

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI AD

**2002- 2010 YILLARI ARASINDA İZLENEN
AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ
HASTALARININ KLİNİK ANALİZİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Cengiz KARAHANLI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mehmet Ali ÖZCAN

Nisan 2012

İZMİR

TEŐEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimi sürecinde bilgi, birikim, sabır ve özenleri ile yetişmeme katkıda bulunan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. İlkey Őimřek olmak üzere tüm değerli hocalarıma teőekkür ederim.

Tezimin her aşamasında destekleyici ve güven arttırıcı yaklaşımı, bilgi ve tecrübeleri ile yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Prof Dr.Mehmet Ali Özcan 'a teőekkür ederim.

Çok büyük desteğini gördüğüm, yardımlarını büyük bir mutluluk ve özveri ile sunan Uzm. Dr. Selda Kahraman, Uzm. Dr. Abdullah Katęı ve Uzm. Dr. Ö. Gökmen Sevindik'e bana gösterdikleri güvenden dolayı sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

İç hastalıkları asistanlığı süresince desteklerini esirgemeyen çok değerli arkadaşlarım, Dr. Ayten Eraydın, Dr. Sinan Ünal, Dr. Süleyman Tümkaya, Uzm. Dr. Yasin Bakır, Uzm. Dr. Vahit Demir, Dr. S. Serdar Eriş, Nesrin Eren, Dr. Durmuş Ali Sert ve Mustafa Yarıcı'ya teőekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum İç hastalıkları Anabilim dalındaki değerli uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma, iç hastalıkları personeline teőekkür ederim.

Her zaman destekleyip yanımda olan sevgili aileme sonsuz teőekkür ederim.

Saygılarımla

Dr.Cengiz Karahanlı

İÇİNDEKİLER

ÖZET	İV
İNGİLİZCE ÖZET	VI
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	VIII
KISALTMALAR	İX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Akut Lenfoblastik Lösemi	2
2. 1. 1. Epidemiyoloji:	2
2.1. 2. Etiyoloji:	2
2. 1. 3. Klinik Bulgular:	3
2. 1. 4. Laboratuvar Bulguları:	4
2. 1. 5. Tedavi:	5
2.1.5.a. İndüksiyon tedavisi:	7
2.1.5.b. Remisyon sonrası tedavi:	9
2.1.5.c. İdame tedavisi:	9
2. 1. 6. Prognostik Faktörler:	11
2. 1. 7. Risk Değerlendirmesi:	15
2. 1. 8. Yeni Tedavi Seçenekleri:	15
2. 1. 9. Kök Hücre Nakli:	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	34

ÖZET

ALL VE ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Dr. Cengiz Karahanlı

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı İnciraltı/İZMİR

35340

cengiz.karahanli@deu.edu.tr

Amaç: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilen Hiper CVAD kemoterapi protokolünü alan akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastalarının geriye dönük olarak demografik verilerini, klinik ve prognostik faktör özelliklerini ortaya koymayı, tedaviye yanıt ve genel sağ kalım oranlarını değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Dokuz Eylül Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı Polikliniğinde 2002 ile 2010 tarihleri arasında hiper CVAD kemoterapi protokolünü alan Akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastaları dahil edilmiştir. Hastaların takibi ve tedavi esnasındaki özelliklerine hastanemizde kullanılan bilgisayar otomasyon sistemi ve hastalara ait dosyalar taranarak ulaşılmıştır.

Sonuçlar: Çalışmaya alınan 44 hastadan 37 hasta ALL, 7 hasta ALL ve LL (Lenfoblastik lenfoma) hastasıydı. 44 hastanın yaş ortalaması 34,6 (17-61) olup, hastaların %31,8'i kadın (14 hasta), %68,2'si erkek (30 hasta) hasta idi. 32 hasta (%72,7) yüksek risk grubunda olup 12 hastada (%27,3) risk grubu hesaplanamamıştır. Tanı anındaki ortalama ECOG performans durumu 1,7 (0-4) idi. En sık görülen sitogenetik anomali Ph(+) (%9,1) olup, %64,3 oranında en sık B hücre immüfenotipinde ve %52,8 oranında en sık L2 morfolojisinde olduğu görüldü. Çalışmaya dâhil edilen 44 ALL hastasının 12'si (%27,3) halen hayattayken, 32 (%72,7) hasta ise izlem süresinde yaşamını yitirmiştir. 4 hastaya akrabadan ve 1 hastaya da akraba dışı olmak üzere toplam 5 hastaya AKİT yapılmıştır. Hiper CVAD kemoterapi protokolü ile yapılan remisyona induksiyon tedavisi ile hastaların %87,5'inde remisyona elde edilmişken, %12,5'inde ise

remisyon elde edilememiştir. Splenomegali, hepatomegali ve mediastinel kitle varlığının remisyon oranını etkilemediği görüldü (sırasıyla $p=1$, $p=0,373$, $p=0,427$). 35 yaşın üstündeki hastalarda remisyon oranı %83,3 iken 35 yaş ve altındaki hastalarda ise %90,9 idi ($p=0,642$). Tanı anında lökosit sayısı 30,000 ve altında olan hastalarda remisyon oranı %100 iken lökosit sayısı 30,000 üstündeki hastalarda ise remisyon oranı %58,3 idi ($p=0,01$). Hastaların total sağ kalım oranı %27,3, total sağ kalım süresi ortalama 26,41 ay (3-79 ay), ortanca 15 aydı. Hastalısız sağ kalım süresi ortalama 17,02 ay (1-78 ay), hastalısız sağ kalım oranı % 32,43 idi. Yüksek riskli hasta grubunda ölüm oranı %75, sağ kalım oranı %25, risk gurubu hesaplanamayan grubta ölüm oranı %66,7, sağ kalım oranı %33,3 ($p=0,704$) saptandı.

