım oranı kemoterapi veya otolog kök hücre nakli yapılanlardan daha uzun bulunmuştur (allojeneik nakilde %46, kemoterapi veya otolog nakilde %31). Yüksek riskli hastalarda (Ph+, yaş > 35, tanıda beyaz küre sayısı > 30000/mm³, remisyon elde etme süresi > 4 hafta) allojeneik nakilin faydası daha fazladır (%44'e karşın % 11) (6).

IBMTR verilerine göre > 20 yaş hastalarda, tam uyumlu kardeşten yapılan allojeneik kök hücre nakli ile total sağ kalım oranı %48 iken, tam uyumlu akraba dışı donörden yapılan allojeneik kök hücre naklinde oran %42 olarak bulunmuştur. Büyük ölçekli prospektif çalışmaların sonuçlarında, kardeşten yapılan nakillerde yüksek relaps oranı, akraba dışı donörden yapılan nakillerde ise yüksek mortalite oranı bulunmuştur. ECOG/MRC çalışmasında, kardeşten yapılan nakillerde total sağ kalım %55, akraba dışı donörden yapılan nakillerde %46 ve otolog kök hücre nakli sonrası ise %39 oranında bulunmuştur (89). GMALL 06/99 çalışmasında kardeşten yapılan nakillerde total sağ kalım %53, akraba dışı donörlerden yapılan nakillerde ise %44 bulunmuştur (90). Yapılan prospektif çalışmalar ile kardeşten yapılan allojeneik kök hücre nakli ile ilişkili mortalite oranı %15–26 arasında bulunmuştur (6–8, 16, 89, 91–92). Kanıta dayalı bir derlemede, yüksek riskli hastalarda ilk remisyonunda allojeneik nakil önerilmektedir fakat standart risk grubunda önerilmemektedir (93). İkinci remisyonunda allojeneik kök hücre nakli sonuçları kemoterapiden daha iyi bulunmuştur. Akraba ve akraba dışı allojeneik kök hücre nakli sonuçları birbirine yakın olup, allojeneik kök hücre nakli sonuçları otolog kök hücre naklinden daha başarılıdır. Otolog nakil sonuçları kemoterapiden daha iyi değildir.

2. 2. Akut Miyeloid Lösemi

Akut miyeloid lösemi (AML), tek bir hastalık değildir, immatür hematopoietik miyeloid hücrelerin kan ve kemik iliğinde anormal çoğalması ve birikmesi ile karakterize heterojen neoplastik bir hastalık grubudur. ABD’de tüm kanser ölümlerinin %1,2’sini oluşturmaktadır (94). AML’nin insidansı 3–4/100 000 oranındadır. AML yetişkin yaş grubu hastalığıdır ve ortalama tanı yaşı 65 olup insidans yaşla birlikte artmaktadır. Tüm vakaların 2/3’ünü 60 yaş üzeri hastalar oluşturmaktadır. AML yetişkin yaş grubunda tüm lösemilerin %90’nını ve 10 yaş altı çocukluk çağı lösemilerinin ise %13’nü oluşturmaktadır.

2. 2. 1. AML’nin Sınıflandırması:

AML’nin tanısı ve sınıflandırılması için günümüzde Dünya Sağlık Örgütü’nün (WHO) yöntemi (95) (Tablo–8), French-American-British (FAB) sınıflama yönteminin (96–98) yerine kullanılmaktadır.

Tablo–8: AML’de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflama yöntemi.

1.Rekürren translokasyonlu AML t(8;21)(q22;q22) pozitif AML t(15;17)(q22;q21)(M3, M3V) pozitif AML inv(16)(p13q22) veya t(16;16)(p13;q22)(M4Eo) pozitif AML t(v;11q23) pozitif AML
2.Birden fazla seride displazi ile seyreden AML Önceden MDS tanısı olan AML hastaları Önceden MDS tanısı olmayan AML hastaları
3.Tedavi ile ilişkili AML Alkilleyici ajanlarla ilişkili AML Epiodofilotoksinlerle ilişkili AML
4.Diğer grup lösemiler Herhangi bir kategoriye girmeyen AML hastaları (Karşısındaki FAB grubu ile ilişkili) Minimal farklılaşmış AML(M0) Maturasyonsuz AML(M1) Maturasyonlu AML(M2) Akut miyelomonositik lösemi(M4) Akut monositik lösemi(M5) Akut eritroid lösemi(M6) Akut megakaryositik lösemi(M7) Akut bazofilik lösemi Miyelofibrozisli akut panmiyelozis Miyeloid sarkom

WHO sınıflamasını FAB'dan ayıran özellikler;

- AML'yi MDS'den ayırmak amaçlı kullanılan kemik iliği blast oranı %30'dan %20'ye indirilmiştir.
- t(8;21), t(15;17), inv16/t(16;16) ve t(v;11q23) gibi rastgele olmayan sitogenetik anomaliler veya eşdeğer moleküler genetik anomaliler ayrı gruplar olarak kabul edilmiştir.
- Önceden kemik iliği hastalığı olan veya olmayan birden fazla seride displazisi olan hastalar ayrı bir gruba alınmıştır.
- Önceden sitotoksik tedavi alan hastalar ayrı bir gruba alınmıştır.
- Yeni morfolojik alt gruplar ilave edilmiştir.

2. 2. 2. Tanı:

Tüm hastalardan kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapılmalıdır. Fakat eğer beyaz küre sayısı çok yüksek ise, hastaya sadece paliyatif tedavi verilecekse veya APL olması bekleniyor ise kemik iliği yapılmayabilir. Biyopsinin özellikle fibrozisi göstermek için veya aspiratı yetersiz olan hastalarda, birden fazla seride displazinin görülmesi için yapılması zorunludur. Kemik iliği fibrozisi ile karakterize akut panmiyelozis, bir kemik iliği biyopsi tanısıdır. Bu hastalarda; CD34, MPO, glukoforin ve megakaryosit antijenlerini (CD61 veya faktör VIII) içeren immünohistokimyasal çalışmaların yapılması ve ayrıca blast oranı ve multilineage tutulumun miktarını belirleyebilmek için kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır. Birden fazla seride displazi diyebilmek için eritroid, megakaryositik ve granülositik/monositik serinin en az ikisinde %50'nin üzerinde displastik hücre varlığı gerekmektedir. AML tanısı için immünofenotipik çalışmalar gereklidir, hem yüzey ve hem de intrasellüler antijenlerin ikisi de çalışılmalıdır. Özellikle CD3, CD7, CD13, CD14, CD33, CD34, CD64, CD117, sitoplazmik MPO ve HLA-DR mutlaka çalışılmalıdır. cCD3 ve cCD79a gibi lenfoid hücrelere spesifik yüzey belirleyicilerinin olmadığı gösterilmelidir. İmmünofenotipik çalışmalarda blast oranını belirlemek amacı ile CD45, CD34 veya CD117 kullanılmaktadır.

Tüm hastalardan konvansiyonel sitogenetik çalışmalar yapılmalıdır, böylece hastaların iyi veya kötü sitogenetik prognostik özelliğe sahip olup olmadığı belirlenebilir (99). İntensif kemoterapi uygulanacak tüm hastalarda, iyi prognoza sahip translokasyonların varlığını araştırmak amacı ile RT-PCR ve FISH çalışmaları yapılmalıdır, çünkü bu hastaların büyük bir kısmı normal sitogenetik özelliklere sahiptirler (100–101). İntensif kemoterapi uygulanacak hastalar özellikle kötü prognostik belirteç olan FLT3-ITD açısından da araştırılmalıdırlar

(102). Ayrıca promiyelositik lösemi olması beklenen hastalardan FISH, RT-PCR veya PML-RARA füzyonu için immüno Floresan incelemeler yapılmalıdır, fakat bu arada sonuç çıkana kadar all-trans retinoik asit (ATRA) tedavisi devam edilmelidir (103–104). Akut bazofilik lösemi şüphesi olan hastalarda bu lösemi için spesifik olan toluidine mayi boyası ile incelemeler yapılmalıdır.

2. 2. 3. Prognostik Faktörler:

En önemli prognostik faktörler yaş, karyotip, FLT3 mutasyonu ve indüksiyon tedavisine yanıt sayılmaktadır. Tanı anında yapılan sitogenetik incelemeler hastaları relaps riski %35'den %76'ya kadar değişebilen 3 ayrı kategoriye ayırmaktadır.

Tablo-9: Konsolidasyon tedavisini belirlemeye yarayan risk durumu.

İyi risk: t(8;21), t(15;17), inv16 sitogenetik bozukluklardan birinin varlığı
Standart risk: İyi veya kötü risk grubuna girmeyen bütün hastalar
Kötü risk: İndüksiyondan sonra kemik iliğinde %15 veya daha yüksek oranda blast varlığı, -5, -7, del(5q), (3q) anomalisi, t(9;22) veya kompleks karyotip (3 ya da daha fazla) İyi prognostik genetik bozuklukların olmaması

Tüm AML hastalarında %25–30 oranında görülen FLT3 mutasyonu relaps riskinin yüksek olduğunun göstergesidir (102). Nukleofozmin 1 mutasyonu AML vakalarında 3. sıklıkta ve normal karyotipli hastaların ise yarısında görülmektedir (105). CEBPA ise vakaların yaklaşık %10'nunda bulunmaktadır (106). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda FLT-ITD mutasyonu olmayan, buna karşılık NPM1 veya CEBPA mutasyonu olan standart riskli AML hastalarında prognozun iyi olduğu görülmüştür (106–110). MLL duplikasyonu, AML olgularının yaklaşık olarak %3'ünde bulunmaktadır ve kötü prognoz ile ilişkilidir (111–112). Yine WT1, BAALC, EVI1 ve ERG gen mutasyonları da kötü gidişe işaret etmektedir (113–116). Minimal rezidüel hastalık takibi de AML hastalarında önemli bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Ayrıca yine yaş, beyaz küre sayısı ve önceden MDS varlığı da güçlü prognostik faktörlerdir.

2. 2. 4. AML Tedavisi

1. **İndüksiyon tedavisi:** Remisyon indüksiyon tedavisinin amacı, yeniden normal kemik iliği fonksiyonlarının sağlanmasıdır. Yapılan çalışmalarda tam remisyon, normal sellüleriteye sahip bir kemik iliğinde blast oranının <%5 olması ve hiçbir sitogenetik bozukluğun olmaması olarak tanımlanmıştır. Morfolojik remisyon ise, periferik kan sayımında nötrofil sayısının >1000/mm³ ve trombosit sayısının da >100000/mm³

olması şeklinde tanımlanmıştır (117). İndüksiyon tedavisinin etkinliği; tam remisyon, relapsız sağkalım (RFS), hastalıksız sağkalım (DFS) ve total sağkalım (OS) oranları ile ölçülmektedir. Başlangıç tedavisi, 3 gün antrasiklin/antrasiklin benzeri bir ilaç ve 7–10 gün sitarabin'den oluşmalıdır. En sık kullanılan protokol, 45–60 mg/m² dozunda 3 gün daunorubisin ve 200 mg/m² dozunda 10 gün/günde iki defa 12 saatlik sürekli infüzyon şeklinde sitarabin'den oluşan tedavidir (118). Bununla birlikte sitarabinin 10 gün kullanılmasının 7 gün kullanılmasına bir üstünlüğü bulunmamakla birlikte daha fazla toksisiteye neden olduğu gösterilmiştir (119). Daunorubisin AML'de kullanılan ilk önemli antrasiklidir. Doksorubisin'den daha az toksiktir. 1995 yılında 55 yaş üstü 363 yetişkin AML hastasında yapılan bir çalışmada sitarabin ile birlikte; bir gruba 45 mg/m² dozunda daunorubisin, bir gruba 12 mg/m² dozunda idarubisin ve diğer gruba da 12 mg/m² dozunda mitoksantron verilmiştir. Tam remisyon ve hastalıksız sağkalım oranları sırasıyla %40–5,7 ay, %43–9,7 ay ve %43–6,9 ay; olarak bulunmuştur (120). Yine aynı grubun 2004 yılında yaptıkları başka bir çalışmada, mitoksantron veya idarubisinin uygun dozlarda verildiğinde daunorubisinden üstün olmadıkları gösterilmiştir (121). SWOG ve ALSG gruplarının yaptıkları çalışmalarda 2–3 g/m² dozunda sitarabin ile indüksiyon tedavisi yapılmasının ne tam remisyon ne de hastalıksız sağkalım oranlarında iyileşme sağlamadıkları, hatta ALSG çalışmasında toksisiteyi artırdığı gösterilmiştir (122–123). Yine ALSG çalışmasında 3+7 idarubisin ve sitarabin tedavisine 75 mg/m² dozunda etoposide 7 gün ilave edilmiş, tam yanıt oranlarında herhangi bir üstünlük sağlamadığı fakat remisyon süresinin daha uzun olduğu ve ayrıca total sağkalımı da etkilemediği gösterilmiştir (123). MRC AML 10 çalışmasında da 1857 hastada standart 3+7 indüksiyon tedavisine etoposid veya tioguanin ilave edilmesinin DFS oranlarını değiştirmedeği gösterilmiştir (118).

- 2. Konsolidasyon tedavisi:** Tam remisyon eldesinden sonra konsolidasyon tedavisi verilmesi önemlidir. Çünkü konsolidasyon tedavisi verilmeyen hastalarda hastalıksız sağkalım süresi ortalama 4–8 ay kadardır (124). Remisyon sonrası tedavilerin amacı, maksimum etkinlik ve minimum toksisite ile relapsı önlemektir. Remisyon sonrası tedavi seçenekleri; konsolidasyon tedavisi, otolog kök hücre nakli ve allojeneik (akraba veya akraba dışı) kök hücre naklidir. Remisyon sağlandıktan sonra birkaç kez tekrarlanan konsolidasyon tedavileri ile genç-orta yaşlı yetişkinlerde 2–3 yıllık yaşam oranları %35–50 arasında bulunmuştur. 1994 yılında yapılan CALGB çalışmasında, 3 g/m² yüksek doz sitarabin ile 400 ve 100 mg/m² dozundaki sitarabin karşılaştırılmıştır (125). <60 yaş grubu hastalarda 4 yıllık hastalıksız sağkalım oranları sırasıyla %44,

%29 ve %24 bulunmuştur. Yüksek doz uygulanan grupta çok az oranda relaps görülmüş, fakat bu grupta %5 oranında tedavi ile ilişkili mortalite ve >40 yaş grubunda belirgin nörotoksisite görülmüştür. Genç yaş grubu, iyi sitogenetik bulguları olan hastalar, özellikle de CBF tipi lösemiler yüksek doz tedaviden daha fazla fayda görmüştür. ALSG grubunun yaptığı bir diğer çalışmada ise tüm hastalar yüksek doz sitarabin ve idarubisin ile indüksiyon tedavisi aldıktan sonra hastalar iki kola randomize edilmişlerdir. Bir gruba tek bir kür benzer tedavi ile konsolidasyon uygulanmış, diğer grup ise 2 kür konvansiyonel doz sitarabin ve idarubisin tedavisi ile konsolidasyon tedavisi almıştır. Kısa süreli takip sonuçlarında farklılık bulunmamış, 3 yıllık total sağkalım oranı %60 olarak bulunmuştur (123). UK MRC çalışmasında yüksek doz sitarabin kullanılmamış, fakat sonuçlar CALGB ve ALSG çalışmaları ile benzer bulunmuştur (118, 126).

3. **İdame tedavisi;** APL hastaları dışlandıktan sonra yoğun konsolidasyon kemoterapisi alan AML hastalarında idame tedavisinin faydalı olduğunu gösteren herhangi bir veri bulunmamaktadır.
4. **SSS hastalığının tedavisi;** Leptomeningeal hastalık ile prezentasyon, hastaların yaklaşık %0,5'inde görülür. Yüksek beyaz küre sayısı olan ve monositik lösemi tipinde olan hastalarda bu risk daha fazladır. Yapılan büyük randomize bir çalışmada AML hastalarında intratekal profilaksinin faydalı olmadığı gösterilmiştir (127). Remisyon elde edilen hastaların yaklaşık olarak %5'inde primer relaps sırasında SSS tutulumunda eşlik etmektedir (127). Ekstradural tutulumlar en sık t(8;21) pozitif olan AML hastalarında görülmektedir, tutulan bölgeye bağlı olarak nörolojik semptomlara neden olmaktadır. AML'nin intraserebral tutulumu en sık inv16 pozitif olan hastalarda olmak üzere nadiren görülmektedir (128). SSS tutulumu beklenen hastalara ilk lumbar ponksiyon yapıldığı zaman 50 mg sitarabin intratekal verilmelidir. Şayet tutulum gösterilir ise beyin omurilik sıvısı temizlenene kadar haftada 3 kez bu işlem tekrarlanmalıdır (konsolidasyon tedavisi tamamlanana kadar). SSS relapsı esnasında kemik iliği tutulumu olmasa dahi, sonrasında kemik iliği relapsı takip eder. Bu nedenle de intratekal tedaviye re-indüksiyon kemoterapisi ilave edilmelidir. Ekstradural tutulumlar genellikle sistemik tedaviye yanıt vermektedir.

2. 2. 5. Akut Promiyelositik Lösemi

Tanı: Akut promiyelositik lösemi (APL) hastalarında altta yatan sitogenetik bozukluğun gösterilmesi önemlidir. t(15;17) yokluğunda bile PML-RARA füzyon geninin

varlığı arsenik trioksit (ATO) ve all-trans retinoik asit (ATRA) gibi moleküler hedef tedavilere yanıtın iyi olacağına göstergesidir (129–130). PML-RARA varlığının hızlı tespitine olanak sağlayan immüno Floresan ve/veya FISH çalışmaları yapılmalıdır; kan veya kemik iliğinden yapılan rutin bazal moleküler analizler sonraki dönemlerde minimal rezidüel hastalığın takip edilmesine de olanak sağlamaktadır. APL vakalarının %1'inde PLZF-RARA füzyonuna neden olan t(11;17) translokasyonu bulunmaktadır.

Tedavi: APL hastalığı, kuagülopati nedeniyle ölüm riski yüksek olduğundan dolayı hematolojik aciller arasındadır. Tanının hızlı konulup tedavinin hızlı başlanması oldukça önemlidir.

- 1. İndüksiyon tedavisi:** Yapılan çok sayıdaki çalışma ile APL hastalarındaki koagülopatinin ATRA ile düzeltildiği gösterilmiştir (131–134). APL beklenen hastalarda ATRA kısa sürede başlanmalıdır, tanının doğrulanması beklenmemelidir. Fakat ATRA'nın tedaviye eklenme zamanı tam olarak belirlenmemiştir. Özellikle başlangıç beyaz küresi düşük ($<10000/\text{mm}^3$) olan hastalarda kemoterapiden önce kuagülopatinin düzeltilmesi amacı ile daha uzun süre (2–3 gün) ATRA kullanımı olanağı bulunmaktadır. Fakat bu hastalarda retinoik asit sendromunun da eşlik ettiği ATRA'nın indüklediği lökositöz gelişmeden önce kemoterapi başlanmalıdır (135). Fakat başlangıç beyaz küre sayısı yüksek olan hastalarda retinoik asit sendromu riski yüksektir, bu hastalarda kemoterapi ilk doz ATRA'dan sonra birinci günde başlanmalıdır. Kemoterapiye ATRA ilavesi tek başına kemoterapi ile karşılaştırıldığında relaps oranı belirgin olarak azalmakta ve total sağkalım oranı da belirgin olarak artmaktadır (133, 136). Yapılan çalışmalarda indüksiyon tedavisinde kemoterapi ile birlikte uzun süreli ATRA (21–60 gün) kullanıldığı zaman elde edilen sonuçlar, kısa süreli ATRA (5 gün) ve kemoterapi veya kemoterapi öncesi uzun süreli ATRA kullanımından daha iyi bulunmuştur (137- 138). APL, antrasiklinlere oldukça duyarlı bir lösemidir. ATRA ve antrasiklinler birlikte kullanıldığı zaman oldukça iyi sonuçlar elde edilmiştir (139- 141). Fakat bu protokol PML-RARA APL hastaları için geçerlidir. PLZF-RARA füzyon geni ve diğer AML formları için geçerli değildir, bu hastalarda antrasiklin ve sitarabin protokolleri kullanılmalıdır.
- 2. Konsolidasyon ve idame tedavileri:** ATRA ve antrasiklin tedavisine primer dirençli APL oldukça nadirdir. İndüksiyon tedavisinden sonra 2–3 kür daha antrasiklin bazlı tedaviler kullanılmalıdır. Önceki tedaviler sırasında toksisite gelişenlerde ve yaşlı hastalarda doz azaltımı yapılmalıdır.

Konsolidasyondan sonra 2 yıl boyunca 6-merkaptopurin, metotreksat ve ATRA ile yapılan idame tedavi ile relapslar azaltılmakta ve daha iyi sonuçlar elde edilmektedir (136, 138). Fakat ilk tedavilerini intensif dozda alan ve konsolidasyonlar sonrası moleküler remisyonda olan hastalarda idame tedavisi uygulamanın yeri tartışmalıdır (142). PML-RARA pozitif APL hastalarında ilk tam remisyonda otolog veya allojeneik nakilin total sağkalım açısından avantajlı olmadığı gösterilmiştir (143–144) ve bu nedenden dolayı hastalara ilk tam remisyonda kök hücre nakli uygulanmamalıdır.

- 3. Relaps APL tedavisi;** Relapsların yaklaşık %10'u ekstramedüller bölgeden olmaktadır (özellikle santral sinir sistemi). Başlangıç beyaz küre sayısı yüksek olanlarda bu risk daha yüksektir. Relaps PML-RARA pozitif APL hastalarında tercih edilmesi gereken tedavilerden biri ATO olup bu tedavi ile tam remisyon oranı yüksektir ve vakaların büyük bir kısmında PCR negatifleşmektedir (145–146). ATO tedavisi kullanılırken serum magnezyum, potasyum düzeyleri ve elektrokardiyogram takipleri düzenli yapılmalıdır. Fakat ATO tedavisi ile remisyon uzun süreli değildir, bu tedavi nakilden önce bir köprü görevini görmektedir (147). ATO'ya alternatif olarak, ATRA kemoterapi ile veya gemtuzumab ozogamisin (GO) ile kombine verilebilir. Sekonder dirence neden olmamak amacı ile ATRA tek başına kullanılmamalıdır (130). Remisyon sağlandıktan sonra donörü olan hastalara allojeneik kök hücre nakli yapılmalıdır.

2. 2. 6. Relaps AML Hastalarının Tedavisi:

Relaps, hastaların %50'sinde ortaya çıkmaktadır ve bu hastalarda tedavi seçenekleri oldukça sınırlıdır. Bu hastalarda ortalama yaşam süresi 3–12 ay arasında değişmektedir (148). Hastaların reindüksiyon tedavisine vereceği yanıtın en önemli göstergeleri; yaş, karyotip, ilk remisyon süresi ve daha önce kök hücre nakli yapılmış olmasıdır (149). İyi karyotipik özelliklere sahip relaps hastalarda reindüksiyon ile hastaların %90'nından fazlası remisyona girerken, kötü sitogenetik özelliklere sahip hastalarda bu oran <%40 civarındadır (150–151). Yine remisyon süresi 6 aydan fazla olan hastalarda da reindüksiyon ile yüksek remisyon oranları elde edilmiştir (127, 152). 6 ay içinde relaps olan kötü sitogenetik özelliklere sahip yaşlı hastalarda, kurtarma tedavisi ile elde edilen remisyon süresi oldukça kısa sürmektedir. İkinci kez remisyon sağlanmış genç hastalarda kurtarma tedavisinin bir bölümünde kök hücre nakli amaçlanmalıdır.

Kurtama tedavi seçenekleri konusunda az sayıda yapılmış randomize klinik çalışma bulunmaktadır. Bunlardan birinde relaps AML hastalarında 100–200 mg/m² dozunda, diğerinde 1 g/m² dozunda ve diğer bir grupta da 2–3 g/m² dozunda sitarabin ile birlikte diğer ilaç kombinasyonları karşılaştırılmıştır. Randomize olmayan bir çalışmada sitarabin'e fludarabin ilave edilmiş (FLAG), bu kombinasyon ile iyi sonuçlar elde edilmiştir. Fakat fludarabin'in sitarabin'in toksisitesini arttırdığı gösterilmiştir (153). MRC AML-HR çalışmasında (yüksek riskli AML hastalarında), büyüme faktörleri ile kombine edilsin veya edilmesin fludarabin-sitarabin kombinasyonunun standart ADE (sitarabin, daunorubisin ve etoposid) ile karşılaştırıldığında etkili olmadığı gösterilmiştir (154). Fakat yüksek doz sitarabin içeren kombinasyonlar, allojeneik kök hücre nakli planlanan genç hastalarda halen yaygın kullanılan protokollerdir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda klofarabin ve GO (Mylotarg)'ın etkili olduğunu gösterilmiştir (155–157).

2. 2. 7. AML'de Kök Hücre Nakli:

AML hastalarında yüksek relaps oranlarından dolayı hekimler, yüksek doz kemoradyoterapi ile konsolidasyondan sonra allojeneik kök hücre nakli uygulanmasına yönelmişlerdir (158–161). Allogenik kök hücre nakli yapıldıktan sonra relaps oranı %20 iken konvansiyonel kemoterapilerden sonra relaps oranı %50 civarında bulunmuştur. Fakat halen transplantasyon ile ilişkili mortalite oranının %15–25 civarlarında olması transplantasyonun faydasını sınırlamaktadır. Bu oran özellikle yaşlı hastalarda, HLA uyumsuz aile donörlerinden yapılan nakillerde veya akraba dışı donörlerden yapılan nakillerde çok daha yüksektir.

İlk remisyonda allojeneik nakil yapılan hastaların sonuçlarının standart kemoterapi uygulanan hastalardan daha iyi olduğu yapılan geniş kapsamlı çalışmalar ile gösterilmiştir (162). 1998 yılında yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada (124) yüksek doz sitarabin (36 g/m² total doz), tam uyumlu akrabadan yapılan allojeneik kök hücre nakli ve otolog kök hücre nakli mukayese edilmiştir. Total sağkalım oranları açısından allo/otolog kök hücre naklinin yüksek doz sitarabinden çok düşük oranlarda daha etkili olduğu bulunmuştur. Relaps oranları allojeneik kök hücre naklinde %29, kemoterapi alan grupta %61 ve otolog kök hücre nakli yapılan grupta ise %48 olarak bulunmuşken yine aynı gruplarda sırayla relaps dışı mortalite oranları %25, %3 ve %14 oranlarında bulunmuştur. Yine Burnett ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptıkları MRC AML 10 çalışmasında donörü olmayan hastalara 4 kür kemoterapi verdikten sonra iki gruba randomize etmişler; bir gruba herhangi bir tedavi verilmemiş diğer gruba da otolog kök hücre nakli yapılmıştır. Donörü olan bir diğer gruba da allojeneik kök hücre nakli yapılmış ve donörü olan ile olmayan hastaların sonuçları karşılaştırılmıştır. Donörü olan grupta relaps oranlarının daha düşük (%36'ya karşın %52) ve hastalısız

sağkalım oranlarının daha iyi olduğu (%50'ye karşın %42) bulunmuştur. Fakat total sağkalım açısından her iki grup arasında bir farklılık bulunmamıştır (%56'ya karşın %50 7 yıllık sağkalım), çünkü donörü olan hastalarda transplantasyon ile ilişkili mortalite oranı yüksek (%19'a karşın %9) bulunmuştur. Özellikle 35 yaş altı standart risk AML hastalara allojeneik kök hücre naklinin ciddi anlamda fayda sağladığı gösterilmiştir. MRC AML 12 çalışmasında 5 siklus kemoterapinin 4 sikludan daha faydalı olduğu ve son siklusunu nakilin oluşturması gerektiği savunulmuştur (126). Yine EORTC grubunun yaptığı bir çalışmada; birinci tam remisyondaki hastalara konsolidasyon tedavileri uygulandıktan sonra donörü olan hastalara allojeneik kök hücre nakli, olmayan hastalarda otolog kök hücre nakli veya ilave kemoterapiler uygulanmıştır. Her üç grupta da 4 yıllık total sağkalım oranları benzer bulunmuş (sırayla %59, %56 ve %46), fakat kök hücre nakli yapılan iki grupta hem relaps oranları daha düşük ve hem de hastalısız sağkalım daha iyi bulunmuştur (163). Nakil öncesi uygulanan intensif konsolidasyon tedavilerinin allojeneik kök hücre nakli hastalarında faydalı olduğunu gösteren çok az sayıda çalışma bulunmaktadır (164). Bu nedenden dolayı transplantasyon ile ilişkili mortalitenin erken transplantasyonlar ile önlenebileceği düşünülebilir.

Akraba olmayan donörlerden yapılan allojeneik kök hücre nakli sonuçları, akrabadan yapılan allojeneik kök hücre naklinden daha kötüdür. Çünkü, akraba olmayan donörlerden yapılan nakillerde graft-versus-host hastalığı (GVHD) ve graft yetmezliği oranları daha yüksektir (165). Bu nedenlerden dolayı akraba dışından nakil yapma işlemi, yüksek riskli hastalığı olan hastalarda ilk remisyonda diğer hastalarda ikinci remisyonda planlanmalıdır.

2. 2. 8. Relaps/ Refrakter Hastalarda Allojeneik Kök Hücre Nakli:

Kök hücre nakli, özellikle iyi riskli sitogenetik özelliği olan, ilk remisyon süresi 24 aydan uzun olan ve sadece kemoterapi ile uzun süren bir ikinci remisyon elde edilen hastalarda oldukça iyi sonuçlara sahiptir (162). Relaps olan hastalarda otolog kök hücre nakli ile de uzun süreli hastalısız sağkalım oranları bildirilmiştir, fakat en çok tercih edilen nakil şekli uygun donörü olan hastalarda allojeneik kök hücre nakli uygulanmasıdır.

İkinci tam remisyondaki AML hastalarında uygun akraba donöründen yapılan allojeneik kök hücre nakli ile hastalısız sağkalım oranları %30–40 olarak bulunmuştur (162). Kemoterapi ile ikinci tam remisyon elde edilen hastalar allojeneik kök hücre nakline yönlendirilmelidirler. Bu hastalarda ilave kemoterapi siklusları uygulamasının faydalı olduğunu gösteren çalışma bulunmamaktadır. 45 yaş altı, uyumlu akraba donörü olmayan hastalar akraba dışı donör açısından araştırılmalıdır. Bu hastalara akraba dışı donörden yapılan kök hücre nakli ile hastalısız sağkalım %30'un üzerinde bulunmuştur (166).

İki kez uygulanan indüksiyon tedavisine yanıt vermeyen hastalara, miyeloablative hazırlama rejimleri uygulanmalıdır. Bu şekilde uzun süreli hastalısız sağkalım oranları %20–30 civarında bulunmuştur (167). Otolog kök hücre nakli ile ikinci remisyon sağlanan relaps AML hastalarında uzun süreli ikinci remisyon oranı %25–30 oranında olup, aynı zamanda transplantasyon ile ilişkili komplikasyon oranı düşüktür. Fakat bu durum da yüksek relaps oranı ile dengelenmektedir (168). Otolog kök hücre nakli yaşlı hastalar, ikinci moleküler remisyon elde edilen APL hastaları ve uygun akraba/akraba dışı donörü olmayan genç AML hastaları ile sınırlanmalıdır.

