



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

2010-2015 YILLARI ARASINDA İZLENEN AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ  
TANILI HASTALARIN KLİNİK ANALİZİ

Dr. Fatih COŞKUN

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2016



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

2010-2015 YILLARI ARASINDA İZLENEN AKUT LENFOBlastİK LÖSEMİ  
TANILI HASTALARIN KLİNİK ANALİZİ

Dr. Fatih COŞKUN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Fahir ÖZKALEMKAŞ

Bursa-2016

## İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş	1
Genel Bilgiler	2
Akut Lenfoblastik Lösemi	2
Epidemiyoloji	2
Etyoloji	2
Klinik Bulgular	3
Laboratuvar Bulguları	4
Tedavi	5
İndüksiyon Tedavisi	6
Remisyon Sonrası Tedavi	8
İdame Tedavisi	9
Prognostik Faktörler	11
Risk Değerlendirmesi	15
Yeni Tedavi Seçenekleri	15
Kök Hücre Nakli	20
Gereç ve Yöntem	22
Bulgular	23
Tartışma ve Sonuç	38
Kaynaklar	41
Ekler	49
Kısaltmalar	
Teşekkürler	50
Özgeçmiş	51

## ÖZET

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) hasta grupları arasında farklı seyreden biyolojik ve klinik olarak heterojen hastalıklar grubudur. Erişkin ALL hastalarında son tedavi rejimleri ile tam remisyon oranları %70-90 iken; uzun süreli sağkalım oranı %25-50 olarak bulunmuştur. Minimal toksisite ile yüksek kür oranlarının sağlanabilmesi için hasta gruplarına uygun tedavinin belirlenmesinde prognostik faktörlerin tanımlanması önemlidir. Klinik parametreler, immunfenotip, sitogenetik, tedavi yanıtı ve minimal rezidüel hastalık günümüzde akut lenfoblastik lösemi hastalarında risk sınıflamasında kullanılan temel göstergelerdir. Bu biyolojik ve klinik özellikleri hedef alan risk uyumlu tedavi stratejileri uzun süreli sağ kalım sonuçlarını olumlu yönde etkilemektedir.

Çalışmamıza Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilen hiper CVAD (siklofosamid, vinkristin, adriamisin, deksametazon) kemoterapi rejimi içeren tedavi protokolleri uygulanan akut lenfoblastik lösemi tanılı hastalar dahil edildi. Bu hastaların retrospektif olarak demografik verilerini, klinik ve prognostik faktör özelliklerini ortaya koymak; verilen farklı tedavi seçeneklerine yanıtı değerlendirmek; değişen tedavi seçimleri ile oluşan yan etkileri ortaya koymak ve genel sağkalım oranlarını değerlendirmek amaçlandı.

Hastaların tanı ve tedavi esnasındaki özelliklerine merkezimizde kullanılan bilgisayar otomasyon sistemi taranarak ulaşılmıştır.

Çalışmada değerlendirmeye alınan 44 hastanın yaş ortalaması 34 olup; %72,2'si erkek, %27,7'si kadın idi. Hastaların %61'inin B hücre immunfenotipinde olduğu görüldü. 44 hastanın 6'sında (%13,6) Ph(+)'liği saptandı; yüksek riskli hasta grubu oranı %81,8 olarak bulundu. Komplet remisyon oranı %72,7; toplam sağ kalım oranı %43,1 olarak saptandı.

Çalışmamızda hiper CVAD kombine tedavi rejimine L-asparaginaz eklenen hasta gruplarında tedaviye bağlı sepsis ve tedaviye bağlı ölüm

oranlarının arttığı saptanmış; komplet remisyon oranlarının düştüğü; total sağ kalım süresinin ise azaldığı görülmüştür.

Sonuç olarak; çalışmamızda saptanan sonuçların, diğer çalışmalarla benzer olduğu görülmüş; lakin total sağ kalım oranı %27'lere kadar düşen erişkin ALL hastaları için mevcut tedavi seçeneklerinin yeterli olmadığı ve yeni tedavi protokollerinin gerekli olduğu kanatine varılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** ALL, Hiper CVAD



## **SUMMARY**

### **Clinic Analysis Of Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia Between The Years 2010-2015**

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a group of heterogeneous diseases in biological and clinical terms, with a different presentation among patient groups. While total remission ratio is 70-90% with recent treatment regimen in adult ALL patients, long-term survival ratio was found 25-50%. It is important to define prognostic factors for determining the treatment appropriate for patient groups to be able to provide high cure rates with minimal toxicity. Clinical parameters, immunophenotype, cytogenetics, respond to treatment and minimal residual disease are the main demonstrators used in risk classification in acute lymphoblastic leukemia patients today. Risk-compatible treatment strategies targeting these biological and clinical characteristics positively effect long-term survival results.

Acute lymphoblastic leukemia diagnosed patients followed up in Uludağ University Faculty of Medicine Hematology Department were included in our study and treatment protocols containing Hyper CVAD chemotherapy regimen were applied in these patients. The aim was to present demographical data, clinical and prognostic factor characteristics retrospectively and to evaluate the respond given to different treatment options given, present side effects occurring with changing treatment options and evaluate general survival ratios.

Characteristics present in the diagnosis and treatment of the patients were acquired by scanning the computer automation system used in our center.

The average age of 44 patients taken in the evaluation in the study was 34 and 72,2% of the participants were male and 27,7% were female. It

was observed that 61% of the patients were in B cell immunophenotype and in 6 out of 44 patients (13,6%), Ph(+) was detected and the ratio of patient group with a high risk was found 81,8%. Complete remission ratio was detected as 72,7% and total survival ratio was 43,1%.

In our study, it was determined that sepsis and treatment-based exitus ratios increased in patient groups in which L-asparaginase was added to the treatment regimen combined with hypercvad and it was detected that complete remission ratios and total survival time decreased.

As a result, it was observed that the results detected in our study were similar to other studies, but the conclusion that available treatments were not satisfactory for adult ALL patients in whom total survival ratio decreased down to 27% and new treatment protocols were necessary.

**Key words:** ALL, Hyper CVAD

## GİRİŞ

Akut lenfoblastik lösemi lenfosit öncüllerin klonal çoğalması ile karakterize bir hastalıktır. Akut lenfoblastik lösemi çocukluk çağında en sık görülen malignitedir. Çocukluk çağı akut lösemilerinin yaklaşık %85'ini oluştururken erişkin lösemilerinin yaklaşık %15'ine karşılık gelir. Erkeklerde daha sık görülür. Down sendromu, Bloom sendromu, Fanconi anemisi ve ataksi-telenjektazi ALL'ye yatkınlık yaratan kalıtsal bozukluklardır. İyonize radyasyona maruz kalma sonrası da ALL riski artmaktadır. Blastik hücreler, %80-85 B hücre öncüllerinden, %15-20 T hücre öncüllerinden oluşur.

Akut lenfoblastik lösemilerde bulgu ve belirtiler kemik iliği infiltrasyonu ve buna bağlı olarak normal hematopoezin baskılanması ile ortaya çıkar. En sık görülen bulgu ve belirtilerin başında solukluk, yorgunluk, ateş, kemik ve eklem ağrısı, organomegali ve lenfadenopati gelmektedir. Akut lenfoblastik lösemiler geleneksel olarak FAB (French-American-British) sınıflama sistemi ile sınıflandırılmaktadır. FAB sınıflaması temelde morfolojik özelliklere dayalı olup prognoz ve tedaviyi yönlendirme açısından anlamlılığı sınırlıdır. Yakın zamanda oluşturulan WHO (Dünya Sağlık Örgütü) sınıflama sistemi ise daha yaygın olarak kullanılmaya başlanılmıştır. Akut lenfoblastik lösemilerin tedavisi, sitotoksik ilaçlardan oluşan kombine kemoterapi rejimleri şeklindedir.

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda izlenen hiper CVAD kemoterapi protokolü içeren tedavi rejimleri alan akut lenfoblastik lösemi tanılı hastalar retrospektif olarak ele alındı. Hastaların demografik verilerini, klinik ve prognostik faktör özelliklerini ortaya koymak; tedaviye yanıt ve genel sağ kalım oranlarını değerlendirmek amaçlandı.



## 1. GENEL BİLGİLER

### 1.1. Akut Lenfoblastik Lösemi

#### 1.1.1. Epidemiyoloji

Akut lenfoblastik lösemi, çocukluk çağında sık görülen bir malignite olup, ABD'de her yıl 2400 yeni hasta tanı almaktadır. Yıllık insidansı 1,4/100000 oranındadır (1). Erkeklerde daha sık görülmektedir ve erkek/kadın oranı 1,3/1,0'dir.

Pediyatrik dönemde ALL, akut non lenfoblastik lösemilerden yaklaşık 4 kat daha fazla görülmektedir. ALL erişkin dönemde, tüm malignitelerin %1'inden daha azını, akut lösemilerin ise %20'sinden daha azını oluşturmaktadır (2). Çocuklarda 2-3 yaşları arasında, erişkinlerde ise 65 yaşından sonra görülme sıklığı artış göstermektedir.

**Tablo-1:** ALL'de insidans ve başlıca biyolojik farklılıklar.

	<b>Erişkinler</b>
Tepe İnsidans Yaşı	50
Lösemiler içinde %	15
Başlıca sitogenetik anomaliler	
Ph(+)	%30
MLL	%7
TEL/AML1	%2
Hiperdiploidi	%5
T-hücre	%25
Matür B hücre	%4

#### 1.1.2. Etiyoloji

Erişkin gruptaki ALL'nin nedeni sıklıkla bilinmemektedir. Kalıtsal faktörler ve genetik yatkınlığa sebep olan sendromlar çocukluk çağı ALL olguları ile daha yakın ilişkilendirilmiştir. Erişkin çağı ALL vakalarında iyonize

radyasyona ve çevresel kimyasallara maruziyetin kemik iliği aplazisine, kromozal bozukluklara ve lösemiye yol açabildiği gösterilmiştir (3,4). Kematerapötik ajanlar sıklıkla AML'ye neden olmakla birlikte ALL gelişen vakalar da bildirilmiştir.

### **1.1.3. Klinik Bulgular**

Klinik prezentasyon sıklıkla değişken olmakla birlikte sinsi başlangıçlıdır. Semptomlar çoğunlukla kemik iliği yetmezliğine ve extramedüller tutulumla ilgili olarak ortaya çıkar. Hastaların yaklaşık yarısında ateş veya dökümente edilmiş enfeksiyon; 1/3'ünde kanama lehine bulgular görülmektedir. Anemiye bağlı olarak yorgunluk, letarji, baş dönmesi, efor dispnesi ve anjina bulunabilir. Kemik iliğinin blastik hücre infiltrasyonuna bağlı olarak kemik ve eklem ağrıları olabilir. Hastaların yaklaşık yarısında tanı anında hepatomegali, splenomegali veya lenfadenomegali tespit edilebilir. Özellikle T hücre tipi ALL'lerde rutin görüntüleme yöntemleri ile mediastinal kitle tespit edilebilir. Bu hastalarda eş zamanlı olarak hastalık tutulumuna bağlı olarak plevral efüzyon ve plöretik tarzda yan ağrısı olabilir (5). Santral sinir sistemi tutulumu olan ALL hastalarında baş ağrısı, bulantı, kusma, ense sertliği, mental durum değişikliği; kranial sinir tutulumu veya fokal nörolojik anormallikler görülebilmektedir. Diğer sık görülen extramedüller tutulum alanları; testis, retina ve cilt olup lösemik blastlar vücutta herhangi bir organı tutabilmektedir.