Yorum: Bizim çalışmamızda saptanan sonuçların, çalışmalarla benzer olduğu görüldü. Total sağ kalım oranı %27-48 oranında olan erişkin ALL hastaları için mevcut tedavilerin yetersiz olduğu ve yeni tedavi rejimlerinin gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: ALL, Hiper CVAD

SUMMARY

ALL AND AFFECTING FACTORS

Dr. Cengiz Karahanlı

Dokuz Eylül University School of Medicine Internal Medicine Department

Dokuz Eylül University Hospital Internal Medicine Department İnciraltı/İZMİR

35340

cengiz.karahanli@deu.edu.tr

Objective: To establish demographical features, clinical and prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients who were treated with Hyper CVAD chemotherapy regimen in Dokuz Eylül University School of Medicine Hematology Department and to evaluate their treatment response and survival rates, retrospectively.

Materials and Methods: ALL patients treated with Hyper CVAD chemotherapy regimen in Dokuz Eylül University Hematology Department between 2002 and 2010 are included in the study. Follow up and treatment data are obtained from hospital database system and patient files.

Results: Out of 44 patients included in the study, 37 were diagnosed as ALL and 7 were diagnosed as ALL and LL (lymphoblastic lymphoma). Mean age was 34,6 (17-61), 38,1% was female (14 patients) and 68,2% was male (30 patients). 32 patients (72,7%) were in high risk group and risk profile of 12 patients could not be calculated (27,3%). Mean ECOG performance during initial diagnosis was 1,7 (0-4). Most common cytogenetic abnormality was presence of Philadelphia chromosome (9,1%). 64,3 % of patients was in B cell immunophenotype and 52,8% had L2 morphology. 12 (27,3%) out of 44 patients included were alive whereas 32 (72,7%) patients were dead during follow up. Allogeneic bone marrow transplantation was performed in 5 patients, 4 of whom from a relative and 1 from a non relative donor. In remission induction therapy with Hyper CVAD regimen, 87,5% of patients had gone remission but in 12,5% of patients remission could not be achieved. Splenomegaly, hepatomegaly and presence of mediastinal mass did

not affect the remission rates. (respectively $p=1$, $p=0,373$, $p=0,427$). Remission ratio for patients over 35 was 83,3% and for patients 35 and under was 90,9% ($p=0,642$). Remission ratio for patients with leukocyte count of 30,000 and under at diagnosis was 100% whereas for patients with over 30,000 it was 58,3% ($p=0,01$). Overall survival rate was 27,3% and overall survival duration was 26,41 months (3-79 months), median was 15 months. Mean disease free survival duration was 17,02 months (1-78 months) and disease free survival rate was 32,43%. In high risk group detach rate was 75%, survival rate was 25% and in patients for whom risk profile could not be calculated, detach rate was 66,7% and survival rate was 33,3% ($p=0,704$).

Discussion: Results of our study were similar as other studies in literature. We think that present regimens are inadequate for ALL patients who have overall survival rate 27-48% and new therapy regimens are needed.

Keywords: ALL, Hyper CVAD

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1: Akut lenfoblastik lösemi: insidans ve biyolojik farklılıklar.
- Tablo 2: ALL hastalarında tanı anındaki klinik bulguları.
- Tablo 3: Akut lenfoblastik lösemide tanı anındaki kromozomal anomaliler.
- Tablo 4: Erişkin ALL hastalarında yapılan geniş kapsamlı çalışmaların sonuçları.
- Tablo 5: Yetişkin ALL hastalarındaki kötü prognostik faktörler
- Tablo 6: ALL immünolojik subtiplerinin özellikleri.
- Tablo 7: Hastaların tanı anında özellikleri.
- Tablo 8: Hastaların laboratuvar ve sitogenetik özellikleri.
- Tablo 9: Relapsın yeri.
- Tablo 10: Kemoterapi toksisitesi.

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1: ALL hastalarının total sağ kalım eğrisi.
- Şekil 2: Remisyona giren ve girmeyen hastalarda total sağ kalım eğrisi.

KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ALL	Akut lenfoblastik lösemi
FAB	French-American-British
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
CD	Cluster of Designation
MRD	Minimal rezidüel hastalık
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
CVAD	Siklofosfamid, Vinkristin, Adriamisin, Deksametazon
KHN	Kök hücre nakli
Ph	Philadelphia
GMALL	The German Multicenter Study Group
LDH	Laktat Dehidrogenaz
MTX	Metotreksat
CR	Tam remisyon
AML	Akut miyeloblastik lösemi
OS	Total sağ kalım
PEG-A	Pegile edilmiş asparajinaz
MP	Merkaptopürin
GRAAPH	Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia
JALSG	Japan Adult Leukemia Study Group
BOS	Beyin Omirilik Sıvısı
İDA FLAG	Fludarabin, Sitozin Arabinosid, İdarabusin
CHOP	Siklofosfamid, Doksorubisin, Vincristin, Prednizolon
DHAP	Cisplatin, Sitarabin, Deksametazon
ESHAP	Etoposid, Metilprennosolon, Sitarabin, Cisplatin
LL	Lenfoblastik Lenfoma
AKİT	Allojenik Kök Hücre Nakli
SSS	Santral sinir sistemi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

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 arasındadır. Erkeklerde biraz daha sık görülür. ALL'ye yakınlık 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 lenfoblastik 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 lenfoblastik 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 (Dünya Sağlık Örgütü) sınıflama sistemi daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Akut lenfoblastik lösemilerin tedavisi genellikle sitotoksik ilaçlardan oluşan bir kombine kemoterapi şeklindedir.

Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilen Hiper CVAD kemoterapi protokolünü alan akut lenfoblastik lösemi hastalarının geriye dönük olarak demografik verilerini, klinik ve prognostik faktör özelliklerini ortaya koymayı, tedaviye yanıt ve genel sağ kalım oranlarını değerlendirmeyi, bu bilgiler ışığında Türkiye verilerinin oluşumuna katkıda bulunmayı amaçladık.

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.

Pediyatrik 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 İnsidansı	5 Yaş	50 Yaş
Lösemiler içinde %	% 80-85	% 15
Başlıca 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	% 80-85	% 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 olgular da bildirilmiştir.

2. 1. 3. Klinik Bulgular:

Klinik prezantasyon sıklıkla değişken olmakla birlikte, sinsi başlangıçlıdır. Tanı konulduğunda semptomların başlangıcı birkaç hafta ile sınırlıdır. Semptomlar, kemik iliği yetmezliğine ve/veya ekstramedüller tutulumla 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 grafiği 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'nundan daha azında baş ağrısı, bulantı, ense sertliği, mental durum değişikliği veya fokal nörolojik anormallikler görülmektedir. Diğer sık görülen ekstramedüller 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 hikâye 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 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 sağ kalım oranı (OS) < %10 idi. Günümüzde prognoz nispeten düzelmiştir. Geçen 10 yılda, erişkin ALL ile ilgili iki 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 sağ kalım açısından herhangi bir farklılık bulunmamıştır, ortalama tam yanıt %84, OS %35 olarak bulunmuştur.

Risk-uyarlı çalışmalarda ise (n=2443), tam yanıt oranı %83, total sağ kalım oranı ise %36 olarak bulunmuştur.

Tablo-4. 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

KHN: Kök hücre nakli

Ph: Philadelphia korozomu 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.

2.1.5.a. 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 sağ kalım 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 hastalıksız sağ kalım %36 iken, 9 mg/m² idarubisin ile bu oran %30 olarak bulunmuştur (16).

3. Siklofosfamid: Genellikle indüksiyon tedavisi ile birlikte uygulanması önerilen siklofosfamidin 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 Lasparajinaz'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 günde bir 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 sağ kalım 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 profilaksisini 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.

2.1.5.b. 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 sağ kalım 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).

2.1.5.c. İdame tedavisi:

Yoğun indüksiyon ve konsolidasyon tedavilerinden sonra idame tedavisi, ALL hastalarının standart tedavi yaklaşımıdır; çünkü idame uygulanmayan ALL hastalarında lösemisiz sağ kalım % 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/mm³'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 proflaksisi:

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. Proflaksi uygulanırken risk faktörleri göz önünde tutulmalıdır. Etkin bir SSS proflaksisi, sadece SSS relaps riskini azaltmaz ayrıca genel sonuçları da olumlu yönde etkiler (11).

SSS hastalığının tedavisi:

Testiküler ve diğer ekstramedüller relapslar, yapılan klinik çalışmalarda oldukça düşük oranda saptanmış ve hastalısız sağ kalım 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/mm³ olan T-ALL hastalarında da SSS relaps oranı oldukça yüksektir. Yetersiz SSS tedavisi sadece SSS relapsını artırmaz aynı zamanda hematolojik relaps riskini de artırır (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 ışınlanması 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 arttırmalar ve hastaliksız sağ kalım süresini kötü etkilerler (49–51).

SSS relapsının tedavisi:

Sistemik kemoterapi ve SSS profilaksisine rağmen ALL hastalarının yaklaşık %2-10'unda izole SSS relapsı görülmektedir. Başlangıç remisyon süresi <18 ay olan hastalarda 24 Gy kraniyal ve 15 Gy spinal radyoterapi, >18 ay olan hastalarda ise 18 Gy kraniyal radyoterapi verilmelidir. Doz azaltılmasına rağmen remisyon süresi >18 ay olan hastalarda 4 yıllık hastaliksız 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-5. Yetişkin ALL hastalarındaki kötü prognostik faktörler (53-54).

Klinik özellikler	Yaş>60 Beyaz Küre sayısı>30000/μl,B hücre tipi
İmmünofenotip	Pro-B(CD 10) Erken T(CD1a sCD3) Matür T(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 (>100000/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+'ligi 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 sağ kalım 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 %80, lösemisiz sağ kalım oranları da %46 oranına yükselmiştir. Siklofosfamid ve ARA-C, T-ALL'de oldukça önemli ilaçlardır.

Tablo-6: 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	-CR'ın geç elde edilmesi -Kötü prednizon cevabı -Minimal rezidüel hastalık varlığı
c-ALL(%49) pre-BALL(% 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)	-İleri yaş -In-vitro direnç -Kompleks aberant karyotip
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		
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 subgrup 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 için 3 yıllık sağ kalım %30–40 (9) olarak kabul edildiği halde son çalışmalarda yaş ve biyolojik riske dayalı yapılan çalışmalarda sağ kalım 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 sağ kalım 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 sağ kalım <%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 sağ kalım 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 imatinib 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 tedavisinin uygulandığı ilk faz II çalışmasında tam remisyon oranları %29 olarak bulunmuştur (64). İmatinib’in Hiper-CVAD (siklofosfamid, 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 sağ kalım ve toplam sağ kalım 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 sağ kalım ve total sağ kalım 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.