3. BİREYLER VE YÖNTEM

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri, İç Hastalıkları A.D. Hematoloji Ünitesi'nde Ocak 2003 ile Aralık 2008 tarihleri arasında takip edilen 97 ALL hastası ve 184 AML hastası alındı. Hastalar yatış süresi içinde bir veritabanı programına (Çekirdek v3.1, Dr. Yahya Büyükaşık) prospektif olarak kaydedilmişlerdi. Bu analiz söz konusu kayıtların retrospektif olarak incelenmesi suretiyle yapılmıştır.

Tedaviden önce hastaların anamnezleri alınıp, fizik muayeneleri yapıldı. Tanı aşamasında tam kan sayımı, serum biyokimyasal testleri, koagülasyon testleri, viral belirteçler, kemik iliği mikroskopik incelemeleri, immünofenotipik, sitogenetik ve moleküler genetik incelemeler ve gereğinde radyolojik incelemeler yapıldı. ALL hastalarında bazal beyin omurilik sıvı incelemeleri de rutin olarak yapıldı. Hastaların kemik iliği incelemeleri indüksiyon tedavisinin 21. gününde, her konsolidasyon tedavisinin bitiminde ve idame tedavisi sırasında da her 3 ayda bir yapıldı. Akım-sitometri incelemelerinde %20'nin üzerindeki değerler pozitif olarak kabul edildi. ALL hastalarında; T-ALL tanısı için 2 ya da daha fazla T-hücre markeri (CD₁-CD₈), prekürsör B-ALL için CD₁₉ veya CD₂₀ ekspresyonu, matüre B-ALL için de yüzey immün globulin ekspresyonu veya klonal kappa veya lambda ekspresyonu varlığı gösterildi. Bütün hastalarda ayrıca miyeloid marker varlığı da araştırıldı.

ALL hastalarında başlıca 2 çeşit kemoterapi protokolü uygulanmıştı: Hiper-CVAD/ yüksek doz metotreksat-sitarabin ve CALGB-8811 protokolleri (11, 169). Hiper-CVAD/ yüksek doz metotreksat-sitarabin tedavi protokolü, toplamda 8 siklus uygulanan ardışık iki tedaviden oluşmaktadır. Hyper-CVAD kolu 1, 3, 5 ve 7. sikluslarda, yüksek doz methotrexate (MTX) ve sitozin arabinozid (HD-MTX-Ara-C) kolu ise 2, 4, 6 ve 8. sikluslarda uygulandı.

3. 1. ALL Hastalarına Uygulanan Tedavi Protokolleri

3. 1. 1. Hiper-CVAD:

Siklofosfamid 300 mg/m² dozunda i.v. yoldan 3 saatte infüzyon şeklinde 12 saatte bir toplam 6 doz, 1-3. günlerde,

Sodyum merkaptoethanesulfonat ise siklofosfamid dozunun 2 katı miktarda yani 600 mg/m² dozunda siklofosfamid infüzyonu ile birlikte başlanıp son siklofosfamid infüzyonundan 12 saat sonrasına kadar devamlı infüzyon, 1-3. günlerde,

Vinkristin 2 mg i.v. infüzyon, 4 ve 11. günlerde,

Doksorubisin (Adriamisin) 50 mg/m² dozunda 2 saatte i.v. infüzyon, 4. günde,

Deksametazon 40 mg dozunda, 1-4 ve 11-14. günlerde uygulandı.

1. 2. HD-MTX-Ara-C:

Metotreksat 200 mg/m² 2 saatte, takiben 800 mg/m² 24 saatte devamlı infüzyon, 1. gün,

Citovorom faktör (kalsiyum lökovorin) 50 mg dozunda 6 saatte bir 8 doz, metotreksat bitiminden 24 saat sonra başlanır ve metotreksat düzeyi <0,1 µmol/L olana kadar devam edildi,

Ara-C 3 g/m² dozunda i.v. 2 saatte infüzyon şeklinde 12 saatte bir toplam 4 doz, 2 ve 3. günlerde,

Metil prednizolon 50 mg i.v. 12 saatte bir toplam 6 doz, 1–3. günlerde uygulandı.

3. 1. 3. Santral Sinir Sistemi Proflaksisi:

SSS hastalığı için yüksek riskli hastalara (özellikle LDH>600 U/L veya proliferatif index % S+G2M ≥ %14 ise) 16 kez intratekal (İT) tedavi uygulandı. Burkitt ALL (matür B-hücre tipi ALL) SSS hastalığı için yüksek riskli gruba dâhil edildi. Risk faktörleri yok ise (düşük riskli ise) 4 doz, riski bilinmeyen hastalara ise 8 doz İT tedavi uygulandı. SSS proflaksisi için siklusların 2. günlerinde 12 mg İT metotreksat ve 8. günlerinde 100 mg Ara-C İT uygulandı. Tanıda SSS tutulumu, nörolojik bulguların olması ve/veya serebrospinal sıvıda ≥ 5 blast/mm³ saptanması durumunda düşünüldü. Bu durumda blastlar kayboluncaya kadar haftada 2 kez (minimum 4 hafta) İT tedavi verildi. Takiben protokole göre proflaksiye devam edildi. Kranial sinir kökü etkilenen hastalara 10–12 fraksiyon halinde toplam 24–30 Gy radyoterapi kafatası kaidesine ya da tüm beyine uygulandı.

1. 4. İdame Tedavisi:

Matür B-ALL için idame tedavi önerilmemektedir, bizim hastalarımıza da uygulanmadı. Allojeneik kök hücre nakli yapılmayan tüm hastalara 4 haftada bir POMP idame tedavisi 2 yıl boyunca verildi.

POMP idame tedavisi:

Vinkristine 2 mg i.v. 1. gün,

Prednisone 60 mg/m²/gün dozunda p.o. , 1–5. günlerde,

Metotreksat (MTX) 20 mg/m² dozunda p.o. haftada bir,

6-Merkaptopürin (6-MP) 60 mg/m² dozunda p.o. 1–28 gün verildi.

Orta derecede toksisite geliştiğinde 6-MP ve MTX dozu %25 oranında ve ciddi toksisite geliştiğinde %50 oranında azaltıldı. Mukozit ve karaciğer fonksiyon bozukluğuna MTX daha çok yol açtığından önce MTX dozu azaltıldı, yanıt alınmaz ise 6-MP dozu azaltıldı. Hastalara idame tedavisi alırken antibiyotik proflaksisi uygulanmadı.

CALGB–8811 tedavi protokolü aşağıdaki tablo'da özetlenmiştir:

Tablo-10: ALL hastalarında uygulanan CALGB-8811 tedavi protokolü.

	Uygulama yolu	Doz	Gün
1.Kür: İndüksiyon hafta) Siklofosfamid Daunorubisin Vinkristin Prednizon L-Asparajinaz	İV İV İV PO/İV SC	1200 mg/m ² 45 mg/m ² 2 mg 60 mg/m ² /gün 6000 İÜ/m ²	1 1, 2, 3 1, 8, 15, 22 1-21 5, 8, 11, 15, 18, 22
2. Kür: Erken İntensifikasyon(4 hafta, bir kez daha tekrar edilir) İntratekal metotreksat Siklofosfamid 6-Merkaptopurin Sitarabin Vinkristin L-Asparajinaz	 İV PO SC İV SC	 15 mg 1000 mg/m ² 60 mg/m ² /gün 75 mg/m ² /gün 2 mg 6000 İÜ/m ²	 1 1 1-14 1-4, 8-11 15, 22 15, 18, 22, 25
3.Kür: SSS profilaksisi ve ara idame (12 hafta) Kraniyal radyoterapi İntratekal metotreksat 6-Merkaptopurin Metotreksat	 PO PO	 2400 cGy 15 mg 60 mg/m ² /gün 20 mg/m ²	 1-12 1, 8, 15, 22, 29 1-70 36, 43, 50, 57, 64
4.Kür: Geç İntensifikasyon (8 hafta) Doksorubisin Vinkristin Deksametazon Siklofosfamid 6-Tiyoguanin Sitarabin	İV İV PO İV PO SC	30 mg/m ² 2 mg 10 mg/m ² /gün 1000 mg/m ² 60 mg/m ² /gün 75 mg/m ² /gün	1, 8, 15 1, 8, 15 1-14 29 29-42 29-32, 36-39
5.Kür: Uzamış idame(tanıdan sonra 24 ay devam edilir) Vinkristin Prednizon Metotreksat 6-Merkaptopurin	İV PO PO PO	2 mg 60 mg/m ² /gün 20 mg/m ² 60 mg/m ² /gün	1/ 4 haftada bir 1-5/ 4 haftada bir 1, 8, 15, 22 1-28

3. 2. AML Hastalarına Uygulanan Tedavi Protokolleri

APL dışı AML hastalarında uygulanan kemoterapi protokolleri indüksiyon için; idarubisin-ARA-C, mitoksantron-ARA-C (3+7), mitaksantron-ARA-C (2+5), konsolidasyon için; yüksek doz ARA-C protokolü uygulandı. Yeterli sayıda yüksek doz konsolidasyon tedavisi uygulanmadığı düşünülen ya da yüksek doz sitarabin ile konsolidasyon uygun bulunmayan hastalarda TAD (6-tiyoguanin+sitarabin+daunorubisin) ya da düşük doz sitarabin ile idame izleyen hekimin kanaatine bağlı olarak uygulandı. Belirtilen tedavi protokolleri aşağıda özetlenmiştir.

3. 2. 1. İdarubisin-ARA-C Protokolü:

İdarubisin 12 mg/m², 5 dakika iv infüzyon, 1-3. günlerde,

Sitozin arabinozid 100 mgr/m², 24 saat devamlı infüzyon, 1-7. günlerde.

3. 2. 2. Yüksek Doz ARA-C Protokolü:

Sitozin arabinozid 12 saat ara ile günde 2 kez 3 g/m², iv infüzyon, 1, 3 ve 5. günlerde.

3. 2. 3. Mitoksantron- ARA-C Protokolü (3+7):

Mitoksantron 12 mg/m², 30 dakikada iv infüzyon, 1–3. günlerde,

Sitozin arabinozid 100 mg/m², 24 saat devamlı infüzyon, 1–7. günlerde.

3. 2. 4. Mitoksantron-ARA-C Protokolü (2+5):

Mitoksantron 12 mg/m², 30 dakikada iv infüzyon, 1–2. günlerde,

Sitozin arabinozid 100 mg/m², 24 saat devamlı infüzyon, 1–5. günlerde.

3. 2. 5. APL Hastalarına Verilen Modifiye AIDA İndüksiyon Protokolü:

İdarubisin 12 mg/m², 5 dakikada iv infüzyon, 2, 4, 6 ve 8. günlerde,

ATRA (All Trans Retinoik Asit) 45 mg/m²/gün, 2 eşit dozda oral yoldan tam remisyon sağlanıncaya kadar.

3. 2. 6. APL'de 1. Konsolidasyon:

İdarubisin 7 mg/m², 5 dakikada iv infüzyon, 1–4. günlerde,

ATRA 45 mg/m²/gün, 1–15. günlerde.

3. 2. 7. APL'de 2. Konsolidasyon:

Mitoksantron 10 mg/m²/gün, iv bolus, 1–5. günlerde,

ATRA 45 mg/m²/gün, 1–15. günlerde.

3. 2. 8. APL'de 3. Konsolidasyon:

İdarubisin 12 mg/m²/gün, 5 dakikada iv infüzyon, 1–2. günlerde,

ATRA 45 mg/m²/gün, 1–15. günlerde.

3. 2. 9. APL'de İdame Tedavisi:

6-Merkaptopurin 90 mg/m²/gün, oral,

Metotreksat 15 mg/m², haftada bir oral,

ATRA 45 mg/m²/gün, 3 ayda bir 15 gün, oral.

İdame tedavisi 2 yıl uygulandı.

3. 3. Yanıt Kriterleri:

Sağkalım analizi yapılırken Tablo-11’de belirtilen kriterlere göre nihai hedefler tanımlandı (170).

Tablo–11: Klinik çalışmalarda kullanılan nihai hedeflerin tanımları.

Nihai hedef	Tanım	Değerlendirildiği grup	Değerlendirmenin başlangıç noktası
Total Sağkalım	Herhangi bir nedenle ölüme kadarki süre	Bütün hastalar	Çalışmaya giriş
Hastalıksız Sağkalım	Relapsa kadar geçen süre	Tam remisyon sağlananlar	Tam remisyonun ilk belirlendiği tarih

3. 4. Destek Tedavi:

ALL hastalarında ve hekim kanaatine bağlı olarak bazı AML hastalarında siklusları takiben kemoterapi bitiminden en az 24 saat sonra 5- 10 µg/kg/gün dozunda koloni-sitimüle edici faktör (G-CSF) uygulandı. Beyaz küre sayısı $\geq 3000/\text{mm}^3$ olana kadar devam edildi.

3. 5. Antibiyotik Profilaksisi:

Hastalara antibiyotik profilaksisi uygulanmadı.

3. 6. Transfüzyon Politikası:

Eritrosit süspansiyonları hemoglobin konsantrasyonu $< 8 \text{ gr/dL}$ ’nin altına inince yapıldı (genç hastalarda daha düşük değerler, koroner hastalığı olanlarda daha yüksek değerlerde de transfüzyon yapıldı). Trombosit süspansiyonları, transfüzyonsuz birkaç hafta içinde trombosit değeri yükselmeyecek olan, kanaması ve dissemine intravasküler koagülopatisi (DIC) olmayan hastalarda trombosit değeri $< 20\ 000/\mu\text{L}$ olması durumunda uygulandı. Kanama, DIC ve ateş varlığında daha yüksek değerlerde bile transfüzyon desteği yapıldı. Bütün kan ürünleri ışınli ve filtreli olarak verildi. DIC tablosunda olan hastalara taze donmuş plazma ve kriyopresipitat transfüzyonları yapıldı. Özellikle koagülopatisi olan APL hastalarına fibrinojen $<150 \text{ mg/dL}$ olunca fibrinojen konsantresi verildi.

3. 7. Febril Nötropeni Politikası:

Nötrofil sayısı $500/\text{mm}^3$ olan hastalarda tek değer $38,3 \text{ }^\circ\text{C}$ veya bir saatten daha uzun süren $38 \text{ }^\circ\text{C}$ ateşi olan hastalar febril nötropenik olarak kabul edildi. Hastaların fizik muayenesi yapıp gerekli kültürleri (idrara, kan ve varsa katater) alınıp, PA akciğer grafileri çekildikten sonra geniş spektrumlu empirik antibiyotik tedavisi başlandı. Odağı olmayan hastalarda başlangıç tedavisi olarak; beta-laktam antibiyotikler (sefepim, seftazidim, imipenem, meropenem) veya beta-laktam/laktamaz inhibitörleri (sefaperazon-sülbaktam, piperasilin-tazobaktam) tercih edildi. Hastalara genellikle monoterapi olarak başlandı. Başlangıçta gram pozitif odak şüphesi olan hastalara (katater enfeksiyonu, kültürlerde gram pozitif mikroorganizma üremesi olan fakat henüz tiplendirilmemiş hastalarda yada ciddi

mukoziti olan hastalar v.s..) glikopeptid (teikoplanin veya vankomisin) ilave edildi. Ateş yanıtı olan ve düşük riskli hastalarda 5 ateşsiz gün olunca ve spesifik üremesi olmayınca antibiyoterapisi sonlandırıldı. Fakat yüksek riskli hastalarda nütropeniden çıkana kadar antibiyotik tedavisi devam edildi. 72 saat sonra ateş yanıtı olmayan hastalarda genel durumu iyi ise 5–7 güne kadar beklendi. Halen ateşleri devam eden hastalara gram pozitif odak yoksa glikopeptid tedavisi kesildi. Başlangıçta sefepim, seftazidim, beta laktam/laktamaz başlandı ise karbapenemler ile değiştirildi. Başlangıçtan itibaren karbapenem alan hastalara ise gram negatif etkili aminoglikozid (amikasin, gentamisin, netilmisin veya tobramisin gibi..) ilave edildi. Halen ateşi devam eden hastalara akciğer tomografisi çekilip fungal enfeksiyon olup olmadığı araştırıldı, ayrıca aspergillus antijeni (galaktomannan) bakıldı. Mantar enfeksiyonu tespit edilen hastalara antifungal tedavi (genellikle lipozomal amfoterisin-B, ayrıca vorikonazol, kaspofungin) ilave edildi. Nütropenik enterokolit tespit edilen hastaların oral alımı kapatılıp parantral besleme yapıldı, büyüme faktörleri verildi. Ayrıca bu hastalara metronidazol tedavisi de ilave edildi.

3. 8. İstatistiksel Analizler:

İstatistiksel analizler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 13.0 for Windows kullanılarak yapıldı. Parametrik değerlerin karşılaştırılmasında t-testi, non-parametrik testlerin karşılaştırılmasında χ^2 (Ki-kare) testi kullanıldı. Toplam sağkalım ve hastalısız sağkalım oranları için Kaplan-Meier metodu kullanıldı, Log-rank testi ile de karşılaştırmalar yapıldı. $P < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

ALL'de HiperCVAD (J Clin Oncol 2000;18:547)*

Ad :

Dosya No :

Tarih									
	1	2	3	4		11	12	13	14
Siklofosfamid 300 mg/m ² İV 3 saatte	X X	X X	X X						
Mesna 600 mg/m ² /gün devamlı infüzyon (son siklofosfamid dozundan 6 saat sonra bitecek)	X	X	X						
Adriamisin 50 mg/m ² iv				X					
Deksametazon 40 mg	X	X	X	X		X	X	X	X
Vinkristin 2 mg İV				X		X			

* Yüksek Doz Metotreksat/Ara-C Protokolü ile Dönüşümlü Olarak 4'er Kür Verilirler. 1, 3, 5, 7 HiperCVAD/ 2, 4, 6, 8 YD Metotreksat/Ara-C. Sonra POMP ile idameye geçilir.

** G-CSF kemoterapi bitiminden 24 saat sonra başlanır ve nötrofil > 1000/micL oluncaya kadar devam edilir.

*** HiperCVAD/YD Mtx-Ara C protokolünde SSS profilaksisi siklusların 2. günlerinde 12 mg İT metotreksat ve 8. günlerinde 100 mg İT sitozin arabinozid vermek suretiyle uygulanır. Hasta SSS hastalığı için yüksek risk taşıyorsa (LDH > x2.6 veya proliferatif index -% S+G2M- ≥ % 14 veya matür B ALL) bu tedavi bütün sikluslarda (16 doz), düşük riskliyse (risk faktörleri yok) ilk 2 siklusta (4 doz), risk durumu bilinmiyorsa ilk 4 siklusta (8 doz) uygulanır.

**** Tanıda SSS tutulumu nörolojik bulgular olması ve/veya serebrospinal sıvıda ≥ 5 blast/mm³ saptanması halinde düşünülür. Bu durumda blastlar kayboluncaya dek haftada 2 kez İT tedavi verilir. Takiben protokole göre profilaksiye devam edilir. Kranial sinir kökü etkilenmişse 10-12 fraksiyon halinde toplam 24-30 Gy radyoterapi kafatası kaidesine ya da tüm beyine uygulanır.

***** Vinkristin total bilirubin 2-3 g/dl ise 1 mg'a inilir; > 3 g/dl ise, grade 3-4 nöropati ya da ileus varsa verilmez.

Adriamisin total bilirubin 2-3 g/dl ise % 50, 3-5 g/dl ise % 75 azaltılır, > 5 g/dl ise verilmez.

ALL'de Yüksek Doz Mtx/Ara C (J Clin Oncol 2000;18:547)

Ad:

Dosya No:

Tarih				
	1	2	3	4
Metotreksat 200 mg/m ² 2 saatte, takiben 800 mg/ m ² 24 saat devamlı infüzyon	X			
Citrovorum Faktör (kalsiyum lökovorin) 6 saatte bir 15 mg (Metotreksat'ın bitiminden 24 saat sonra başlanacak)*			X X X X	X X X X
Ara-C 3 g/m ² İV 2saatte		X X	X X	
Metil Prednisolon 50 mg İV	X X	X X	X X	

- *Serum metotreksat düzeyi metotreksat infüzyonu bitiminde > 20 mmol/L, 24 saat sonra > 1 mmol/L veya bitimden 48 saat sonra > 0.1 mmol/L ise citrovorum faktör dozu günde 50 mg x 4'e çıkarılır ve düzey < 0.1 mmol/L oluncaya kadar devam edilir.
- **Metotreksat itrahını hızlandırmak üzere İV alkalinizasyon yapılmalı ve idrar pH < 7.0 ise ayrıca asetazolamid de verilmelidir. Protokol yüksek doz Ara-C içerdiğinden steroidli göz damlası da verilmelidir.
- ***G-CSF kemoterapi bitiminden 24 saat sonra başlanır ve nötrofil > 1000/micL oluncaya kadar devam edilir.
- ****HiperCVAD/YD Mtx-Ara C protokolünde SSS proflaksisi siklusların 2. günlerinde 12 mg İT metotreksat ve 7 ya da 8. günlerinde 100 mg İT sitozin arabinozid vermek suretiyle uygulanır. Hasta SSS hastalığı için yüksek risk taşıyorsa (LDH > x2.6 veya proliferatif index -%S+G2M- ≥ %14 veya matür B ALL) bu tedavi bütün sikluslarda (16 doz), düşük riskliyse (risk faktörleri yok) ilk 2 siklusta (4 doz), risk durumu bilinmiyorsa ilk 4 siklusta (8 doz) uygulanır.
- *****Tanıda SSS tutulumu nörolojik bulgular olması ve/veya serebrospinal sıvıda ≥ 5 blast/mm³ saptanması halinde düşünülür. Bu durumda blastlar kayboluncaya dek haftada 2 kez (minimum 4 hafta) İT tedavi verilir. Takiben protokole göre proflaksiye devam edilir. Kranial sinir kökü etkilenmişse 10-12 fraksiyon halinde toplam 24-30 Gy radyoterapi kafatası kaidesine ya da tüm beyine uygulanır.
- *****Ara-C > 60 yaş hastalarda, kreatinin > 2 g/dl iken ya da 0. saat metotraksat düzeyi (mükerrer ölçümde de) > 20 micM ise 1 g/m²'ye düşülür. MTX hesaplanan kreatinin klerensi 10-50 ml/dk ise ya da pleural effüzyon/ asit varsa % 50, evvelki kürlerde > grade 2 mukozit, nefrotoksisite ya da gecikmiş ekskresyon gözlemleniyse % 25-50 azaltılır.

Ph¹ (+) ALL'de HiperCVAD-IMATINIB (Blood 2004;103:4396) (Blood 2007,110:10a)*

Ad:

Dosya No:

Tarih									
	1	2	3	4		11	12	13	14
Siklofosfamid 300 mg/m ² İV 2 saatte	X X	X X	X X						
Mesna 600 mg/m ² /gün devamlı infüzyon (siklofosfamid'den 1 saat evvel başlanacak; son siklofosfamid dozundan 12 saat sonra bitecek)	X	X	X						
Adriamisin 50 mg/m ² 4 saatte İV devamlı infüzyon				X					
Deksametazon 40 mg	X	X	X	X		X	X	X	X
Vinkristin 2 mg İV				X		X			
İmatinib 600 mg/gün	İlk kürde 1-14. günler arasında, diğer kürler boyunca devamlı								

*Yüksek Doz Metotreksat/Ara-C-Imatinib Protokolü ile Dönüşümlü Olarak 4'er Kür Verilirler. 1, 3, 5, 7 HiperCVAD/ 2, 4, 6, 8 YD Metotreksat/Ara-C. Sonra POMP ile idameye geçilir.

**G-CSF kemoterapi bitiminden 24 saat sonra başlanır ve nötrofil > 1000/micL oluncaya kadar devam edilir.

***SSS proflaksisi siklusların 2. günlerinde 12 mg İT metotreksat ve 7 ya da 8. günlerinde 100 mg İT sitozin arabinozid vermek suretiyle uygulanır. Hasta SSS hastalığı için yüksek risk taşıyorsa (LDH > x2.6 veya proliferatif index -% S+G2M- ≥ % 14) bu tedavi bütün sikluslarda (16 doz), düşük riskliyse (risk faktörleri yok) ilk 2 siklusta (4 doz), risk durumu bilinmiyorsa ilk 4 siklusta (8 doz) uygulanır.

**** Tanıda SSS tutulumu nörolojik bulgular olması ve/veya serebrospinal sıvıda ≥ 5 blast/mm³ saptanması halinde düşünülür. Bu durumda blastlar kayboluncaya dek haftada 2 kez (minimum 4 hafta) İT tedavi verilir. Takiben protokole göre proflaksiye devam edilir. Kranial sinir kökü etkilenmişse 10-12 fraksiyon halinde toplam 24-30 Gy radyoterapi kafatası kaidesine ya da tüm beyine uygulanır.

***** Vinkristin total bilirubin 2-3 g/dl ise 1 mg'a inilir; > 3 g/dl ise, grade 3-4 nöropati ya da ileus varsa verilmez. Adriamisin total bilirubin 2-3 g/dl ise % 50, 3-5 g/dl ise % 75 azaltılır, > 5 g/dl ise verilmez.

Imatinib grade 3-4 hepatotoksisite halinde intensif kemoterapi kürleri sırasında 300 mg'a, idame tedavisi sırasında ise 400 mg'a inilir.

Ph¹ (+) ALL'de Yüksek Doz Mtx/Ara C-Imatinib (Blood 2004;103:4396) (Blood 2007;110:10a)

Ad:

Dosya No:

Tarih				
	1	2	3	4
Metotreksat 1000 mg/m ² İV 24 saatte devamlı infüzyon	X			
Citrovorum Faktör (kalsiyum lökovorin) 6 saatte bir 15 mg İV (Metotreksat'ın bitiminden 12 saat sonra başlanacak)*			X X X X	X X X X
Ara-C 3 g/m ² İV 2saatte		X X	X X	
İmatinib 600 mg/gün	2-8. kürler boyunca devamlı			

Bu protokol HiperCVAD-Yüksek Doz Metotreksat/Ara-C rejiminin 2, 4, 6 ve 8. kürlerini oluşturur.

*Serum metotreksat düzeyi metotreksat infüzyonu bitiminde > 20 mmol/L, 24 saat sonra > 1 mmol/L veya bitimden 48 saat sonra > 0.1 mmol/L ise citrovorum faktör dozu günde 50 mg x 4 'e çıkarılır. Düzey < 0.1 mmol/L oluncaya kadar devam edilir.

**Metotreksat itrahını hızlandırmak üzere İV alkalinizasyon yapılmalı ve idrar pH < 7.0 ise ayrıca asetazolamid de verilmelidir.

Protokol yüksek doz Ara-C içerdiğinden steroidli göz damlası da verilmelidir.

*** G-CSF kemoterapi bitiminden 24 saat sonra başlanır ve nötrofil > 1000/micL oluncaya kadar devam edilir.

****SSS profilaksisi siklusların 2. günlerinde 12 mg İT metotreksat ve 7 ya da 8. günlerinde 100 mg İT sitozin arabinozid vermek suretiyle uygulanır. Hasta SSS hastalığı için yüksek risk taşıyorsa (LDH > x2.6 veya proliferatif index -%S+G₂M- ≥ %14) bu tedavi bütün sikluslarda (16 doz), düşük riskliyse (risk faktörleri yok) ilk 2 siklusta (4 doz), risk durumu bilinmiyorsa ilk 4 siklusta (8 doz) uygulanır.

*****Tanıda SSS tutulumu nörolojik bulgular olması ve/veya serebrospinal sıvıda ≥ 5 blast/mm³ saptanması halinde düşünülür. Bu durumda blastlar kayboluncaya dek haftada 2 kez İT tedavi verilir. Takiben protokole göre profilaksiye devam edilir. Kranial sinir kökü etkilenmişse 10-12 fraksiyon halinde toplam 24-30 Gy radyoterapi kafatası kaidesine ya da tüm beyine uygulanır.

*****Ara-C > 60 yaş hastalarda, kreatinin > 2 g/dl iken ya da 0. saat metotraksat düzeyi (mükerrer ölçümde de) > 20 micM ise 1 g/m²'ye düşülür. MTX hesaplanan kreatinin klerensi 10-50 ml/dk ise ya da pleural effüzyon/ asit varsa % 50, evvelki kürlerde > grade 2 mukozit, nefrotoksisite ya da gecikmiş ekskresyon gözlemlenirse % 25-50 azaltılır. Imatinib grade 3-4 hepatotoksisite halinde intensif kemoterapi kürleri sırasında 300 mg'a, idame tedavisi sırasında ise 400 mg'a inilir.

ALL'de Rituximab-HiperCVAD (Cancer 2006;106:1569)*

Ad:

Dosya No:

Kaçınıcı Kür:

Tarih									
	1	2	3	4		11	12	13	14
Siklofosfamid 300 mg/m ² İV 3 saatte	X X	X X	X X						
Mesna 600 mg/m ² /gün devamlı infüzyon (son siklofosfamid dozundan 6 saat sonra bitecek)	X	X	X						
Adriamisin 50 mg/m ² iv				X					
Deksametazon 40 mg	X	X	X	X		X	X	X	X
Vinkristin 2 mg İV				X		X			
Rituximab 375 mg/m ² İV 2-6 saatte (SF içinde 1 mg/mL Rituximab ilk saatte 100 ml/saat, hasta tolere ederse 2. saatte 200 ml/saat ve kalanı da 3. saat içinde) (8 KÜRLÜK DÖNÜŞÜMLÜ HiperCVAD/YD Mtx-AraC KEMOTERAPİSİNİN YALNIZCA İLK 4 KÜRÜNDE VERİLİR)	X					X			

* Yüksek doz Metotreksat/Ara-C-Rituximab protokolü ile dönüşümlü olarak 4'er kür verilirler. Rituximab sadece ilk 4 kürde verilir. **Burkitt ALL'de idame verilmez.**

** G-CSF kemoterapi bitiminden 24 saat sonra başlanır ve nötrofil > 1000/micL oluncaya kadar devam edilir.

*** SSS proflaksisi siklusların 2. günlerinde 12 mg İT metotreksat ve 7 ya da 8. günlerinde 100 mg İT sitozin arabinozid vermek suretiyle uygulanır. Bu tedavi bütün sikluslarda (16 doz) uygulanır.

**** Tanıda SSS tutulumu nörolojik bulgular olması ve/veya serebrospinal sıvıda ≥ 5 blast/mm³ saptanması halinde düşünülür. Bu durumda blastlar kayboluncaya dek haftada 2 kez İT tedavi verilir. Takiben protokole göre proflaksiye devam edilir. Kranial sinir kökü etkilenmişse 10-12 fraksiyon halinde toplam 24-30 Gy radyoterapi kafatası kaidesine ya da tüm beyine uygulanır.

***** Vinkristin total bilirubin 2-3 g/dl ise 1 mg'a inilir; > 3 g/dl ise, grade 3-4 nöropati ya da ileus varsa verilmez. Adriamisin total bilirubin 2-3 g/dl ise % 50, 3-5 g/dl ise % 75 azaltılır, > 5 g/dl ise verilmez.