**Tablo-2:** ALL hastalarında tanı anında klinik bulgular

<b>Bulgular</b>	<b>Hastalar (%)</b>
Semptomlar	
Ateş/ Enfeksiyon	3-56
Kanama	33
Lenfadenomegali	40-57
Hepatomegali	24-47
Splenomegali	31-56
Mediastinal kitle	10-15
SSS lösemisi	1-7
Diğer organ tutulumları	
Plevra	2,9
Perikard	1
Retina	1
Cilt	0,6
Tonsiler	0,6
Testis	0,3
Erkek cinsiyet	61

#### **1.1.4. Laboratuvar Bulguları**

Tıbbi hikaye ve fizik muayene tamamlandıktan sonra diagnostik laboratuvar testleri yapılmalıdır. Tanının doğrulanması, prognostik sınıflamanın yapılabilmesi ve uygun tedavi planının belirlenmesi amacı ile tam kan sayımı; periferik kan yayması, elektrolit ölçümleri, böbrek fonksiyon testleri, hepatik enzimler, ürik asit, kalsiyum ve albumin ölçümü başlangıç testi olarak yapılmalıdır. Tedaviye başlanılmadan önce pıhtılaşma testleri, INR, APTZ, fibrinojen çalışılmalıdır.

Mediastinal kitle varlığını araştırmak amacı ile akciğer filmi çekilmelidir. Klinik şikayetleri ile santral sinir sistemi tutulumu düşündüren olgularda lomber ponksiyon ile lösemik tutulum olup olmadığı tetkik

edilmelidir. Kemik iliği incelemeleri zorunludur ve sitogenetik, immunolojik, fenotipik çalışmaları içermelidir.

**Tablo-3:** Akut lenfoblastik lösemide tanı anındaki kromozomal anomaliler

<b>Kromozomal anomaliler</b>	<b>Erişkinler (%)</b>
Normal karyotip	16-34
Sayısal anomaliler	
Hipodiploidi	4-9
Hiperdiploidi	2-9
Yapısal anomaliler	
t(9;22)	11-30
t(4;11)	3-7
t(10;14)	4-6
t(8;14)	4
t(1;19)	3
t(12;21)	4-5
9 p anomalisi	5-16
6 q anomalisi	2-6

### 1.1.5. Tedavi

1980'li yıllarda ALL nadiren kür olabilen bir hastalık olup, total sağ kalım oranı %10'dan düşük idi. Günümüzde prognoz nispeten düzelmiştir. Geçen 10 yılda erişkin ALL ile ilgili iki temel prospektif çalışmanın sonuçları yayınlanmış olup; bu çalışmalarda allojenik kök hücre naklinin etkinliğini saptamak ve en uygun kemoterapi rejimini belirlemek amaçlanmış, prognostik özellikler belirlenmeye çalışılmıştır (6-16) . Bu çalışmalarda tam yanıt oranları %74-93, total sağ kalım oranları ise %27-48 arasında bulunmuştur.

Kök hücre nakil çalışmalarında (n=2696) total sağ kalım açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Ortalama tam yanıt oranı %84, ortalama sağ kalım oranı %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 çalışma sonuçları

Çalışma	Yıl	N	Median yaş	KHN	CR oranı	Erken ölüm	Survival
CALGB 9111(7)	1998	198	35(16-83)	Ph(+)	%85	%8	%40(3y)
LALA 87(17)	2000	572	33(15-60)	PO	%76	%9	%27(10y)
NILG 08/96(9)	2001	121	35(15-74)	PR	%84	%8	%48(5y)
GMALL 05/93(10)	2001	1163	35(15-65)	PR	%83	n.r	%35(5y)
JALSG-ALL93(18)	2002	263	31(15-59)	PO	%78	%6	%30(6y)
UCLA(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 0228(14)	2002	767	28(12-60)	-	%82	%11	%27(9y)
MD Anderson(8)	2004	288	40(15-92)	Ph+	%92	%5	%38(5y)
EORTC ALL-3(19)	2004	340	33(14-79)	PO	%74	n.r	%36(6y)
LALA-94(13)	2004	922	33(15-55)	PR	%84	%5	%36(5y)
GOELAL02(15)	2004	198	33(15-59)	HR	%86	%2	%41(6y)
MRC XII/ECOG E 2993(6)	2005	1521	15-59	PO	%91	n.r	%38(5y)
GIMEMA 0496(16)	2005	450	16-60	n.r	%80	n.r	%33(5y)
PETHEMA ALL-93(20)	2005	222	27(15-50)	HR	%82	%6	%34(5y)
ORTALAMA		7262			%84	%7	%35

**KHN:** kök hücre nakli

**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 KHN

**n.r:** Raporlanmamış

### 1.1.5.1. İndüksiyon Tedavisi

ALL hastalarının standart indüksiyon tedavisi glukokortikoid, vinkristin, antrasiklin (sıklıkla daunorubisin) ve L-asparaginaz içermelidir. Ayrıca indüksiyon tedavisini takiben siklofosamid, konvansiyonel veya yüksek doz sitarabin, merkaptopürin ve diğer ilaçları içeren erken

intensifikasyon tedavileri de verilebilmektedir.

**1. Deksemetazon:** Yüksek sistemik anti-lösemik etkisi ve beyin omurilik sıvısında yüksek ilaç konsantrasyonlarına ulaştığı tespit edildiğinden beri deksametazon, prednizolonun yerini almıştır. 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. Ayrıca enfeksiyonlara zemin hazırlayıp mortalite ve morbidite oranını da artırmaktadır. GMALL (The German Multicenter Study Group) çalışmasında 10 mg/m<sup>2</sup>/gün dozunda 1-16 günler arasında sürekli deksametazon kullanımı ile 10 mg/m<sup>2</sup>/gün 1-5 ve 11-14. günler deksametazon kullanımı kıyaslanmış, erken mortalite oranı ilk grupta %16 iken 2. grupta %5 olarak saptanmış; tam yanıt oranları ise ilk grupta %76, ikinci grupta %82 olarak bulunmuştur (21).

**2. Antrasiklin:** Antrasiklinler ALL'nin indüksiyon tedavisinde önemli bir yere sahiptir (22). Önceleri haftalık uygulama programı sık kullanılıyorken, son zamanlarda 2-3gün 30-60 mg/m<sup>2</sup> dozunda daha intensif programlar kullanılmaktadır (10,23,24). Özellikle intensif antrasiklin tedavisi (270 mg/m<sup>2</sup>,3 gün) uygulanan bir çalışmada tam yanıt oranı %93 olarak saptanmıştır (24), fakat bu çalışma tek merkezli bir çalışma olup daha büyük çok merkezli GIMEMA çalışmasında bu durum gözlenmemiştir (25). Intensif antrasiklin tedavisi yüksek mortalite ile ilişkili olabilmekte; yoğun destek tedavisi ve büyüme faktörlerinin kullanılması bu tedavilerde rutin önerilmektedir. En sık kullanılan antrasiklin daunorubisindir. Bir randomize çalışmada, 30 mg/m<sup>2</sup> daunorubisin ile hastalıksız sağ kalım %36 iken, 9 mg/m<sup>2</sup> idarubisin ile bu oran %30 olarak bulunmuştur (16).

**3. Siklofosfamid:** Genellikle indüksiyon tedavisi ile birlikte uygulanması önerilen siklofosfamidin rolü birkaç çalışma ile araştırılmıştır. 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-asparaginaz:** İndüksiyon tedavisinin önemli bir bölümünü oluşturan L-asparaginaz'ın yarı ömürleri birbirinden farklı başlıca 3 formu bulunmaktadır. E.Coli, Erwinia ve pegile edilmiş asparaginaz (PEG-A) için yarı ömürler sırasıyla 1,2 gün; 0,65 gün ve 5,7 gündür (29). Uygun şekilde kullanıldıklarında etkinlikleri eşit olup, Erwinia kökenli L-asparaginaz 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 asparaginaz'dan daha düşük oranda sağ kalım oranları elde edilmiştir (30). Çocukluk çağı ALL hastalarında PEG-A ve E.coli asparaginaz karşılaştırmalı randomize çalışmalarında, E.coli asparaginaz için daha yüksek erken cevap oranları elde edilmiş fakat uzun süreli sonuçlar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (31).

**5. Yüksek doz sitarabin:** İndüksiyon tedavisinde yüksek doz sitarabin, hem yüksek anti-lösemik etki hem de kraniyal radyoterapisiz santral sinir sisteminin ilave proflaksisini sağladığından ötürü çok sayıda çalışmada kullanılmıştır. Fakat bu tedaviler ile indüksiyon sonrası ciddi nötropeni ortaya çıktığı saptanmıştır (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'a çıktığı, erken mortalite oranının da %11'den %4'e gerilediği gösterilmiştir (10). Tedaviye G-CSF ilave edilmesi; kemoterapinin doz yoğunluğunun artırılmasına ve daha tolere edilebilir olmasına olanak tanımaktadır.

#### **1.1.5.2. 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 metotreksat (MTX) tedavileri

kullanılmaktadır. Bu kemoteropatiklerin beyin omurilik sıvısına geçis 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 bulunmuştur (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)

### **2.1.5.3. İdame tedavisi**

Yoğun indüksiyon ve konsolidasyon tedavilerinden sonra idame tedavisi, ALL hastalarının standart tedavi yaklaşımıdır. İdame uygulanmayan ALL hastalarında lsemisiz sağ kalım %18-28 oranında olup uzun süreli sonuçlar oldukça kötüdür (34). Bu sebepten ötürü hastaların çoğunda total idame tedavi süresi, 2 yıla tamamlanmaya çalışılmalıdır. İntravenöz yolla uygulanan MTX ve oral yolla uygulanan merkaptopürin (MP) idame tedavisinin temelini oluşurmaktadır. Rezidüel hastalığın optimal bir şekilde baskılanması için, idame tedavisi boyunca beyaz küre sayısının 3000/mm<sup>3</sup>'n altında tutulması amaçlanmalıdır (38). Yüksek doz ve yoğunluğu artırılmış kemoterapiler ile idame tedavisi yapılmasının hem toksisite 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.

#### **2.1.5.3.a. Santral sinir sistemi proflaksisi**

Yoğun intratekal tedaviler, kraniospinal radyoterapi ve yüksek doz sistemik kemoterapiler ile santral sinir sistemi (SSS) relaps riski %5'in altına inmiştir. Yüksek lökosit 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).



### 1.1.5.2.b.SSS Hastalığının Tedavisi

Testiküler ve diğer ekstrapredüller relapslar, yapılan klinik çalışmalarda oldukça düşük oranda saptanmış ve hastalıksız sağ kalım oranları da %80'den fazla bulunmuştur (38). Fakat SSS relapsları halen uzun süreli hastalıksız sağ kalım sağlanmasının en önemli engeli olup bazı klinik çalışmalarda relapsların %30-40'ını oluşturmaktadır (39-41).

Çocukluk yaş grubu, T hücre fenotipi, lökosit sayısı yüksekliği, t(9;22) veya t(4;11) gibi yüksek riskli sitogenetik anomaliler ve BOS'da lösemik hücre varlığı SSS relaps riskini arttırmaktadır (42). Prognostik faktörlerin bazıları intensif kemoterapiler ile yeterli oranda ortadan kaldırılamamaktadır. Örneğin BOS'da lökosit sayısının yüksek olması, SSS relapsı ile yüksek oranda ilişkilidir. Yine lökosit sayısı 100000/mm<sup>3</sup> üzerinde olan T-ALL hastalarında da SSS relaps oranı oldukça yüksektir. Yetersiz SSS tedavisi sadece SSS relapsını artırmakla kalmayıp aynı zamanda hematolojik relaps riskini de arttırmaktadır (43). Yapılan bir çalışmada erişkin T-ALL hastalarında yüksek lökosit sayısı ve mediastinal kitle varlığı ile prezente olan hastalarda SSS tutulum olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (44). Tanı anında SSS tutulumu olan hastalarda intensif kemoterapi ve SSS radyoterapisi veya total vücut radyoterapisi 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 daha kısadır (%29-%38)(44).