Hastaliksız ve total sağ kalım 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 hastaliksız sağ kalım 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 protoonkogeninin 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, alkilleiyici 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, sağ kalım 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 sağ kalım %53'den %89'a, hastaliksız sağ kalım ise %60'tan %88'e çıkmıştır (82). GMALL grubunun yaptığı bir çalışmada kemoterapiye rituximab ilavesi ile tam remisyon oranı %84 ve 3 yıllık sağ kalım %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, sağ kalım oranları %60–65 oranında raporlanmıştır. Fakat erişkin tedavileri alan grupta sağ kalım %30–40 oranında bulunmuştur. Tüm bu çalışmalarda her iki grup karşılaştırıldığında pediatrik protokollerde miyelosupresif 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 remisyondaki 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 yanıtızlık 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 sağ kalım kök hücre nakli ile %10–25 olarak bulunmuştur, bu hastalardaki başarısızlığın en önemli nedeni posttransplant relapstır.

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 edilme 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, hastaliksız sağ kalım süresi daha uzun bulunmuştur. Yine allojeneik kök hücre nakli yapılan hastalarda hastaliksız 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.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı Polikliniğinde 2002 ile 2010 tarihleri arasında hiper CVAD kemoterapi protokolünü alan Akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastaları dahil edilmiştir.

Dokuz Eylül Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne ilk başvurdukları tarih itibarı ile o tarihlerde histopatolojik veya akımsitometrik olarak 'ALL' tanısı almış ve hiper CVAD protokolünü almış tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların takibi ve tedavi esnasındaki özelliklerine hastanemizde kullanılan bilgisayar otomasyon sistemi ve hastalara ait dosyalar taranarak ulaşılmıştır.

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi SPSS 15.0 for Windows software programı yardımıyla yapılmıştır. Retrospektif bir çalışma olması nedeniyle; nominal ve ordinal değişkenler arasındaki farkların ortaya konması için *Ki-kare* testi, bağımsız değişkenler arasındaki farkların incelenmesi amacıyla *Mann-Whitney U* ve *Wilcoxon* testleri ve normal dağılım özelliği gösteren sayısal değişkenlerin değerlendirilmesi için *Student-t* testleri kullanılmıştır. Genel ve progresyonsuz sağ kalım sonuçlarının değerlendirilmesi için *Kaplan-Meier* ve *Cox regresyon* testleri kullanılmıştır. Prognostik ve prediktif faktörler için *lojistik regresyon* testi kullanılmıştır.

4.BULGULAR

4.1.Hastaların genel özellikleri.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji B.D.'nda 2002 ile 2010 yılları arasında ALL tanısıyla izlenen toplam 73 hastadan, hiper CVAD kemoterapi protokolü ile tedavi edilen ve verilerine ulaşılabilen 44 hasta çalışmaya dahil edildi.

44 hastadan 37 hasta ALL, 7 hasta ALL ve LL (Lenfoblastik lenfoma) hastasıydı. 44 hastanın yaş ortalaması 34,6 (17-61) olup, hastaların %31,8'i kadın (14 hasta), %68,2'si erkek (30 hasta) hasta idi (Tablo:7).

Tablo-7: Hastaların tanı anında özellikleri.

Hasta özellikleri	
Ortalama yaş	34,6 (17-61)yıl
Erkek	30 (%68,2)
Kadın	14 (%31,8)
Ortalama ECOG performans durumu	1.7(0-4)
Hepatomegali	%40,9
Splenomegali	%34,1
Lenfadenopati	%31,8
Mediastinal kitle	%7
SSS Lösemisi	%0

32 hasta (%72,7) yüksek risk grubunda olup 12 hastada (%27,3) risk grubu hesaplanamamıştır. Tanı anındaki ortalama ECOG performans durumu 1,7 (0–4) idi. Hastaların %40,9'ünde hepatomegali, %34,1'inde splenomegali, %31,8'inde lenfadenopati ve %7'sinde mediastinel kitle saptanmıştır. Tanı anında santral sinir sistemi (SSS) tutulumu olan hasta saptanmamıştır.

4.2.Hastaların laboratuvar ve sitogenetik özellikleri.

Tanı anında ortalama trombosit sayısı 108,225 (9,000-632,000), hemoglobin 10,5 (5,3-16), laktat dehidrogenaz (LDH) 1336 (87-14,800), alkalen fosfataz 169 (46-994), kreatinin 0,85 (0,4-1,6) ve ortalama total bilirubin 1 (0,2-10) bulundu. Tanı anında ortalama kemik iliğinde blast yüzdesi 72,6 iken periferik kanda ortalama blast yüzdesi 39,5 idi (Tablo:8).

Tablo-8: Hastaların laboratuvar ve sitogenetik özellikleri.

Laboratuvar özellikleri	
Ortalama Hemoglobin	10,5 gr/dl
Ortalama trombosit sayısı	108225 (x10 ⁶ /L)
Ortalama LDH	1336(87-14800)
Ortalama ALP	169(46-994)
Ortalama Kreatinin	0.85(04,-1,6)
Ortalama T.Bilirubin	1.0(0,2-10)
Ortalama Kemik iliğinde blast	%72,6
Ortalama Periferik kanda blast	%39,5
Saptanan Sitogenetik bozukluklar	
Ph+	4 (%9,1)
t(8;14)	1(% 2,3)
Hipodiploidi	2(%4,6)
Matür T-hücre	%28,6
Pre T-hücre	%7,1
Prepre B-hücre	%25
Pre B-hücre	%35,7
Matür B hücre	%3,6
ALL L1	%44,4
ALL L2	%52,8
ALL L3	%2,8

28 hastada sitogenetik anomali saptanmamış olup, 4 hastada Ph(+) (%9,1), 1 hastada t(8;14) , 2 hastada hipodiploidi saptanmış, 7 hastaya sitogenetik inceleme yapılmamış olup 2 hastayada materyal yetersizliğinden dolayı bakılamamıştır.