Matür B (Burkitt) ALL'de Rituximab-Yüksek Doz Mtx/Ara C (Cancer 2006;106:1569)

Ad:

Dosya No:

Kaçınıcı Kür:

Tarih					
	1	2	3	4	8
Metotreksat 200 mg/m ² 2 saatte, takiben 800 mg/ m ² 24 saat devamlı infüzyon	X				
Citrovorum Faktör (kalsiyum lökovorin) 6 saatte bir 15 mg (Metotreksat'ın bitiminden 24 saat sonra başlanacak)*			X X X X	X X X X	
Ara-C 3 g/m ² İV 2saatte		X X	X X		
Metil Prednisolon 50 mg İV	X X	X X	X X		
Rituximab 375 mg/m ² İV 2-6 saatte infüzyon (SF içinde 1 mg/mL Rituximab ilk saatte 100 ml/saat, hasta tolere ederse 2. saatte 200 ml/saat ve kalanı da 3. saat içinde) (8 KÜRLÜK DÖNÜŞÜMLÜ HiperCVAD/YD Mtx-AraC KEMOTERAPİSİNİN YALNIZCA İLK 4 KÜRÜNDE VERİLİR)		X			X

*Serum metotreksat düzeyi metotreksat infüzyonu bitiminde > 20 mmol/L, 24 saat sonra > 1 mmol/L veya bitimden 48 saat sonra > 0.1 mmol/L ise citrovorum faktör dozu günde 50 mg x 4 'e çıkılır ve düzey < 0.1 mmol/L oluncaya kadar devam edilir.

**Metotreksat itrahını hızlandırmak üzere İV alkalinizasyon yapılmalı ve idrar pH < 7.0 ise ayrıca asetazolamid de verilmelidir. Protokol yüksek doz Ara-C içerdiğinden steroidli göz damlası da verilmelidir.

***G-CSF kemoterapi bitiminden 24 saat sonra başlanır ve nötrofil > 1000/micL oluncaya kadar devam edilir.

****SSS profilaksisi siklusların 2. günlerinde 12 mg İT metotreksat ve 7 ya da 8. günlerinde 100 mg İT sitozin arabinosid vermek suretiyle uygulanır. Bu tedavi bütün sikluslarda (16 doz) uygulanır.

*****Tanıda SSS tutulumu nörolojik bulgular olması ve/veya serebrospinal sıvıda ≥ 5 blast/mm³ saptanması halinde düşünülür. Bu durumda blastlar kayboluncaya dek haftada 2 kez (minimum 4 hafta) İT tedavi verilir. Takiben protokole göre profilaksiye devam edilir. Kranial sinir kökü etkilenmişse 10-12 fraksiyon halinde toplam 24-30 Gy radyoterapi kafatası kadesine ya da tüm beyine uygulanır.

*****Ara-C > 60 yaş hastalarda, kreatinin > 2 g/dl iken ya da 0. saat metotraksat düzeyi (mükerrer ölçümde de) > 20 micM ise 1 g/m²'ye düşülür. MTX hesaplanan kreatinin klerensi 10-50 ml/dk ise ya da pleural effüzyon/ asit varsa % 50, evvelki kürlerde > grade 2 mukozit, nefrotoksisite ya da gecikmiş ekskresyon gözlemlenirse % 25-50 azaltılır.

ALL REMİSYON İNDÜKSİYONU (4 HAFTA)

HASTANIN ADI:

VÜCUT YÜZEYİ:

Başlangıç Tarihi:

/ /

Bitiş Tarihi:

/ /

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	
Siklofosfamid IV 1200 mg/m ²	X																						
Daunorubisin IV 45 mg/m ²	X	X	X																				
Vinkristin IV 2 mg	X							X							X								X
Prednisolon PO/IV 60 mg/m ² /gün	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
L-Asparaginaz SC 6000 IU/m ²					X			X			X				X			X					X

60 YAŞIN ÜSTÜNDEKİ HASTALARA:

SİKLOFOSFAMİD : 800mg/m² 1. GÜN

DAUNORUBİCİN : 30 mg/m² 1, 2, 3. GÜNLER

PREDNİSOLON : 60 mg/m² 1-7. GÜNLER ARASINDA

STEROİD 21. GÜNDEN
İTİBAREN AZALTILIP
KESİLİR

ALL ERKEN İNTENSİFİKASYON (4 HAFTA. BİR KEZ TEKRAR EDİLİR)

HASTANIN ADI:

VÜCUT YÜZEYİ:

Tarih: / /

Tarih / /

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	18	19	20	21	22	25	
İNTRATEKAL METOTREKSAT (15 mg)	X																					
SİKLOFOSFAMİD (IV 1000 mg/m ²)	X																					
6-MERKAPTOPURİN (PO 60 mg/m ² /gün)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X								
ARA-C (SC 75 mg/m ² /gün)	X	X	X	X				X	X	X	X											
VİNKRİSTİN (IV 2 mg)															X					X		
L-ASPARAGİNAZ (SC 6000 IU/m ²)															X	X				X		X

ALL KRANİAL PROFİLAKSİ VE ARA İDAME ŞEMASI (12 HAFTA)

HASTANIN ADI :
YÜZEYİ:

VÜCUT

BAŞLANGIÇ
TARİHİ:
/ /

BİTİŞ TARİHİ:
/ /

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	15	22	29	36	43	50	57	64	70
KRANİAL RADYOTERAPİ 2400 cGy, Total	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X									
İNTRATEKAL METHOTREXATE 15mg	X							X					X	X	X						
6- MERCAPTOPYRINE PO 60 mg/m ² /gün	1-70. GÜNLER ARASINDA P.O. VERİLİR																				
METHOTREXATE PO 20 mg/m ²																	X	X	X	X	X

ALL'DE GEÇ İNTENSİFİKASYON (8 HAFTA)

AD:

VÜCUT YÜZEYİ:

	Başlangıç Tarihi / /															Bitiş Tarihi / /														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	
Adriamycin IV, 30 mg/m ²	X							X							X															
Vincristine IV, 2 mg	X							X							X															
Dexamethasone PO, 10 mg/m ² /g	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																
Cyclophosphamide IV, 1000 mg/m ²																X														
6-Thioguanine PO, 60 mg/m ² /g																X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Cytarabine SC, 75 mg/m ² /gün																X	X	X	X				X	X	X	X				

ALL İDAME TEDAVİSİ (TANIDAN İTİBAREN 2 YIL)

AD:

VÜCUT YÜZEYİ:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
VİNCRISTINE, İV 2 mg	X																											
PREDNİSONE, PO 60 mg/m ² /g	X	X	X	X	X																							
METHOTREXATE, PO 20 mg/m ²	X							X							X							X						
6-MERCAPTOPYRINE, PO 60 mg/m ² /g	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

4 HAFTADA BİR TEKRARLANIR

Ph¹ (+) ALL'de İdame Tedavisi (Blood 2004;103:4396) (Blood 2007;110:10a) *

Ad:

Dosya No:

	1	2	3	4	5
Vinkristin 2 mg İV	x				
Prednisolon 200 mg/g	x	x	x	x	x
Imatinib 800 mg/gün	Devamlı				

* Ayda bir uygulanır. Orijinal çalışmada 24 ay idame tedavisi planlanmıştır.

AML'de İda-Ara C ile İndüksiyon

Ad:

Dosya No:

Tarih							
	1	2	3	4	5	6	7
Idarubicin 12 mg/m ² SF içinde İV 5 dakikada	X	X	X				
Sitozin arabinozid 100 mg/m ² SF içinde İV 24 saat devamlı infüzyon	X	X	X	X	X	X	X

AML'de Mtz-Ara C 3+7 ile İndüksiyon

Ad:

Dosya No:

Tarih							
	1	2	3	4	5	6	7
Mitoksantron 12 mg/m ² SF içinde İV 30 dakikada	X	X	X				
Ara-C 100 mg/m ² SF içinde İV 24 saat devamlı infüzyon	X	X	X	X	X	X	X

AML'DE YÜKSEK DOZ ARA-C İLE KONSOLİDASYON

AD:

DOSYA NO:

TARİH			
	1. GÜN	3. GÜN	5. GÜN
SİTOZİN ARABİNOZİD 12 ST. ARA İLE GÜNDE 2 KEZ	SABAH 3 g/m² 3 ST.TE İV İNFÜZYON	SABAH 3 g/m² 3 ST.TE İV İNFÜZYON	SABAH 3 g/m² 3 ST.TE İV İNFÜZYON
	AKŞAM 3 g/m² 3 ST.TE İV İNFÜZYON	AKŞAM 3 g/m² 3 ST.TE İV İNFÜZYON	AKŞAM 3 g/m² 3 ST.TE İV İNFÜZYON

* > 60 YAŞINDAKİ HASTALARDA ve EK HASTALIĞI OLANLARDA 1/3 DOZ AZALTIMI YAPILACAKTIR.

* STEROİDLİ GÖZ DAMLASI İLK GÜNDEN İTİBAREN 10 GÜN SÜREYLE VERİLECEK

APL'de MODİFİYE AIDA ile İNDÜKSİYON*

AD:

VÜCUT YÜZEYİ:

GÜN	1	2	3	4	5	6	7	8
TARİH								
İDARUBİCİN 12 mg/m ² /gün İ.V. 5 dk.da		X		X		X		X
ATRA 45 mg/m ² /gün 2 eşit dozda oral yoldan	TAM REMİSYON SAĞLANINCAYA KADAR DEVAMLI							

* Kaynak: Blood 94;3015, 1999

APL'de 1. KONSOLİDASYON

AD:

VÜCUT YÜZEYİ:

Günler	1	2	3	4
Tarih				
Idarubicin * (7 mg/m² İ.V. 5 dk.da)	X	X	X	X
ATRA (45 mg/m²/g) **	1 – 15. günler arasında			

*, ** Bu protokol orta ve yüksek relaps riski (Blood 2000;96:1247) taşıyan hastalar için önerilmiştir (Blood 2004;103:1237). Bu protokol ile klasik konsolidasyondan daha iyi OS ve DFS elde edilmiştir. Düşük relaps riski taşıyan hastalarda ATRA verilmemesi ve idarubicin'in 5 mg/m²/g dozunda verilmesi ile karakterize klasik PETHEMA 1. konsolidasyonu yeterlidir (Blood 1999;94:3015).

APL'de 2. KONSOLİDASYON

AD:

VÜCUT YÜZEYİ:

Günler	1	2	3	4	5
Tarih					
Mitoxantrone (10 mg/m²/gün İ.V. bolus)	X	X	X	X	X
ATRA (45 mg/m²/g) *	1 – 15. günler arasında				

* Bu protokol orta ve yüksek relaps riski (Blood 2000;96:1247) taşıyan hastalar için önerilmiştir (Blood 2004;103:1237). Bu protokol ile klasik konsolidasyondan daha OS ve DFS elde edilmiştir. Düşük relaps riski taşıyan hastalarda ATRA içermeyen klasik PETHEMA 2. konsolidasyonu yeterlidir (Blood 1999;94:3015).

A P L 'de 3. K O N S O L İ D A S Y O N

A D :

V Ü C U T Y Ü Z E Y İ :

G ü n	1	2
T a r i h		
I d a r u b i c i n * 12 m g / m ² / g ü n i . v . 5 d a k i k a d a	X	X
A T R A (4 5 m g / m ² / g) **	1 - 1 5 . g ü n l e r a r a s ı n d a	

*, ** Bu protokol orta ve yüksek relaps riski (Blood 2000;96:1247) taşıyan hastalar için önerilmiştir (Blood 2004;103:1237). Bu protokol ile klasik konsolidasyondan daha iyi OS ve DFS elde edilmiştir. Düşük relaps riski taşıyan hastalarda ATRA verilmemesi ve idarubicin'in yalnızca tek gün verilmesi ile karakterize klasik PETHEMA 3. konsolidasyonu yeterlidir (Blood 1999;94:3015).

APL'de İDAME TEDAVİSİ (Kaynak: Blood 1999;94:1192)

AD:

VÜCUT YÜZEYİ:

6-MERKAPTOPURİN	90 mg/m²/gün
METOTREKSAT	15 mg/m² (haftada bir)
ATRA	45 mg/m² (3 ayda bir 15 gün)

İDAME TEDAVİSİ 2 YIL VERİLİR.

4. SONUÇLAR

4. 1. ALL Hastalarının Analizi;

Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri, İç Hastalıkları A.D. Hematoloji Ünitesi'nde Ocak 2003 ile Aralık 2008 tarihleri arasında takip edilen 97 ALL hastası alındı. Fakat, 97 ALL hastasının 30 tanesi daha önceden başka bir merkezde kemoterapi aldığından ve 2 hasta da yeni tanı olduğu halde kemoterapi almak istemeyip kendi istekleri ile taburcu olduklarından çalışmadan çıkarıldı. Dışlama kriterlerinden sonra kalan 65 ALL hastasının analizi yapıldı. Çalışmaya dahil edilen 65 ALL hastasının yaş ortalaması 35,6 yıl (16–74) idi. Erkekler %58,5 oranında idi. 65 hastanın 32 tanesi Hiper-CVAD protokolü, 25 hasta ALL-CALGB–8811 protokolü, 3 hasta HAM (yüksek doz sitarabin + mitoksantron) protokolü, 1 hasta MOPP protokolü, 1 hasta ALL ST JUDE TOTAL XIII indüksiyon protokolü almıştı. Bir hasta CALGB–8811 protokolü alıp remisyona girdiği halde karaciğer toksisitesi nedeni ile tedavisine Hiper-CVAD protokolü ile devam edildi. Bir hastaya beyaz küre yüksekliği nedeni ile lökoferez ve hidrokisiüre verildi. Fakat kemoterapi başlanmadan kaybedildi. Bir hastaya da Burkitt ALL tanısı ile CHOP–21 verildi.

Çalışmaya alınan 65 ALL hastasının 4,6 yıllık total sağkalım oranı %19, total sağkalım süresi ortalama 1,6 (1,1–2) yıl, ortanca 0,9 (0,7–1) yıl olarak belirlendi (Şekil–1). 65 hastanın %10'unu Burkitt ALL, %70'i B-ALL ve %20'si de T-ALL idi. Total sağkalım oranları; Burkitt ALL hastalarında %0, B-ALL de %19 ve T-ALL de %42 olarak bulundu ($p=0,023$, Şekil–4). Hastalarının %75'inin beyaz küre sayısı $\leq 30\ 000/\text{mm}^3$ olup bu grupta total sağkalım oranı %20, hastaların %25'inde ise $>30\ 000/\text{mm}^3$ olup bu grupta da total sağkalım oranı %17 olarak bulundu ($p=0,705$). Hastaların %75'inde ECOG performans durumu ≤ 1 olup bu grupta total sağkalım oranı %16, %25'inde ECOG performansı >1 olup bu grupta da total sağkalım oranı %6 olarak bulundu ($p<0,000$, Şekil–6). Hastaların %40'ı ≤ 30 yaş olup bu hastalarda total sağ kalım oranı %40, >30 yaş olanların oranı da %60 olup bu hastalarda da total sağkalım oranı %6 olarak bulundu ($p<0,000$, Şekil–5). Multivariate analiz yapıldığında yaş ve ECOG performans durumu total sağkalımı etkileyen değişkenler olarak bulundu (sırasıyla $p=0,018$, $p=0,010$). Tüm ALL hastalarının 4,5 yıllık hastaliksiz sağkalım oranı %28 olup, hastaliksiz sağkalım süresi ortalama 2,1 (1,5–2,7) yıl, ortanca 1,3 (0,5–2,1) yıl olarak bulundu (Şekil–2).

Hiper-CVAD ve CALGB–8811 kemoterapilerini alan 57 hastanın analizi ve karşılaştırması yapıldı. Diğer gruplarda hasta sayısı yetersiz olduğu için değerlendirme yapılmadı. Aldıkları tedaviye göre tüm hastaların başvuru anındaki laboratuvar verileri, izlem süreleri, tedaviye yanıtları ve sağkalım oranları Tablo-12'de gösterilmiştir. 57 ALL hastasının

(Hiper-CVAD ve CALGB-8811 protokolü alan) yaş ortalaması 35 (16-74) olup, hastaların %56'sını (32/57) erkekler oluşturmaktaydı. Hastaların tanı anındaki ECOG performans skalasına göre, ortalama performans durumu 1,2 (0-4) olarak bulunmuştu. Hastaların ortalama izlem süresi 418,4 gün (0-1706 gün) idi. Tanı anında ortalama hemoglobin değeri 8,9 g/dL (4,7-15,2), beyaz küre değeri 61 503/mm³ (800-380 000) ve trombosit değeri 72 576/mm³ (7000-305 000) olarak bulundu. 36 hastanın risk grubu değerlendirilmesi yapılabildi. Bunlardan 21 hasta yüksek, 15 hasta standart (10 orta, 5 düşük) risk grubuna dâhil edilmiş. Sitogenetik/ moleküler genetik incelemelerde; 1 hastada myc-oncogeni ile ilgili bozukluk, 7 hastada t(9;22), 2 hastada t(4;11) bulundu. 45 hastada sitogenetik bozukluk ya da araştırılan moleküler genetik bozukluk mevcut değildi. 2 hastada sitogenetik inceleme yapılamadı. Hastaların son yapılan değerlendirilmesinde; 19 hasta (%33) remisyonda, 38 hasta (%67) eks olarak belirlendi.

4. 1. 1. Hiper-CVAD Protokolü Alan Hastaların Analizi:

Hiper-CVAD alan 32 hastanın; yaş ortalaması 34,8 (16-63) olup, hastaların %50'si erkeklerden oluşmaktaydı. Hastaların ortalama izlem süresi 537,4 (3-1706) gün olarak bulundu. Tanı anındaki ortalama hemoglobin değeri 9 g/dL (4,9-15,2), beyaz küre sayısı 42 848/mm³ (800-260 000) ve trombosit sayısı 75 259/mm³ (8000-257 000) olarak bulundu. Tanı anındaki ortalama ECOG performans durumu 1,2 (0-4) idi. Bu gruptaki hastaların 5 tanesi Burkitt ALL, 22'i prekürsör B lenfoblastik lösemi, 5 hasta prekürsör T lenfoblastik lösemi idi. 14 hasta yüksek, 8 hasta standart (7 orta, 1 düşük) risk grubunda idi. 2 hastanın risk grubu tayini yapılamamıştı. Sitogenetik/ moleküler genetik incelemelerde; 1 hastada myc-oncogeni ile ilgili bozukluk, 1 hastada t(4;11) ve 2 hastada t(9;22) bulundu. 28 hastada sitogenetik bozukluk ya da araştırılan moleküler genetik bozukluk mevcut değildi. Son durum değerlendirmesinde 8 hasta 1. tam remisyonda idi. 24 hasta ise eks olmuştu. 6 hastada mortalite 1. tam remisyonda gerçekleşmişti (Tablo-12). Hiper-CVAD verilen hastaların 5 tanesine tam uyumlu kardeş donöründen allojenik kök hücre nakli yapıldı. Hiper-CVAD alan hastaların indüksiyon kemoterapisine yanıt oranları; %75 tam remisyon, %15,6 eks ve %9,4 yanıtız olarak bulundu. Hastaların total sağkalım oranı %17, sağkalım süresi ortalama 636 gün, ortanca 342 gün idi. Hastalığız sağ kalım oranı da %22, hastalığız sağkalım süresi ortalama 691 gün, ortanca 339 gün idi.

4. 1. 2. CALGB-8811 Protokolü Alan Hastaların Analizi:

CALGB grubundaki 25 hastanın yaş ortalaması 35,5 (16-74) olup, hastaların %64'ü erkeklerden oluşmaktaydı. Hastaların tanı anındaki ortalama ECOG performans durumu 1,3 (0-3), ortalama hemoglobin değeri 8,8 g/dL (4,7-13,9), beyaz küre sayısı 81 652/mm³ (1100-

380 000) ve trombosit sayısı 69 680/mm³ (7000–305 000) idi. Hastaların 17'si prekürsör B lenfoblastik lösemi, 8'i prekürsör T lenfoblastik lösemi tanısı almıştı. Yine tanı anında 7 hasta yüksek, 4 hasta ise standart (3 hasta orta, 1 hasta düşük) risk grubunda idi. 1 hastanın risk grubu değerlendirilememişti. Sitogenetik/ moleküler genetik incelemelerde; 5 hastada t(9;22), 1 hastada t(4;11) bulunmuştu. 18 hastada karyotipik bozukluk yoktu. Hastaların son durum incelemelerinde 11 hasta 1. tam remisyondaydı (Tablo–12). 14 hasta eks olmuştu. CALGB–8811 protokolü verilen hastaların 3 tanesine tam uyumlu kardeş donöründen allojenik kök hücre nakli yapıldı. İndüksiyon kemoterapisine tam yanıt oranı %52 olup indüksiyon mortalitesi %48 idi. Hastaların total sağkalım oranı %32, total sağkalım süresi 479 gün iken hastalıksız sağkalım oranı %58, hastalıksız sağkalım süresi de ortalama 787,7 gün idi.

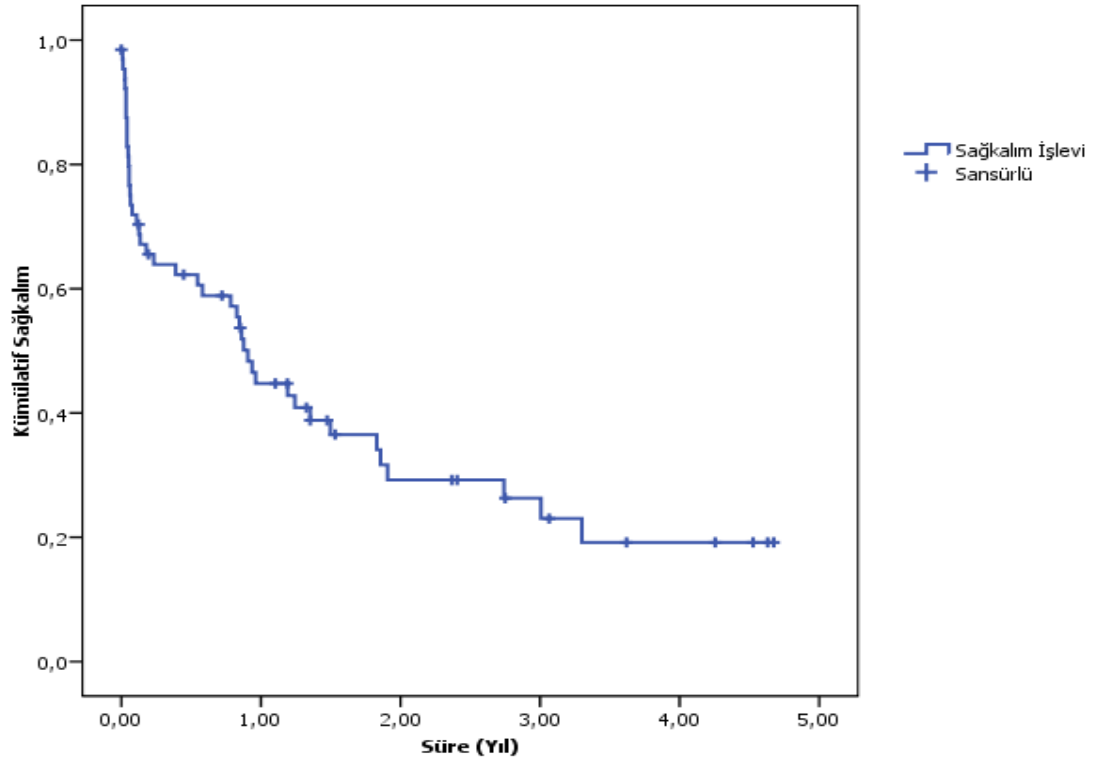
Tablo-12: Hiper-CVAD ve CALGB-8811 alan 57 ALL hastasının analizi.

	Toplam (n=57)	CALGB- 8811 (n=25)	Hiper-CVAD (n=32)	p değeri
Yaş				
Ortalama	35	35,5	34,8	0,86
Değer aralığı	16-74	16-74	16-63	
Cinsiyet, Erkek (%)	32(%56)	16(%64)	16(%50)	0,29
ECOG performans durumu	1,2	1,3	1,2	0,78
Hemoglobin (gr/dL)				
Ortalama	8,9	8,8	9	0,78
Değer aralığı	4,7-15,2	4,7-13,9	4,9-15,2	
Beyaz küre (/mm³)				
Ortalama	61 ⁵⁰³	81 ⁶⁵²	42 ⁸⁴⁸	0,16
Değer aralığı	800-380 ⁰⁰⁰	1100-305 ⁰⁰⁰	800-260 ⁰⁰⁰	
Trombosit (/mm³)				
Ortalama	72 ⁵⁷⁶	69 ⁶⁸⁰	75 ²⁵⁹	0,79
Değer aralığı	7 ⁰⁰⁰ -305 ⁰⁰⁰	7 ⁰⁰⁰ -305 ⁰⁰⁰	8 ⁰⁰⁰ -257 ⁰⁰⁰	
İmmünotipik sınıflama				
Prekürsör B lenfoblastik lösemi	39	17	22	0,26
Prekürsör T lenfoblastik lösemi	13	8	5	
İzlem süresi (gün)				
Ortalama	418,4	266	537,4	0,02
Değer aralığı	0-1706	0-1119	3-1706	
İndüksiyon yanıtı				
Tam remisyon (%)	37(%64,9)	13(%52)	24(%75)	0,01
Eks (%)	17(%29,8)	12(%48)	5(%15,6)	
Yanıtsız (%)	3(%4,7)	0(%0)	3(%9,4)	
Total sağkalım oranı(%)	18	32	17	0,68
Total sağkalım süresi(gün)				
Ortalama	612	479	636	
Ortanca	331	49	342	
Hastaliksız sağkalım oranı(%)	28	58	22	0,13
Hastaliksız sağkalım süresi(gün)				
Ortalama	786	787,7	691	
Ortanca	492	-	339	
Son durum(%)				
Remisyon	19(%33)	11(%44)	8(%25)	0,13
Eksitus	38(%67)	14(%56)	24(%75)	

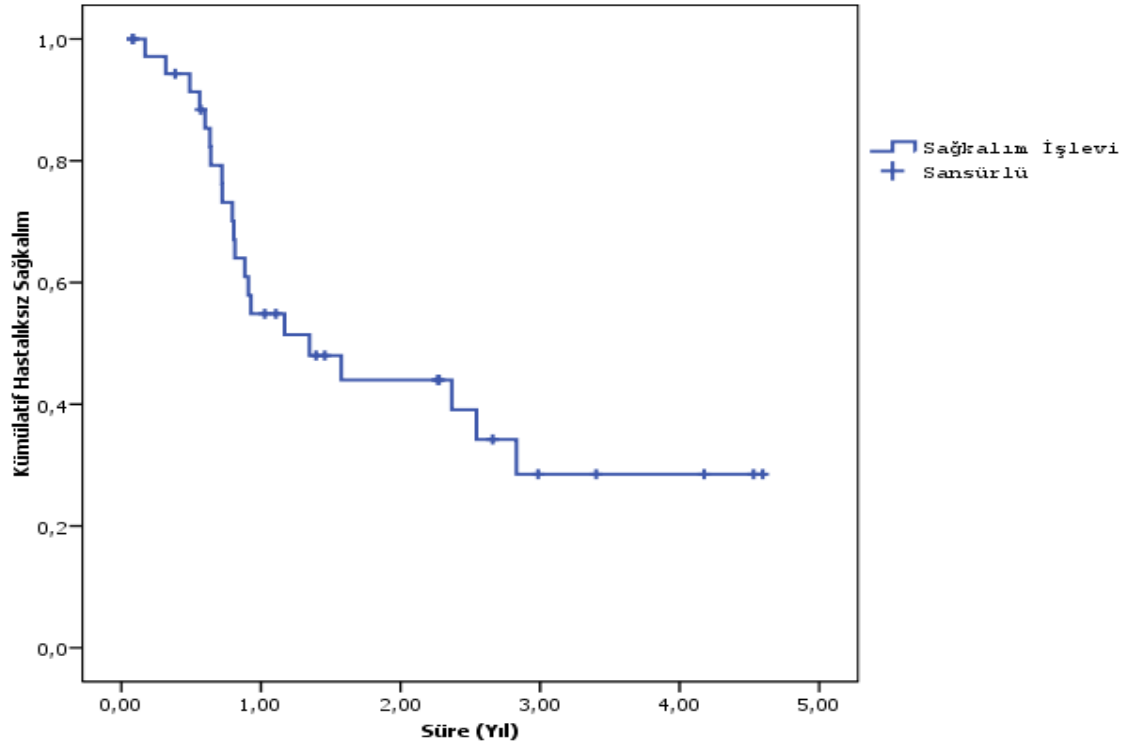
Tablo-13: Çalışma grubundaki hastaların tedavi öncesi özelliklerinin tam yanıt ve total sağkalıma etkisi.