### 1.1.5.2.c. Yeni tanı konulan hastalarda SSS lösemisinin tedavisi

**a. Kranial radyoterapi:** Kranial ışınlama SSS tedavisinin etkili bir şeklidir. Sekonder neoplazi artırıcı etkisi, hipofizer yetmezlik ve nörolojik disfonksiyon riski de yüksektir (45).

**b. İntratekal tedavi:** Daha önce yapılan Pediatrik Onkoloji Grubu' nun çalışmalarında metotreksat, hidrokortizon ve sitarabin ile yapılan üçlü intratekal tedavinin sonuçları kranial radyoterapi ile kıyaslanmış ve intratekal tedavi iyi-riskli lösemi hastalarında 3 yıldan 1 yıla indirilmiştir (46). Üçlü intratekal tedavi ile tekli intratekal MTX tedavisinin karşılaştırıldığı bir randomize 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 erken bir bulgusu olduğu ve üçlü intratekal tedavinin tek basına metotreksattan daha iyi bir SSS kontrolü sağladığı; böylece başka bölgelerde lösemik relapsa neden olduğudur.

Intratekal tedavinin uygulama şekli başarısını etkilemektedir. Örneğin büyük volümlü intratekal uygulamalar, küçük volümlü uygulamalardan daha iyi bir SSS dağılımına neden olmaktadır. Uygulamadan sonra hasta en az 30 dakika 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 artırırlar ve hastaliksız sağ kalım süresini kötü etkilerler (49-51).

#### **1.1.5.2.d. SSS relapsının tedavisi:**

Sistemik kemoterapi ve SSS profilaksisine rağmen ALL hastalarının yaklaşık %2-10'unda izole SSS relapsı görülmektedir. Başlangıç remisyon süresi 18 aydan kısa olan hastalarda kranial ve spinal radyoterapi, 18 aydan uzun olan hastalarda ise kranial radyoterapi verilmelidir. Doz azaltılmasına rağmen remisyon süresi 18 aydan uzun olan hastalarda 4 yıllık hastaliksız sağ kalım oranı %77,7'dir. Yetişkin ALL hastalarında izole SSS relapsı ile ilgili yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. İzole SSS relapsı gelişen 22 hasta ile yapılan bir çalışmada 5 yıllık sağ kalıma ulaşan hasta tespit edilememiştir (52).

#### **1.1.6. Prognostik Faktörler:**

Yetişkin ALL hastalarında yaş, beyaz küre sayısı, immünofenotip, sitogenetik ve moleküler genetik gibi önemli prognostik faktörler tedavi öncesinde belirlenmelidir. İndüksiyon tedavisi ile tam remisyon elde etme zamanı prognoz açısından oldukça önemlidir. Ayrıca minimal rezidüel hastalık da önemli bir prognostik belirteçdir. SSS tutulumu ve mediastinal kitle varlığı gibi klinik parametreler düşük oranda prognostik öneme sahiptir.

**Tablo-5:** Yetişkin ALL hastalarında kötü prognostik faktörler (53,54)

Klinik özellikler	Yaş >6 Beyaz küre sayısı >30000
İmmünofenotip	Pro-B (CD 10) Erken T (CD 1a,sCD3) Matür T(CD 1a,Scd3)
Sitogenetik	t(9;22)/BCR-ABL t(4;11) /all1-AF4
Tedavi cevabı	Geç komplet remisyon elde edilmesi>3-4 hafta Minimal rezidüel hastalık varlığı

**Yaş:** Yaş en önemli prognostik faktördür (38). Ortalama sağ kalım oranı 30 yaş altında %34-57 iken; 50 yaş üzerinde %15-17 arasındadır (7,9-11,26).

**Beyaz küre sayısı:** Tanı anında yüksek lökosit yüksek relaps riski ile ilişkilidir (6,7,11,26). GMALL çalışmalarında beyaz küre sayısı 30000/mm<sup>3</sup>'ten fazla olan prekürsör B-ALL tanılı hastalarda total sağ kalım oranı %19-29 olarak bulunmuştur (9-13). Ayrıca yüksek beyaz küre sayısı indüksiyon sırasındaki komplikasyon ve SSS relaps riskini de artırmaktadır.

**İmmünolojik subtipler:** ALL'nin immünolojik alt tipleri farklı prezentasyon, klinik seyir ve relaps riski göstermektedir. Eskiden kötü prognozlu grup pro-B ALL olarak kabul edilirdi ve bu grupta yüksek t(4;11) pozitifliği (%70), yüksek lökosit sayısı ile prezentasyon (>100000/μL, %26) mevcuttur. Fakat şimdilerde yüksek doz ARA-C ve allojenik kök hücre nakli ile hastalısız sağ kalım %50'lere kadar yükselmiştir (55). Common/pre-B ALL'de ise Ph(+)'liği oranı fazladır (%40-50) ve bu subgrup yüksek risk grubuna girmektedir. Common/pre-B ALL'de lösemik hücreler çeşitli antijenler (CD19,CD20,CD22) eksprese etmektedirler ve bunlar çeşitli antikor tedaviler için hedef oluşturmaktadır. Herhangi bir ek prognostik faktörü olmayan common/pre-B ALL tanılı hastalarda minimal rezidüel hastalık varlığı relaps riskinin yüksek olacağını göstermektedir, bu durumda da allojenik kök hücre

nakli gündeme gelebilir.

Matür B-ALL alt grubunda intensifikasyon siklusları kısa tutulmalıdır. Bu hasta grubunda sıklıkla idame tedavisi gerekmemektedir. Matür B-ALL alt grubunda SSS tutulumu (%12) ve diğer organ tutulumları (%32) sık görülmektedir. Bu hastalarda fraksiyone siklofosfamide, yüksek doz ARA-C ve MTX tedavileri ile tam remisyon oranları %40'tan %60'a, hastalıksız sağ kalım oranları ise %10'dan %65'lere kadar yükselmiştir (56). Bu tedavi yöntemleri ile Burkitt lenfomada da benzer sonuçlar elde edilmektedir. Hastaların %80'den fazlasında CD 20 pozitifliği olduğundan matür B-ALL'de immünoterapi de önerilmektedir. Bu hastalarda tedaviye rituksimab 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 lökosit sayısı, mediastinal kitle (%50), SSS tutulumu (%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, hastalıksız 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, hastalıksız sağ kalım oranı ise %10'dan kısa iken; yeni tedavi rejimleri ile tam yanıt oranları %80, hastalıksız sağ kalım oranları da %46 oranına yükselmiştir. Siklofosfamid ve ARA-C, T-ALL'de oldukça önemli ilaçlardır.

**Tablo-6: ALL’de immünolojik subtiplerin özellikleri**

Subgrup	Özellikler	Sitogenetik/ moleküler özellikler	Spesifik kötü prognostik özellikler	Genel kötü prognostik özellikler
Pro-B-ALL (%11) (CD10 neg ALL)	-Yüksek lökosit sayısı -CD13/CD33 koekspresyonu	- %70 t(4;11) - %20 Flt3	- Yüksek risk	-Komplet remisyon geç elde edilmesi -Kötü prednizolon cevabı -Minimal rezidüel hastalık varlığı -İleri yaş -in vitro direnç -kompleks aberrant karyotip
C-ALL (%49) Pre-B-ALL	-Yaş ile görülme sıklığı artar -%45 oranında CD45+	- %4 t(1;19)	- Beyaz küre >30000/mm <sup>3</sup> - t(9;22) - t(1;19)	
Matür-B-ALL (%4) ( Burkitt lösemi, ALL-L3)	-Büyük tümör kitlesi -LDH yüksekliği -SSS tutulumu -CD20+	- t(8;14)/c-myc-IgH		
T-ALL (%25)	-Mediastinal tümör -SSS tutulumu -Yüksek lökosit sayısı -Subtipleri: Erken T Timik T Matür T	- %20 t(10;14) - <%20 t(11;14) - %8 SIL-TAL1 - %4 NUP213-ABL-1 - %33 HOX11 - %5HOX11L2 - %50 Notch 1	- Erken matür T- ALL -Beyaz küre 10000/mm <sup>3</sup> -Hox11L2	

**Sitogenetik ve Moleküler Genetik:** Erişkin ALL hastalarında en sık rastlanan sitogenetik bozukluklar t(9;22)/BCR-ABL (%30) ve t(4;11) (%6) olup sıklıkla kötü prognoz ile ilişkilidirler. Diğer anormalliklerin prognostik etkisi tam olarak gösterilememiştir. Fakat -7, +8 ve hipodiploidi ALL’de kötü, t(10;14) ve hiperdiploid karyotip iyi prognostik özellik olarak kabul edilmiştir (59-60). CALGB çalışmasında sitogenetik özelliklere göre üç subgroup tanımlanmıştır. t(9;22), t(4;11), -7, +8 olanlar kötü prognostik grup; ikinci grup normal diploid ve üçüncü grup tüm diğer yapısal anomalileri içermektedir. Bu

gruplardaki hastaliksız sağ kalım oranları sırasıyla %11, %38 ve %52 olarak bulunmuştur (59).

#### **1.1.7. Risk Değerlendirilmesi**

Yukarıdaki tablo-5'te GMALL alışma grubunun ALL hastaları için risk faktörleri sınıflanmıştır. Herhangi bir risk faktörü olmayan hastalar standart risk grubunda olarak kabul edilmişler, bir ya da daha fazla risk faktörü olan hastalar ise yüksek risk grubunda hastalar olarak kabul edilmişlerdir. Ph+ ALL hastaları çok yüksek risk grubu diye farklı bir gruba alınmışlardır. Bu hastalarda özellikle allojenik nakil şansı yok ise tirozin kinaz inhibitörleri gibi yeni tedavilerin uygulanması gerektiği kabul edilmektedir. Bu grublama 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 komplet remisyondaki hastaların 5 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %55, %36 ve %20 olarak saptanmıştır. GMALL çalışmalarında sadece yüksek riskli hastalara ilk komplet remisyonda kök hücre nakli öneriliyor iken, diğer çalışmalarda bütün hastalar aynı şekilde tedavi edilmiş ve donörü olan tüm ALL hastalarına ilk komplet remisyonda kök hücre nakli yapılması gerektiği önerilmiştir (6,61).

#### **1.1.8. Yeni Tedavi Seçenekleri**

Erişkin akut lenfoblastik löseminin (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 olarak kabul edildiği halde son dekatta yaş ve biyolojik riske dayalı yapılan çalışmalarda sağ kalım oranlarında iyileşme sağlanmıştır (9).