Hastaların %3,6'sı matür B, %28,6'sı matür T, %35,7'si pre B, %25'i prepre B ve %7,1'i pre T immüfenotipinde olduğu saptanmıştır. 16 hasta L1 (%44,4), 19 hasta L2 (%52,8) ve 1 hasta L3 (%2,8) morfolojisinde idi.

4.3.Hastaların sağ kalım süreleri.

Çalışmaya dahil edilen 44 ALL hastasının 12'si (%27,3) halen hayattayken 32 (%72,7) hasta ise izlem süresinde yaşamını yitirmiştir. Ölen hastaların %15,6'sı (5 hasta) remisyon indüksiyon tedavisini alırken, %9,4'ü (3 hasta) konsolidasyon tedavisi altında ve hastaların %75'i (24 hasta) ise relaps sürecinde yaşamını yitirmiştir. Yine ölen hastaların %53,1'i bakteriyel enfeksiyon nedeniyle kaybedilmişken, %31,3'ü hastalık progresyonu, %3,1'i fungal enfeksiyon ve %12,5'i kanama nedeniyle kaybedilmiş.

Hastaların %79,1'nde intratekal metotreksat profilaksisi 6 küre tamamlana bilmiştir. İdame tedavisi alan 15 hastanın 6'sına aylık vincristin, metilprednizolon, haftalık metotreksat, günlük 6-merkaptopürin, 2 hastaya aylık vincristin, metilprednizolon, haftalık metotreksat, 4 hastaya aylık vincristin, metilprednizolon, günlük 6 merkaptopürin, 2 hastaya haftalık metotreksat ve günlük 6 merkaptopürin verilmişken 1 hastaya da aylık metilprednizolon ve vincristin idamesi verilmiştir. Hastaların ortalama idame tedavi süresi 13,8 ay (2-24 ay) idi. Hastaların %50'sinde (7 hasta) idame tedavisi kesilmemiş, 1 hastada karaciğer enzim yüksekliği, 1 hastada da lökopeni olması nedeniyle idame tedavisi kesilmiş, 5 hastada idame tedavisi altında relaps olması nedeniyle idame tedavileri kesilmiştir.

4.4.Relaps ve İkinci sıra tedavi.

İzlem süresince çalışmaya dâhil edilen 44 hastanın 25'inde (%71,5) relaps gelişmiş olup, 19 hasta kemik iliğinde (%76), 2 hasta merkezi sinir sisteminde (%8), 3 hasta lenf bezlerinde (%12) relaps saptanmışken, 1 hastada ise (%4) merkezi sinir

sisteminde ve kemik iliğinde relaps saptanmıştır (Tablo-9). Relaps olan hastaların %64'ü (16 hasta) konsolidasyon tedavisi, %32'si (8 hasta) idame tedavisi alırken relaps saptanmış olup, %4 (1 hasta) hastada ise idame tedavisinden sonra relaps saptanmıştır.

Tablo-9:Relapsın yeri.

	n	%
Relaps	25	
Kemik iliğinde	19	76
SSS	2	8
Lenf bezi	3	12
SSS+Kemik iliği	1	4

Relaps olan hastaların %36'sında splenomegali, %48'inde hepatomegali, %24'ünde lenfadenopati ve %8'inde mediastinel kitle saptanmıştır.

İkinci sıra kemoterapi alan 21 hastanın 14'ü İDA FLAG, 2 hasta CHOP, 1 hasta DHAP, 1 hasta GMALL, 1 hasta ESHAP kemoterapi protokolleri verilmiş ve 2 hastaya da 2.sırada AKİT yapılmıştır.

4 hastaya akrabadan ve 1 hastaya da akraba dışı olmak üzere toplam 5 hastaya AKİT yapılmıştır. 3 hastaya (%7,3) birinci tam remisyonda, 2 hastaya da (%4,9) birinci relapsda AKİT yapılmıştır. AKİT yapılan hastaların 2'si nötropenik dönemde bakteriyel enfeksiyona ikincil gelişen septik şok nedeniyle kaybedilmiştir. Geriye kalan 3 hastanın 100. gün değerlendirilmesinde, 1 (%33,3) hastada yanıt olmadığı, 2 (%66,7) hastada tam yanıt elde edildiği, fakat takipte 2 hastada da relaps gelişmiştir.