Özellik	HiperCVAD grubu					CALGB-8811 grubu				
	Hasta Sayısı (%)	Tam yanıt (%)	P değeri	Total sağkalım (%)	P değeri	Hasta sayısı (%)	Tam yanıt (%)	P değeri	Total sağkalım (%)	P değeri
Yaş (yıl)										
<30	11(34)	100		38		12(48)	75		45	0,02
30-59	19(60)	63	0,13	7	0,005	10(40)	40	0,04	37	
≥ 60	2(6)	50		0		3(12)	0		0	
Cinsiyet										
Kadın	16(50)	81	0,70	27	0,69	9(36)	67	0,27	40	0,47
Erkek	16(50)	68		7		16(64)	44		29	
Performans skoru (ECOG)										
≤1	24(75)	87	0,03	12	0,67	19(76)	68	0,003	43	0,001
>1	8(25)	37		25		6(24)	0		0	
Lökosit sayısı										
<30000	21(66)	75	0,39	14	0,46	18(72)	50	0,74	18	0,29
≥30000	11(38)	58		22		7(28)	57		57	
Trombosit sayısı										
<20000	9(28)	70	0,71	22	0,80	7(28)	14	0,019	0	0,008
≥20000	23(72)	81		13		18(72)	67		55	
Hemoglobin										
<10	24(75)	71	0,53	13	0,55	18(72)	44	0,22	0	0,06
≥10	8(25)	87		25		7(28)	71		71	
Karyotip										
t(9;22)	2(6)	100		0		5(20)	20		20	
t(4;11)	1(3)	100	0,89	100	0,63	1(4)	100	0,19	100	0,28
Normal	29(91)	72		18		19(76)	58		31	
İmmünofenotipik sınıflama										
Prekürsör-B	22(68)	77	0,57	22	0,69	17(68)	47	0,47	18	0,46
Prekürsör-T	5(16)	80		0		8(32)	62		57	
Risk grubu										
Düşük	1(3)	100		100		1(4)	100		100	
Orta	7(22)	100	0,21	14	0,32	3(12)	100	0,22	100	0,26
Yüksek	14(44)	79		18		7(28)	43		14	
Belirlenemeyen	10(31)	50		0		14(56)	43		38	

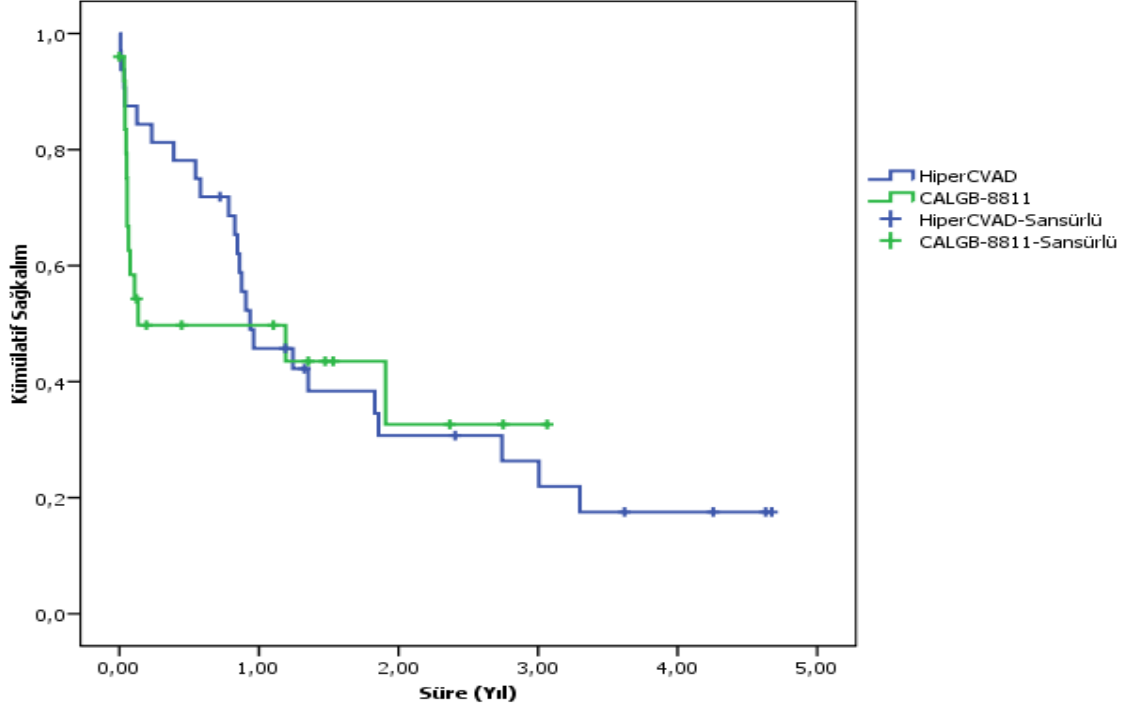
Şekil-1: ALL hastalarının total sağkalım eğrisi.



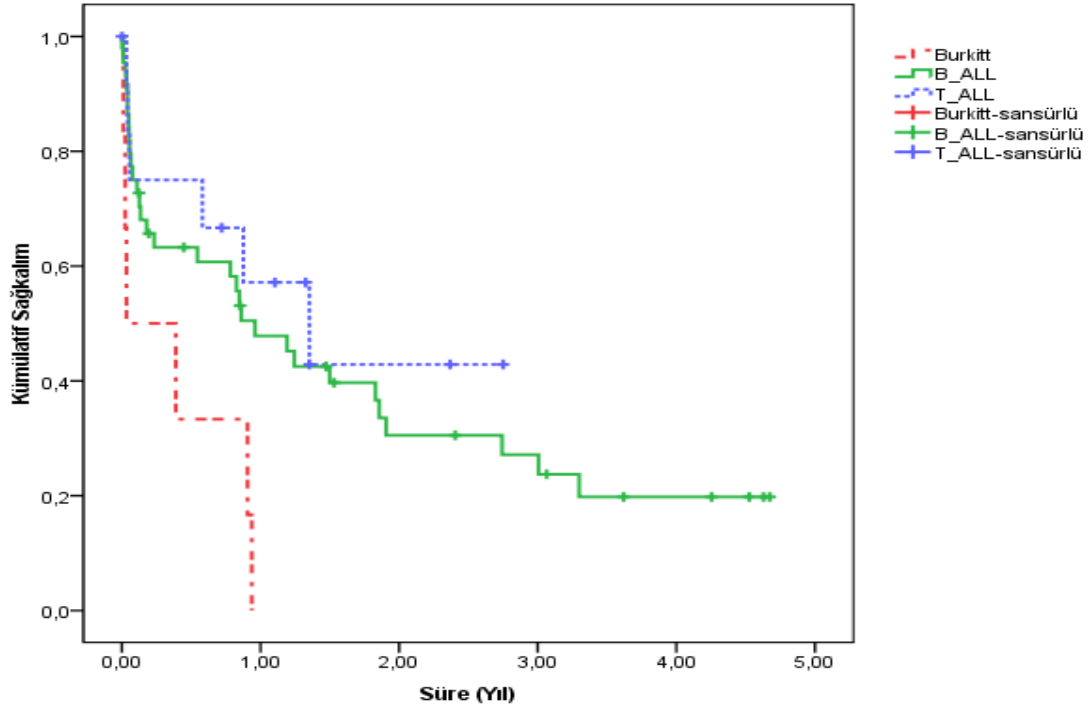
Şekil-2: ALL hastalarının hastaliksız sağkalım eğrisi.



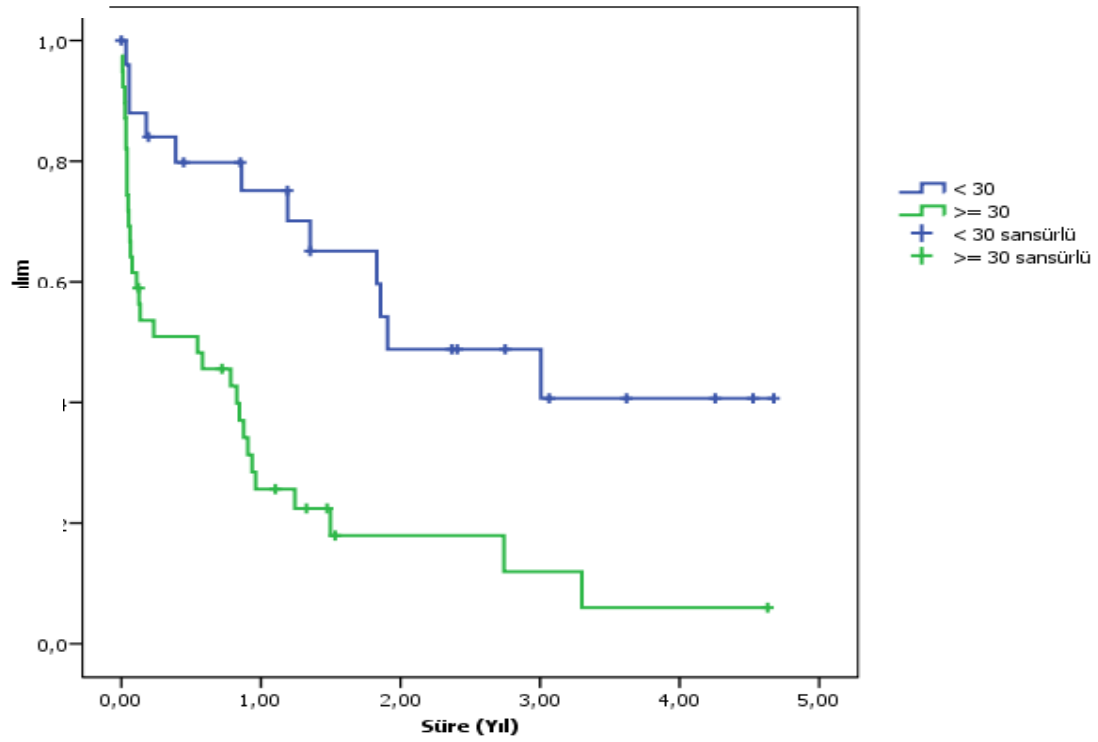
Şekil-3: ALL hastalarının Hiper-CVAD ve CALGB-8811 protokolüne göre total sağkalım eğrileri.



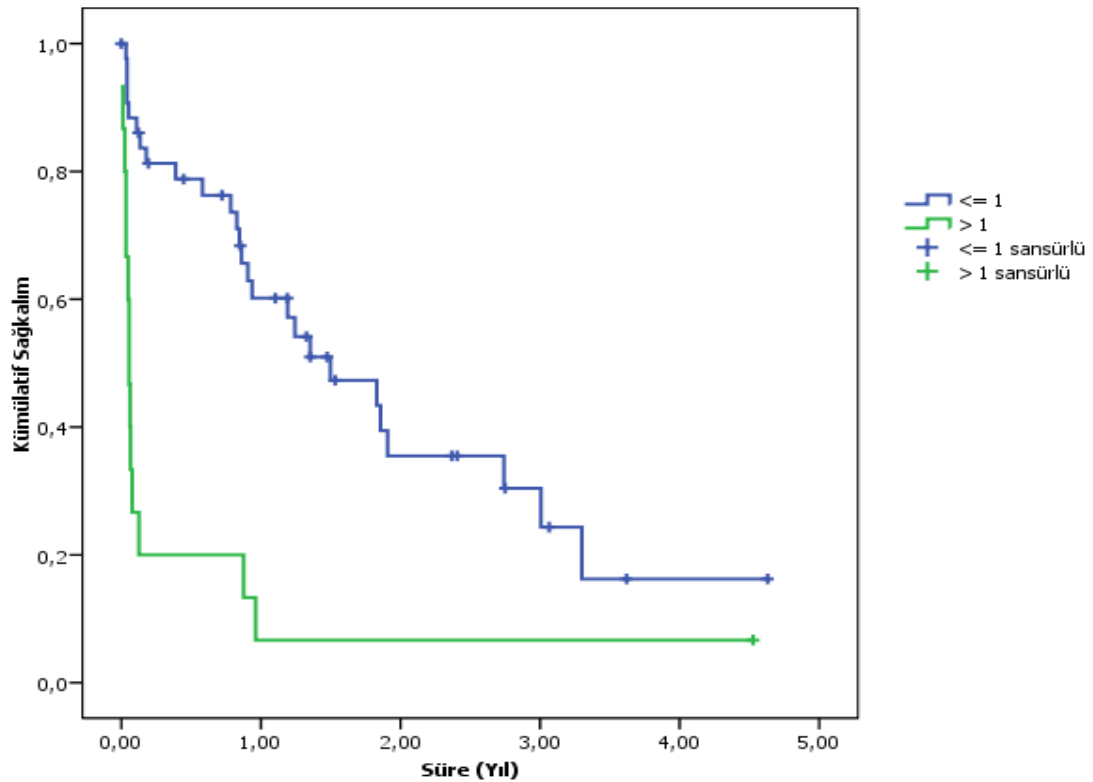
Şekil-4: Burkitt, B ve T ALL hastalarının total sağkalım eğrileri.



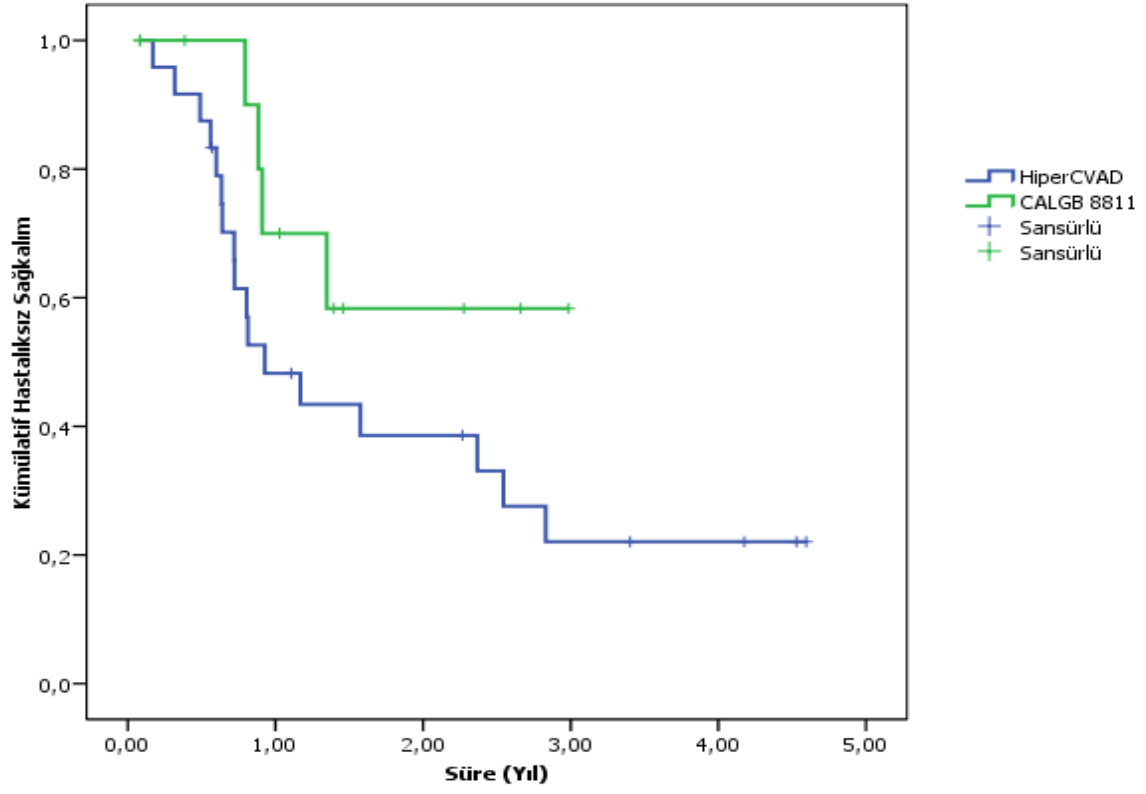
Şekil-5: ALL hastalarının yaş dağılımına göre total sağkalım eğrileri.



Şekil-6: ALL hastalarının ECOG performans durumuna göre total sağkalım eğrileri.



Şekil-7: ALL hastalarının aldıkları Hiper-CVAD ve CALGB-8811 protokolüne göre hastalıksız sağkalım eğrileri.



4. 2. AML Hastalarının Analizi

Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri, İç Hastalıkları A.D. Hematoloji Ünitesi'nde Ocak 2003 ile Aralık 2008 tarihleri arasında takip edilen 184 AML hastası alındı. Bunlardan 37 tanesi yeni tanı olmayıp daha önceden de dış merkezde kemoterapi aldığından çalışmadan çıkarıldı. Kalan 147 hastanın tedavi öncesi özellikleri, indüksiyon tedavisine yanıt oranı ve sağkalım oranları Tablo-14'de verilmiştir.

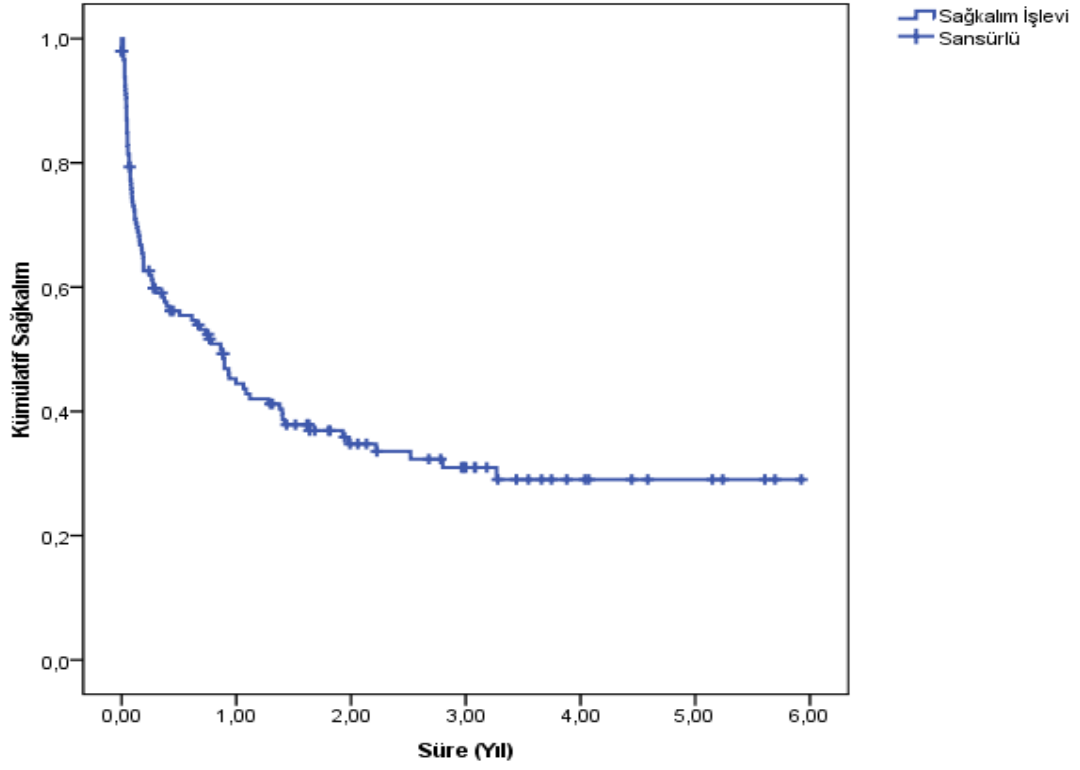
147 hastanın yaş ortalaması 48 (16–85) olup, %58,5'i erkek idi. Başvuru anındaki ortalama hemoglobin düzeyi 8,6 gr/dL (3,5–14), beyaz küre sayısı 41 359/mm³ (600–300 000), ve ortalama trombosit sayısı 64 086/mm³ (3 000–459 000) olarak tespit edildi. Hastaların toplam izlem süresi ortalama 428 gün (0–2163) olarak belirlendi. AML hastalarının %74,8'ine idarubisin-sitarabin (3+7), %13,6'sına mitoksantron-sitarabin, %2,9'una yüksek doz sitarabin-mitoksantron, %0,9'una sitarabin, %0,9'una etoposid-mitoksantron-sitarabin, %1,9'una idarubisin-sitarabin (2+5) ve %4,8'ine (akut promiyelositik lösemi hastaları) modifiye AIDA kemoterapi protokolü verildi. İndüksiyon kemoterapisine yanıt oranları; %62 tam yanıt, %29 indüksiyon esnasında ex ve %9 oranında da yanıtız olarak bulundu. Hastaların son durum analizinde %37,2'si remisyonunda olup %62,8'i ise eks olmuşlardı. 147 hastanın 12 tanesine allojenik nakil yapıldı. Tüm hastaların 5,9 yıllık total sağkalım oranı %29, total sağkalım süresi ortalama 2 (1,6–2,4) yıl, ortanca 0,8 (0,4–1,2) yıl olarak bulundu (Şekil-8). 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %44, hastalıksız sağkalım süresi ortalama 2,6 (2–3,1), ortanca 1,8 (0–3,7) olarak bulundu (Şekil-9).

AML hastaların yaş dağılımı; %17'i yaş <30, %59'si 30–59 yaş, %24 oranında da yaş ≥ 60 idi, bu hastaların total sağkalım oranları sırasıyla %32, %37 ve %13 idi (p=0,003, Şekil-10). ECOG performansı ≤ 1 olan hasta oranı %69, >1 olan hasta oranı %31 olup bu hastalarda total sağkalım oranı sırasıyla %33 ve %17 idi (p=0,001, Şekil-11). %59 hastanın beyaz küre sayısı < 30 000/mm³ iken %41'inde ≥30 000/mm³ olup bu hastalarda total sağkalım oranı sırasıyla %33 ve %22 idi (p=0,08). %12 APL, %8 diğer CBF tipi AML (t(8;21), inv16) ve %80 diğer AML olup, bu hastalarda total sağkalım oranları sırayla %41, %72 ve %24 idi (p=0,043, Şekil-13). Hastaların tedavi öncesi özelliklerine göre tam yanıt ve total sağkalım oranları Tablo-15'de gösterilmiştir. Bu tabloya göre yaş, ECOG performans durumu ve tanı grubu tam yanıt ve total sağkalım oranlarını etkileyen faktörler olarak bulunmuştur. Multivariate analiz yapıldığında sadece ECOG performans durumu anlamlı değişken olarak bulunmuştur (p=0,003). CBF tipi AML'lerde 3,5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %78 iken diğer AML'lerde %37 olarak bulundu (p=0,080, Şekil-14).

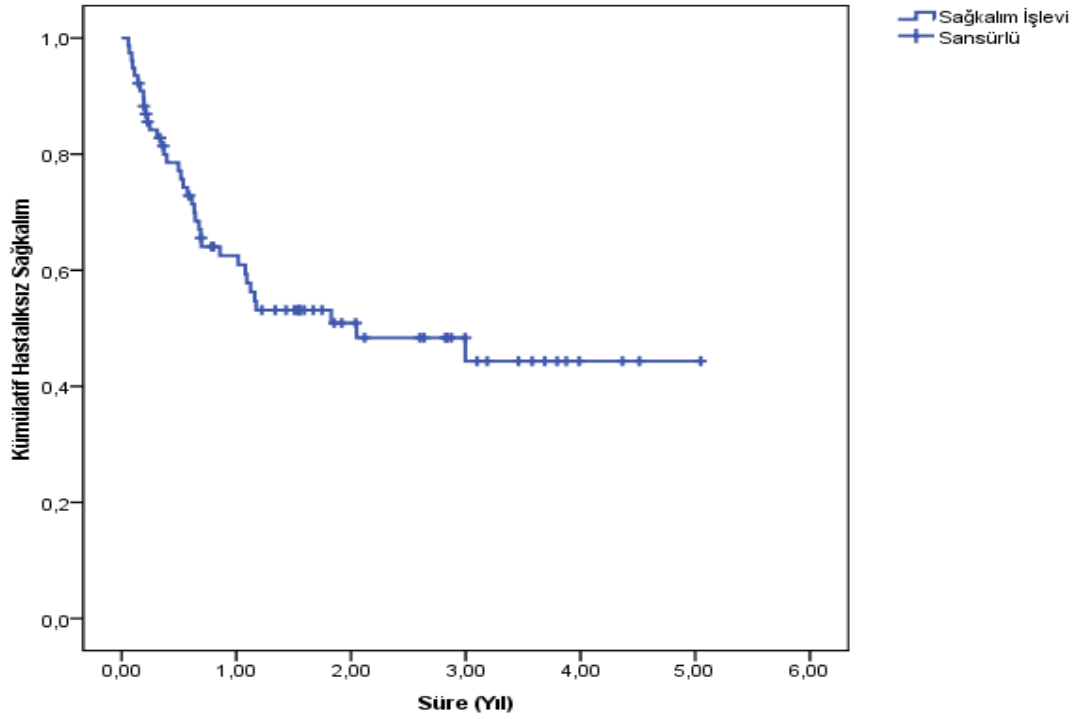
Tablo-14: AML hastalarının tedavi öncesi özellikleri, yanıt ve total sağ kalım oranı.

Özellik	Toplam (n=147)
Yaş	
Ortalama	48
Değer aralığı	16-85
Cinsiyet	
Kadın	68 (%41,5)
Erkek	96 (%58,5)
Hemoglobin(g/dL)	
Ortalama	8,6
Değer aralığı	3,5-14
Beyaz küre(/mm³)	
Ortalama	41 359
Değer aralığı	600-300 000
Trombosit(/mm³)	
Ortalama	64 086
Değer aralığı	3 000-459 000
İzlem süresi(gün)	
Ortalama	428
Değer aralığı	0-2163
İndüksiyon yanıtı(%)	
Tam remisyon	%52,4
Ex	%27,2
Yanıtız	%5,4
Son durum(%)	
Remisyon	61 (%37,2)
Ex	103 (%62,8)
Tamı grubu(%)	
CBF tipi AML	11(%7,5)
APL	18(%12,2)
Diğer AML	118(%80,3)
Total sağkalım oranı(%)	%29
Total sağkalım süresi(gün)	
Ortalama	745
Ortanca	315
Hastalıksız sağkalım(%)	%44
Hastalıksız sağkalım süresi(gün)	
Ortalama	964
Ortanca	667

Şekil-8: Tüm AML hastalarının total sağkalım eğrisi.



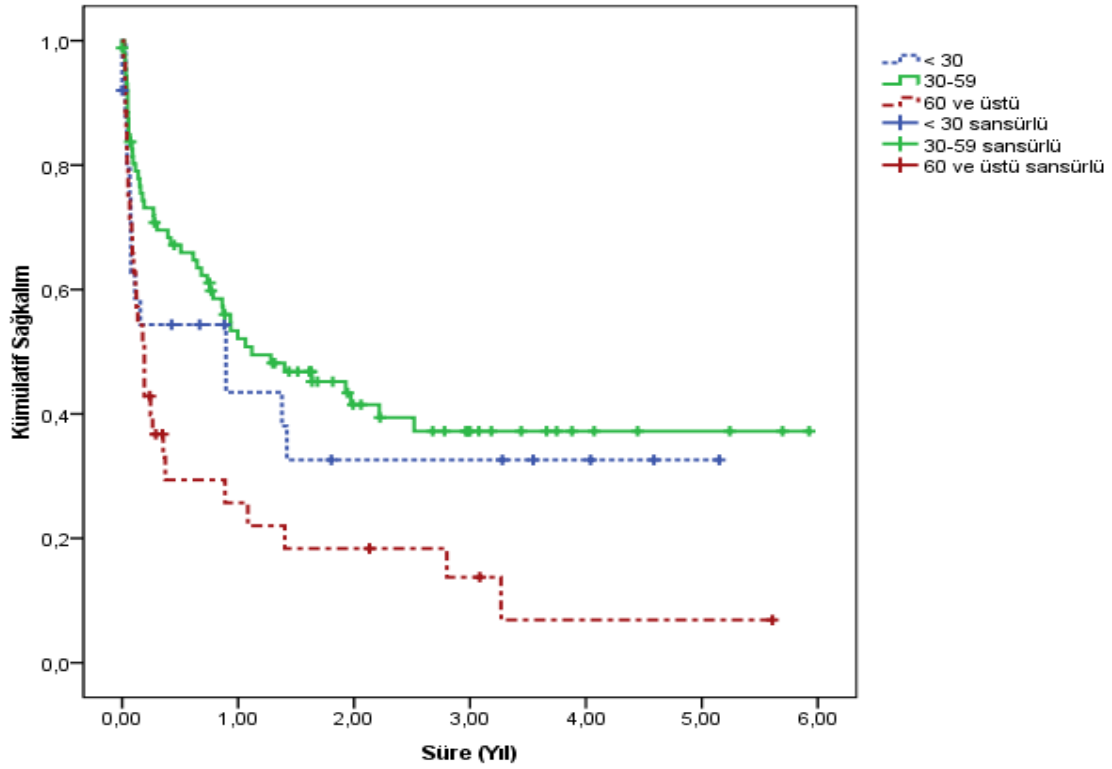
Şekil-9: Tüm AML hastalarının hastaliksız sağkalım eğrisi.



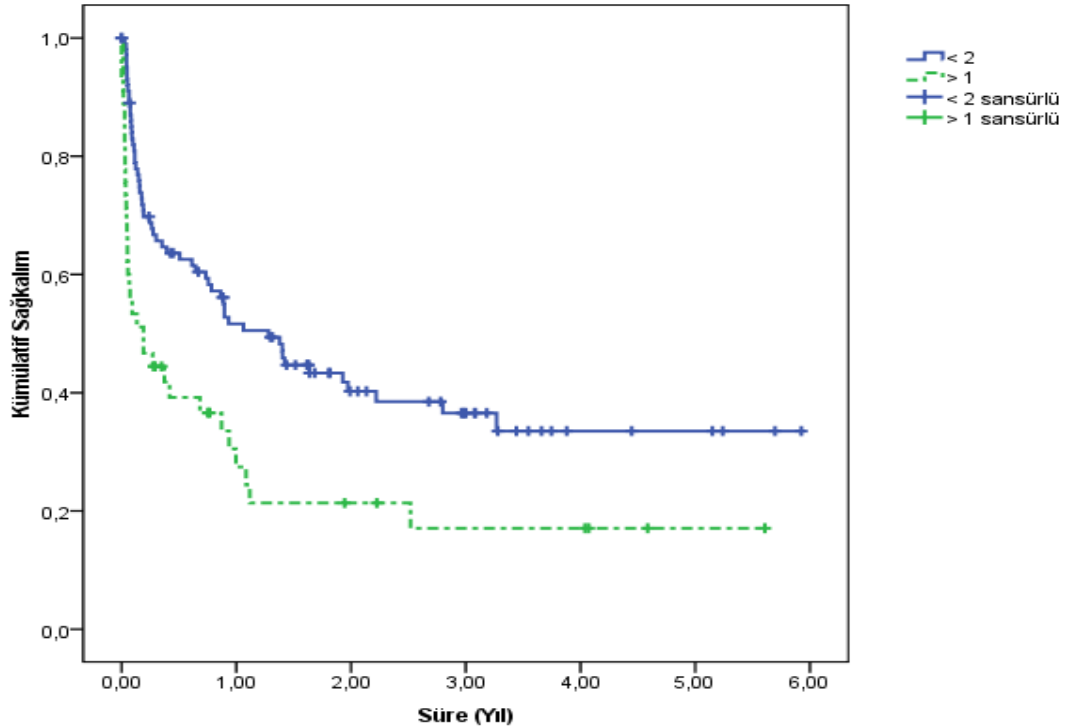
Tablo-15: Çalışma grubundaki hastaların tedavi öncesi özelliklerinin tam yanıt ve total sağkalıma etkisi.

Özellik	Tüm AML hastaları (n=164)				
	Hasta Sayısı (%)	Tam yanıt (%)	P değeri	Total sağkalım (%)	P değeri
Yaş (yıl)					
<30	25(17)	58	0,001	32	0,003
30-59	87(59)	66		37	
≥ 60	35(24)	29		13	
Cinsiyet					
Kadın	60(41)	55	0,52	23	0,17
Erkek	87(59)	56		32	
Performans skoru (ECOG)					
≤1	102(69)	62	0,01	33	0,001
>1	45(31)	40		17	
Lökosit sayısı					
<30000	87(59)	60	0,13	33	0,08
≥30000	60(41)	49		22	
Trombosit sayısı					
<20000	39(27)	59	0,36	31	0,98
≥20000	108(73)	54		27	
Hemoglobin					
<10	116(79)	55	0,46	25	0,38
≥10	31(21)	58		39	
Karyotipik özellik					
CBF tipi AML	11(8)	81	0,19	72	0,043
APL	18(12)	53		41	
Diğerleri	118(80)	53		24	

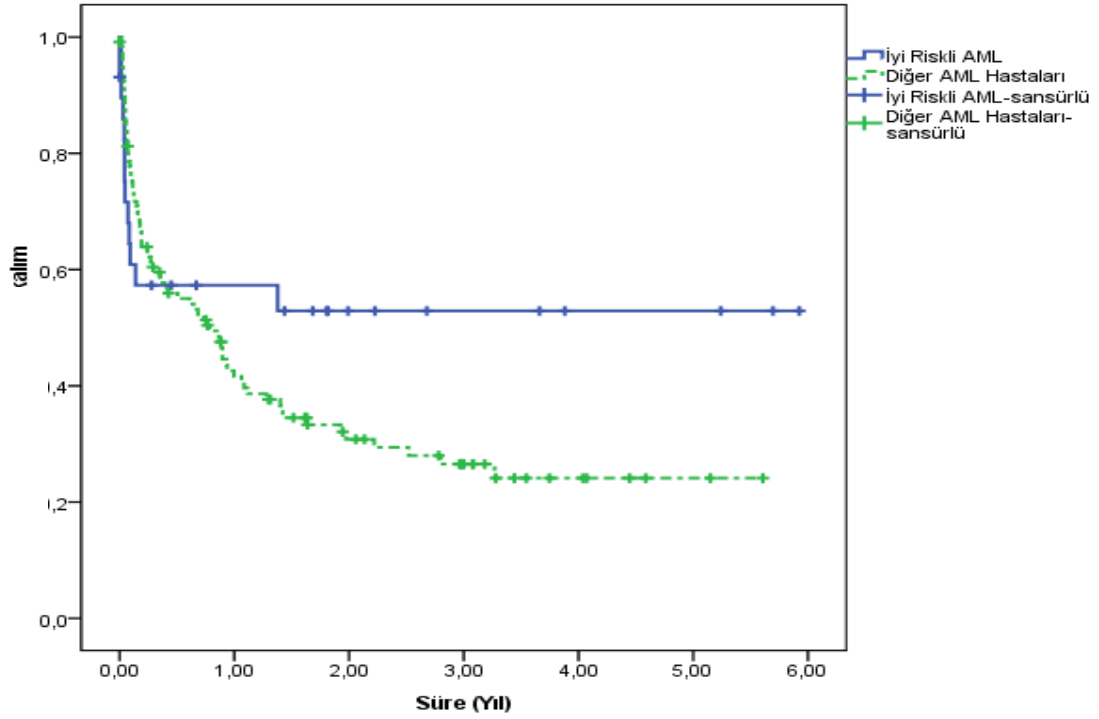
Şekil-10: Tüm AML hastalarında yaşa göre total sağkalım eğrisi.