**Ph(+)** ALL: BCR-ABL füzyon genine neden olan Philadelphia kromozomu (Ph), prognozu etkileyen önemli bir faktör olup (62,63) erişkin ağı 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 idi. Bu hastalarda tek küratif tedavi yönteminin de allojeneik kök hücre nakli olduğu kabul ediliyordu. Ph(+) ALL yetişkin ağı ALL'rinin yaklaşık %20-

25'ini oluşturmaktadır. İnsidans yaş ile birlikte artmaktadır ve 50 yaş üstü hastalarda görülme oranı %40'a çıkmaktadır. Kötü prognostik özellik olup; bu hastalarda total sağ kalım oranı %20 civarındadır (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 mesilatın tedavide kullanılması ile birlikte ALL'nin bu yüksek riskli alt tipinin terapötik yaklaşımı ve ortalama sağkalım sonuçları değişmeye başlamıştır. Relaps veya refrakter Ph(+) ALL hastalarında imatinib tedavisinin uygulandığı ilk faz II çalışmasında tam remisyon oranları %29 olarak bulunmuştur (64). İmatinibin Hiper CVAD (siklofosfamid, vinkristin, adriamisin, deksametazon) ile birlikte indüksiyon tedavisinde kullanılması ek bir toksisiteye neden olmamakta ve bu tedavi ile tam remisyon (CR) oranları %90'ın üzerine çıkmaktadır (65). Bu konu ile ilgili yapılan diğer çalışmalarda bu bulguları desteklemektedir (66-70). GRAAPH (Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia) 2003 çalışması ile de indüksiyon ve konsolidasyon tedavilerine imatinib eklenmesinin tam cevap oranlarını arttırdığı gösterilmiştir.

GRAAPH çalışmasında tam remisyona giren ve donörü olanlarda ilk remisyonda allojenik kök hücre nakli yapılan hasta oranı %85'ten %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 artış saptanmıştır (70). Kombine 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 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 (68).

JALSG çalışmasında hastalara ilk remisyonda allojenik kök hücre nakli yapılmamış olsa dahi imatinib bazlı kemoterapi alan hastalarda prognoz daha iyi olduğu ve nakil yapılmış hastalarla benzerlik gösterdiği saptanmıştır. Bu durumda da 'Bu hastalara allojenik kök hücre nakli yapmak şart mıdır?' sorusunu cevaplamak gerekmektedir. Bu konu ile ilgili Children's Oncology Group (COG)'un 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 MD Anderson çalışmasında, ilk remisyonda allojenik kök hücre nakli yapılan hastaların sonuçlarının imatinib ile kombine kemoterapi alan fakat allojenik nakil yapılamayan hastalardan daha iyi olduğu gösterilmiştir (72).

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

Ph(+) ALL 60 yaş üstü hastalarda da oldukça sık görülmektedir. Bu hastalar yüksek doz ve sürekli kemoterapileri güçlükle tolere edebilmektedirler. Bu hastalarda tek başına imatinib veya imatinib ile birlikte miyelosüpresif olmayan deksametazon ve vinkristin gibi kemoterapi rejimleri kullanılmıştır. Vignetti ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada imatinib ve steroid verilen 29 hastanın hepsinde tam hematolojik yanıt sağlanmış ve tanıdan itibaren ortalama yaşam süreleri 20 ay olarak bulunmuştur (74). Ottmann ve



arkadaşlarının yaptıkları randomize bir çalışmada tek başına imatinib ile kemoterapi mukayese edilmiş; tam hematolojik yanıt oranı 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 yükselmesini 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. En sık görülen mutasyonlar P-loop bölgesindeki mutasyonlar 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 verilmesini 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 over ekspresyonuna yol açan kromozomal translokasyon ile karakterize kötü seyirli bir ALL tipidir. Pediatrik hasta grubunda uygulanan başarılı tedavi yöntemleri erişkin hastalara uygulanmaya çalışılmıştır. Pediatrik rejimler, alkilleyici ajanların tekrarlanan intensif siklusları ile birlikte metotreksat ve sitarabinin 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 özellikleri; yaş, tedavi ile 4-6 hafta içinde remisyon sağlanamaması, tanı anı LDH yüksekliği ve santral sinir

sistemi tutulumunun olması oluşturmaktadır. 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 rituksimab ilave edilen hastalar karşılaştırılmış, total sağ kalımın %53'ten %89'a, hastalıksız sağ kalımın ise %60'tan %88'e çıktığı gösterilmiştir (82). GMALL grubunun yaptığı bir çalışmada kemoterapiye rituximab ilavesi ile tam remisyon oranı %84 ve 3 yıllık sağ kalım oranı %76 olarak bulunmuştur (83).

**Antikor tedavisi:** ALL blastlarının yüzeylerinde bulunan CD20, CD19, CD22, CD33 ve CD52 gibi spesifik yüzey antijenleri monoklonal antikor tedavileri 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 Anti-CD19 ve T-hücreli ALL'de Anti-CD52 antikor tedavileri faz I-II çalışmalar ile araştırılan diğer başlıca monoklonal tedavilerdir (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 glukokortikoid, L-asparaginaz ve vinkristin gibi ajanların daha yoğun kullanıldığı bulunmuştur. Ayrıca pediatrik rejimlerde, daha erken ve daha

yoğun miktarda direkt SSS tedavisinin olduğu ve idame tedavisinin de daha uzun olduğu görülmüştür (84). Fakat tüm bu çalışmalar retrospektif olup daha kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### **1.1.9.Kök Hücre Nakli**

Allojeneik kök hücre nakli erişkin ALL hastalarında konsolidasyon tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Günümüzde kök hücre naklinin uygun donörü olan tüm 1. komplet remisyon hastalarına mı, yoksa sadece 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 takip eden kemoterapiler ile kür sağlanabilir. Bu hastalarda kök hücre nakli ile %10-20 kür elde edilebilmektedir (85).

2. İkinci relaps sonrası: Primer indüksiyon başarısızlığında olduğu gibi, ikinci remisyon sonrası hastalığı ilerleyen ALL hastalarında kök hücre naklinin kür sağlama olasılığı bulunmaktadır . Bu hastalarda uzun süreli hastalısız sağ kalım kök hücre nakli ile %10-25 olarak bulunmuştur, bu hastalardaki başarısızlığın en önemli nedeni transplant sonrası relapstır.

3. İkinci remisyon: İlk relapsı olan ALL hastalarının bazılarında kemoterapi ile kür elde edilebilir. İkinci remisyonda HLA uyumlu kardeşinden nakil yapılan ALL hastalarında 5 yıllık total sağ kalım %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 remisyondaki ALL hastalarının çoğuna kök hücre nakli önerilmektedir.

4. İlk relaps: ALL hastalarında erken ilk relapsta direkt olarak nakil yapılmalı mı, yoksa öncelikle tekrar bir indüksiyon 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 komplet remisyonda 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 altında nakil yapılan hastalarda, hastaliksız sağ kalım süresi daha uzun bulunmuştur. Yine allojenik kök hücre nakli yapılan hastalarda hastaliksız sağ kalım oranı kemoterapi veya otolog kök hücre nakli yapılanlardan daha uzun bulunmuştur. Bu oran allojenik kök hücre naklinde %46, kemoterapi veya otolog nakilde %31 olarak bulunmuştur. Yüksek riskli hastalarda (Ph(+), yaş>35, tanıda beyaz küre sayısı>30000/mm<sup>3</sup>, remisyon elde etme süresi>4 hafta) allojenik naklin faydası daha fazladır (%44'e karşın %11)(6).

IBMTR verilerine göre >20 yaş hastalarda, tam uyumlu kardeşten yapılan allojenik kök hücre nakli ile total sağ kalım oranı %48 iken, tam uyumlu akraba dışı donörden yapılan allojenik kök hücre naklinde bu 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 oranı %55, akraba dışı donörden yapılan nakillerde %46 ve otolog kök hücre nakli sonrası ise %39 olarak bulunmuştur (89).

GMALL 06/99 çalışmasında kardeşten yapılan nakillerde total sağ kalım oranı %53, akraba dışı donörlerden yapılan nakillerde ise %44 bulunmuştur (90). Prospektif çalışmalar ile kardeşten yapılan allojenik kök hücre nakli ile ilişkili mortalite oranı %15-26 arasında bulunmuştur (6,8,16,89,91,92). Kanıta dayalı bir derlemede, yüksek riskli hastalara ilk remisyonda allojenik nakil önerilmekte fakat standart risk grubuna önerilmemektedir (93). İkinci remisyonda allojenik kök hücre nakli sonuçları kemoterapiden daha iyi bulunmuştur. Akraba ve akraba dışı allojenik kök hücre nakli sonuçları birbirine yakın olup, allojenik kök hücre nakli sonuçları otolog kök hücre naklinden daha başarılıdır. Otolog nakil sonuçları kemoterapiden daha iyi değildir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Uludağ Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde 2010 ile 2015 tarihleri arasında hiper CVAD kemoterapi protokolünü içeren tedavi rejimi alan Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanılı hastalar dahil edilmiştir.

Uludağ Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı Polikliniği' ne ilk başvurdıkları tarih itibarı ile histopatolojik ve akımsitometrik olarak ALL tanısı almış ve hiper CVAD kemoterapi protokolünü içeren tedavi rejimi alan tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların takibi ve tedavi esnasındaki özelliklerine hastanemizde kullanılan bilgisayar otomasyon sistemi ve hastalara ait dosyalar taranarak ulaşılmıştır.

Çalışmada kategorik değişkenler için betimleyici istatistikler frekans ve yüzde olarak, sürekli değişkenler medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında Fischer'in kesin ki kare testi, sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Sağkalım süreleri; Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak medyan sağ kalım değeri, standart hataları, güven aralıkları ve sağkalım grafikleri ile ifade edilmiştir. Analizler IBM SPSS v.21 programında yapılmıştır.  $P < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışma, Helsinki Deklarasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 03 Kasım 2015 tarihli ve 2015-19/19 no'lu karar ile onay alındıktan sonra çalışmaya başlandı.

## BULGULAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji B.D.'ında 2010 ile 2015 yılları arasında hiper CVAD kemoterapi protokolünü içeren tedavi rejimi alan akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanılı 44 hastanın tümü çalışmaya dahil edilmiştir.

44 hastadan 42 hasta ALL; 1 hasta T hücreli lösemik formda lenfoma ve 1 hasta Prekürsör T hücreli lösemik formda lenfoma hastasıydı. 44 hastanın yaş ortalaması 34 (20-62) olup; hastaların %72,2'si erkek (32 hasta), %27,7'si kadın (12 hasta) idi. (Tablo-7)

**Tablo-7:** Hastaların tanı anında özellikleri

<b>Hasta özellikleri</b>	
Ortalama yaş	34 (20-62)
Erkek	32 (%72,2)
Kadın	12 (%27,7)
Ortalama ECOG performans durumu	1,27 (0-4)
Hepatomegali	%15,9
Splenomegali	%47,7
Lenfadenopati	%43
Mediastinal kitle	%4
Santral sinir sistemi lösemisi	%9
Testiküler tutulum	%0
Diğer organ tutulumları	
Perikard	%4
Plevra	%2
Cilt	%2
B semptomu	%93

**ECOG:**Eastern Cooperative Oncology Group

39 hasta (%88,6) yüksek risk grubunda olup 5 hasta (11,3) standart risk grubunda idi. Tanı anında ECOG performans durumu ortalama 1,27 (0-4) idi. Hastaların %15,9'unda hepatomegali; %47,7'sinde splenomegali, %43'ünde lenfadenopati ve %4'ünde mediastinal kitle saptanmıştır. Tanı anında 4 hastada (%9) santral sinir sistemi tutulumu saptanmıştır. Tanı anında testiküler tutulumu olan hasta saptanmamıştır.

Diğer organ tutulumları açısından değerlendirilen hastaların %4'ünde (2 hasta) perikardiyal tutulum, %2'sinde (1 hasta) plevral tutulum, %2'sinde (1 hasta) cilt tutulumu, %2'sinde (1 hasta) myometrial tutulum saptanmıştır.

Çalışmamızda hastaların tanı anında ortalama lökosit sayısı 73967 (1500-662000); nötrofil sayısı ise 6268 (0-53300) olarak bulundu. Hastaların tanı anında ortalama trombosit sayısı 106481 (6.000-677000), hemoglobin değeri 9,35 (4-15,2); laktat dehidrogenaz değeri (LDH) 1625 (79-7500) olarak saptandı.