4.5.Kemoterapi yan etkileri

Hiper CVAD kemoterapi protokolünün akut ve subakut toksisite derecesine bakıldığında, hematolojik olarak hastaların tümünde (%100) grade 4 hematolojik

toksosite gelişmiş olup, %93,2 oranında grade 2 ateş (% 2,3 grade 0,%4,5 grade 4) toksisitesi gelişmiş diğer kemoterapi toksisite dereceleri tabloda belirtilmiştir (tablo-10 kemoterapi toksisitesi)

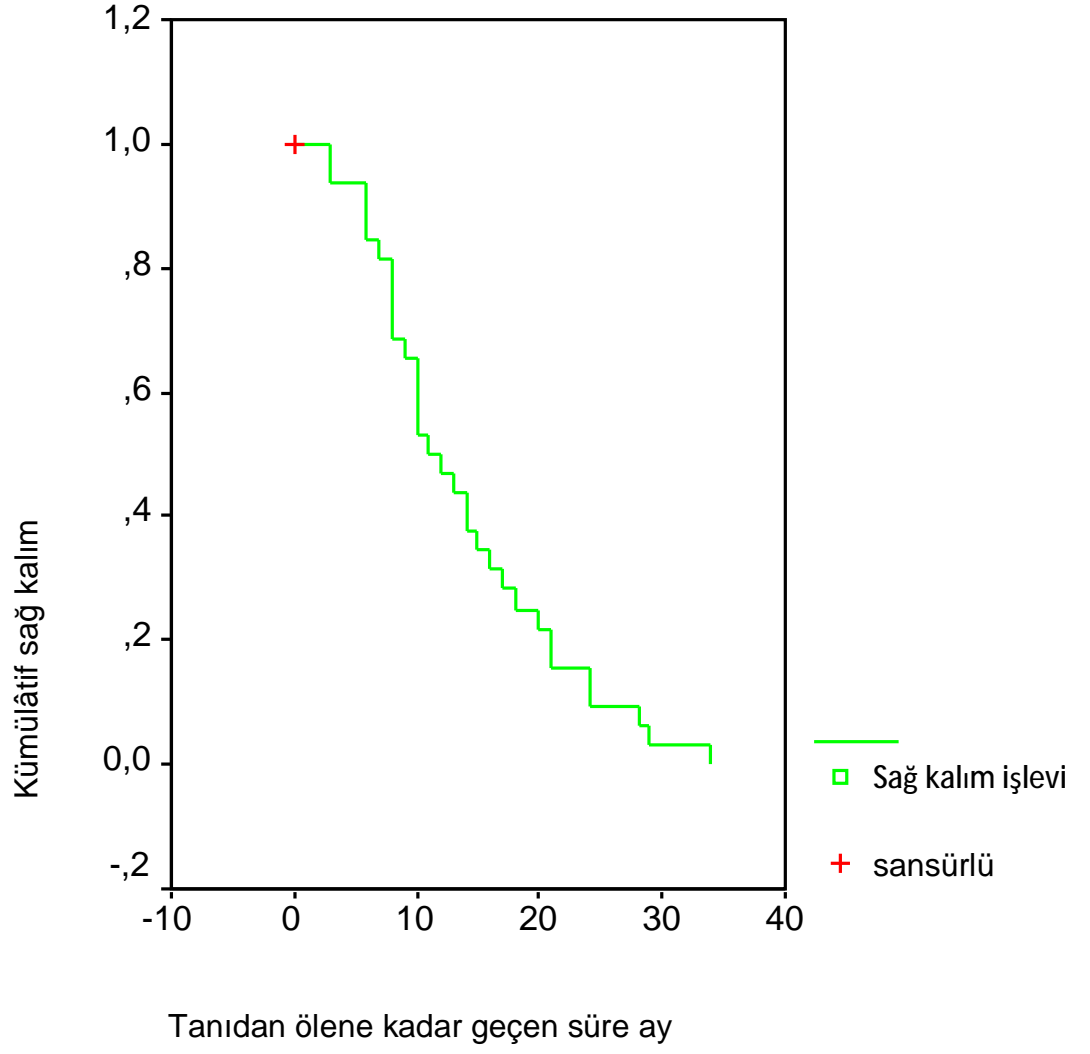
Tablo-10: Kemoterapi toksisiteleri.

	Grade0	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
Gastrointestinal	%25	%52,3	%15,9	%6,8	
Böbrek	%52,3	%47,7			
Akciğer	%45,5	%36,4	%4,5	%4,5	%9,1
Kalp	%79,5	%20,5			
Allerjik	%68,2	%29,5		%2,3	
Deri	%61,4	%38,6			
Saç dökülmesi	%34,1	%65,9			
Ağrı	%47,7	%47,7	%4,5		