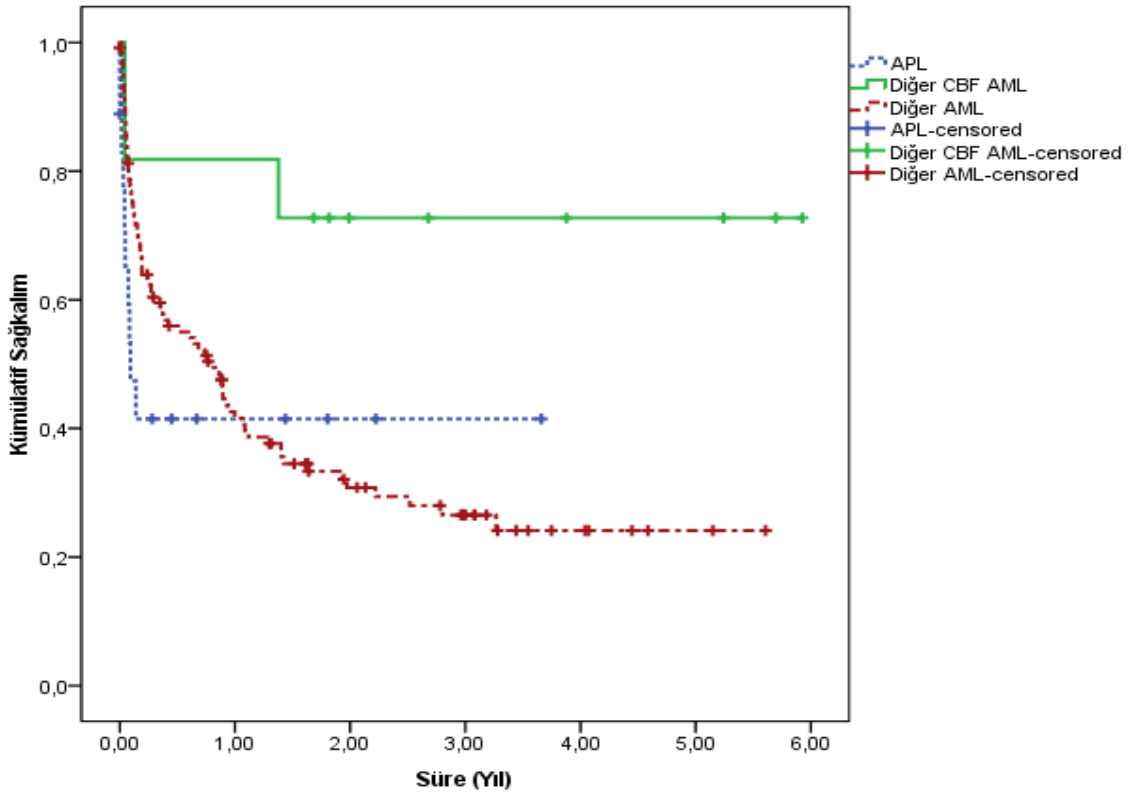
Şekil-11: Tüm AML hastalarında ECOG performans durumuna göre total sağkalım eğrisi.



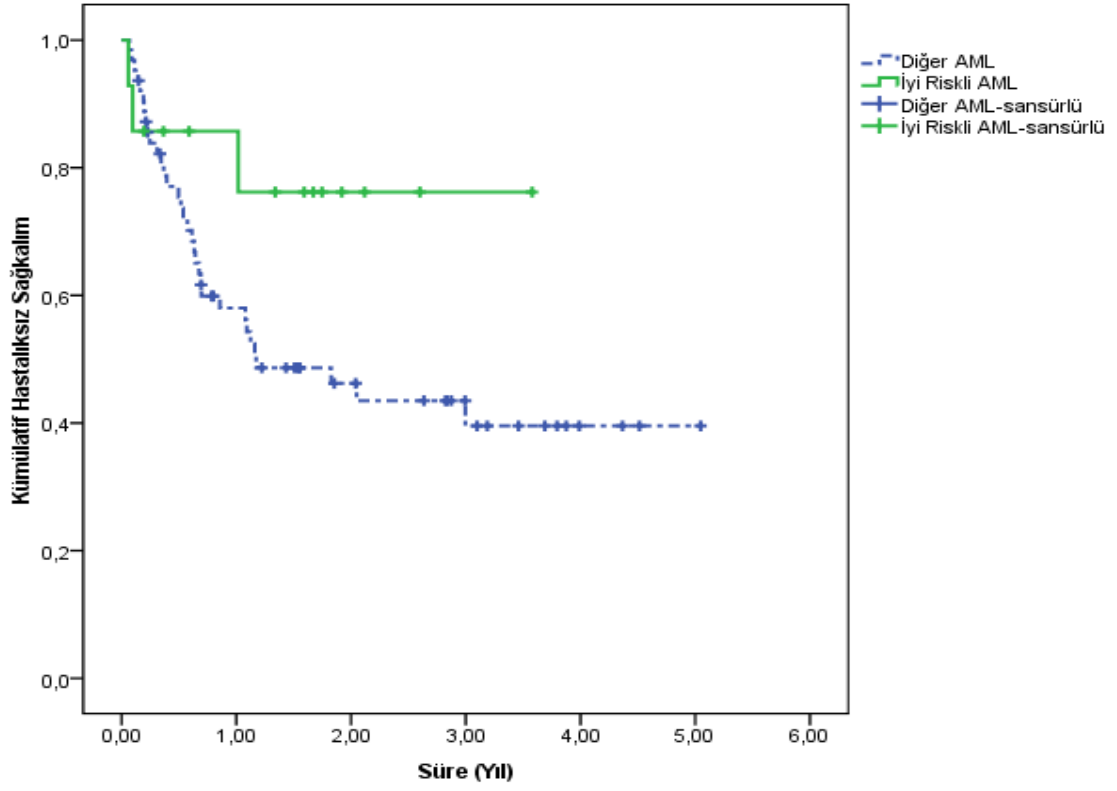
Şekil-12: CBF tipi AML ile diğer AML hastalarının total sağkalım eğrisi.



Şekil-13: CBF, APL ve diğer AML hastalarının total sağkalım eğrisi.



Şekil-14: CBF tipi ve diğer AML hastalarının hastahksız sağkalım eğrileri.



5. TARTIŞMA

5. 1. Akut Lenfoblastik Lösemi:

Akut lenfoblastik lösemi, lenfoblastların çoğalması ile karakterize malign bir hastalıktır. ALL çocukluk çağı malignitelerinin %25'ni oluşturmaktadır. ALL erişkin akut lösemilerinin ise %20'sini oluşturmaktadır. ALL bimodal bir dağılım göstermektedir. 2–4 yaşları arasında insidansı 4–5/100 000 olup, geç çocukluk, adölesan ve genç erişkin döneminde insidansı azalmaktadır. 50 yaşından sonra ikinci bir peak yapıp insidans 1/100 000 oranına çıkmaktadır (1). Çocukluk çağında cinsiyet farkı yok iken ileri yaş ALL olguları erkeklerde daha sık görülmektedir. Çocukluk çağı ALL vakalarının 2/3'ü, erişkin çağı ALL vakalarının 1/3'ü tedavi ile kür olmaktadır. Rekürren sitogenetik anomaliler çocukluk çağı ALL vakalarının %80'ninde, erişkin dönem ALL vakalarının ise %60-70'inde bulunmaktadır. ALL hastalarının prognozu hasta ve hastalık ile ilgili özelliklere bağlıdır. Bunlar yaş, performans durumu, organ fonksiyonları, lösemik hücre fenotipi, karyotip ve remisyon elde etme zamanını içermektedir. Bu özelliklere göre hastalar standart-iyi riskli (hastaların %25'i) ve kötü riskli (hastaların %75'i) olmak üzere gruplara ayrılmıştır. İyi riskli grupta hastalısız sağkalım oranı %50–60 iken kötü riskli grupta bu oran %20 ve altında bulunmuştur (171–176).

ALL Hastalarında Uygulanan İndüksiyon ve İntensifikasyon Tedavileri, Bu Tedavilerin Sonuçları ve Prognozu Etkileyen Faktörler;

Burada kronolojik sırayla erişkin ALL hastalarında uygulanan tedavi protokolleri ve bunların sonuçları ile ilgili çalışmalar anlatılmıştır. 1990 yılından önce yapılan çalışmalarda ALL hastalarının kemoterapi sonrası tam yanıt oranı %60–85, remisyon indüksiyonu esnasındaki mortalite oranı %10–20 oranında bulunmuştur. (171–172, 177–180). Çalışmaların erken dönem sonuçlarında, uzun süreli hastalısız sağkalım oranları %50 olarak bulunmuştur (180–181). Daha uzun süreli takiplerde ve kötü risk grubunda bu oranlar %30-35'lere kadar inmiştir (171, 182).

1990 yılında Kantarjian ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, 105 yeni tanılı ALL hastasında VAD (Vinkristin, Doksorubicin ve Deksametazon) kemoterapisinin etkinliği araştırmışlardır (173). Bu çalışmada hastalara VAD ve CVAD (siklofosamid+VAD) ile indüksiyon tedavisinden sonra; adriamisin ve yüksek doz sitarabin'den oluşan erken intensifikasyon ve siklofosamid, karmustin (BCNU) ve etoposid'den oluşan geç intensifikasyon kemoterapileri 2 yıl boyunca uygulanmış ve sonrasında hastalara olog kemik iliği nakli yapılmıştır. VAD-CVAD kemoterapileri ile %84 tam remisyon elde edilmiş, indüksiyon mortalitesi %3 olarak tespit edilmiştir. Hastaların ortanca remisyon süresi 22 ay,

ortanca sağkalım süresi de 19 ay olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada ileri yaş, albumin düşüklüğü, bilirubin yüksekliği, L2 ve L3 morfojik tipleri ve lösemik hücrelerde miyeloid belirteç varlığı tam yanıt oranlarını olumsuz yönde etkileyen faktörler olarak bulunmuştur. Yüksek lökosit sayısı, yüksek periferik blast sayısı, Ph kromozomu, B-hücre tipi ALL, L3 morfolojik yapı ve birden fazla indüksiyon ile remisyona elde edilmesi sağkalım oranlarını olumsuz etkileyen faktörler olarak bulunmuştur. Standart riskli hastalarda uzun süreli sağkalım oranı %70 iken, yüksek riskli hastalarda bu oran %30 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada VAD kemoterapisi iyi tolere edilen etkili bir indüksiyon protokolü olarak değerlendirilmiştir (173).

Daha sonra 1991 yılında, Linker ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 109 yeni tanılı ALL hastasına remisyona indüksiyonu için; daunorubisin, vinkristin, prednizon ve L-asparajinaz kullanılmıştır. Konsolidasyon tedavisinin 1, 3, 5 ve 7. sikluslarında daunorubisin, vinkristin, prednizon ve L-asparajinaz uygulanmıştır. Konsolidasyon tedavisinin 2, 4, 6 ve 8. sikluslarında ise teniposid, ARA-C verilmiştir. 9. siklusda metotreksat, lökoverin uygulanmıştır. Bu protokol ile tam yanıt oranı %88, ortanca takip süresi 77 ay, remisyona giren hastaların hastalıksız sağkalım oranı %42, tüm hastaların hastalıksız sağkalım oranı %35 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada Ph+ olan hastaların %100'ü relaps olmuştur. T hücre fenotipi olumlu prognostik özellik kabul edilmiş, remisyona elde edilen T-hücre ALL hastalarında hastalıksız sağ kalım %52 iken CALLA ALL hastalarında %31 olarak bulunmuştur (188).

1993–2001 yılları arasında yapılan başlıca önemli erişkin ALL çalışmalarının sonuçları Tablo-18'de gösterilmiştir. Tablo-18'de özetlenen erişkin ALL çalışmalarında, tam yanıt %80–85, hastalıksız sağkalım oranı da %30–40 olarak bulunmuştur. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda yüksek doz metotreksat ve yüksek doz sitarabin ile yoğun konsolidasyon tedavilerinin uygulanması, sonuçların iyileşmesinin nedenlerinden biri olarak kabul edilmiştir. Ayrıca uygulanan kök hücre nakli sayısının artması da sonuçları olumlu yönde etkilemektedir. ALL hastalarında, klinik özellikleri, laboratuvar özellikleri, tedavi yanıtları, relaps yerlerine göre oldukça farklı sonuçlar elde edilmiştir. Özellikle Timik-ALL ve/veya matür B-ALL alt tipinde önemli ilerlemeler sağlanmıştır, %50'nin üzerinde sağkalım elde edilmiştir. Fakat prekürsör B-ALL ve Ph+ ALL hastalarında sınırlı ilerlemeler sağlanmış olup, hastalıksız sağkalım oranları %10–20 arasındadır.

Tablo-16: 1993–2001 Döneminde Başlıca Önemli Erişkin ALL Çalışmalarının Sonuçları.

Grup	Yıl	Hasta Sayısı	Yaş	İndüksiyon	Konsolidasyon	İdame	CR	DFS
Hasta sayısı>500 olan Çalışmalar								
GMALL 02/84 ³⁶	1993	562	28	V,P,A,D,C,AC,M,MP	V,D,AD,AC,C,TG,VM	MP,M	%75	7 yıllık %39
FGTALL ⁶	1993	581	33	V,P,D/R,C,(AD,AC)	AD,AC,A	MP,M,V,C,P,AD,AC	%76	10 yıllık %30
MRC-UKALL XA ³⁵	1997	618	>15	V,P,A,D	AC,VP,D,TG	MP,M,V,P	%82	5 yıllık %28
MRC/ECOG ⁶¹	1999	920		V,P,D,A,C,AC,MP	HDM,A,(AC,VP,V,DX,D,C,TG)±SCT	MP,M,V,P	%89	
GMALL 05/93 ¹³	2001	1163	35	V,P,A,D,C,AC,M,MP	V,DX,AD,AC,C,TG,VM,AC,HDM,A,C,(HDAC,Mi)	MP,M	%83	
GIMEMA 0288 ²⁶	2002	794	28	V,P,A,D,C,(HDAC,Mi)	V,HDM,HDAC,DX,VM	MP,M,V,(AC,Mi,VM,HDAC,HDM,DX)	%82	9 yıllık %29
Total							%82	%31
Hasta sayısı>100 olan Çalışmalar								
Pethama ALL-93 ³⁷	1998	108	28	V,P,D,A,C	HDM,V,D,P,A,C,VM,AC	MP,M(V,P,Mi,A,C,VM,A C)	%86	4 yıllık %41
CALGB ¹⁰	1998	198	35	V,P,D,A,C	C,MP,AC,V,A,M,AD,DX,TG,P	MP,M,V,P	%85	3 yıllık %36
Sweden ²³	1999	120	44	HDAC,C,D,V,BX	AD,HDAC,V,BX,C,D,VP±SCT	n.r.	%85	3 yıllık %36
MDACC ²⁸	2000	204	39	V,AD,DX,C	HDM,HDAC,C,P	MP,M,V,P	%91	5 yıllık %38
Lombardia ¹⁸³	2001	121	35	I,V,A,P,(C)	I,V,C,VM,HDAC,HDM,D X±SCT	MP,M	%84	3 yıllık %49
Netherlands ¹⁸⁴	2001	193	33	Standart	HDAC,VP16+ALLO/OTO SCT	_	%82	5 yıllık %35
Total							%86	%38

Kısaltmalar: n.r.:raporlanmamış, CR:tam yanıt, DFS:hastalısız sağkalım, V:vinkristin, P:prednison, A:asparaginaz, D:daunorubicin, C:siklofosamid, AC:cytarabin, M:metotreksat, MP:merkaptopürin, DX:deksametazon, AD:adriamisin, TG:tioguanin, VM:teniposid, R:rubidazon, VP:etoposid, HDAC:yüksek doz AC, HDM:yüksek doz M, SCT:kök hücre nakli, Mi:mitoksantrone, BX:betametazon, I:idarubisin.

Modern yoğun kemoterapi protokolleri ile erişkin ALL hastalarının prognozunda belirgin iyileşmeler sağlanmıştır. Bu tedavi protokolleri ile tam yanıt oranı %80'nin üzerinde, uzun süreli sağkalım oranlarında %30–45 arasında bulunmuştur (6, 53, 185–188). Bu protokoller ile tedavi edilen genç hastalarda da sonuçlar oldukça iyi bulunmuştur (174). Hiperfraksiyone siklofosfamid, vinkristin, doksorubisin ve deksametazon (Hiper-CVAD), topoizomeraz II inhibitörleri ile yüksek doz anti-metabolitlerin dönüşümlü olarak uygulandığı doz yoğunluğu arttırılmış fraksiyone alkilleiyici ajanları içeren bir protokoldür. Bu protokol ALL (189–191), lenfoblastik lenfoma (192), Burkitt lenfoma/lösemi (11, 185), mantle hücreli lenfoma (6, 53, 186) ve NK (naturel killer) hücreli lenfoma (187) tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu tedavi protokolü ile tam yanıt oranları ve hastaliksız sağkalım oranlarında başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Hiper-CVAD, doz yoğunluğu arttırılmış hiperfraksiyone siklofosfamid ve yüksek doz sitarabin + metotreksat'ın dönüşümlü 8 siklus kullanılmasından oluşan bir tedavi protokolüdür (28). Hiper-CVAD ve yüksek doz metotreksat+sitarabin ile ilgili ilk çalışma 2000 yılında Kantarjian ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Kantarjian ve arkadaşları 2000 yılında 204 erişkin ALL hastasında yaptıkları bir çalışmada (28) hastalara tedavi olarak Hiper-CVAD ve yüksek doz metotreksat + sitarabin protokolleri dönüşümlü olarak toplam 8 siklus uygulamışlardır. Matür B-hücre tipi ALL hastalarına idame verilmemiştir. Tam uyumlu donörü olanlara kök hücre nakli yapılmıştır. Geri kalan bütün hastalara 6-merkaptopürin, metotreksat, vinkristin ve prednizon'dan oluşan POMP idame tedavisi 2 yıl boyunca uygulanmıştır. 1992–1995 yılları arasında oral POMP, 1995'den sonra iv POMP kullanılmıştır. Bu çalışmada hastalara empirik antibiyotik profilaksisi olarak indüksiyon ve konsolidasyon tedavileri boyunca; siprofloksasin 500 mg oral günde iki kez veya levofloksasin 500 mg oral günde bir kez, flukonazol 200 mg oral günde tek doz ve asiklovir 200 mg oral günde iki kez veya valasiklovir 500 mg oral günde tek doz uygulanmıştır. Bu tedavi ile %91 tam yanıt, %6 remisyon indüksiyon mortalitesi ve %3 rezistan hastalık bildirilmiştir. İndüksiyon sırasında ölümlerin en önemli sebebi fungal ve bakteriyel enfeksiyonlar olarak tespit edilmiştir. Ortanca sağkalım süresi 35 ay ve 5 yıllık sağkalım oranı %39 olarak hesaplanmıştır. Tam yanıt elde edilen hastalar arasında, ortanca tam remisyon süresi 33 ay, 5 yıllık tam remisyon süresi %36 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada 30 yaşın altındaki hastalarda tam yanıt oranı %98 olup çocukluk çağı ALL vakalarına benzer bulunmuştur. 60 yaşın üzerindeki hastalarda ise tam yanıt oranı %79 olup indüksiyona bağlı ölüm oranı da bu hastalarda yüksek bulunmuştur. Lökosit sayısı ve karyotipik özelliklerin tam yanıt oranlarını etkilemediği bulunmuştur. Yine bu çalışmada cinsiyet, splenomegali, LAP, mediastinal kitle ve SSS hastalığı varlığı, anemi, periferel blast varlığı, serum kreatininin

düzeyi, LDH düzeyi, ALP düzeyi ve beta-2 mikroglobulin düzeyinin tam yanıt oranlarını etkilemediği gösterilmiştir. Fakat düşük trombosit değerleri olan hastalarda sağkalım oranları daha düşük bulunmuştur.

Yine bu çalışmada Hiper-CVAD protokolü VAD protokolü ile karşılaştırıldığında tam yanıt oranı VAD grubunda %75 iken Hiper-CVAD grubunda %91 olarak bulunmuştur ($p<0,01$). İndüksiyon tedavisi ile ilişkili mortalite benzer (sırasıyla %6, %5) olmakla birlikte rezistan hastalık Hiper-CVAD grubunda belirgin olarak düşük bulunmuştur (VAD grubunda %20, Hiper-CVAD grubunda %3, $p<0,01$). 5 yıllık sağkalım oranı Hiper-CVAD alan hastalarda %39 iken VAD alan hastalarda %21 ($p<0,01$) saptanmıştır. Hiper-CVAD alan hastalarda 5 yıllık tam yanıt oranı %38 olarak bulunmuştur. Yine oral POMP ile iv POMP idame tedavileri karşılaştırılmış; 3 yıllık tam yanıt oranı oral POMP alan hastalarda %52 iken iv alan hastalarda %63 ve yine 3 yıllık sağkalım oranları oral alan grupta %32 iken iv alan grupta %38 olarak bulunmuştur ($p=0,07$). Ph+ ALL hastalarında tam yanıt oranı yüksek olmasına rağmen miyeloablative tedaviler ile dahi kür oranı %20'nin altında bulunmuştur. Miyeloid belirteç varlığı kötü prognostik faktör olarak kabul edilmemiştir. Bu doz yoğunluğu artırılmış tedavi protokolleri ile (özellikle yüksek doz metotreksat + sitarabin kolunda), infeksiyonlar gibi kemik iliği baskılanmasına bağlı komplikasyonların insidansında artış saptanmıştır. İndüksiyon mortalitesi %6, intensifikasyon ve idame tedavileri sırasında mortalite %5 olarak bulunmuştur. SSS relaps riski düşük olan hastalarda; sadece intratekal profilaksi+yüksek doz sistemik kemoterapi alan hastalar ile ilave SSS radyoterapisi uygulanan hastalar karşılaştırıldığında sonuçlar benzer bulunmuştur. T-ALL hastalarında 5 yıllık sağkalım oranı %43, 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %47 bulunmuştur.

Kantarjian ve arkadaşlarının 2004 yılında Hiper-CVAD protokolü ile uzun süreli sonuçlarını yayınlamışlardır (11). 8 kür dönüşümlü olarak uygulanan Hiper-CVAD ve yüksek doz MTX-ARA-C bizim de çalışmamızda uyguladığımız şekilde verilmiştir. Fakat POMP idame tedavisi 1992-1995 yılları oral, 1995 yılından sonra ise İV uygulanmıştır. Bu çalışmada hastalara indüksiyon ve konsolidasyon tedavileri boyunca; siprofloksasin 500 mg oral günde iki kez veya levofloksasin 500 mg oral günde bir kez, flukonazol 200 mg oral günde bir kez, asiklovir 200 mg günde iki kez oral veya valasiklovir 500 mg oral günde bir kez, ayrıca yine bu çalışmada idame tedavisinin ilk 6 ayı boyunca trimetoprim-sülfametoksazol günde iki kez hafta sonları, 200 mg asiklovir veya 500 mg valasiklovir her gün veya haftada 3 kez empirik antibiyotik profilaksisi olarak kullanılmıştır. Bu çalışmada tam yanıt oranı %92, indüksiyon tedavisi esnasında ölüm oranı %5 ve dirençli (stabil) hastalık oranı %3 olarak bulunmuştur. Hastaların %81'inde bir siklus sonrasında remisyon elde edilmiştir. Ortalama remisyon elde etme süresi de 22 gün olarak bulunmuştur. Yine bu çalışmada ortanca takip süresi 63 (5-137)

ay, ortanca sağkalım periyodu 32 ay, 5 yıllık sağkalım oranı %38 ve 5 yıllık tam yanıt oranı da %38 olarak belirlenmiştir. Alt grup analizlerinde, 30 yaş altı hasta grubunda tam remisyona oranı %99 olarak bulunmuştur ki bu oran çocukluk çağı ALL hastalarındaki oranlara oldukça benzerdir. Fakat 60 yaş ve üzeri hastalarda tam remisyona oranı %80 olup, bu durum indüksiyon mortalitesi ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada lökosit sayısı ve karyotipik özelliklerin tam yanıt üzerine etkisi gösterilememiştir. Ph+ hastalarda tam yanıt oranı %92 olarak bulunmuştur. Hastaların tedavi öncesi özelliklerinden kötü performans durumu, hipoalbuminemi, hiperbilirubinemi ve hepatomegalisi olanlarda CR oranları, yüksek indüksiyon mortalitesi nedeni ile düşük bulunmuştur. Yine yapılan analizlerde >60 yaş, trombositopeni (<100 000/mm³), T, CALLA ve prekürsör B fenotipinin bağımsız bir şekilde CR oranlarını olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Yine bu çalışmada total sağkalım ve hastaliksız sağkalım üzerine ileri yaş, Ph+ hastalık, lökositoz, trombositopeni, kötü performans durumu (ECOG 3–4) ve hepatomegalinin olumsuz etkileri gösterilmiştir. Bu uzun süreli analizde Hiper-CVAD protokolü CR oranı, total ve hastaliksız sağkalım oranları açısından yine VAD'dan üstün bulunmuştur. POMP idame tedavisini oral ve intravenöz alan hastalar kıyaslandığında bu kez 5 yıllık total sağkalım oranları benzer bulunmuştur (sırasıyla %53 ve %55, p=0,56). 5 yıllık remisyona oranları; düşük riskli hastalarda %52, orta riskli hastalarda %37 ve yüksek riskli hastalarda %10 olarak bulunmuştur. Daha önceki çalışmalarda olduğu gibi bu çalışmada da ileri yaş, lökositoz ve Ph+ hastalık varlığı uzun dönem sonuçları olumsuz yönde etkilemiştir.

Yaşlı ALL hastalarında benzer kemoterapileri almalarına rağmen prognoz gençlerden daha kötüdür (193–194). Bu yaş grubunda tam yanıt oranı %35–80, uzun dönem sağkalım oranı %5–15 arasındadır. O'Brien ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları bir çalışmada; 60 yaş üstü 8 kür Hiper-CVAD ve yüksek doz sitarabin + metotreksat alan hastalar, 60 yaş üstü daha düşük yoğunlukta (VAD, C-VAD) kemoterapi alan hastalar ve genç 8 kür Hiper-CVAD ve yüksek doz sitarabin + metotreksat alan hastalar karşılaştırılmıştır. Tam yanıt oranı sırasıyla %84, %59 ve %92 oranında; indüksiyon mortalitesi sırasıyla %10, %12 ve %2 bulunmuştur. İndüksiyon tedavisine rezistan hastalık oranları sırasıyla %5, %27 ve %2; tam yanıt elde edilen hastaların yanıt sonrası ölüm oranları %34, %15 ve %7; relaps oranı %40, %80 ve %48; 5 yıllık sağkalım oranları da %20, %9 ve %48 oranında bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçlarından da anlaşıldığı üzere düşük yoğunluklu protokoller ile relaps ve uzun dönem sonuçlar, doz yoğunluğu artırılmış protokoller ile de enfeksiyon ve ekstremiteler komplikasyon riski yüksek bulunmuştur (195).

CALGB çalışmaları, yüksek riskli çocukluk dönemi ALL hastalarında başarılı bir şekilde uygulanan tedavi protokollerini erişkin yaş grubundaki ALL hastalarına uygulamayı

amaçlamıştır. CALGB-8811 çalışmasında, daha önce yapılan CLAGB-7612 ve CLAGB-8011 (196-197) çalışmalarında uygulanan 4 ilaçtan oluşan indüksiyon tedavisine tek doz 1200 mg/m² siklofosamid ilavesinden oluşan 5 ilaçla indüksiyon yapılarak hızlı sitoredüksiyon elde edilmesi amaçlanmıştır. Benzer şekilde 5 ilaçtan oluşan indüksiyon protokolünün uygulandığı Childrens Cancer Study Group çalışmasında (198), yüksek riskli çocukluk çağı ALL hastalarında tam yanıt oranı %96, indüksiyon ile ilişkili mortalite %2 olarak bulunmuştur. CALGB-8811 çalışmasında, BFM çalışmasında kullanılan standart konsolidasyon tedavisi erişkin hastalar için modifiye edilmiş; siklofosamid dozu 600'den 1000 mg/m²'ye çıkarılmış, 2 hafta ilave vinkristin ve asparaginaz verilmiştir. 1995 yılında Larson ve arkadaşlarının yaptığı CALGB-8811 çalışmasında 5 ilaç ile indüksiyon yapıldıktan sonra 8 ilaç ile erken ve geç intensifikasyon tedavileri uygulanmıştır (169). Takiben de 2 yıl idame tedavisi verilmiştir. Kranial radyoterapi+ara idame tedavi protokolü boyunca hastalara pnömosistis karini profilaksisi amacı ile ko-trimaksazol veya pentamidin ile antibiyotik profilaksisi uygulanmıştır. CALGB-8811 çalışmasının sonuçları; 16-80 yaş arası 197 hastanın katıldığı bu çalışmada tam yanıt oranı %85, refrakter hastalık oranı %7, indüksiyon mortalitesi %9 olarak bulunmuştur. 30 yaş altında tam yanıt oranı %94, 30-59 yaş arasında %85, 60 yaşından büyük hastalarda ise %39 olarak bulunmuştur. Ortanca takip süresi 43 ay, ortanca sağkalım oranı 36 ay ve ortanca remisyon süresi 29 ay olarak belirlenmiştir. İdame tedavisinin 3 yıla uzatılmasının ilave faydası gösterilmemiştir. İdame tedavi verilmeyen hastalarda hastaliksız sağkalım oranı düşük bulunmuştur (199-201). Tedavi sonuçlarını olumlu etkileyen tedavi öncesi özellikler, genç yaş, mediastinal kitle veya lenfadenopati varlığı, beyaz küre sayısının < 30 000/μL oluşu, L₁ morfoloji, T veya TMy immünofenotip varlığı ve Ph+ kromozomunun yokluğu olarak belirlenmiştir. Bu yüksek doz kemoterapi protokolleri ile remisyon oranı ve remisyon süresi artırılmıştır (169).