Tanı anında kemik iliğinde blast oranı %86,69 iken bu oran periferik kanda %60,3 olarak saptandı (Tablo-8).

**Tablo-8:** Hastaların laboratuvar özellikleri

<b>Laboratuvar özellikleri</b>	
Ortalama hemoglobin değeri (g/dl)	9,35 (4-15,2)
Ortalama trombosit sayısı (K/ $\mu$ L)	106481 (6000-677000)
Ortalama laktat dehidrogenaz (IU/L)	1625 (79-7500)
Ortalama lökosit sayısı (K/ $\mu$ L)	73967 (1500-662000)
Ortalama nötrofil sayısı (K/ $\mu$ L)	6268 (0-53300)
Kemik iliğinde blast oranı	%86,69
Periferik kanda blast oranı	%60,3

Çalışmaya dahil edilen 44 hastanın 38'inde sitogenetik anomali saptanmamış olup; 6 hastada Ph(+) (%13) kromozomal anomali saptanmıştır.

Hastaların %4,5'i (2 hasta) L1; %52,2'si (23 hasta) L2; %6,8'i (3 hasta)

L3 morfolojisinde idi. 16 hastanın ise morfolojik olarak tiplendirme bilgilerine ulaşılamadı.

**Tablo-9:** Hastaların morfolojik tip özellikleri.

Morfolojik tip	Sayı (n)	Ortalama (%)
L1	2	%4,5
L2	23	%52,2
L3	3	%6,8

Hastaların %27,2'sinin matür T hücreli ALL, %2,2'sinin prekürsör T hücreli ALL; %43,1'inin matür B hücreli ALL, %11,3'ünün prekürsör B hücreli ALL Calla(+); %2,2'sinin myeloid ekspresyon gösteren prekürsör B hücreli ALL Calla(+), %4,5'inin KML transforme prekürsör B hücreli ALL; %4,5'inin bifenotipik ALL; %2,2'sinin T hücreli lösemik formda lenfoma ve %2,2'sinin prekürsör T hücreli lösemik formda lenfoma immünfenotipinde olduğu saptanmıştır.

**Tablo-10:** Hastaların immünfenotipik özellikleri

İmmünfenotip	Sayı (n)	Ortalama (%)
Matür T hücreli ALL	12	%27,2
Prekürsör T hücreli ALL	1	%2,2
Matür B hücreli ALL	19	%43,1
Prekürsör B hücreli ALL Calla(+)	5	%11,3
Myeloid ekspresyon gösteren prekürsör B hücreli Calla(+)	1	%2,2
KML transforme prekürsör B hücreli ALL	2	%4,5
Bifenotipik ALL	2	%4,5
T hücreli lösemik formda lenfoma	1	%2,2
Prekürsör T hücreli lösemik formda lenfoma	1	%2,2



Çalışma kapsamında incelenen 44 ALL hastasının 19'u (%43,1) halen hayatta iken 25 hasta ise (%56,8) izlem süresi boyunca yaşamını yitirmiştir. Remisyon indüksiyon tedavisi sırasında 9 hasta (%20,4) yaşamını yitirmiştir. Remisyon indüksiyon tedavisi altında iken yaşamını yitiren bu 9 hastanın, %66,6'sı (n=6) sepsis ve buna bağlı komplikasyonlar neticesinde; %33,3'ü ise (n=3) kanama nedeni ile kaybedilmiştir.

İzlem süresince çalışmaya dahil edilen 44 hastanın 32'si (%72,7) remisyon indüksiyon tedavisi sonrası komplet remisyona girmiştir. Komplet remisyona giren 32 hastanın 16'sının (%50) izleminde nüks gelişmiş; 15'inde (%46,8) nüks gelişmemiştir.

Çalışmaya dahil edilen ve hiper CVAD kemoterapi rejimi içeren remisyon indüksiyon tedavi protokolü uygulanan hastalarda gelişen kemoterapi toksisite dereceleri tabloda belirtilmiştir (Tablo-11).

**Tablo-11:** Kemoterapi toksisiteleri

	<b>Grade 0</b>	<b>Grade 1</b>	<b>Grade 2</b>	<b>Grade 3</b>	<b>Grade 4</b>
Gastrointestinal	%59,0	%29,5	%4,5	%4,5	%2,2
Hematolojik	%2,2				%97,7
Renal	%90,9	%6,8	%2,2		
Nöromusküler		%2,2			
Kardiyovasküler		%2,2		%2,2	
Dermatolojik		%6,8		%2,2	
Hepatik	%72,7	%4,5	%15,9	%2,2	%4,5

Hiper CVAD kemoterapi protokolü ile yapılan remisyon indüksiyon tedavisi ile hastaların %72,7'sinde remisyon elde edilmiştir. Remisyona giren hastaların %81,3'inin erkek %18,8'inin kadın olduğu tespit edildi. Cinsiyet faktörünün hastaların komplet remisyona girme oranını istatistiksel olarak etkilemediği (p=0,213) saptandı. Hepatomegali, splenomegali, mediastinal kitle varlığının komplet remisyon oranını etkilemediği görüldü. (p=1,00). Ph(+) olan 6 hastanın 4'ünde komplet remisyon elde edilmiş iken t(9;22)

pozitifliğinin komplet remisyona girme oranını etkilemediği (p=0,616) saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen 44 hastanın 42'sinde risk skorlaması yapılmış olup; 32 hastanın yüksek risk (%72,7) kategorisinde olduğu tespit edilmiştir. Komplet remisyondaki hastaların %87,5'inin yüksek risk; %12,5'inin ise standart risk grubunda olduğu görülmüştür. Risk skorlamasının komplet remisyona girme üzerine istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir.

**Tablo-12:** Komplet remisyona girme ile ilgili yapılan karşılaştırmalar

	<b>Komplet Remisyon (+) n=10</b>	<b>Komplet Remisyon (-) n=32</b>	<b>P Değeri</b>
<b>Cinsiyet</b>			0,213
Erkek	6 (%60)	26 (%81.3)	
Kadın	4 (%40)	6 (%18.8)	
<b>Hepatomegali</b>			1,000
Var	1 (%10)	6 (%18.8)	
Yok	9 (%90)	26 (%81,3)	
<b>Splenomegali</b>			1,000
Var	4 (%40)	15 (%46,9)	
Yok	6 (%60)	17 (%53,1)	
<b>Mediastinal Kitle</b>			1,000
Var	0 (%0)	2 (%6,3)	
Yok	10 (%100)	30 (%93,8)	
<b>Sitogenetik Anomali</b>			0,616
(9.22)+	2 (%20)	4 (%12,5)	
0	8 (%80)	28 (%87,5)	
<b>Risk skorlaması</b>			0,616
Standart risk	2 (%20)	4 (%12.50)	
Yüksek risk	8 (%80)	28 (%87.50)	

ALL tanısı ile izlenen 44 hastanın komplet remisyona oranlarının immunfenotip ve morfolojik tip değişkenine bağlı olarak karşılaştırılması hasta alt gruplarının sayı yetersizliği nedeni yapılamıştır. Immunfenotipin yahut morfolojik tipin komplet remisyona üzerine etkisi irdelenememiştir. Bu iki değişken ve alt gruplarına ait oransal değerlendirilmeler tablo-13'te belirtilmiştir.

**Tablo-13:** Komplet remisyona girme ile ilgili değişkenlerin dağılımı

	<b>Komplet Remisyona (+) n=10</b>	<b>Komplet Remisyona (-) n=32</b>
<b>İmmunofenotip</b>		
Matur T Hücreli ALL	4 (%40)	7 (%21,90)
Prekürsör T Hücreli ALL	0 (%0)	1 (%100)
Matur B Hücreli ALL	4 (%40)	14 (%43,80)
PrekürsörB Hücreli ALL Calla(+)	1 (%10)	4 (%12,50)
Prekürsör B Hücreli All Calla(+) (Myeloid Expresyon+)	0 (%0)	1 (%3,10)
KML Transformé Prekürsör B Hücreli ALL	0 (%0)	2 (%100)
Bifenotipik ALL	1 (%10)	1 (%3,10)
T Hücre Lösemik Formda Lenfoma	0 (%0)	1 (%3,10)
Prekürsör T Hücreli Lösemik Formda Lenfoma	0 (%0)	1 (%3,10)
<b>Morfolojik Tip</b>		
L1	1 (%16,70)	1 (%4,50)
L2	5 (%83,30)	17 (%77,30)
L3	0 (%0)	3 (%13,60)

ALL tanısı alıp remisyona induksiyon tedavisi sonrası komplet remisyona giren hastaların nüks oranlarının üzerine risk skorlamasının,

tedavi rejimi farklılığının ve sitogenetik anomali değişkeninin etkisi incelenmiştir. Nüks varlığı ile sitogenetik anomali arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış ( $p=1,00$ ); diğer alt gruplar hasta sayısı yetersizliği nedeni ile karşılaştırılmamıştır.

**Tablo-14:** Nüks oranı ile ilgili yapılan karşılaştırmalar

	<b>Nüks yok n=15</b>	<b>Nüks var n=16</b>	<b>P değeri</b>
<b>Sitogenetik Anomali</b>			1,000
t(9.22) +	2 (%13,30)	2 (%12,50)	
t(9.22) -	13 (%86,70)	14 (%87,50)	

Çalışmamızda ALL tanısı alan hastalar 4 farklı tedavi rejimi ile remisyon indüksiyon tedavisi almıştır. Çalışmaya dahil edilen 44 hastanın tamamı hiper CVAD kemoterapi protokolü içeren tedavi rejimi almış olup; bu 44 hasta sırası ile hiper CVAD; hiper CVAD ve L-asparaginaz; hiper CVAD ve dasatinib; hiper CVAD, dasatinib ve L-asparaginaz tedavi rejimlerini remisyon indüksiyon tedavisi olarak almışlardır. Bu tedavi rejimleri arasında etki; yan etki; mortalite ve sağ kalım üzerine istatistiksel analizler yapılmıştır. Hiper CVAD ve dasatinib kombinasyon tedavisi ile hiper CVAD, dasatinib ve L-asparaginaz kombinasyon rejimleri ile remisyon indüksiyon tedavisi alan hasta gruplarında veri sayısının yetersiz olması nedeni ile bu gruplar istatistiksel olarak karşılaştırılmalarına dahil edilmemiştir. Uygulanan tedavi rejimi ile tedaviye bağlı sepsis sıklığı, tedavi sırasında exitus ve komplet remisyon arasında istatistiksel olarak anlamlı fark varken; diğer değişkenler ile uygulanan tedavi rejimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo-15).

Hiper CVAD kemoterapi rejimi ile remisyon indüksiyon tedavisi alan 33 hastanın %15,2'sinde ( $n=5$ ) tedaviye bağlı sepsis gelişirken; bu oran hiper CVAD ve L-asparaginaz tedavi protokolü alan 7 hastalık grupta %57,1 olarak ( $n=4$ ) saptanmıştır ( $p=0,034$ ).

Hiper CVAD kemoterapi rejimi ile remisyon indüksiyon tedavisi alan 33 hastanın %15,2'sinde ( $n=5$ ) tedaviye bağlı ölüm gelişirken; bu oran Hiper

CVAD ve L-asparaginaz tedavi protokolü alan 7 hastalık grupta %57,1 olarak (n=4) saptanmıştır (p=0,034) .