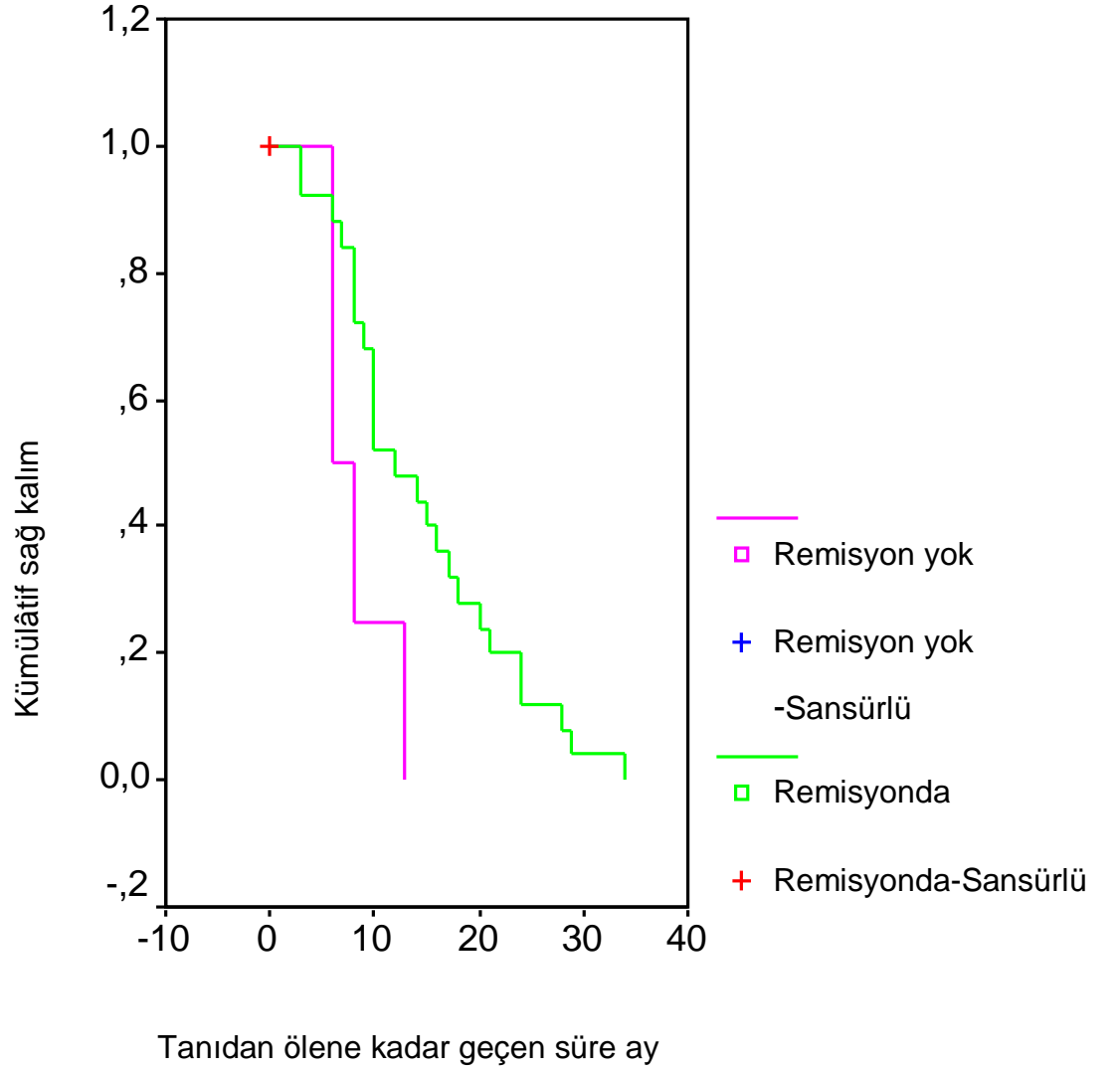
Hiper CVAD kemoterapi protokolü ile yapılan remisyon indüksiyon tedavisi ile hastaların %87,5'inde remisyon elde edilmişken, %12,5'inde ise remisyon elde edilememiştir. Remisyon oranı kadınlarda %84,6 iken, erkeklerde %88,9 ($p=1$) olarak saptandı. Splenomegali, hepatomegali ve mediastinel kitle varlığının remisyon oranını etkilemediği görüldü (sırasıyla $p=1$, $p=0,373$, $p=0,427$). Remisyonadaki hastaların %74,3'ü yüksek risk grubunda iken, %25,7'si ise riski hesaplanamayan gruptaydı. 35 yaşın üstündeki hastalarda remisyon oranı %83,3 iken, 35 yaş ve altındaki hastalarda ise %90,9 idi ($p=0,642$). Tanı anında lökosit sayısı 30,000 ve altında olan hastalarda remisyon oranı %100 iken, lökosit sayısı 30,000 üstündeki hastalarda ise remisyon oranı %58,3 idi ($p=0,01$). Ph(+) olan (4 hastanın) ve t(8;14) saptanan (1 hasta) hastaların tümünde tam remisyon elde edilmişken, hipodiploidi saptanan 2 hastada ise remisyon elde edilememiştir. Remisyonadaki hastaların kemik iliğinde ortalama blast sayısı %78,3 iken, periferik kandaki ortalama blast sayısı %36,8 olduğu görüldü. Remisyonunda olmayanların kemik iliğinde ortalama blast sayısı %89,4, periferik kandaki ortalama blast sayısı ise %87,4 idi ($p=0,003$).

Hastaların total sağ kalım oranı %27,3, total sağ kalım süresi ortalama 26,41 ay (3-79 ay), ortanca 15 aydı. Hastaliksız sağ kalım süresi ortalama 17,02 ay (1-78 ay), hastaliksız sağ kalım oranı % 32,43 idi. Remisyondaki hastaların sağ kalım oranı %28,6 iken, remisyonda olmayan hastaların sağ kalım oranı %20 idi (p=1). Yüksek riskli hasta grubunda ölüm oranı %75, sağ kalım oranı %25, risk gurubu hesaplanamayan grubta ölüm oranı %66,7, sağ kalım oranı %33,3 (p=0,704) saptandı. 35 yaş ve altındaki hastalarda ölüm oranı %78,2 iken 35 yaşın üstündeki hastalarda ise %75 idi (p=1). Tanı anındaki lökosit sayısı 30,000 ve altındaki hastalarda ölüm oranı %67,7 iken, 30,000 üstündeki hastalarda ise %84,6 idi (p=0,459). Hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati ve mediastinal kitlenin sağ kalım oranını etkilemediği görüldü (sırasıyla p=0,303, p=0,171, p=0,181, p=0,653). L1 morfolojisindeki hastaların sağ kalım oranı %31, L2 hastalarının %26 ve L3 hastalarının sağ kalım oranı %100 idi. Sitogenetik anomali saptanmayan hastalarda sağ kalım oranı %35,7 iken, Ph (+) hastalarının sağ kalım oranı %0, t(8;14) hastalarında %100 (1 hasta) ve hipodiploidi hastalarında sağ kalım oranı %0 idi. İmmün fenotiplerine göre sağ kalım oranları; matür B'de %0, matür T'de %25, pre B'de %20, prepre B'de % 28,6 ve pre T 'de % 25 idi.

Sekil-1: ALL hastalarının total sağ kalım eğrisi.



Şekil-2: Remisyona giren ve girmeyen hastalarda total sağ kalım eğrisi.



5.TARTIŞMA

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 pik 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 sağ kalım oranı %50-60 iken kötü riskli grupta bu oran %20 ve altında bulunmuştur (94-99)

Bizim çalışmamızda değerlendirmeye 44 hasta alındı. ALL, erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir, bizim çalışmamızda da erkeklerde daha sık olduğu görüldü (%68,2). Yine çalışmalarla benzer şekilde bizim çalışmamızda da hastaların en sık B hücre immüfenotipinde olduğu (%64,3) ve en sık görülen sitogenetik bozukluğun Ph (+)'liği (%9,1) olduğu görüldü. Erişkin ALL hastalarının çoğu yüksek risk grubundadır (hastaların %75). Bizim çalışmamızda yüksek riskli hasta grubu %72,7 oranında saptandı. Diğer hastaların verilerine tam ulaşamadığından risk sınıflaması yapılamadı. Bizim çalışmamızda risk sınıflaması yapılırken hastaların risk sınıflamasında ve takibinde çok önemli olan minimal rezidüel hastalık (MRD) değerlendirmesi kurumumuzda yapılamadığından dolayı risk sınıflamasında MRD dikkate alınmamıştır. Çalışmalarda ALL'de total sağ kalım oranı %27-48 arasında saptanırken bizim çalışmamızda total sağ kalım oranı %27,3 saptandı. Yüksek riskli hastalarda ise total sağ kalım oranı %25 idi. ALL'de tam

yanıt oranları (CR) %74–93 arasında değişirken bizim çalışmamızda tam yanıt oranı %87,5 saptandı. alışmalarla benzer şekilde bizim çalışmamızda da cinsiyet, lenfadenopati, kemik iliğindeki blast sayısı, splenomegali, hepatomegali ve mediastinel kitlenin yanıt oranları üzerinde etkili olmadığı görüldü. Çalışmalarda ALL’de hastalıksız sağ kalım oranı %30–40 olarak bulunmuştur. Bizim alışmamızda hastalıksız sağ kalım oranı % 32,4 saptandı. Ph (+) hastalarda, imatinib’in Hiper-CVAD ile birlikte indüksiyon tedavisinde kullanılması ek bir toksisiteye neden olmamaktadır ve bu tedavi ile tam remisyon (CR) oranları %90’nın üzerine çıkmıştır (65). Bizim alışmamızda 4 hastada (%9,1) Ph (+) saptanmış olup sağlık uygulama tebliği doğrultusunda Hyper CVAD tedavisine İmatinib eklenmiştir. Tam yanıt oranı (CR) %100 iken, total sağ kalım oranı %0 saptandı. ALL hastalarının tanı anında %7 oranında SSS tutulumu saptanırken bizim çalışmamızda ise tanı anında SSS tutulumu izlenmemiştir. Tanı anında SSS tutulumu olan hastaya rastlanmaması tutulum açısından hastaların yetersiz değerlendirilmelerinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. ALL en sık kemik iliğinde relaps olurken, %5 oranında da SSS’de relaps beklenmektedir. Bizim alışmamızda da en sık kemik iliğinde relaps olurken (%76), %8 oranında da SSS’inde relaps olduğu görüldü. alışmalarla benzer şekilde bizim çalışmamızda da tanı anındaki lökosit sayısının remisyon oranını etkilediği görüldü: tanı anında lökosit sayısı 30,000 üstündeki hastalarda remisyon oranı %58,3 iken lökosit sayısı 30,000 ve altında olan hastalarda remisyon oranı %100 idi (p=0,001).

6.SONUÇ VE ÖNERİ

Bizim çalışmamızda saptanan sonuçların, çalışmalarla benzer olduğu görüldü. Veri tabanı eksikliği ülkemizde halen büyük bir sorun, bizim çalışmamızda da bu sorunun zorlukları yaşandı. Verilerin tamamına ulaşamadı. Ülkemizde kendi veri tabanlarımızı oluşturup, çok merkezli daha geniş hasta grupları ile çalışmaların yapılması gerekmektedir. Total sağ kalım oranı %27-48 oranında olan erişkin ALL hastaları için mevcut tedavilerin yetersiz olduğu ve yeni tedavi rejimlerinin gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

7.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. NNIH 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 Tlymphoblastic 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 lymphoblastic 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-intensified regimen, in adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2004;101:2788-2801. 89
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 :246 - 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. Gökbuğet 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, Björkholm M, et al. High dose ara-c as upfront therapy for adult patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL). (abstract) *Blood*. 1999;94:1327A. 90
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 daunorubicin. *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, Suci 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 chemotherapy 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;99:84-92.91

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 standard-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 Tcell 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, Dymment 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
92 to intratechal methotrexate: results of the Children's Cancer Group (CCG) 1952 study
for standart-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. 93
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. 94

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 BCRABL

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. 95
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 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 wit

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. 96
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 2993 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. 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.

95. 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.

96. 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.

97. 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.

98. Hoelzer DR. Therapy of the newly diagnosed adult with acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1993;7:139–160. 106

99. 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.