Literatürde Hiper-CVAD ile CLAGB-8811 protokollerini kıyaslayan prospektif bir çalışma bulunmamaktadır. Fakat Kantarjian ve arkadaşları 2000 yılında yaptıkları Hiper-CVAD çalışması (28) ile CALGB-8811 (169) çalışmasının sonuçlarını mukayese etmişlerdir. Tam yanıt oranları Hiper-CVAD çalışmasında %91 iken CALGB-8811 çalışmasında %85; sırasıyla 3 ve 5 yıllık toplam sağkalım oranları Hiper-CVAD çalışmasında %50, %39 iken CALGB-8811 çalışmasında %50, %42 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlardan da anlaşılacağı gibi Hiper-CVAD ile indüksiyon sonrası tam yanıt oranları yüksek iken CALGB-8811 ile de uzun süreli sağkalım sonuçları daha iyi bulunmuştur. CALGB-8811 çalışmasında 60 yaş üstü hasta oranı %9 iken, Hiper-CVAD çalışmasında %22 olarak belirlenmiştir. Bu yaş grubu hastalarda tam yanıt oranı CALGB-8811 çalışmasında %39 iken, Hiper-CVAD çalışmasında %67 olarak bulunmuştur. Yine orijinal BFM çalışmasında (172) 65 yaş üstü hastalar

dışlandığı halde tam yanıt oranı %74 olarak bulunmuştur. Çoğu çalışmada >60 yaş grubu hastalarda sonuçlar oldukça kötü bulunmuştur. Bu nedenden dolayı çoğu çalışmada bu yaş grubu hariç tutulmuştur (172, 174). Çok sayıda çalışmada yaş grubu >55–60 olan hastalarda 3 yıllık total sağkalım oranı <%15 olarak bulunmuştur. Hiper-CVAD alan >60 yaş grubu hastalarda 5 yıllık total sağkalım oranı %17, 5 yıllık tam remisyon oranı %27 olarak bulunmuştur (11).

Çocukluk çağı ALL hastalarında yapılan son dönem çalışmalarda SSS ve sistemik relaps oranının daha düşük olması nedeni ile deksametazon prednizona tercih edilmektedir (40). Doz yoğunluğu arttırılmış protokollerin kullanılması ve miyelosüpresif olmayan ilaçların (vinkristin, steroidler ve asparajinaz) doz yoğunluğunun arttırılması ile çocukluk çağı ALL hastalarında kür oranları artmıştır. Fakat bu ilaçların özellikle de asparaginazın erişkin ALL hastalarında doz yoğunluğunun arttırılması sıkıntılı olmuştur (189–192). Pediatrik ve erişkin ALL protokolleri genç erişkin (15–20 yaş arası) hastalara uygulandığında pediatrik protokoller ile sonuçlar daha iyi bulunmuştur (tam remisyon oranları sırayla %94, %83, $p=0,04$ ve 5 yıllık olaysız sağkalım oranları sırayla %67, %41, $p<0,0001$) (202–203). Yine Stock ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada tam yanıt oranları arasında bir fark yok iken (%96'ya %94), 6 yıllık olaysız sağkalım pediatrik protokol uygulanan hastalarda %64, erişkin protokollerin uygulandığı hastalarda ise %38 ($p<0,01$) bulunmuştur (202). 2004 yılında yapılan Hiper-CVAD çalışmasında (11) hastaların %32'si <30 yaş olup bu hastalarda tam yanıt oranı %99, 5 yıllık sağkalım oranı %51 olarak bulunmuş olup pediatrik ALL protokolleri ile oldukça benzer bulunmuştur.

Erişkin ALL Hastalarında Remisyon Sonrası Allojenik Kök Hücre Nakli;

Tam uyumlu donörü olan ALL hastalarında ilk remisyonunda yapılan allojenik kök hücre nakli ile sağkalım oranları %50 (20–81) bulunmuştur (204–206). Fakat erişkin ALL hastalarının %70'inde uyumlu donör olmadığından, ko-morbid nedenler veya ciddi enfeksiyonlar nedeni ile allojenik kök hücre nakli yapılamamaktadır. Horowitz ve arkadaşlarının 1991 yılında yayınladıkları çalışmada, remisyon sonrası kemoterapi alan ve allojeneik nakil yapılan hastalar karşılaştırılmış. 9 yıllık hastalısız sağkalım oranı kemoterapi alan grupta %32, nakil yapılan grupta %34 iken; bu 9 yıl süresinde relaps oranı kemoterapi grubunda %66 iken nakil yapılan grupta %30 bulunmuştur (87). 1986–1991 yılları arasında yapılan LALA–87 çalışmasında 436 hastada 1. tam remisyon sonrası dönemde allojenik kök hücre nakli, otolog kök hücre nakli ve kemoterapi protokolleri mukayese edilmiştir (207). 15–40 yaşlarında olan 98 hastaya kemik iliğinden kök hücre nakli yapılmış. <40 yaş ve 40–50 yaşları arasında olanlar otolog kök hücre nakli veya kemoterapi koluna randomize edilmişler. >50 yaşında olanlar hastalara da kemoterapi verilmiş. Allojenik ve otolog kök hücre yapılan

hastalarda 3 yıllık hastalıksız sağkalım (sırayla %39, %32; p=0,8) ve 3 yıllık toplam sağkalım (sırayla %49, %42) oranları arasında farklılık bulunmamıştır. Fakat yüksek riskli hastalarda hem 5 yıllık sağkalım oranlarında ve hem de 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranlarında allojeneik nakil avantajlı bulunmuştur (207).

1994–2002 yıllarında yine aynı grubun yaptığı LALA–94 çalışmasında 922 erişkin ALL hastasına 1. tam remisyondan sonra uygulanan allojenik kök hücre nakli, otolog kök hücre nakli ve kemoterapinin sonuçları karşılaştırılmıştır. Standart riskli hastalara (T-ALL, SSS tulumu olmayan ve Ph, t(4;11), t(1;9) ve 11q23 negatif olan B-ALL) kemoterapi ile devam edilmiş ve 5 yıllık toplam sağkalım oranı %44 olarak bulunmuştur. Yüksek riskli hastalar (Ph negatif, SSS tutulumu olmayan fakat ilk indüksiyon ile remisyona sağlanmayan ve donörü olmayan hastalar) otolog nakil veya kemoterapi koluna randomize edilmişler ve 3 yıllık hastalıksız sağkalım oranı otolog nakil yapılan grupta %39 iken kemoterapi uygulanan grupta %24 olarak bulunmuştur. Donörü olan yüksek riskli gruba ise allojenik nakil yapılmış ve 3 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %47 olarak bulunmuştur (16).

Ph+ ALL Hastalarının Tedavisi;

Ph+ ALL hastalarında yapılan çalışmalar; Goldstone ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Ph+ ALL oranı %19 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada CR oranı %76, 5 yıllık total sağkalım oranı %23 ve olaysız sağkalım oranı %18 olarak belirlenmiştir. Uyumlu donörü olan Ph+ ALL hastalarında 5 yıllık olaysız sağkalım oranı %37, donörü olmayan hastalarda ise %27 olarak bulunmuştur (208). Barrett ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ilk remisyonda veya hastalık tekrarı sonrasında allojeneik kök hücre nakli yapılan ALL hastalarında 5 yıllık olaysız sağkalım oranı %22–35 olarak bulunmuştur (209). Thomas ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada ise Hiper-CVAD ve imatinib mesilatın kullanıldığı 16 Ph+ ALL hastasında tam yanıt oranı %100, 2 yıllık sağkalım oranı %85 olarak belirlenmiştir (65).

Burkitt ALL Hastalarının Tedavisi;

Murphy ve arkadaşları 1986 yılında çocukluk çağı Burkitt veya matür B-hücre tipi ALL hastalarında kısa süreli doz yoğunluğu artırılmış hiperfraksiyone siklofosfamid ve alterne yüksek doz metotreksat + sitarabin tedavisinin etkinliğini araştırmışlardır (210). Bu protokol ile çocukluk ve erişkin matür B-hücre tipi ALL hastalarında tam yanıt ve hastalıksız sağkalım oranları artmıştır. Fakat miyelosüpresyon nedeni ile mortalite, renal ve nörolojik toksisite nedeni ile de morbidite oranı yüksek bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda; 65 ALL hastasının 4,6 yıllık total sağkalım oranı %19, total sağkalım süresi ortalama 1,6 (1,1–2) yıl, ortanca 0,9 (0,7–1) yıl olarak belirlendi (Şekil–1). 65 hastanın %10'unu Burkitt ALL, %70'i B-ALL ve %20'si de T-ALL idi. Total sağkalım

oranları; Burkitt ALL hastalarında %0, B-ALL de %19 ve T-ALL de %42 olarak bulundu (p=0,023, Şekil-4). Hastalarının % 75'inin beyaz küre sayısı $\leq 30\ 000/\text{mm}^3$ olup bu grupta total sağkalım oranı %20, %25'inde ise beyaz küre sayısı $>30\ 000/\text{mm}^3$ olup bu grupta da total sağkalım oranı %17 olarak bulundu (p=0,705). Hastaların %75'inde ECOG performans durumu ≤ 1 olup bu grupta total sağkalım oranı %16, %25'inde ECOG performansı >1 olup bu grupta da total sağkalım oranı %6 olarak bulundu (p<0,000, Şekil-6). Hastaların %40'ı ≤ 30 yaş olup bu hastalarda total sağ kalım oranı %40, >30 yaş olanların oranı da %60 olup bu hastalarda da total sağkalım oranı %6 olarak bulundu (p<0,000, Şekil-5). Tüm ALL hastalarının hastalısız sağkalım oranı %28 olup, hastalısız sağkalım süresi ortalama 2,1 (1,5-2,7) yıl, ortanca 1,3 (0,5-2,1) yıl olarak bulundu (Şekil-2). Tüm ALL hastalarında yaş, ECOG performansı ve ALL tipi total sağkalımı etkileyen faktörler olarak belirlendi. Yeni tanı 65 ALL hastasının 8'i değişik kemoterapiler alıp değerlendirme yapacak sayıda hasta grupları oluşturmadıkları için bu hastalar da değerlendirme dışı bırakıldı.

Değerlendirmeye 57 ALL hastası alındı. Bizim çalışmamızda Hiper-CVAD ve yüksek doz MTX+ARA-C protokolü 'Bireyler ve Yöntem' bölümünde anlatıldığı şekilde uygulandı. POMP idame protokolü de 2 yıl boyunca oral yoldan yine tarif edildiği gibi uygulandı. SSS tutulumu olan ve yüksek riskli hastalara SSS tedavisi, diğer tüm hastalara da SSS profilaksisi uygulandı. CALGB protokolü de CALGB-8811 çalışmasında olduğu gibi uygulandı. Toplamda 57 ALL hastasının analizi yapıldı. 32 hastaya Hiper-CVAD protokolü, 25 hastaya da CALGB protokolü verildi. Hastaların tedavi öncesi özellikleri incelendiğinde nadir durumlar dışında iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo-12). Burkitt ALL tanı 5 hasta da Hiper-CVAD grubunda idi. Bunun nedeni bu ALL alt grubunda özellikle Hiper-CVAD (+ Rituximab) tercih edilmesi idi. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 35 (16-74) idi. Cinsiyet dağılımı %56 erkek, %44 kadın şeklindeydi. Toplam 57 hastanın 39 (%68)'unu prekürsör B-lenfoblastik lösemi, 13 (%23)'ünü de prekürsör T-lenfoblastik lösemi oluşturmaktaydı. 5 hasta (%16) Burkitt ALL tanı idi. Tüm hastaların izlem süresi ortalama 418,4 (0-1706) gün idi. Hiper-CVAD alan hastalarda ortalama izlem süresi daha uzun idi (537,4 [3-1706] güne karşı 266 [0-1119] gün, p= 0,02). Bunun nedeni 2003- 2008 çalışma zaman aralığının ilk yıllarında daha çok Hiper-CVAD protokolünün tercih edilmesiydi.

57 ALL hastasında, indüksiyon kemoterapisi ile tam yanıt oranları tüm hastalarda %64,9, Hiper-CVAD alan hastalarda %75 ve CALGB alan hastalarda ise %52 olup Hiper-CVAD protokolü alan hastalarda daha yüksek bulundu (p=0,01). İndüksiyon kemoterapisi sırasında ölüm oranı totalde %29,8, Hiper-CVAD alan hastalarda %15,5, CALGB alan hastalarda %48 olup CALGB grubunda belirgin olarak yüksek idi (p=0,01). İndüksiyon kemoterapisi sonrası rezistan hastalık oranı totalde %4,7, Hiper-CVAD alan hastalarda %9,4,

CALGB alan hastalarda %0 idi. Bu sonuçlardan da görüldüğü gibi Hiper-CVAD grubunda indüksiyon kemoterapisine tam yanıt oranı daha yüksek, indüksiyon mortalitesi de daha düşük bulundu. CALGB-8811 ile indüksiyon mortalitesi oldukça yüksek idi. Ancak, eks olmayan hastalar arasında rezistan hastalık oranı Hiper-CVAD'a kıyasla düşük bulundu.

Bu 57 hastanın, total sağkalım süresi tüm hastalarda ortalama 612 gün, Hiper-CVAD alan hastalarda 636 gün, CALGB alan hastalarda 479 gün saptandı. Total sağkalım oranı ise totalde %18, Hiper-CVAD alan hastalarda %17, CALGB-8811 alan hastalarda %32 olup CALGB-8811 ile belirgin olarak daha yüksek bulundu ($p=0,68$) (Şekil-1). Hastalısız sağkalım süresi ise totalde ortalama 786 gün, Hiper-CVAD alan hastalarda 691 gün, CALGB alan hastalarda 787,7 gün olarak bulundu. Hastalısız sağkalım oranları ise yine totalde %28, Hiper-CVAD alan hastalarda %22, CALGB alan hastalarda %58 olup CALGB alan hastalarda belirgin olarak daha yüksek bulundu ($p=0,13$) (Şekil-2). Hastaların son durumu ise totalde %33 remisyon, %67 eksitus; HiperCVAD alan hastalarda %25 remisyon, %75 eksitus; CALGB alan hastalarda %44 remisyon, %56 eksitus olup CALGB alan hastalarda daha başarılı sonuçlar elde edildi ($p=0,13$) (Tablo-12).

Hastaların subgrup analizi yapıldığında; HiperCVAD alan hastalarda ECOG performans durumu (>1 olanlarda belirgin olarak daha kötü), CALGB alan hastalarda ise yaş (≥ 60 olanlarda daha kötü), ECOG performans durumu (>1 olanlarda belirgin olarak daha kötü) ve trombosit sayısı ($<20\ 000/\text{mm}^3$ olanlarda daha kötü) tam yanıt oranlarını etkileyen faktörler olarak bulundu. Total sağkalım oranları üzerine ise; HiperCVAD alan hastalarda yaş (<30 olanlarda daha iyi), CALGB alan hastalarda ise yaş (<30 olanlarda daha iyi, ≥ 60 olanlarda daha kötü), ECOG performans durumu (>1 olanlarda belirgin olarak kötü), trombosit sayısı ve hemoglobin düzeylerinin etkili olduğu bulundu (Tablo-13). Yukarıdaki sonuçlardan da anlaşıldığı gibi indüksiyon sonrası sonuçlar HiperCVAD alan hastalarda daha iyi iken, uzun süreli sonuçlar (total sağkalım, hastalısız sağkalım oranları) CALGB alan hastalarda daha iyi bulunmuştur.

Sonuç olarak, daha önce de belirtildiği gibi literatürde Hiper-CAVD ile CALGB-8811 kıyaslaması yapan bir çalışma bulunmamaktadır. Orijinal Hiper-CVAD çalışmalarında rutin olarak antibiyotik profilaksisi uygulanmıştır (indüksiyon, konsolidasyon ve idame tedavisinin ilk 6 ayı boyunca). Fakat orijinal CALGB-8811 çalışmasında ise sadece kraniyal radyoterapi+ara idame protokolü boyunca ko-trimaksazol ile P.carini profilaksisi uygulanmıştır. Bizim çalışmamızda hem Hiper-CVAD ve hem de CALGB-8811 protokolü uyguladığımız hastaların hiçbirine antibiyotik profilaksisi uygulanmadı. Özellikle CALGB-8811 protokolü uygulanan hastalardaki yüksek indüksiyon mortalitesi antibiyotik profilaksileri ile azaltılabileceği düşüncesindeyiz. Antibiyotik profilaksisi ile ilgili son yıllarda önemli meta-

analizler yayınlanmıştır, bu yaklaşım NCCN rehberinde de yer almaktadır. Ayrıca Hiper-CVAD protokolünde zaman içinde modifikasyonlar yapıldığı ve geç intensifikasyonlar eklendiği anlaşılmaktadır. Bu tarz uygulamalar ile relaps oranının azaltılabileceği düşüncesindeyiz. Bu tarz öneriler ile her iki rejiminde başarılı şekilde uygulanacağını düşünmekteyiz.

5. 2. Akut Miyeloblastik Lösemi:

AML, tek bir hastalık olmayıp kan ve kemik iliğinde immatür hematopoyetik hücrelerin çoğalması ve birikmesi ile karakterize heterojen neoplastik bir hastalıktır. AML erişkin dönem hastalığıdır. Tanı anında ortalama yaş 63 olup hastalık yaş ile birlikte artmaktadır. Erişkin yaştaki tüm akut lösemilerin %90'nını, 10 yaşından küçük çocuklardaki lösemi vakalarının da %13'nü oluşturmaktadır. 1976 yılında yapılan FAB sınıflaması ile AML 8 alt tipe ayrılmıştır (96). FAB sınıflaması, morfolojik ve sitokimyasal özelliklere dayanarak yapılmıştır. Minimal diferansiye (M0) %3–5, matürasyonsuz (M1) %15–20, matürasyonlu (M2) %25–30, promiyelositik lösemi (M3) %10–15, miyelomonositik (M4) %20–30, monoblastik (M5) %2–9, eritrolösemi (M6) %3–5 ve megakaryoblastik lösemi (M7) %3–5 oranında görülmektedir. 1999 yılında kullanılmaya başlanan WHO sınıflamasında ise FAB alt gruplarına sitogenetik ve klinik özelliklerle tanımlanabilen yeni antiteler de eklenmiştir (Bkz. Tablo 8) (211). AML tedavisi iki aşamadan oluşmaktadır; indüksiyon ve postindüksiyon (konsolidasyon) tedavileri. AML tedavisinde, genellikle bir antrasiklin ve sitozin arabinozid kombinasyonu kullanılmaktadır. İndüksiyon tedavisinin amacı tam yanıt elde etmektir. Tam yanıt, kemik iliğinde morfolojik olarak %5'in altında blast olması ve periferik kan tablosunun normale gelmesi olarak tanımlanmaktadır. Periferik kanda blast olmaması ve hemoglobin >10 mg/dL, trombosit sayısı >100 000/mm³ olması gerekmektedir. AML'de kötü prognostik faktörler olarak; ileri yaş (>60), sekonder AML varlığı, beyaz küre sayısının >100 000/mm³ olması, M0, M5a, M5b, M6, M7 alt grubu, 5, 7 ve 8. kromozom anormallikleri, Ph kromozomu varlığı, ekstremiteler hastalık ve auer rod varlığı, CD34 pozitifliği, kemik iliğinde fibrozis varlığı, sitoredüksiyonun yavaş olması, tam yanıt elde etmek için uygulanan kemoterapi sayısı >1 olması, anormal pronormoblast varlığı ve kemik iliğinde displazi varlığı kabul edilmektedir (212).

İndüksiyon tedavisinin etkinliği, remisyon sağlanan hasta yüzdesi ve aynı zamanda relapsız, hastalısız ve total sağkalım oranları ile ölçülmektedir. İndüksiyon tedavisi genellikle 3 gün antrasiklin/antrasiklin benzeri bir ilaç ile birlikte 7–10 gün sürekli infüzyon veya günde iki kez bolus şeklinde uygulanan sitarabin kombinasyonundan oluşmaktadır. En sık kullanılan protokol 45–60 mg/m²/gün dozunda 3 gün boyunca daunorubisin ve 200 mg/m²/gün dozunda 7–10 gün günde iki kez iv bolus veya 12 saat sürekli infüzyon şeklinde sitarabin'den (3+10) oluşmaktadır (118). Fakat sitarabin'in 10 gün kullanılmasının 7 gün kullanılmasına bir üstünlüğü gösterilmemiş, toksisite oranları ise daha yüksek bulunmuştur (119). Daunorubisin AML tedavisinde kullanılan ilk antrasiklin olup doksorubisinden daha az toksiktir. 1995 yılında yapılan ECOG çalışmasında, 363 AML hastasına indüksiyon tedavisinde sitarabin ile birlikte bir gruba 45 mg/m² dozunda daunorubisin, diğer gruba 12

mg/m² dozunda idarubisin ve bir diğerk gruba da 12 mg/m² dozunda mitoksantron 3 gün boyunca verilmiştir. Tam yanıt oranları sırasıyla %40, %43 ve %43 iken ortanca hastaliksız sağkalım oranları sırasıyla 5,7 ay, 9,7 ay ve 6,9 ay olarak bulunmuştur (120). 2004 yılında Rowe ve arkadaşlarının yaptıkları bir diğerk çalışmada idarubisin veya mitoksantronun uygun dozlarda verildiğinde daunorubisinden daha üstün olmadıklarını göstermişlerdir (121). 1996 yılında yapılan SWOG ve ALSG çalışmalarında induksiyon tedavisine yüksek doz sitarabin (2–3 g/m²) ilave edilmesinin tam yanıt oranlarını arttırmadığı gösterilmiştir. ALSG çalışmasında hastaliksız sağkalım oranlarını arttırdığı fakat yanısıra toksisite oranlarını da arttırdığı gösterilmiştir (122–123). Bishop ve arkadaşlarının 1990 yılında yaptıkları ALSG çalışmasında, 3+7 protokolüne 75 mg/m² dozunda 7 gün boyunca etoposid ilave edilmiştir. Bu protokol ile tam yanıt ve total sağkalım oranlarında farklılık saptanmazken remisyon süresi daha uzun bulunmuştur (213). Hann ve arkadaşlarının 1997 yılında yaptıkları ve 1857 hastanın dâhil edildiği randomize MRC AML 10 çalışmasında, induksiyon tedavisine etoposide veya tiyoguanin ilave edilmesi ile standart 3+7 protokolü karşılaştırılmış fakat hastaliksız sağkalım oranlarında farklılık saptanmamıştır (118).

AML hastalarının tanı anında ortanca yaşı yaklaşık olarak 65 olup İngiltere’de yapılan bir çalışmada AML tanısı konulan hastaların yaklaşık %70’i 60 yaş üzerinde bulunmuştur (214). Yaşlı hastaların prognozu daha kötü olup, olumsuz sitogenetik anormallikler ve sekonder AML oranı daha fazladır (215). Ayrıca bu yaş grubunda kemoterapi direnci ve tedavi ile ilişkili komplikasyonlar daha fazla olup sonuçlar daha kötüdür. Bu hastalarda, hastalık özellikleri, performans durumu, komorbid durumlar ve hastanın tercihi göz önünde bulundurularak tedavi yaklaşımı belirlenmelidir. Bu hastalarda 3 farklı yaklaşım uygulanmaktadır.

1. Standart kemoterapi (örneğin, daunorubisin + sitarabin 3+7),
2. İntensif olmayan (paliyatif) tedaviler,
3. Araştırma tedavileri.

Bu hastalarda standart kemoterapinin sonuçları oldukça kötüdür; tam yanıt oranları yaklaşık %60 olmasına rağmen remisyon süreleri kısadır. Ortanca sağkalım süresi 5–10 ay olup 3 yılın sonunda remisyonunu koruyan hasta oranı <%10’dur (216–217). Standart kemoterapi önerilen ileri yaş hastalar; nispeten genç olanlar (60–70 yaş), iyi performans durumu olan hastalar (WHO grade 0–2), beyaz küre sayısı <100 000/mm³ olanlar, normal organ fonksiyonları olanlar, de novo AML, kötü prognostik özelliği olan sitogenetik bozukluğu ve MRD gene ekspresyonu olmayanlardır (217–218). 1989 yılında yapılan EORTC çalışmasında performans durumu ve organ fonksiyonları iyi olan hastalarda intensif kemoterapi ile sağkalım oranları daha iyi bulunmuş ve ayrıca destek tedavisi için hastanede

kalma süresi de daha kısa bulunmuştur (219). UK MRC AML 9 çalışmasında, DAT 1+5 protokolü standart 3+10 protokolü ile karşılaştırılmış, 1+5 kolunda tam yanıt oranları daha düşük ve hastanede kalma süresi ve kan ürünü ihtiyacı daha fazla bulunmuştur (220). 1998 yılında yapılan bir çalışmada 60 yaş üstü hastalar, indüksiyon kemoterapisi olarak mitoksantron + sitarabin ve daunorubisin + sitarabin uygulanan iki gruba randomize edilmiştir. Tam yanıt oranları mitoksantron alan hastalarda daha yüksek iken relapsız sağkalım ve total sağkalım oranları açısından farklılık saptanmamıştır (221).

Yaşlı AML hastalarında kullanılan bir diğer yaklaşım palyatif (intensif olmayan) kemoterapi yaklaşımıdır. Bu tedavinin amacı beyaz küre sayısını kontrol altında tutmak ve hospitalizasyon süresini kısaltmaktır. Düşük doz sitarabin en sık kullanılan ajandır. Ancak hidroksikarbamid, 6-merkaptopürin ve etoposid gibi oral yolla uygulanan ilaçların kullanımı daha kolaydır (222–224). LRF AML 14 çalışmasında düşük doz sitarabin hidroksikarbamid ile karşılaştırıldığında sağkalım oranları daha iyi bulunmuş, ilave toksisiteye yol açmadığı veya destek ihtiyacını arttırmadığı gösterilmiştir (224). Fakat bu tedavi yaklaşımı küratif değildir.

Remisyon indüksiyonu sonrası ilave bir tedavinin verilmesi önemlidir, çünkü tedavi uygulanmayan hastalarda hastalısız sağkalım oranı oldukça düşük olup 4–8 ay kadardır (124). Postindüksiyon tedavinin amacı, maksimum etkinlik ve minimum toksisite ile relapsı önlemektir. Postindüksiyon tedavi seçenekleri konsolidasyon kemoterapileri, otolog veya allojeneik akraba veya akraba dışı kök hücre naklini içermektedir. İndüksiyon sırasında kullanılan protokoller konsolidasyon esnasında da kullanılabilir, fakat ilaç direncinden kaçınılmalıdır. Tam yanıt elde edilen genç ve orta yaş hasta grubunda birkaç kez tekrar edilen konsolidasyon tedavileri ile 2–3 yıllık sağkalım oranları %35–50 oranında bulunmuştur. Postremisyon tedavi konusunda yapılan en önemli çalışmalardan biri 1994 yılında yayınlanan CALGB çalışması olup; 3 g/m² yüksek doz sitarabin ile 400 mg/m² ve 100 mg/m² orta ve standart doz sitarabin karşılaştırılmıştır. <60 yaş grubunda hastalısız sağkalım oranları sırasıyla %44, %29 ve %24 (p=0,002). Yüksek doz alan grupta relaps oranı düşük iken bu grupta tedavi ile ilişkili mortalite %5 bulunmuştur. >40 yaş hastalarda nörotoksisite ve diğer bazı toksisite oranları daha yüksek bulunmuştur (125). Yüksek doz uygulanan gruptaki hastaların sadece %56'sı 4 siklusu tamamlayabilmiştir. Hastaların alt grup analizi yapıldığında yüksek doz sitarabin'den fayda gören grup, genç hastalar ve iyi prognostik sitogenetik bozukluğu olanlar -özellikle de CBF tipi AML olguları- olarak saptanmıştır. Bu hastalar kemosensitif hastalığa sahiptirler ve bu hastalarda yüksek doz sitarabin'in diğer intensif protokollere üstünlüğü gösterilememiştir. ALSG çalışmasında (123) idarubisin ve yüksek doz sitarabin ile indüksiyondan sonra hastalar iki kola randomize edilmiştir. Bir kola aynı protokol bir kez daha uygulanmış, diğer kola ise 2 siklus idarubisin ve konvansiyonel

doz sitarabin verilmiştir. Kısa süreli sonuçlarda farklılık saptanmamış olup, 3 yıllık total sağkalım oranı %60 bulunmuştur. UK MRC çalışmasında yüksek doz sitarabin kullanılmadığı halde sonuçlar CLAGB ve ALSG çalışmalarına oldukça benzer bulunmuştur (118, 126). Konsolidasyonda hangi kombinasyonun, kaç siklus uygulanması gerektiği konusu halen net değildir. Hastaların yaklaşık %50'si halen relaps olmaktadır.

Yaşlı hastalarda en uygun konsolidasyon tedavisi halen belirlenmemiş olup yüksek doz sitarabin içeren tedavilerinin faydası gösterilememiştir (225). EORTC/HOVON çalışmasında indüksiyon sonrasında tam yanıt elde edilen hastalar iki kola randomize edilmiştir. Bir kola düşük doz sitarabin verilmiş, diğer kola ise herhangi bir tedavi verilmemiştir. Düşük doz sitarabin alan grupta hastaliksız sağkalım oranı belirgin olarak yüksek olmakla birlikte total sağkalım oranları açısından farklılık bulunmamıştır (221). Yine konsolidasyon tedavisinin uzatılmasının (217), düşük yoğunluklu kemoterapiler ile idame verilmesinin (220) veya interferon ile idame tedavi uygulanmasının (217) etkinliği gösterilememiştir. APL dışı intensif konsolidasyon kemoterapisi uygulanan tüm yaş grubundaki AML hastalarında idame tedavisi faydalı bulunmamıştır.

AML hastalarında relaps oranı fazla olduğundan dolayı, yüksek doz kemoterapi ile konsolidasyon tedavilerini takiben allojenik kök hücre nakli yapılmalıdır (158–161). Allojeneik kök hücre naklinden sonra relaps oranı %20 iken konsolidasyon kemoterapilerinden sonra relaps oranı %50 kadardır. 1996 yılında yapılan bir çalışmada ilk remisyonda allojeneik kök hücre nakli uygulanan hastalarda sonuçlar standart kemoterapi alan hastalardan daha iyi bulunmuştur (162). 1998 yılında yapılan bir çalışmada ise yüksek doz sitarabin ile yapılan konsolidasyon tedavisi, allojeneik ve otolog kök hücre nakli ile mukayese edilmiş, total sağkalım oranları arasında çok az farklılık saptanmasna rağmen allojeneik nakil yapılan grupta relaps oranı daha düşük saptanmıştır (124). Allojeneik nakil yapılan hastalarda relaps oranı %36 iken yapılmayan hastalarda %50 olarak belirlenmiştir. Allojeneik nakil yapılan hastalarda hastaliksız sağkalım oranı %50 iken yapılmayan hastalarda % 42 bulunmuştur. Bir EORTC çalışmasında 1. tam remisyonda hastalara bir siklus konsolidasyon kemoterapisi verildikten sonra, donörü olanlara allojeneik nakil olmayanlara da ya otolog nakil ya da ilave kemoterapiler uygulanmıştır (163). Total sağkalım oranları benzer olmakla birlikte allojeneik nakil yapılan grupta relaps oranı daha düşük, hastaliksız sağkalım oranı ise daha uzun bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda 147 yeni tanılı AML hastasının analizi yapıldı. Hastaların yaş ortalaması 48 (16–85) olup %58,5'ini erkekler oluşturmaktaydı. Hastaların tanı anında ortalama hemoglobin değeri 8,6 (3,5–14) g/dL, beyaz küre sayısı 41 359 (600–300 000)/mm³ ve ortalama trombosit sayısı 64 086 (3000–459 000)/mm³ olarak tespit edildi. AML

hastalarının %74,8'ine idarubisin-sitarabin (3+7), %13,6'sına mitoksantron-sitarabin, %2,9'una yüksek doz sitarabin-mitoksantron, %0,9'una sitarabin, %0,9'una etoposid-mitoksantron-sitarabin, %1,9'una idarubisin-sitarabin (2+5) ve %4,8'ine (akut promiyelositik lösemi hastaları) modifiye AIDA kemoterapi protokolü verildi. İndüksiyon kemoterapisine yanıt oranları; %52,4 tam yanıt, indüksiyon mortalitesi %27,2 ve %5,4 oranında da yanıtız olarak bulundu. Tüm hastaların 5,9 yıllık total sağkalım oranı %29, total sağkalım süresi ortalama 2 (1,6–2,4) yıl, ortanca 0,8 (0,4–1,2) yıl olarak bulundu (Şekil–8). 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %44, hastalıksız sağkalım süresi ortalama 2,6 (2–3,1), ortanca 1,8 (0–3,7) olarak bulundu (Şekil–9). AML hastaların yaş dağılımı; %17'si yaş <30, %59'u 30–59 yaş, %24 oranında da yaş \geq 60 idi, bu hastaların total sağkalım oranları sırasıyla %32, %37 ve %13 idi (p=0,003, Şekil–10). ECOG performansı \leq 1 olan hasta oranı %69, $>$ 1 olan hasta oranı %31 olup bu hastalarda total sağkalım oranı sırasıyla %33 ve %17 idi (p=0,001, Şekil–11). %59 hastanın beyaz küre sayısı $<$ 30 000/mm³ iken %41'inde \geq 30 000/mm³ olup bu hastalarda total sağkalım oranı sırasıyla %33 ve %22 idi (p=0,08). Hastaların %20'si CBF tipi AML iken %80'nini diğer AML'ler oluşturmakta idi ve bu hastalarda total sağkalım oranı sırasıyla %52 ve %24 idi (p=0,20, Şekil–12). %12 APL, %8 diğer CBF tipi AML [t(8;21), inv16] ve %80 diğer AML olup, bu hastalarda total sağkalım oranları sırayla %41, %72 ve %24 idi (p=0,043, Şekil–13). Hastaların tedavi öncesi özelliklerine göre tam yanıt ve total sağkalım oranları Tablo-15'de gösterilmiştir. Bu tabloya göre yaş, ECOG performans durumu ve tanı grubu tam yanıt ve total sağkalım oranlarını etkileyen faktörler olarak bulunmuştur. Hastaların son durum analizinde %37,2'si remisyonda olup %62,8'i ise eks olarak belirlendi.

APL, AML'nin yaygın olmayan bir alt grubu olup %5–8 oranında görülmektedir. Bu AML alt tipinde tanı sırasında ve indüksiyon kemoterapisi sırasında mortalite oranı oldukça yüksektir. Bu hastalarda kanamalar, özellikle de kraniyal kanamalar sıktır (226). İndüksiyon tedavisini başarılı bir şekilde tamamlayan bir APL hastanın uzun dönem sonuçları diğer AML alt tiplerinden oldukça iyi olup, hastalıksız sağkalım oranları %40–50 civarındadır. 1980'li yılların sonunda antrasiklinler ile birlikte ATRA kullanılması ve 1990'lı yılların sonunda da ATO'nun kullanılması ile hem yeni tanıli hastalarda ve hemde relaps hastaların çoğunda kür elde etmek mümkün olmuştur. Fakat kanama nedeni ile oluşan erken ölümler halen en sık rastalanan sorun olmuştur (135). Yapılan klinik çalışmalarda erken ölüm oranı %10 olarak bulunmuştur. Erken ölümler için kötü prognostik faktörler olarak, yüksek beyaz küre sayısı, kreatin yüksekliği ve koagülopati sayılmaktadır (227). Yine ileri yaş indüksiyon sırasında ölümler için risk teşkil etmektedir. Bu nedenle yaşlı hastalarda konsolidasyon tedavilerinde doz azaltımının faydalı olabileceği bildirilmiştir. ATRA, PML-RAR-alfa füzyon transkriptinin RAR-alfa kısmını hedefleyip lösemik hücrelerin farklılaşmasını uyarırken, ATO PML

kısımını hedef olarak apoptozisi uyarmaktadır (228–229). 1997 yılında yapılan I0129 çalışmasında, ATRA konvansiyonel daunorubisin + ARA-C kemoterapisi ile karşılaştırılmıştır. Hastalarda tam yanıt elde edildikten sonra 2 siklus yoğun konsolidasyon kemoterapi verilmiş, sonrasında hastalar iki kola randomize edilmişlerdir. Bir kola 1 yıl boyunca oral ATRA idame tedavi verilmiş, diğer kola ise idame verilmemiştir. İndüksiyon ve idame sırasında ATRA alan hastaların sonuçları daha iyi bulunmuştur. Bu hastaların yaklaşık %75’inde kür sağlanmıştır (136). Yine Avrupa APL çalışma grubunun yaptığı bir çalışmada da ATRA alan ve almayan hastalar karşılaştırılmış, alan grupta sonuçlar daha iyi bulunmuştur (138). 1999 ve 2004 yıllarında yapılan PETHEMA çalışmalarında, antrasiklin + ATRA ile indüksiyon ve konsolidasyon tedavileri, ARA-C kombinasyonlu tedavilerden daha başarılı bulunmuştur (140–141). Bu yaklaşım Benard’ın yaptığı çalışma (226) ve GIMEMA çalışması ile de desteklenmiştir (230). Dolayısıyla günümüzde APL hastalarının standart tedavi yaklaşımı, ATRA ile birlikte antrasiklin ihtiva eden bir protokol ile indüksiyon, sonrasında antrasiklin içeren protokoller ile konsolidasyon ve idame tedavilerinden oluşmaktadır (135). ATRA’nın kemoterapiye ilave edilmesinin uzun dönem sonuçları da oldukça iyi bulunmuştur (231–232). APL hastalarında relaps oranı da %20–30 olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda APL tüm AML hastalarının %12’sini oluşturmaktaydı. 8 hasta (%42,1) <30 yaş, 10 hasta (%52,6) 30–59 yaş arasında ve 1 hasta (%5,3) >60 yaş olarak bulundu. Hastaların %36,8’i (7 hasta) erkek, %63,2’si (12 hasta) kadın idi. 2 APL hastası karyotipik incelemesi yapılamadan öldüğünden t(15;17) çalışılmadı. Tüm hastalara modifiye AIDA protokolü verildi. İndüksiyon kemoterapisi ile remisyon oranı %55,5 olup indüksiyon mortalitesi %44,5 olarak bulundu. İndüksiyon mortalite oranı literatürde belirlenen %10’dan oldukça yüksek ölçüldü. Hastaların ortalama takip süresi 216 (0–1336) gün, ortalama sağkalım oranı da %39 olarak belirlendi (Şekil–15).

Sonuç olarak, AML hastalarımızda uzun süreli yaşam ve hastalısız sağkalım oranları beklenen düzeylerde bulunmuştur. Fakat ALL hastalarında olduğu gibi AML hastalarındaki indüksiyon mortalite oranları yüksek olup bu durumun da hastalarımıza indüksiyon kemoterapisi sırasında antibiyotik profilaksisi ile azaltılabileceği görüşündeyiz. Ayrıca APL hastalarının indüksiyon mortalitesinin yüksek olmasının olası bir nedeni tanının gecikmesinden kaynaklanmaktadır. Hastalarımız bir kısmının tanısı kanama nedeniyle yattıkları yoğun-bakım ünitelerinde konulmuştur. Ayrıca bir kısmı da daha önceden B₁₂ tedavisi alan veya miyeloid arrest kabul edilip dahiliye yoğun bakımında takip edilen hastalardan oluşmaktaydı. Bu nedenle erken (ilk bir hafta) mortalite hastalarımızda yüksek bulunmuştur.

6. KAYNAKLAR

1. Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975–1995. In Ries L, Smith MA, Gurney JG, et al (eds): Vol. NCI Pub. No. 99–4649. Bethesda, MD: National Cancer Institute, SEER Program, 1999.
2. Pierce M, Borges W, Heyn R, et al. Epidemiological factors and survival experience in 1770 children with acute leukemia treated by members of Children's Study Group A between 1975 and 1964. *Cancer*. 1969;23:1296-1304.
3. Sole F, Caballin MR, Coll MD, et al. Acute lymphoblastic leukemia with t(4;11) in a patient previously exposed to a carcinogen. *Cancer Genet Cytogenet* 1990;49:133-136.
4. Cronkite EP. Chemical leukomogenesis: benzene as a model. *Semin Hematol* 1987;24:2-11.
5. Hoelzer D, Gokbuget N, Digel W, et al. Outcome of adult patients with T-lymphoblastic lymphoma treated according to protocols for acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002;99:4379-4385.
6. Thiebaut A, Vernant JP, Degos L, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia study testing chemotherapy and autologous and allogenic transplantation. A follow-up report of the French protocol LALA 87. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000;14:1353-1366.
7. Takeuchi J, Kyo T, Naito K, et al. Induction therapy by frequent administration of doxorubicine with four other drugs, followed by intensive consolidation and maintenance therapy for acute lymphoblastik leukemia: the JALSG-ALL93 study. *Leukemia*. 2002;16:1259-1266.
8. Labar B, Suci S, Zittoun R, et al. Allogeneic stem cell transplantation in acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma for patients < or =50 years old in first complete remission: result of the EORTC ALL-3 trial. *Haematologica*. 2004;89:809-817.
9. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, 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;106:3760-3767.
10. Larson RA, Dodge RK, Linker CA, et al. A randomized controlled trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: CALGB study 9111. *Blood*. 1998;92:1556-1564.
11. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensiveregimen, in adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2004;101:2788-2801.

12. Bassan R, Pogliani E, Casula P, et al. Risk-oriented postremission strategies in adult acute lymphoblastic leukemia: prospective confirmation of anthracycline activity in standard-risk class and role of hematopoietic stem cell transplants in high-risk groups. *Hematology J.* 2001;2:117-126.
13. Gökbuget N, Arnold R, Buechner Th, et al. Intensification of induction and consolidation improves only subgroups of adult ALL: Analysis of 1200 patients in GMALL study 05/93(abstract). *Blood.* 2001;98:802a.
14. Linker C, DamonL, Ries C, Navarro W. Intensified and shortened cyclical chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2002;20:2464-2471.
15. Hallbook H, Simonsson B, Ahlgren T, et al. High dose cytarabine in upfront therapy for adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol.* 2002;118:748-754.
16. Thomas X, Boiron JM, Huguet F, et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. *J Clin Oncol.* 2004;22:4075-4086.
17. Larson RA. Acute lymphoblastic leukemia: older patients and newer drugs. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Prog).* 2005;:131-136.
18. Deangelo DJ. The treatment of adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Prog).* 2005;:123-130.
19. Ottmann OG, Wassmann B. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Prog).* 2005;:18-122.
20. Mitchell CD, Richards SM, Kinsey SE, et al. Benefit of dexamethasone compared with prednisolone for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the UK Medical Research Council ALL97 randomized trial. *Br J Haematol.* 2005;129:734-745.
21. Gökbuget N, Baur K-H, Beck J, et al. Dexamethasone dose and Schedule significantly influences remission rate and toxicity of induction therapy in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): results of the GMALL pilot trial 06/99 (abstract). *Blood* 106:1832.
22. Bassan R, Lerede T, Rambaldi A, et al. The role of anthracyclines in adult acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 1996;10:58-61.
23. Hallbook H, Simonsson B, Bjorkholm M, et al. High dose ara-c as upfront therapy for adult patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL). (abstract) *Blood.* 1999;94:1327A.

24. Todeschini G, Tecchio C, Meneghini V, et al. Estimated 6-year event-free survival of 55% in 60 consecutive adult acute lymphoblastic leukemia patients treated with an intensive phase II protocol based on high induction dose of daunorubin. *Leukemia*. 1998;12:144-149.
25. Mandelli MF, Annino L, Vegna ML, et al. Interim analysis of the GIMEMA ALL0496 trial for adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Hematology J*. 2001;1:692a.
26. Annino L, Vegna ML, Camera A, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood*. 2002;99:863-871.
27. Hoelzer D, Thiel E, Löffler H, et al. Intensified chemotherapy and mediastinal irradiation in adult T-cell acute lymphoblastic leukemia. In: Gale RP, Hoelzer D, eds. *Acute Lymphoblastic Leukemia*. Alan R. Liss, Inc.;1990:221-229.
28. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2000;18:547-561.
29. Asselin bl. The three asparaginases. Comparative pharmacology and optimal use in childhood leukemia. *Adv Wxp Med Biol*. 1999,457.621-629.
30. Duval M, Suciú S, Ferster A, et al. Comparison of *Escherichia coli*-asparaginase with *Erwinia*-asparaginase in the treatment of childhood lymphoid malignancies: results of a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Children's Leukemia Group phase 3 trial. *Blood*. 2002;99:2734-2739.
31. Avramis VI, Sencer S, Periclou AP, et al. A randomized comparison of native *Escherichia coli* asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed Standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. *Blood*. 2002,99:1986-1994.
32. Gökbuget N, Hoelzer D The role of high-dose cytarabine in induction therapy for adult ALL. *Leuk Res*. 2002;26:473-476.
33. Ottmann OG, Hoelzer D, Gracien E, et al. Concomitant granulocyte colony-stimulating factor and induction chemoradiotherapy in adult acute lymphoblastic leukemia: a randomized phase III trial. *Blood*. 1995;86:444-450.
34. Hoelzer D, Gökbuget N. New approaches in acute lymphoblastic leukemia in adults: Where do we go? *Semin Oncol*. 2000;27:540-559.
35. Durrant IJ, Prentice HG, Richards SM. Intensification of treatment for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of U.K. Medical Research council randomized trial UKALL XA. *Br J Haematol*. 1997;99:84-92.

36. Hoelzer D, Thiel E, Ludwig WD, et al. Follow-up of the first two successive German multicentre trials for adult ALL (01/81 and 02/84). German Adult ALL Study Group. *Leukemia*. 1993;7(Suppl 2):130-134.
37. Ribera JM, Orgeta JJ, Oriol A, et al. Late intensification chemotherapy has not improved the results of intensive chemotherapy in adult acute lymphoblastic leukemia. Results of a prospective multicenter randomized trial (PETHEMA ALL-89). *Haematologica*. 1998;83:222-230.
38. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2006;34:166-178.
39. Lange B, Bostrom B, Cherlow JM, et al. Double-delayed intensification improves event free survival for children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood*. 2002;99:825-833.
40. Bostrom BC, Sensel MR, Sather HN, et al. Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standart-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood*. 2003;101:3809-3817.
41. Hutchinson RJ, Gaynon PS, Sather H, et al. Intensification of therapy for children with lower-risk acute lymphoblastic leukemia: long-term follow-up patients treated on Children's Cancer Group Trial 1881. *J Clin Oncol*. 2003;21:170-1797.
42. Pui C-H. Toward optimal central nervous system-directed treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2003;21:179-181.
43. Conter V, Schrappe M, Arico M, et al. Role of cranial radiotherapy for childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia with high WBC count and good response to prednisone. *J Clin Oncol*. 1997;15:2786-2791.
44. Lazarus HM, Richards SM, Chopra R, et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC UKALL-XII/ECOG E2993. *Blood*. 2006;108:465-472.
45. Pui C-H, Cheng C, Leung W, et al. Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2003;349:640-649.
46. Sullivan MP, Chen T, Dymont PG, Hvizdala E, Steuber CP. Equivalence of intrathecal chemotherapy and radiotherapy as central nervous system prophylaxis in children with acute lymphatic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. *Blood*. 1982;60:948-958.
47. Matloub Y, Lindemulder S, Gaynon PS, et al. Intrathecal triple therapy decreases central nervous system relapse but fails to improve event-free survival when compared

- to intrathecal methotrexate: results of the Children's Cancer Group (CCG) 1952 study for standard-risk acute lymphoblastic leukemia. A report from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2006;108:1165-1173.
48. Blaney SM, Poplack DG, Godwin K, McCully CL, Murphy R, Balis FM. Effect of body position on ventricular CSF methotrexate concentration following intralumbar administration. *J Clin Oncol*. 1995;13:177-179.
 49. Bürger B, Zimmermann M, Mann G, et al. Diagnostic cerebrospinal fluid (CSF) examination in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL): significance of low leukocyte counts with blasts or traumatic lumbar puncture. *J Clin Oncol*. 2003;21:184-188.
 50. te Loo DM, Kamps WA, Does-van den Berg AV, van Wering ER, de Graaf SSN. Prognostic significance of blasts in the cerebrospinal fluid without pleiocytosis or a traumatic lumbar puncture in children with acute lymphoblastic leukemia: the experience of the Dutch Childhood Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2006;24:2332-2336.
 51. Gajjar A, Harrison PL, Sandlund JT, et al. Traumatic lumbar puncture at diagnosis adversely affects outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2000;96:3381-3384.
 52. Felding AK, Richards SM, Chopra R, et al. Outcome of 609 adult after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL): an MRC UKALL12/ECOG2993 study. *Blood*.
 53. Gökbuget N, Hoelzer D, Arnold R, et al. Treatment of adult ALL according to the protocols of the German Multicenter Study Group for Adult ALL(GMALL). *Hemat/Oncol Clin North Am*. 2000;14:1307-1325.
 54. Ludwig WD, Raghavachar A, Thiel E. Immunophenotypic classification of acute lymphoblastic leukemia. *Bailliere's Clinical Haematology*. 1994;7:135.
 55. Ludwig WD, Rieder H, Bartram CR, et al. Immunophenotypic and genotypic features, clinical characteristics, and treatment outcome of adult pro-B acute lymphoblastic leukemia: results of the German multicenter trials GMALL 03/87 and 04/89. *Blood*. 1998;92:1898-1909.
 56. Hoelzer D, Ludwig W-D, Thiel E, et al. Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1996;87:495-508.
 57. Thomas D, Cortes J, Giles F, et al. Rituximab and Hyper-CVAD for adult Burkitt's (BL) or Burkitt's like (BLL) leukemia or lymphoma. (abstract) *Blood*. 2001;98:804a.

58. Hoelzer D, Arnold R, Freund M, et al. Characteristics, outcome and risk factors in adult T-lineage acute lymphoblastic leukemia (ALL). (abstract) *Blood*. 1999;94:2926a.
59. Wetzler M, Dodge RK, Mrozek K, et al. Prospective karyotype analysis in adult acute lymphoblastic leukemia: The Cancer and Leukemia Group B experience. *Blood*. 1999;93:3983-3993.
60. Charrin C. Cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia: Correlations with hematologic findings and outcome. A collaborative study of the Groupe Francais de Cytogenetique Hematologique. *Blood*. 1996;87:3135-3142.
61. Rowe JM, Richards S, Wiernik PH, et al. Allogenic bone marrow transplantation (BMT) for adults with acute lymphoblastic leukemia (ALL) in first complete remission (CR): Early results from the international ALL trial (MRC UKALL/ECOG E2993). (abstract) *Blood*. 1999;94:732a.
62. Gleissner B, Gokbuget N, Bartram CR, et al. Leading prognostic relevance of the BCR-ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia: a prospective study of the German Multicenter Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis. *Blood* 2002;99:1536-1543.
63. Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA, et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood* 2007;109:3189-3197.
64. Ottmann OG, Druker BJ, Sawyers CL, et al. A phase II STUDY OF Imatinib Mesylate (Glivec) in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid leukemias. *Blood*;100:1965-1971.
65. Thomas DA, Faderi S, Cortes J, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphatic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood* 2004;103:4396-4407.
66. de Labarthe A, Rousselot P, Huguet-Rigal F, 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;109:1408-1413.
67. Lee KH, Lee JH, Choi SJ, et al. Clinical effect of imatinib added to intensive combination chemotherapy for newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2005;19:1509-1516.

68. Lee S, Kim YJ, Min CK, 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;105:3449-3457.
69. Thomas DA, Faderi S, O'Brien S, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006;106:1569-1580.
70. Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, 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. *J Clin Oncol* 2006;24:460-466.
71. Schultz KR, Browman WP, Slayton W, et al. Improved early event free survival (EFS) in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (ALL) with intensive imatinib in combination with high dose chemotherapy: Children's Oncology Group (COG) Study ALL0031. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2007;110:5b.
72. Thomas DA, Ravandi F, Faderi S, et al. Long term follow-up after frontline therapy with HYPER-CVAD and imatinib mesylate regimen in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2007;110:9b.
73. Wassmann B, Pfeifer H, Goekbuget N, et al. Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as front-line therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006;108:1469-1477.
74. Vignetti M, Fazi P, Cimino G, 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) LAL0210-B protocol. *Blood* 2007;109:3676-3678.
75. Ottmann OG, Wassmann B, Pfeifer H, et al. Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (PH+ALL). *Cancer* 2007;109:2068-2076.
76. Mahon FX, Deininger MW, Schulthesis B, et al. Selection and characterization of BCR-ABL positive cell lines with differential sensitivity to the tyrosine kinase inhibitor ST1571: diverse mechanisms of resistance. *Blood* 2000;96:1070-1079.

77. Golas JM, Arndt K, Etienne C, et al. SK-606, a 4-anilino-3-quinolinecarbonitrile dual inhibitor of Src and Abl kinases, is a potent antiproliferative agent against chronic myelogenous leukemia cells in culture and causes regression of K562 xenografts in nude mice. *Cancer Res* 2003;63:375-381.
78. Kimura S, Naito H, Segawa H, et al. NS-187, a potent and selective dual Bcr/Abl/Lyn tyrosine kinase inhibitor, is a novel agent for imatinib-resistant leukemia. *Blood* 2005;106:3948-3954.
79. Natio H, Kimura S, Nakaya Y, et al. In vivo antiproliferative effect of HS-187, a dual Bcr-Abl/Lyn tyrosine kinase inhibitor, on leukemic cells harbouring Abl kinase domain mutations. *Leuk Res* 2006;30:1443-1446.
80. Soussain C, Patte C, Ostronoff M, et al. Small noncleaved cell lymphoma and leukemia in adults. A prospective study of 65 adults treated with the LMB pediatric protocols. *Blood* 1995;85:664-674.
81. Smeland S, Blystad AK, Kvaloy SO, et al. Treatment of Burkitt's/Burkitt-like lymphoma in adolescents and adults: a 20-year experience from the Norwegian Radium Hospital with the use of three successive regimens. *Ann Oncol* 2004;15:1072-1078.
82. Thomas DA, Cortes J, O'Brien S, et al. Hyper-CVAD program in Burkitt's-type adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1999;17:2461-2470.
83. Hoelzer D, Baumann A, Döhner H, et al. High survival rate in adult Burkitts lymphoma/leukemia and diffuse large B-cell lymphoma with mediastinal involvement. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2007;110:518a.
84. Nachman J, Sather H, Steinherz P, et al. Outcome for adolescent and young adults 16-21 years of age (AYAs) with acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated on the Children's Cancer Group (CCG) 1961 study. *Blood* 2004;104:683a.
85. Biggs JC, HorowitzMM, Gale RP, et al. Bone marrow transplants may cure patients with acute leukemia never achieving remission with chemotherapy. *Blood*. 1992;80:1090-1093. , Forman SJ, Schmidt GM, Nademanee AP, et al. Allogeneic bone marrow transplantation as therapy for primary induction failure for patients with acute leukemia. *J Clin Oncol*. 1991;9:1570-1574.
86. International Bone Marrow Transplant Registry. <http://www.ibmtr.org>.2002.
87. Horowitz MM, Messerer D, Hoelzer D, et al. Chemotherapy compared with bone marrow transplantation for adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission. *Ann Intern Med*. 1991;115:13-18.

88. Zhang MJ, Hoelzer D, Horowitz MM, et al. Long-term follow-up of adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission treated with chemotherapy or bone marrow transplantation. *Ann Intern Med.* 1995;123:428-431.
89. Goldstone AH, Lazarus HJ, Richards SM, et al. The outcome of 551 1st CR transplants in adult ALL from the UKALL XII/ECOG 2003 study. *Blood.* 2004;104:615.
90. Arnold R, Belen D, Bunjes D, et al. Phenotype predicts outcome after allogeneic stem cell transplantation in adult high risk ALL patients. *Blood.* 2003;102:abstract 1719.
91. Hunault M, Harousseau JL, Delain M, et al. Better outcome of adult acute lymphoblastic leukemia after early genoidentical allogeneic bone marrow transplantation (BMT) than after late high-dose therapy and autologous BMT: a GOELAMS trial. *Blood.* 2004;104:3028-3037.
92. Ribera JM, Oriol A, Bethencourt C, et al. Comparison of intensive chemotherapy allogeneic or autologous stem cell transplantation as post-remission treatment for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Results of the PETHEMA ALL-93 trial. *Haematologica.* 2005;90:1346-1356.
93. Hahn T, Wall D, Camitta B, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute lymphoblastic leukemia in adults: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12:1-30.
94. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin.* 2002;52:23.
95. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman J. Tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. *World Health Organisation Classification of Tumours.* IARC Pres, Lyon. 2001.
96. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Sultan C. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. *Annals of Internal Medicine.* 1985a;103:626-629.
97. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Sultan C. Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocytic lineage (M7). A report of the French-American-British Cooperative Group. *Annals of Internal Medicine.* 1985b;103:460-462.
98. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Sultan C. Proposals for the recognition of minimally differentiated acute myeloid leukemia (AML-M0). *British Journal of Haematology.* 1991;78:325-329.

99. Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Rees J, Hann I, Stevens R, Burnett A, Goldstone A. The importance of cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. *Blood*. 1998;92:2322-2333.
100. Langabeer SE, Walker H, Gale RE, Wheatley K, Burnett AK, Goldstone AH, Linch DC. Frequency of CBF beta/MYH11 fusion transcripts in patients entered into the U.K. MRC AML trials. The MRC adult leukemia working party. *Br J Haematol*. 1997a;96:736-739.
101. Langabeer SE, Walker H, Rogers JR, Burnett AK, Wheatley K, Swirsky D, Goldstone AH, Linch DC. Incidence of AML1/ETO fusion transcripts in patients entered into the MRC AML trials. MRC adult leukemia working party. *British Journal of Haematology*. 1997b;99:925-928.
102. Kottaridis PD, Gale RE, Frew ME, Harrison G, Langabeer SE, Belton AA, Walker H, Wheatley K, Bowen DT, Burnett AK, Goldstone AH, Linch DC. The presence of FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. *Blood*. 2001;98:1752-1759.
103. Falini B, Flenghi L, Fagioli M, Lo Coco F, Cordone I, Diverio D, Pasqualucci L, Biondi A, Riganelli D, Orleth A, Liso A, Martelli MF, Pelicci PG, Pileri S. Immunocytochemical diagnosis of acute promyelocytic leukemia (M3) with the monoclonal-antibody PG-M3(anti-PML). *Blood*. 1997;90:4046-4053.
104. O'Connor SJ, Forsyth PD, Dalal S, Evans PA, Short MA, Schiach C, Jack AS, Morgan GJ. The rapid diagnosis of acute promyelocytic leukemia using PML (5E10) monoclonal antibody. *Br J Haematol*. 1997;99:597-604.
105. Falini B, Mecucci C, Tiacci E, Alcalay M, Rosati R, Pasqualucci L, La Starza R, Diverio D, Colombo E, Santucci A, Bigerna B, Pacini R, Pucciarini A, Liso A, Vignetti M, Fazi P, Meani N, Pettrossi V, Saglio G, Mandelli F, Lo-Cocco F, Pelicci PG, Martelli MF. GIMEMA Acute Leukemia Working Party. Cytoplasmic nucleophosmin in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. *N Engl J Medicine*. 2005;352:254-266.
106. Preudhomme C, Sagot C, Boissel N, Cayuela JM, Tigaud I, de Botton S, Thomas X, Raffoux E, Lamandin C, Castaigne S, Fenaux P, Dombert H. Favorable prognostic significance of CEBPA mutations in patients with tde novo acute myeloid leukemia: a study from the Acute Leukemia French Association (ALFA). *Blood*. 2002;100:2717-2723.

107. Fröhling S, Schlenk RF, Stolze I, Bihlmayr J, Benner A, Kreitmeier S, Tobis K, Döhner K. CEBPA mutations in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics prognostic relevance and analysis of cooperating mutations. *J Clin Oncol.* 2004;22:624-633.
108. Döhner K, Schlenk RF, Habdank M, Scholl C, Rucker FG, Corbacioglu A, Bullinger L, Fröhling S, Döhner H. Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations. *Blood.* 2005;106:3740–3746.
109. Schnittger S, Schoch C, Kern W, Mecucci C, Tschulik C, Martelli MF, Haferlach T, Hiddemann W, Falini B. Nucleophosmin gene mutations are predictors of favorable prognosis in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. *Blood.* 2005;106:3733-3739.
110. Verhaak RG, Goudswaard CS, van Putten W, Bijl MA, Sanders MA, Hagens W, Uitterlinden AG, Erpelinck CA, Delwel R, Lowenberg B, Valk PJ. Mutations in nucleophosmin (NPM1) in acute myeloid leukemia (AML): association with other gene abnormalities and previously established gene expression signatures and their favorable prognostic significance. *Blood.* 2005;106:3747-3754.
111. Schnittger S, Kinkelin U, Schoch C, Heinecke A, Haase D, Haferlach T, Buchner T, Wormann B, Hiddemann W, Griesinger F. Screening for MLL tandem duplication in 387 unselected patients with AML identify a prognostically unfavorable subset of AML. *Leukemia.* 2000;14:796-804.
112. Döhner K, Tobis K, Ulrich R, Fröhling S, Benner A, Schlenk RF, Döhner H. Prognostic significance of partial tandem duplications of the MLL gene in adult patients 16 to 60 years old with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the Acute Myeloid Leukemia Study Group Ulm. *J Clin Oncol.* 2002;20:3254-3261.
113. Bergmann L, Miething C, Maurer U, Brieger J, Karakas T, Wiedmann E, Hoelzer D. High levels of Wilm's tumor gene (wt1) mRNA in acute myeloid leukemias are associated with a worse long-term outcome. *Blood.* 1997;90:1217-1225.
114. Barjesteh van Waalwijk van Doorn-Khosravani S, Erpelinck C, van Putten WL, Valk PJ, van der Poel-van de Luytgaarde S, Hack R, Slater R, Smit EM, Beverloo HB, Verhoef G, Verdonck LP, Ossenkoppele GJ, Sonneveld P, de Greef GE, Lowenberg B, Delwel R. High EVI1 expression predicts poor survival in acute myeloid leukemia: a study of 319 de novo AML patients. *Blood.* 2003;101:837-845.
115. Marcucci G, Baldus CD, Ruppert AS, Radmacher MD, Mrozek K, Whitman SP, Kolitz JE, Edwards CG, Vardiman JW, Powell BL, Baer MR, Moore JO, Perotti D,

Caligiuri MA, Carroll AJ, Larson RA, de la Chapelle, Bloomfield CD. Overexpression of the ETS-related gene, ERG, predicts a worse outcome in acute myeloid leukemia with normal karyotype: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol.* 2005;23:9234-9242.