**Tablo-15:** Uygulanan tedavi rejimi ile yapılan karşılaştırmalar

	Hiper CVAD n=33	Hiper CVAD + L-asparaginaz n=7	P değeri
<b>Tedaviye bağlı FEN sıklığı</b>			0,650
Var	23 (%69,70)	6 (%85,70)	
Yok	10 (%30,30)	1 (%14,30)	
<b>Tedaviye bağlı sepsis sıklığı</b>			<b>0,034</b>
Var	5 (%15,20)	4 (%57,10)	
Yok	28 (%84,80)	3 (%42,90)	
<b>Gis yan etki</b>	0 (0-3)	1 (0-3)	0,382
<b>Hematolojik yan etki</b>	4 (0-4)	4 (4-4)	0,917
<b>Renal yan etki</b>	0 (0-0)	0 (0-1)	0,081
<b>Nöromuskuler yan etki</b>	0 (0-2)	0 (0-0)	0,917
<b>Kardiyovasküler yan etki</b>	0 (0-0)	0 (0-4)	0,577
<b>Dermatolojik yan etki</b>	0 (0-3)	0 (0-0)	0,626
<b>Hepatik yan etki</b>	0 (0-3)	0 (0-4)	0,382
<b>Tedavi sırasında ex</b>			<b>0,034</b>
Ex	5 (%15,20)	4 (%57,10)	
Sağ	28 (%84,80)	3 (%42,90)	
<b>Komplet remisyon</b>			<b>0,031</b>
Remisyon -	6 (%18,80)	4 (%66,70)	
Remisyon +	26 (%81,30)	2 (%33,30)	
<b>Nüks oranı</b>			0,222
Var	14 (%56)	0 (%0)	
Yok	11 (%44)	2 (%100)	

**FEN:** Febril nötropeni

**GİS:** Gastrointestinal sistem

Hiper CVAD kemoterapi rejimi ile remisyon indüksiyon tedavisi alan 33 hastanın %81,3'u (n=26) tedavi sonrası komplet remisyona girmişken; bu oran Hiper CVAD ve L-asparaginaz tedavi protokolü alan 7 hastalık grupta %33,3 olarak (n=2) saptanmıştır (p=0,031).

Mediastinal kitle varlığının, immunfenotipin, morfolojik tipin gruplardaki sayı yetersizliği nedeni ile total sağkalım üzerine etkisi incelenememiştir. Uygulanan tedavi rejimi ve komplet remisyonun total sağ kalım üzerine etkisi olduğu görülmüştür (Tablo-16). ALL tanısı alıp Hiper CVAD kemoterapi rejimi içeren tedavi protokolü alan tüm hastaların total sağ kalım süresi  $530 \pm 106,10$  gündür. Hastaların 19'u yaşıyorken 25'i yaşamını yitirmiştir.

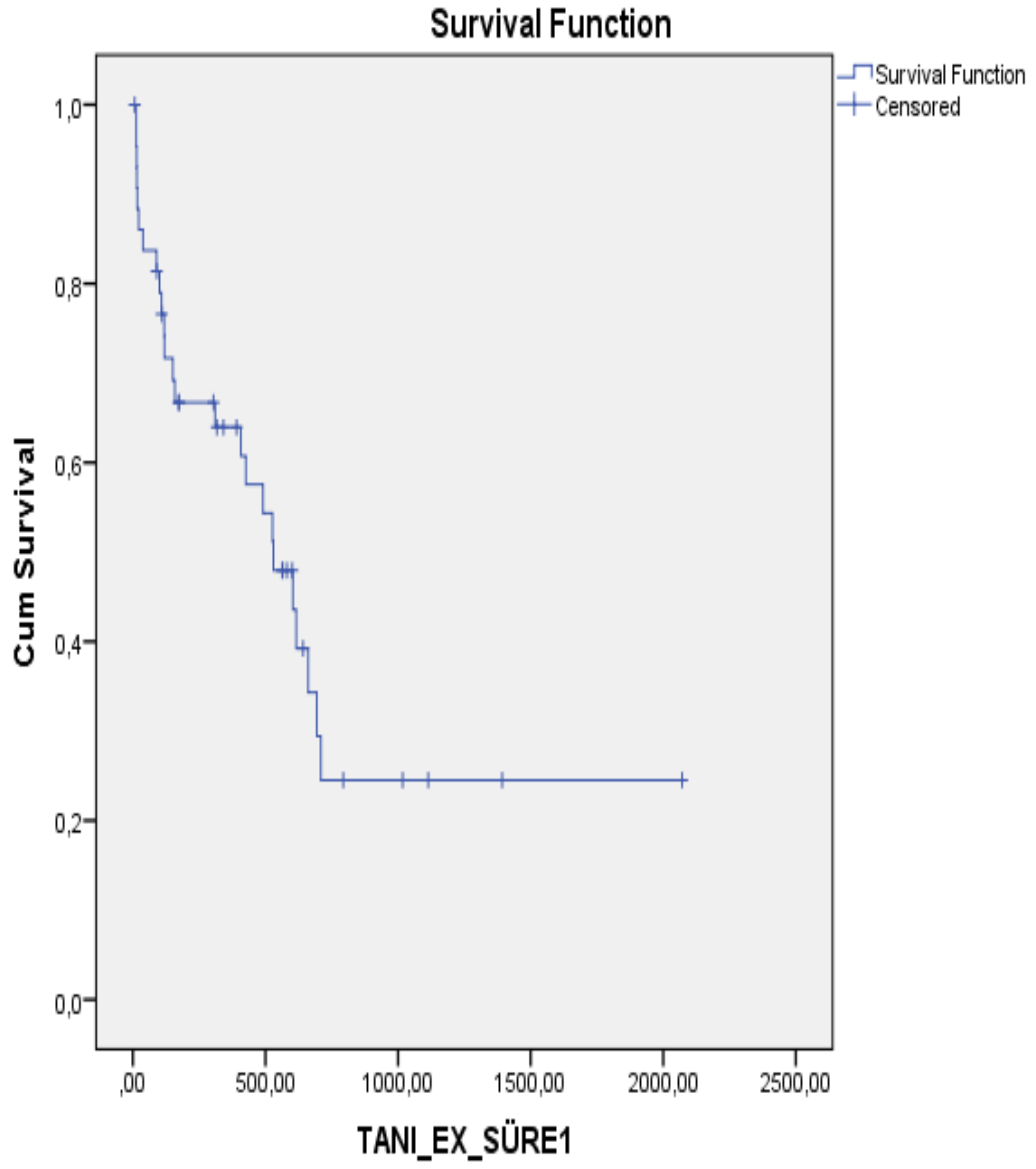
Hiper CVAD kemoterapi rejimi alan hastalarda total sağkalım  $603 \pm 75$  gün; Hiper CVAD ve L-asparaginaz kombine tedavisini alan hastalarda total sağkalım süresi  $17 \pm 4,9$  gün olarak bulunmuştur.

Total sağkalım ve komplet remisyon arasındaki ilişki irdelendiğinde ise; komplet remisyona giren hastalarda total sağkalım süresinin daha uzun olduğu tespit edilmiştir (p<0,001). Komplet remisyonla giren hastalarda total sağkalım süresi  $1021,23 \pm 174,72$  gün; komplet remisyonla girmeyen hastalarda ise  $70,11 \pm 20,42$  gün olarak bulunmuştur.

**Tablo 16:** Total sağ kalımı etkileyen faktörlerin belirlenmesi

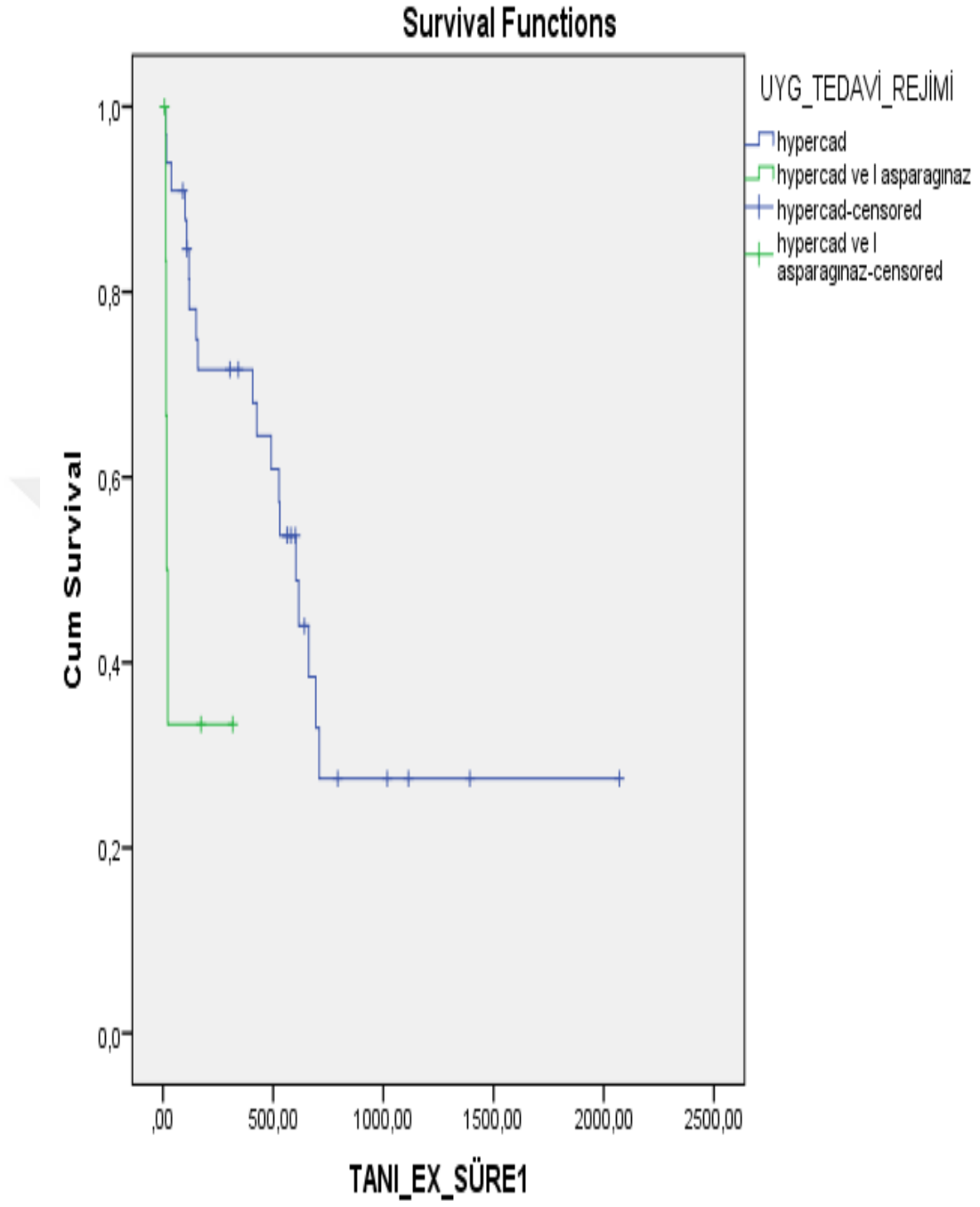
	n	Sağ kalım süresi (gün)	%95 Güven aralığı	P değeri
<b>Hepatomegali</b>				
Var	8	491±81,57	331,14-650,89	0,799
Yok	36	530±132,10	271,09-788,91	
<b>Splenomegali</b>				
Var	21	530±89,53	354,52-705,48	0,715
Yok	23	603±167,51	274,68-931,32	
<b>Tanı anı lökosit sayısı</b>				
< 30000 K/μL	25	661±131,33	403,60-918,405	0,224
≥ 30000 K/μL	19	426±208,30	17.74-834,26	
<b>Yaş</b>				
< 35 yaş	27	603±62,75	480-725	0,217
≥ 35 yaş	17	407±263,76	0-923,96	
<b>Sitegenetik Anomali</b>				
(9;22) +	6	100±108,27	0-312,20	0,092
(9;22) -	38	603±63,55	478,45-727,56	
<b>Risk skoruması</b>				
Standart risk	6	661±605,78	0-1848,33	0,929
Yüksek risk	38	527±93,62	343,50-710,50	
<b>Uygulanan tedavi rejimi</b>				
Hiper CVAD	33	603±63.75	478,05-727,96	<b>0,009</b>
Hiper CVAD+ L-Asp	7	17±4.90	7,40-26,60	
<b>Komplet remisyon</b>				
Remisyon -	10	70,11± 20.42	30,08- 110,14	<b>p&lt;0,001</b>
Remisyon +	32	1021,23±174.72	678,77-1363,68	

**L-Asp:** L-Asparaginaz

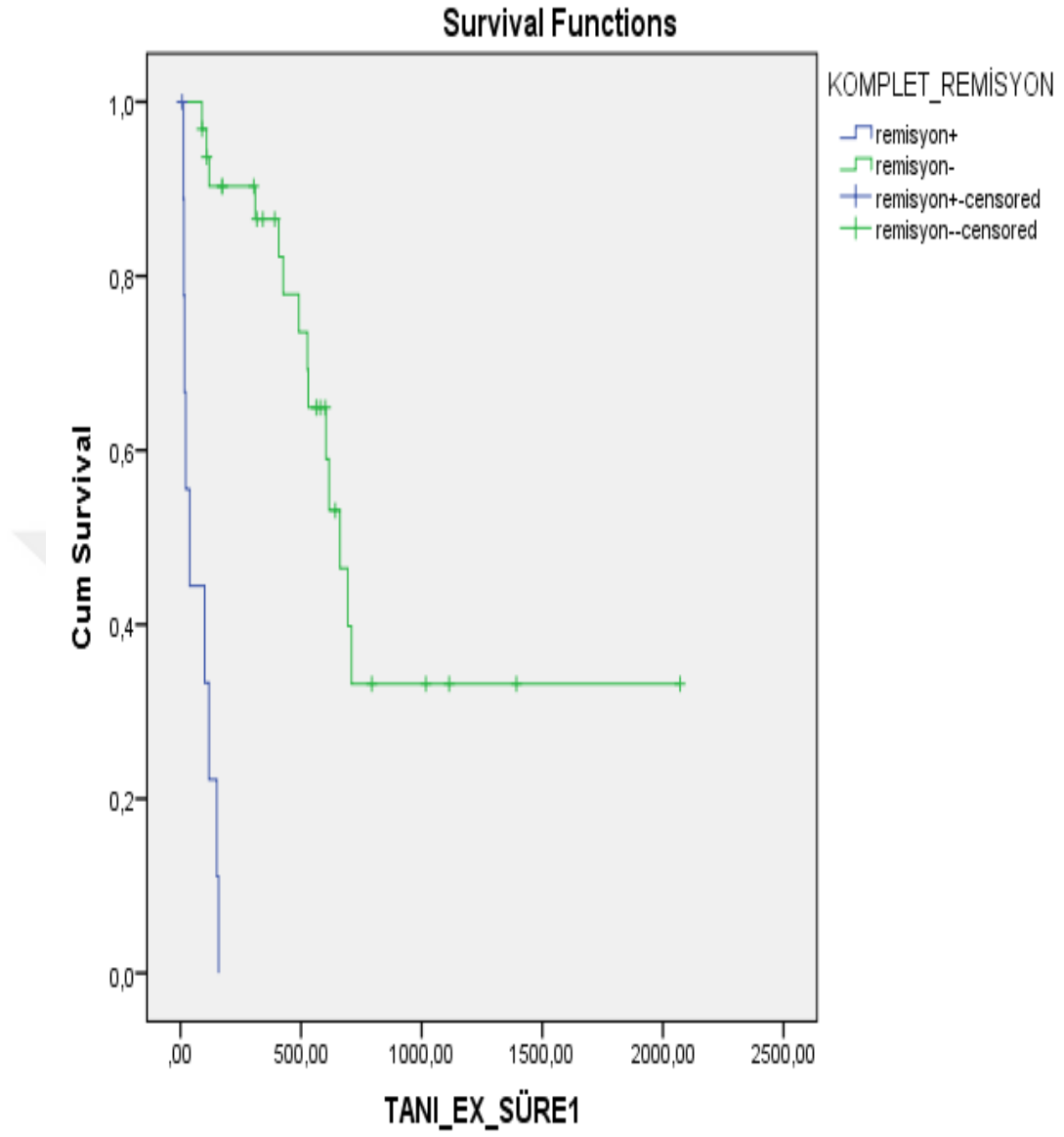


**Şekil-1:** ALL hastalarının total sağkalım eğrisi



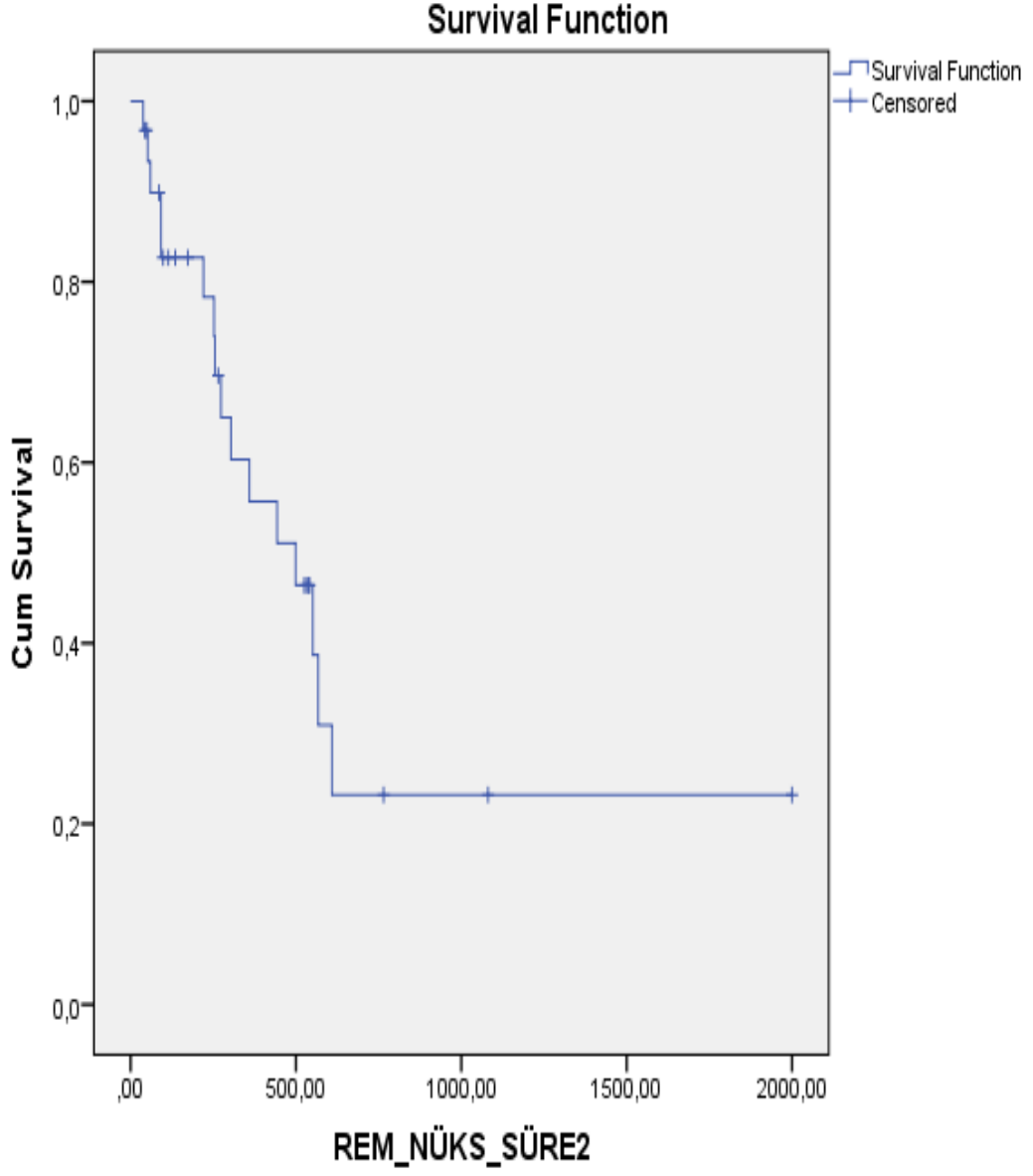


**Şekil-2:** Uygulanan tedavi rejimine göre total sağkalım eğrisi



**Şekil-3:** Remisyona giren ve girmeyen hastalarda total sağkalım eğrisi

Tüm hastaların hastalıksız sağkalım süresi  $499 \pm 117,68$  gün olarak tespit edilmiştir.



**Şekil-4:** Tüm hastaların hastalıksız sağkalım grafiği

Mediastinal kitle varlığının, immunfenotipin, morfolojik tipin, risk skorlamasının, uygulanan tedavi rejiminin, komplet remisyonun gruplardaki sayı yetersizliği nedeni ile hastalısız sağkalım üzerine etkisi incelenememiştir. Hepatomegalinin, splenomegalinin ve sitogenetik anomalinin hastalısız sağkalım üzerine bir etkisi saptanmamıştır (Tablo-17).

**Tablo 17:** Hastalısız sağkalımı etkileyen faktörlerin belirlenmesi

	n	Sağkalım süresi (gün)	%95 Güven aralığı	P değeri
<b>Hepatomegali</b>				
Var	6	609±132,11	350,07-867,93	0,424
Yok	25	359±187,77	0-727,02	
<b>Splenomegali</b>				
Var	15	443±153,67	141,80-744,20	0,181
Yok	16	567±202,99	169,15-964,86	
<b>Sitogenetik Anomali</b>				
(9;22)+	4	212,67±69,67	76,12-349,24	0,167
0	27	772,57±184,99	410-1135,15	

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Akut lenfoblastik lösemi lenfosit öncül hücrelerin anormal çoğalması ile karakterize malign bir hematolojik hastalıktır. ALL çocukluk çağı malignitelerinin %25'ini oluşturmaktadır. Erişkin dönem akut lösemilerin ise %20'sine karşılık gelmektedir. ALL bimodal dağılım özelliği göstermektedir. 2-7 yaş arası ve 50 yaş sonrası olmak üzere insidansının arttığı iki dönem bulunmaktadır (1). Çocukluk çağına cinsiyetler arasında görülme sıklığında fark yok iken; erişkin dönem ALL tanılı hastalarda erkek cinsiyet ön plana çıkmaktadır. Çocukluk çağı ALL vakalarının yaklaşık 2/3'ünde tedavi sonrası kür sağlanmakta iken; bu oran erişkin dönemde 1/3 oranına inmektedir. Çocukluk çağı ALL vakalarının %80'inde sitogenetik anomali saptanır iken; erişkin dönem ALL vakalarının %60-70'inde rekürren sitogenetik anomali saptanmaktadır.