116. Baldus CD, Thiede C, Soucek S, Bloomfield CD, Thiel E, Ehninger G. BAALC expression and FLT3 internal tandem duplication mutations in acute myeloid leukemia patients with normal cytogenetics: prognostic implications. *J Clin Oncol.* 2006;24:790-797.

117. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Buchner T, Willman CL, Estey EH, Schiffer CA, Doehner H, Tallman MS, Lister TA, Lo Coco F, Willemze R, Biondi A, Hiddemann W, Larson RA, Lowenberg B, Sanz MA, Head DR, Ohno R, Bloomfield CD. Revised recommendations for the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2003;21:4642-4649.

118. Hann IM, Stevens RF, Goldstone A, Rees JKH, Wheatley K, Gray RG, Burnett AK. Randomized comparison of DAT versus ADE as induction chemotherapy in children and young adults with acute myeloid leukemia. Results of the medical research council's 10th AML Trial (MRC AML 10). *Blood.* 1997;89:2311-2318.

119. Preisler H, Davis RB, Kirshner J, Dupre E, Richards F, Hoagland HC, Kopel S, Levy RN, Carey R, Schulman P. Comparison of three remission induction regimens and two postinduction strategies for the treatment of acute nonlymphocytic leukemia: a cancer and leukemia group B study. *Blood.* 1987;69:1441-1449.

120. Rowe JM, Anderson JW, Mazza JJ, Bennett JM, Paietta E, Hayes FA, Oette D, Cassileth PA, Stadtmauer EA, Wiernik PH. A randomized placebo-controlled phase III study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in adult patients (>55 to 70 years of age) with acute myelogenous leukemia: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group (E1490). *Blood.* 1995;86:457-462.

121. Rowe JM, Neuberg D, Friedenber W, Bennett JM, Paietta E, Makary AZ, Liesveld JL, Abboud CN, Dewald G, Hayes FA, Tallman MS, Wiernik PH, Eastern Cooperative Oncology. A phase 3 study of three induction regimens and of priming with GM-CSF in older adults with acute myeloid leukemia: a trial by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood.* 2004;103:479-485.

122. Weick JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR, Head DR, Kingsbury LL, Balcezak SP, Bickers JN, Hynes HE, Welborn JL, Simon SR, Grever M. A randomized investigation of high-dose versus Standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in

patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood*. 1996;88:2841–2851.

123. Bishop JF, Matthews JP, Young GA, Szer J, Gillett A, Joshua D, Bradstock K, Enno A, Wolf MM, Fox R, Cobalt R, Herrmann R, Van Der Weyden M, Lowenthal RM, Page F, Garson MO, Juneja S. Randomized study of high-dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia. *Blood*. 1996;87:1710–1717.

124. Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR, Lazarus HM, Rowe JM, Paietta E, Willman C, Hurd DD, Bennett JM, Blume KG, Head DR, Wiernik P. Chemotherapy compared with autologous or allogeneic transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med*. 1998;339:1649-1656.

125. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, Berg D, Powell BL, Schulman P, Omura GA, Moore JO, McIntyre OR, Frei E. Intensive post-remission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer Leukemia Group B. *N Engl J Med*. 1994;331:896–903.

126. Burnett AK, Wheatley K, Goldstone AH, Gibson B, Webb D, Prentice AG, Milligan DW. MRCA AML12: a comparison of ADE vs MAE and S-DAT vs H-DAT ± retinoic acid for induction and four vs five courses using chemotherapy or stem cell transplant in consolidation, in 3459 patients under 60 years with AML. *Blood*. 2002a;100:582a.

127. Rees JK, Gray RG, Swirsky D, Hayhoe FG. Principal results of the Medical Research Council's 8th acute myeloid leukemia trial. *Lancet*. 1986;2:1236-1241.

128. Holmes R, Keating MJ, Cork A, Broach Y, Trujillo J, Dalton Jr WT, McCredie KB, Freireich EJ. A unique pattern of central nervous system leukemia in acute myelomonocytic leukemia associated with inv(16)(p13q22). *Blood*. 1985;65:1071-1078.

129. Grimwade D, Biondi A, Mozziconacci MJ, Hagemeijer A, Berger R, Neat M, Hower K, Dastugue N, Jansen J, Radford-Weiss I, Lo Coco F, Lessard M, Hernandez JM, Delabesse E, Head D, Liso V, Sainy D, Flandrin G, Solomon E, Birg F, Lafage-Pochitaloff M. Characterization of acute promyelocytic leukemia cases lacking the classical t(15;17): result of the European working party. *Blood*. 2000;96:1297-1308.

130. Mistry AR, Wessel Pederson E, Solomon E, Grimwade D. The molecular pathogenesis of acute promyelocytic leukemia: implications for the clinical management of the disease. *Blood Rev*. 2003;17:71-97.

131. Huang ME, Ye YC, Chen SR, Chai JR, Lu JX, Zhao L, Gu LJ, Wang ZY. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 1988;72:567-572.

132. Chomienne C, Ballerini P, Balitrand N, Daniel MT, Fenaux P, Castaigne S, Degos L. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. II. In vitro studies: structure-function relationship. *Blood*. 1990;76:1710-1717.
133. Fenaux P, Le Deley MC, Castaigne S, Archimbaud E, Chomienne C, Link H, Guerci A, Duarte M, Daniel MT, Bowen D, Huebner G, Bauters F, Fegueux N, Fey M, Sanz M, Lowenberg B, Maloisel F, Auzanneau G, Sadoun A, Gardin C, Bastion Y, Ganser A, Jacky E, Dombret H, Chastang C, Degos L. Effect of all-trans retinoic acid in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of a multicenter randomized trial. European APL 91 Group. *Blood*. 1993;82:3241-3249-1200.
134. Falanga A, Rickles FR. Pathogenesis and management of the bleeding diathesis in acute promyelocytic leukemia. *Best Practice and Research. Clin Haematol*. 2003;16:463-482.
135. Tallman MS, Nabhan C, Feusner JH, Rowe JM. Acute promyelocytic leukemia: evolving therapeutic strategies. *Blood*. 2002;99:759-767.
136. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, et al. ALL-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 1997;337:1021-1028.
137. Burnett AK, Grimwade D, Solomon E, Wheatley K, Goldstone AH. Presenting white blood cell count and kinetics of molecular remission predict prognosis in acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid: result of the randomized MRC trial. *Blood*. 1999;93:4131-4143.
138. Fenaux P, Chastang C, Chevret S, Sanz M, Dombert H, Archimbaud E, Fey M, Rayon C, Huguet N, Bordessoule D, Miguel JS, Link H, Desablens B, Stamatoullas A, Deconinck E, Maloisel F, Castaigne S, Preudhomme C, Degos L. A randomized comparison of all trnas retinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 1999;94:1192-1200.
139. Avvisati G, Lo Coco F, Diverio D, Falda M, Ferrara F, Lazzarino M, Russo D, Petti MC, Mandelli F. AIDA (All trnas retinoic acid + idarubicin) in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: a Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Pilot Study. *Blood*. 1996;88:1390-1398.
140. Sanz MA, Martin G, Rayon C, Esteve J, Gonzalez M, Diaz-Medivilla J, Bolufer P, Barragan E, Terol MJ, Gonzalez JD, Colomer D, Chillon C, Rivas C, Gomez T, Ribera JM, Bornstein R, Roman J, Calasanz MJ, Arias J, Alvarez C, Ramos F, Deben G. A modified AIDA protochol with anthracycline-based consolidation results in high

antileukemic-positive acute efficacy and reduced toxicity in newly diagnosed PML/RAR promyelocytic leukemia. *Blood*. 1999;94:3015-3021.

141. Sanz MA, Martin G, Gonzalez M, Leon A, Rayon C, Rivas C, Colomer D, Amutio E, Capote FJ, Milone GA, de la Serna J, Roman J, Barragan E, Bergua J, Escoda L, Parody R, Negri S, Calasanz MJ, Bolufer P. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood*. 2004a;103:1237-1243.

142. Avvisati G, Petti MC, Lo Coco F, Testi AM, Fazi P, Specchia G, Malagola M, Di Bona E, Recchia A, Marmont F, Buelli M, Lazzarino M, Di Raimondo F, Leoni F, Kropp MG, Vineri D, Miccolis L, Rossi G, Venditti A, Mandelli F. AIDA: the Italian way of treating acute promyelocytic leukemia (APL), final act. *Blood*. 2003;142a (abstract).

143. Burnett AK, Goldstone AH, Stevens RMF, Hann IM, Rees JKH, Gray RG, Wheatley K. Randomized comparison of addition of autologous bone-marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid-leukemia in first remission-results of MRC AML-10 trial. *Lancet*. 1998;351:700-708.

144. Burnett AK, Wheatley K, Goldstone AH, Stevens RF, Hann IM, Rees JH, Harrison G. The value of allogeneic bone marrow transplant in patients with acute myeloid leukemia at differing risk of relapse: results of the UK MRC AML 12 trial. *Br J Hematol*. 2002b;118:385-400.

145. Douer D, Hu W, Giralt S, Lill M, DiPeriso J. Arsenic trioxide (trisenox) therapy for acute promyelocytic leukemia in the setting of hematopoietic stem cell transplantation. *Oncologist*. 2003;8:132-140.

146. Douer D, Tallman MS. Arsenic trioxide: new clinical experience with an old medication in hematologic malignancies. *J Clin Oncol*. 2005;23:2396-2410.

147. Leoni F, Gianfaldoni G, Annunziata M, Fanci R, Ciolli S, Nozzoli C, Ferrara F. Arsenic trioxidetherapy for relapsed acute promyelocytic leukemia: a bridge to transplantation. *Haematologica*. 2002;87:485-489.

148. Leopold LH, Willemze R. The treatment of acute myeloid leukemia in first relapse: a comprehensive review of the literature. *Leukemia Lymphoma*. 2002;43:1715-1727.

149. Breems DA, Wim LJ, Huijgens PG, Ossenkoppele GJ, Verhoef LF, Vellenga E, De Greef GE, Jacky E, Van der Lelie J, Boogaerts M, Löwenberg B. Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. 2005;23:1969-1978.

150. Wheatley K, Burnett AK, Goldstone AH, Gray RG, Hann IM, Harrison CJ, Rees JK, Stevens RF, Walker H. A simple, robust, validated and highly predictive index

for the determination of risk-directed therapy in acute myeloid leukemia derived from the MRC AML 10 trial. United Kingdom Medical Research Council's Adults and Childhood Leukemia Working Parties. *Br J Haematol.* 1999;107:69-79.

151. Weltermann A, Fonatsch C, Haas OA, Greinix HT, Kahls P, Miterbauer G, Jager U, Geissler K, Valent P, Sperr W, Knobl P, Schwarzinger I, Gleiss A, Lechner K. Impact of Cytogenetics on the prognosis of adults with de novo AML in first relapse. *Leukemia.* 2004;18:293-302.

152. Kern W, Schoch C, Haferlach T, Braess J, Unterhalt M, Wormann B, Buchner T, Hiddemann W. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with refractory and relapsed acute myeloid leukemia undergoing sequential high-dose cytosine arabinoside and mitoxantrone (S-HAM) salvage therapy: relevance of cytogenetic abnormalities. *Leukemia.* 2000;14:226-231.

153. Estey E, Thall P, Andreeff M, Beran M, Kantarjian H, O'Brein S, Escudier S, Robertson LE, Koller C, Kornblau S. Use of granulocyte-stimulating factor before during and after fludarabine plus cytarabine induction therapy of newly diagnosed acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndromes: comparisons with fludarabine plus cytarabine without granulocyte colony-stimulating factor. *J Clinl Oncol.* 1994;12:671-678.

154. Milligan DW, Wheatley K, Littlewood T, Craig JL, Burnett AK. NCRI Hematological Oncology Clinical Studies Group. Fludarabine and cytosine are less effective than standard ADE chemotherapy in high-risk acute myeloid leukemia, and addition of G-CSF and ATRA are not beneficial: results of the MRC-HR randomized trial. *Blood.* 2006;107:4614-4622.

155. Bross PF, Beitz J, Chen XH, Duffy E, Kieffer L, Roy S, Sridhara R, Rahman A, Williams G, Pazdur R. Approvel summary: gemtuzumab ozogamicin in relapsed acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res.* 2001;7:1490-1496.

156. Sievers EL, Larson RA, Stadmauer EA, Estey E, Lowenberg B, Dombret H, Karanes C, Theobald M, Bennett JM, Sherman ML, Berger MS, Eten CB, Loken MR, Van Dongen JJ, Bernstein ID, Appelbaum FR. Mylotarg Study Group. Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol.* 2001;19:3244-3254.

157. Kell WJ, Burnett AK, Chopra R, Yin JAL, Clark RE, Rohatiner A, Culligan D, Hunter A, Prentice AG, Milligan DW. A feasibility study of simultaneous administration of gemtuzumab ozogamicin with intensive chemotherapy in induction and consolidation in younger patients with acute myeloid leukemia. *Blood.* 2003;102:4277-4283.

158. Beutler E, McMillan R, Spruce W. The role of bone marrow transplantation in the treatment of acute leukemia in remission. *Blood*. 1982;59:1115-1117.
159. Gale RP, Kay HE, Rimm AA, Bortin MM. Bone marrow transplantation for acute leukemia in first remission. *Lancet*. 1982;2:1006-1009.
160. Kersey JH, Ramsay NK, Kim T, McGlave P, Krivit W, Levitt S, Filipovich A, Woods W, O'Leary M, Coccia P, Nesbit ME. Allogeneic bone marrow transplantation in acute non-lymphocytic leukemia: a pilot study. *Blood*. 1982;60:400-403.
161. Forman SJ, Spruce WE, Farbstein MJ, Wolf JL, Scott EP, Nademanee AP, Fahey JL, Hecht T, Zaia JA, Krance RA, Findley DO, Blume KG. Bone marrow ablation followed by allogeneic marrow grafting during first complete remission of acute nonlymphocytic leukemia. *Blood*. 1983;61:439-442.
162. Gale RP, Bucher T, Zang MJ, Heinnocke A, Champlin RE, Dicke KA, Gluckman E, Good RA, Gratwohl A, Herzig RH, Keating A, Klein JP, Marmont AM, Prentice HG, Rowlings PA, Sobocinski KA, Speck B, Weiner RS, Horowitz MM. HLA-identical sibling bone marrow transplants vs chemotherapy for acute myelogenous leukemia in first remission. *Leukemia*. 1996;10:1687-1691.
163. Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, de Witte T, Labar B, Resegotti L, Leoni F, Damasio E, Visani G, Papa G, Caronia F, Hayat M, Strykmans P, Rotoli B, Leoni P, Peetermans ME, Dardenne M, Vegna ML, Petti MC, Solbu G, Suci S. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. EORTC and GIMEMA groups. *N Engl J Med*. 1999;342:217-223.
164. Tallman MS, Rowing PA, Milone G, Zhang MJ, Perez WS, Weisdorf D, Keating A, Gale RP, Geller RB, Laughlin MJ, Lazarus HM, Lauger SM, McCarthy PL, Rowe JM, Saez RA, Vowles MR, Horowitz MM. Effect of postremission chemotherapy before human leukocyte antigen-identical sibling transplantation for acute myelogenous leukemia in first complete remission. *Blood*. 2000;96:1254-1258.
165. Szydlo R, Goldman JM, Klein JP, Gale RP, Ash RC, Bach FH, Bradley BA, Casper JT, Flomenberg N, Gajewski JL, Gluckman E, Henslee-Downey PJ, Hovv JM, Jacobsen N, Kolb HJ, Lowenberg B, Masaok T, Rowlings PA, Sondel PM, van Bekkum DW, van Rood JJ, Zowels MR, Zhang MJ, Hoewitz MM. Results of allogeneic bone marrow transplants for leukemia using donors other than HLA-identical siblings. *J Clin Oncol*. 1997;15:1767.
166. Sierra J, Storer B, Hansen JA, Martin PJ, Petersdorf EW, Woolfrey A, Matthews D, Sanders JE, Storb R, Appelbaum FR, Anasetti C. Unrelated donor marrow

- transplantation for acute myeloid leukemia: an update of the Seattle experience. *Bone Marrow Transplantation*. 2000;26:397-404.
167. Fung HC, Stein A, Slovak M, O'donnell MR, Snyder DS, Cohen S, Smith D, Krishnan A, Spielberger R, Bhatia R, Bhatia S, Falk P, Molina A, Nademanee A, Parker P, Rodriguez R, Rosenthal J, Sweetman R, Kogut N, Shebi F, Popplewell L, Vora N, Somlo G, Margolin K, Chow W, Smith E, Forman SJ. A long term follow-up report on alogeneic stem cell transplantation for patients with primary refractory acute myelogenous leukemia: impact of cytogenetic characteristics on transplantation outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003;9:766-771.
168. Meloni G, Vignetti M, Avvisati G, Capria S, Micozzi A, Giona F, Mandelli F. BAVC regimen and autograft for acute myelogenous leukemia in second complete remission. *Bone Marrow Transplant*. 1996;18:693-698.
169. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, 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;85:2025–2037.
170. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, Lister TA, Vose J, Grillo-López A, Hagenbeek A, Cabanillas F, Klippensten D, Hiddemann W, Castellino R, Harris NL, Armitage JO, Carter W, Hoppe R, Canellos GP. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol*. 1999;17:1244.
171. Gaynor J, Chapman D, Little C, et al. A cause-specific hazard rate analysis of prognostic factors among 199 adults with acute lymphoblastic leukemia: The Memorial Hospital experience since 1969. *J Clin Oncol*. 1988;6:1014–1030.
172. Hoelzer D, Thiel E, Loffler H, et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood*. 1988;71:123–131.
173. Kantarjian HM, Walters RS, Keating MJ, Smith TL, O'Brien S, Estey EH, Huh YO, Spinolo J, Dicke K, Barlogie B, et al. Results of the vincristine, doxorubicin, and dexamethasone regimen in adults with standard- and high-risk acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 1990;8:994–1004.
174. Linker CA, Levitt LJ, O'Donnell M, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia with intensive cyclical chemotherapy: A follow-up report. *Blood*. 1991;78:2814–2822.
175. Hoelzer DR. Therapy of the newly diagnosed adult with acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1993;7:139–160.

176. Hussein KK, Dahlberg S, Head D, et al. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults with intensive induction, consolidation, and maintenance chemotherapy. *Blood*. 1989;73:57–63.
177. Hoelzer D, Gale RP. Acute lymphoblastic leukemia in adults: Recent progress, future directions. *Semin Hematol*. 1987;24:27–39.
178. Marcus RE, Catovsky D, Jhonson SA, et al. A study of prognostic features and response to treatment over a ten year period. *Br J Cancer*. 1986;53:175-180.
179. Gottlieb AJ, Weinberg V, Ellison RR, et al. Efficacy of daunorubicin in the therapy of adults acute lymphocytic leukemia: A prospective randomized trial by Cancer and Leukemia Group B. *Blood*. 1984;64:267–274.
180. Linker CA, Levitt LJ, O'Donnell M, et al. Improved results of treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1987;69:1242–1248.
181. Schauer P, Arlin ZA, Mertelsmann R, et al. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults- Results of L-10 and L-10M protocols. *J Clin Oncol*. 1983;1:462–470.
182. Champlin R, Gale RP. Acute lymphoblastic leukemia: Recent advances in biology and therapy. *Blood*. 1989;73:2051-2066.
183. Bassan R, Pogliani E, Casula P, et al. Risk-oriented postremission strategies in adult acute lymphoblastic leukemia: prospective confirmation of anthracycline activity in standard-risk groups. *Hematology J*. 2001;2:117-126.
184. Dekker AW, van't Veer MB, van der Holt B, et al. Postremission treatment with autologous stem cell transplantation (Auto-SCT) or allogeneic stem cell transplantation (Allo-SCT) in adults with acute lymphoblastic leukemia (ALL). A phase II clinical trial (HOVON 18 ALL). (abstract). *Blood*. 2001;98:3567a.
185. Faderl S, Jeha S, Kantarjian HM. The biology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2003;98:1337–1354.
186. Durrant IJ, Richards SM, Prentice HG, Goldstone AH. The Medical Research Council trials in adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000;14:1327–1352.
187. Larson RA. Recent clinical trials in acute lymphoblastic leukemia by the Cancer and Leukemia Group B. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000;14:1367–1379.
188. Garcia-Manero G, Kantarjian H. The Hyper-CVAD regimen in adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematol/Oncol Clin North Am*. 2000;14:1381–1396.
189. Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 1998;339:605–615.

190. Schrappe M, Reither A, Ludwing WD, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. German-Austrain-Swiss ALL-BFM Study Group. *Blood*. 2000;95:3310–3322.
191. Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91–01. *Blood*. 2001;97:1211–1218.
192. Nachman JB, Sather HN, Sensel MG, et al. Augmented post-induction therapy for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy. *N Engl J Med*. 1998;338:1663–1671.
193. Kantarjian HM, O’Brein S, Smith T, et al. Acute lymphoblastic leukemia in elderly: characteristics and outcome with the vincristine-Adriamycin-dexamethasone (VAD) regimen. *Br J Haematol*. 1994;88:94–100.
194. Larson RA. Management of acute lymphoblastic leukemia in older patients. *Semin Hematol*. 2005;43:126–133.
195. O’Brien S, Thomas DA, Ravandi F, Faderl S, Pierce S, Kantarjian HM. Results of the hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone regimen in elderly patients with acute lymphocytic leukemia. 2008;113:2097-2101.
196. Gottlieb AJ, Weinberg V, Ellison R, Henderson ES, Terebelo H, Rafla S, Cuttner J, Silver RT, Carey RW, Levy RN, Hutchinson JL, Raich P, Cooper MR, Wiernik P, Anderson JR, Holland JF. Efficacy of daunorubicin in the therapy of adult acute lymphocytic leukemia: A prospective randomized trial by Cancer and Leukemia Group B. *Blood*. 1984;64:267.
197. Ellison RR, Mick R, Cuttner J, Schiffer CA, Silver RT, Henderson ES, Woliver T, Royston I, Davey FR, Glicksman AS, Bloomfield CD, Holland JF. The effects of postinduction intensification treatment with cytarabine and daunorubicin in adult acute lymphocytic leukemia: A prospective randomized clinical trial by Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol*. 1991;9:2002.
198. Steinherz PG, Caynon P, Miller DR, Reaman G, Bleyer A, Finklestein J, Evans RG, Meyers P, Steinherz LJ, Sather H, Hammond D. Improved disease-free survival of children with acute lymphoblastic leukemia at high risk for early relapse with the New York regimen-A new intensive therapy protocol: A report from the Children’s Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 1986;4:744.

199. Cuttner J, Mick R, Bumdan DR, et al. Phase III trial of brief intensive treatment of adult acute lymphoblastic leukemia comparing daunorubicin and mitoxantrone: a CALGB study. *Leukemia*. 1991;5:425–431.
200. Cassileth PA, Andersen JW, Bennett JM, et al. Adult acute lymphocytic leukemia: the Eastern Cooperative Oncology Group experience. *Leukemia*. 1992;62:178–181.
201. Childhood ALL Collaborative Group. Duration and intensity of maintenance chemotherapy in acute lymphoblastic leukemia: overview of 42 trials involving 12 000 randomized children. *Lancet*. 1996;347:1783–1788.
202. Stock W, Sather HN, Dodge RK. Outcome of adolescents and young adults with ALL: a comparison of Children’s Cancer Group (CCG) and Cancer and Leukemia Group B (CALGB) regimens (abstract). *Blood*. 2000;96:467a.
203. Boissel N, Auclerc MF, Lheritier V, 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. *J Clin Oncol*. 2003;21:774–780.
204. Blume K, Forman S, Snyder D, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia during first complete remission. *Transplantation*. 1987;43:389–392.
205. Chao N, Forman S, Schmidt G, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for high-risk acute lymphoblastic leukemia during first complete remission. *Blood*. 1991;78:1923–1927.
206. Dewitte T, Awwad B, Boezeman J, et al. Role of allogeneic bone marrow transplantation in adolescent or adult patients with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma in first remission. *Bone Marrow Transplant*. 1994;14:767–774.
207. Sebban C, Lepage E, Vernant J, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in adult acute lymphoblastic leukemia in first remission: a comparative study. *J Clin Oncol*. 1994;12:2580-2587.
208. Goldstone A, Chopra R, Buck G, et al. The outcome of 267 Philadelphia positive adults in the International UKALL12/ECOG E 2993 study. Final analysis and the role of allogeneic transplant in those under 50 years (abstract). *Blood*. 2003;102:80a.
209. Barrett A, Horowitz M, Ash R, et al. Bone marrow transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1992;79:3067–3070.

210. Murpy SB, Bowmann WP, Abromowitch M, et al. Results of the treatment of advanced-stage Burkitt's lymphoma and B cell acute lymphoblastic leukemia with high-dose fractionated cyclophosphamide and coordinated high dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol.* 1986;4:1732–1739.
211. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. The World Health Organization classification of neoplastic disease of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol.* 1999;17:3835.
212. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P. *Hematology Basic Principles and Practice.* Chapter 60: Clinical manifestations of acute myeloid leukemia. 1071-1097.
213. Bishop JF, Matthews JP, Joshua D, Matthews JP, Todd D, Cobcroft R, Whiteside MG, Kronenberg H, Ma D, Dodds A. Etoposide in acute non-lymphoblastic leukemia. *Blood.* 1990;75:27-32.
214. Cartwright RA, Alexander FE, Mc Kinney PA, Ricketts TJ. *Leukemia and Lymphoma: An Atlas of Distribution within Areas of England and Wales 1984-88.* Leukemia Research Fund, London. 1990.
215. Grimwade D, Walker H, Harrison G, Oliver F, Chatters S, Harrison CJ, Wheatley K, Burnett AK, Goldstone AJ. The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood.* 2001;98:1312-1320.
216. Baudard M, Marie JP, Cadiou M, Viguie F, Zittoun R. Acute myelogenous leukemia in the elderly: retrospective study of 135 consecutive patients. *Br J Hematol.* 1994;86:82-91.
217. Goldstone AH, Burnett AK, Wheatley K, Smith AG, Hutchinson RM, Clark RE. Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: the results of the United Kingdom Medical Research Council AML 11 trial. *Blood.* 2001;98:1302-1311.
218. Leith CP, Kopecky KJ, Godwin J, McConnell T, Slovak ML, Chen IM, Head DR, Appelbaum FR, Willmann CL. Acute myeloid leukemia in the elderly: assessment of multidrug resistance (MDR) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy. A Southwest Oncology Group study. *Blood.* 1997;89:3323-3329.

219. Lowenberg B, Zittoun R, Kerkhofs H, Jehn U, Abels J, Debuscher L, Cauchie C, Peetermans M, Solbu G, Suci S. On the value of intensive remission-induction chemotherapy in elderly patients of 65+ years with acute myeloid leukemia: a randomized phase III study of European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group. *J Clin Oncol.* 1989;7:1268-1274.
220. Rees JKH, Gray RG, Wheatley K. Dose intensification in acute myeloid leukemia: greater effectiveness at lower cost. Principal report of the Medical Research Council's AML 9 study. MRC Leukemia in Adults Working Party. *Br J Hematol.* 1996;94:89-98.
221. Lowenberg B, Suci S, Archimbaud E, Haak H, Stryckmans P, de Cataldo R, Dekker AW. Mitoxantrone versus daunorubicin in induction-consolidation chemotherapy-the value of low-dose cytarabine for maintenance of remission, and an assessment of prognostic factors in acute myeloid leukemia in the elderly: final report. European Organization for the Research and Treatment of Cancer and the Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Hovon Group. *J Clin Oncol.* 1998;16:872-881.
222. Cheson BD & Simon R. Low-dose ARA-C in acute non-lymphoblastic leukemia and myelodysplastic syndrome: a review of the 20' experience. *Semin Oncol.* 1987;14:126-133.
223. Detournignies L, Wattel E, Lai JL, Bauters F, Fenaux P. Is there still a role for low-dose cytosine arabinoside in de novo acute myeloid leukemia in the elderly? A report on 77 cases. *Ann Hematol.* 1993;66:235-240.
224. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, Goldstone AH, McMullin MF, Wheatley K. Low dose ARA-C versus hydroxyurea with or without retinoid in older patients not considered fit for intensive chemotherapy: the UK NCRI AML 14 trial. *Blood.* 2004b;104:872a.
225. Stone RM, Berg DT, George SL, Dodge RK, Paciucci PA, Schulman PP, Lee EJ, Moore JO, Powell BL, Baer MR, Bloomfield CD, Schiffer CA. Post-remission therapy in older patients with de novo acute myeloid leukemia: A randomized trial comparing mitoxantrone/intermediate dose cytarabine with standard dose cytarabine (CALGB study 8923). *Blood.* 2001;98:548-553.
226. Bernard J, Weil M, Boiron M, Jacquillat C, Flandrin G, Germon MF. Acute promyelocytic leukemia: results of treatment by daunorubicin. *Blood.* 1973;41:489-496.
227. De la Serna J, Montesions P, Vellenga E. Causes and prognostic factors of remission induction failure in acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin. *Blood.* 2008;111:3395-3402.

228. Breitman TR, Collins SJ, Keene BR. Terminal differentiation of human promyelocytic leukemia cells in primary culture in response to retinoic acid. *Blood*. 1981;57:1000-1004.
229. Chen GQ, Zhu J, Shi XG, et al. In vitro studies on cellular and molecular mechanisms of arsenic trioxide (As₂O₃) in treatment acute promyelocytic leukemia: As₂O₃ induces NB4 cell apoptosis with downregulation of Bcl-2 expression and modulation of PML-RAR alpha/PML proteins. *Blood*. 1996;88:1052-1061.
230. Avissati G, Petti MC, Lo-Coco F, et al. Induction therapy with idarubicin alone significantly influences event-free survival duration in patients with newly diagnosed hypergranular acute promyelocytic leukemia: final results of the GIMEMA randomized study LAP 0389 with 7 years of minimal follow-up. *Blood*. 2002;100:3141-3146.
231. Fenaux P, Chevret S, Guerci A, et al. Longterm follow-up confirms the benefit of all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. European APL group. *Leukemia*. 2000;14:1371-1377.
232. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, et al. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia: long-term outcome and prognostic factor analysis from the North American Intergroup protocol. *Blood*. 2002;100:4298-4302.