Akut lenfoblastik lösemi hastalarının prognozu hasta ve hastalık ile ilişkilendirilmiş özelliklere göre değişkenlik göstermektedir. Erişkin dönem hastalarda prognoz göstergelerini etkileyen risk faktörleri olarak; yaş, performans durumu, organ fonksiyonları, lösemik hücre immunfenotipi, karyotip, eşlik eden sitogenetik anomali, tanı anı lökosit sayısı, komplet remisyon zamanı ve minimal rezidüel hastalık varlığı gösterilmektedir. Bu özelliklere göre hastalar düşük riskli (standart-iyi riskli) ve yüksek riskli (kötü riskli) hastalar olmak üzere gruplara ayrılmaktadır. ALL tanılı erişkin hasta sınıflandırmasında yüksek riskli hastalar %75'lik bir grubu oluşturmakta iken geri kalan %25'lik grubu standart-iyi riskli hasta grubu oluşturmaktadır. Standart-iyi riskli hasta grubunda hastaliksız sağ kalım oranı %50-60 iken yüksek- kötü riskli hasta grubunda bu oran %20 ve altında bulunmuştur (94-99).

Yaptığımız çalışmada değerlendirmeye 44 hasta dahil edilmiştir. ALL, erkek cinsiyette kadınlardan daha sık görülmektedir. Bizim çalışmamızda da %72,2 oranı ile erkeklerde daha sık görüldüğü saptandı. Yine yapılan çalışmalar ile benzer şekilde bizim çalışmamızda da hastaların en sık B

hücre immunfenotipinde olduğu görüldü. Bizim çalışmamızda yer alan hastaların %61'inin B hücre immunfenotipinde olduğu görüldü. Yine çalışmalarla benzer şekilde bizim çalışmamızda da en sık rastlanılan sitogenetik bozukluğun Ph(+)'liği olduğu saptandı. Çalışmaya dahil edilen 44 hastanın 6'sında (%13,6) Ph(+)'liği bulundu. Erişkin grup ALL hastalarının %75'i yüksek riskli (kötü riskli) hasta grubunda bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda da yüksek riskli hasta grubu oranı %81,8 olarak bulundu. Çalışmamızda risk skorlaması yapılır iken ve hastalık prognoz takibinde çok önemli olan minimal rezidüel hastalık değerlendirilmesi kurumumuzda yapılamadığından dolayı bu özellik risk skorlamasında dikkate alınmadı.

Çalışmalarda ALL tanılı hastalarda toplam sağ kalım oranı %27-48 arasında saptanırken bizim çalışmamızda %43,1 olarak tespit edilmiştir.

ALL'de komplet remisyon oranları %74-93 arasında değişirken bizim çalışmamızda bu oran %72,7 olarak tespit edildi.

Çalışmalarda hastalık tanı anındaki cinsiyet; lenfadenomegali, kemik ilgi blast oranı, splenomegali, mediastinal kitle varlığının tedavi sonrası komplet remisyon üzerine etkili olmadığı belirtilir iken; mevcut çalışmamızda da belirtilen değişkenler ile komplet remisyona girme arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Çalışmalarda Ph(+) hastalarda imatinibin Hiper CVAD ile birlikte remisyon indüksiyon tedavisinde kullanılması ek bir toksisiteye neden olmamaktadır ve bu tedavi ile komplet remisyon oranları %90'ın üzerine çıkmıştır (65). Bizim çalışmamızda ise imatinib tedavisinin etkinlik ve yan etki değerlendirilmesi; gruplar arasında hasta sayısı yetersizliği nedeni ile istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilemeyeceği için karşılaştırılamamıştır. Tek başına t(9;22) varlığının ise komplet remisyona girme oranını etkilemediği saptanmıştır.

Çalışmamızda hastalık anı risk skorlamasının ve sitogenetik anomali varlığının komplet remisyon oranı üzerine anlamlı etkisi saptanamamıştır. ALL tanısı alan hastaların immunfenotipik ve morfolojik tanısının da komplet remisyona girme oranlarını etkilemediği görülmüştür. Bu durum mevcut çalışmamızın hasta sayısı olarak yeterli olmamasına bağlanmıştır. Daha

büyük sayıda hasta grupları ile çalışmanın gerekliliğini göstermiştir.

Çalışmalarda komplet remisyona girmeyen hastalarda total sağ kalım oranı %5 iken; komplet remisyona giren hastalarda bu oran %45'e yükseldiği gösterilmiştir (9). Bizim çalışmamızda da komplet remisyona giren hastalarda total sağ kalım süresinin daha uzun olduğu istatistiksel olarak olarak gösterilmiştir ( $p<0,001$ ).

Çalışmamızda Hiper CVAD kombine tedavi rejimine L-asparaginaz eklenen hasta gruplarında tedaviye bağlı sepsis ve tedaviye bağlı exitus oranlarının arttığı saptanmış; komplet remisyon oranlarının düştüğü; total sağ kalım süresinin ise azaldığı görülmüştür.

Özetle; bizim çalışmamızda saptanan sonuçların, diğer çalışmalarla benzer olduğu görüldü. Lakin anlamlı ve tedaviye yön verici gelişmelerin sağlanabilmesi için çok merkezli daha geniş hasta grupları ile çalışmaların yapılması gerekmektedir. Total sağ kalım oranı %27'lere kadar düşen erişkin ALL hastaları için mevcut tedavilerin yeterli olmadığı ve yeni tedavi protokollerini gerekli olduğu kanatine ulaşmış bulunmaktayız.

## 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 experiencein 1770 children with acute leukemia treated by members of Children's Study Group A between 1975 and 1964. *Cancer* 1969;23:1296-304.
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 Cytogenetic* 1990;49:133-6.
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;99:4379-85.
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;14:1353-66.
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;16:1259-66.
8. Labar B, Suciu 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;89:809-17.
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;106:3760-67.
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;92:1556-64.
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;101:2788-89
12. Bassan R, Pogliani E, Casula P, et al. Risk-oriented postremission strategies in adult acute lymphoblastic leukemia: prospective confirmation of antracycline activity in standard-risk class and role of hematopoietic stem cell transplants in high-risk groups. *Hematology J* 2001;2:117-26.



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, Damon L, Ries C, Navarro W. Intensified and shortened cyclical chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2002;20:246-71.
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;118:748-54.
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;22:4075-86.
17. Larson RA. Acute lymphoblastic leukemia: older patients and newer drugs. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Prog)* 2005;131-6.
18. Deangelo DJ. The treatment of adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Prog)* 2005;123-30.
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;129:734-45.
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* 106:1832-33.
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;94:1327-90
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 daunorubin. *Leukemia* 1998;12:144-9.
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;1:692-2001
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;99:863-71.
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; 1990:221-9.
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;18:547-61.

**29.** The three asparaginases. Comparative pharmacology and optimal use in childhood leukemia. *Adv Wxp Med Biol* 1999;457:621-9.

**30.** Duval M, Suciu 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;99:2734-39.

**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;99:1986-94.

**32.** Gökbüget N, Hoelzer D The role of high-dose cytarabine in induction therapy for adult ALL. *Leuk Res* 2002;26:473-76.

**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;86:444-50.

**34.** Hoelzer D, Gökbüget N. New approaches in acute lymphoblastic leukemia in adults: Where do we go? *Semin Oncol* 2000;27:540-59.

**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):130-4.

**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;83:222-30.

**38.** Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2006;34:166-78.

**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;99:825-33.

**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;101:3809-17.

**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;21:1790-97.

**42.** Pui C-H. Toward optimal central nervous system-directed treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2003;21:179-81.

**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;15:2786-91.

**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;108:465-72.

**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;349:640-9.

**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;60:948-58.

**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 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;108:1165-73.

**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;13:177-9.

**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; 21:184-8.

**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;24:2332-6.

**51.** Gajjar A, Harrison PL, Sandlund JT, et al. Traumatic lumbar puncture at diagnosis adversely affects outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2000;96:3381-4.

**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* 2007;109:944-50.

**53.** Gökbüget 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;14:1307-25.

**54.** Ludwig WD, Raghavachar A, Thiel E. Immunophenotypic classification of acute lymphoblastic leukemia. *Bailliere's Clinical Haematology* 1994;7:2580-7.

**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;92:1898-909.

**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;98:804-93

**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;12:4379-85.

**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;93:3983-93.

**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;87:3135-42.

**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). *Blood* 2005;12:3760-7.

**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;99:1536-43.

**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;109:3189-97.

**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* 2002;100:1965-71

**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;103:4396-407.

**66.** de Labarthe A, Rousselot P, Huguet-Rigal F, et al. Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosomepositive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. *Blood* 2007;109:1408-13.

**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;19:1509-16.

**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;105:3449-57.

**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;106:1569-80.
- 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;24:460-6.
- 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;110:5175-78.
- 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;110:4075-86.
- 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;108:1469-77.
- 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;109:3676-78.
- 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;109:2068-76.
- 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;96:1070-79.
- 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;63:375-81.
- 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;106:3948-54.
- 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;30:1443-46.
- 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;85:664-74.
- 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;15:1072-78.

**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;17:2461-70.

**83.** Hoelzer D, Baumann A, Döhner H, et al. High survival rate in adult Burkitt's lymphoma/leukemia and diffuse large B-cell lymphoma with mediastinal involvement. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2007;110:409-417.

**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;33:247-51.

**85.** Biggs JC, Horowitz MM, Gale RP, et al. Bone marrow transplants may cure patients with acute leukemia never achieving remission with chemotherapy. *Blood* 1992;80:1090-93

**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;115:13-8.

**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;123:428-31.

**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;104:3028-37.

**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;102:1719-20.

**91.** Hunault M, Harousseau JL, Delain M, et al. Better outcome of adult acute lymphoblastic leukemia after early genotoxic allogeneic bone marrow transplantation (BMT) than after late high-dose therapy and autologous BMT: a GOELAMS trial. *Blood* 2004;104:3028-37.

**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;90:1346-56.

**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;6:1014-30.

**95.** Hoelzer D, Thiel E, Löffler H, et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood*

1988;71:123-31.

**96.** 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;78:2814-22.

**98.** Hoelzer DR. Therapy of the newly diagnosed adult with acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993;7:139-60.

**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.



## EKLER

### EK-1: KISALTMALAR

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

FLAG İDA: 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



## TEŞEKKÜRLER

İç hastalıkları uzmanlık eğitimi sürecinde bilgi, birikim, sabır ve özenleri ile yetişmeme katkıda bulunan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Rıdvan ALİ'ye,

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitim sürecimde desteğini benden esirgemeyen çok değerli tez danışmanım, Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Fahir ÖZKALEMKAŞ'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime destek olan, şahsıma hekimlik sanatını sevdiren, mesleki bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tüm değerli bölüm hocalarıma,

İç hastalıkları asistanlığı süresince desteklerini esirgemeyen çok değerli arkadaşlarım; Dr. Fatih YILDIRIM, Dr. Mustafa SÜVERAN, Dr. Mustafa AVCI, Dr. Fatih YAMAN ve Dr. Ahmet Bilgehan ŞAHİN'e,

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum İç hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki değerli uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma, İç hastalıkları personeline,

Hayatımın her aşamasında daima yanımda olan, bana kazandırdıkları hayat görüşü ve bugünlere gelmemdeki büyük emekleri dolayısı ile daima müteşekkir kalacağım annem ve babama,

Hayatıma girdiği günden beri varlığı ile daima mutlu ve huzurlu olduğum sevgili eşim Firuze COŞKUN'a,

Sonsuz teşekkür ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

10.02.1986'da Erzurum'da doğdum. İlköğretimi İstanbul Avcılar Güngör Tekiner İlköğretim Okulu'nda, liseyi Bursa Emirsultan Lisesi'nde bitirdim. 2005 yılında kazandığım İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nden 2011 yılında mezun oldum. Kasım 2011-Şubat 2012 tarihleri arasında Bursa Gürsu Toplum Sağlığı Merkezi'nde pratisyen hekim olarak görev yaptıktan sonra Şubat 2012'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen aynı bölümde çalışmaya devam etmekteyim.

Araş. Gör. Dr. Fatih COŞKUN  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı