

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ERİŞKİN AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ KEMOTERAPİ
PROTOKOLÜ KARŞILAŞTIRMALARI

Dr. Ayşe Müge KARCIOĞLU

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2018

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ERİŞKİN AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ, KEMOTERAPİ
PROTOKOLÜ KARŞILAŞTIRMALARI

Dr. Ayşe Müge KARCIOĞLU

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İbrahim C. HAZNEDAROĞLU

ANKARA

2018



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

08.01.2018

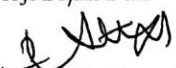
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr.Ayşe Müge Karcıoğlu, 08.01.2018 tarihinde jürimiz onurunda savunmasını yaptığı
“**Erişkin Akut Lenfoblastik Lösemi, Kemoterapi Protokolü Karşılaştırmaları**” başlıklı
tez çalışması Jürimiz tarafından İç Hastalıkları Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.
Bilgilerinizi ve gereğini saygılarımla arz ederim.

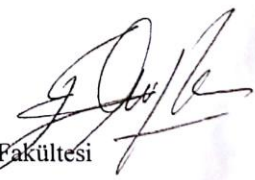
Jüri Başkanı


Prof.Dr.Yahya Büyükaşık
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Hematoloji Bilim Dalı

Danışman


Prof.Dr.İ.Celalettin Haznedaroğlu
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Hematoloji Bilim Dalı

Üye


Doç.Dr.Ebru Koca
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Hematoloji Bilim Dalı

ONAYLI POSTA Bu tez Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki Jüri Üyeleri tarafından görülmüş ve Hacettepe Üniversitesi Dekanlığı tarafından kabul edilmiştir.


Prof.Dr.Bülent Altun
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Dört yıllık iç hastalıkları eğitimi içerisinde yaptığım bu tez çalışmasında disiplinli çalışma anlayışları, hoşgörüler ve bilime verdikleri önem ile her zaman kendimize örnek aldığımız tez danışmanlarım Prof. Dr. İbrahim C. Haznedaroğlu ve Prof Dr. Yahya Büyükaşık' a, çalışmayı tamamlamamda ve kontrolünde emeği geçen Uzm. Dr. Ş. Alper Açıkgoz, Uzm. Dr Ceren Önal, Dr. Olgu Erkin Çınar ve Uzm. Dr. Müfide Okay'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince her zaman yanımda olan, maddi ve manevi her türlü desteği veren eşim Oğuz Karcıoğlu'na sonsuz teşekkürler.

ÖZET

Karcioğlu A.M., Erişkin Akut Lenfoblastik Lösemi, Kemoterapi Protokolü Karşılaştırmaları, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, ANKARA 2017, Akut lenfoblastik lösemi (ALL), immatür lenfosit ve lenfosit öncüllerinin monoklonal çoğalması ile seyreden çocuk ve erişkinlerde görülebilen hematolojik kanserdir. Çocuklarda tedavi için standart bir protokolden söz edilebilirken erişkin hastaların tedavisinde farklı protokoller uygulanmaktadır ve bu protokollerin birbirlerine olan üstünlükleri net değildir Son yıllarda genç erişkinlerde de pediatrik protokoller uygulanmaya başlanmış ve diğer protokollerle yan etki, remisyon oranları, sağ kalım açısından fark olup olmadığı karşılaştırılmıştır. Biz de çalışmamızda; merkezimizdeki erişkin ALL prognozunu belirlemeyi ve indüksiyon protokollerini etkinlik, yan etki ve sağ kalım yönünden karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza 01 Ocak 2003'ten itibaren Hematoloji Bilim Dalı Çekirdek sistemine kayıtlı olan ve ALL tanısı alan 17 yaş ve üzerindeki hastalar dahil edildi. Burkitt ALL tanısı olan, sistemde yetersiz verisi olan ve daha önce başka bir kemoterapi protokolü uygulandıktan sonra BFM protokolü alan toplamda 22 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya alınan 101 hastanın; yaş, cinsiyet gibi demografik bilgileri, tanı anındaki prognostik özellikleri, aldıkları kemoterapiler, kemoterapiye bağlı gelişen yan etkiler, hastalıksız sağkalım (DFS) ve total sağkalım (OS) oranları değerlendirildi. Hastalar aldıkları kemoterapi protokollerine göre gruplandırılarak verileri karşılaştırıldı.

Hastaların ortalama yaşı $33,6 \pm 14,5$ 'ti (min:17, max:79). Hastaların %79,2'si B-ALL, %15,8 T-ALL, %5'i Philedelphia + ALL fenotipindeydi. Hastaların %15'inde ekstrameduller tutulum saptandı. 23 hasta BFM, 37 hasta Hyper-CVAD, 40 hasta CALGB protokolüne göre kemoterapi almıştı. Kemoterapi yan etkileri açısından koagulopati dışında anlamlı farklılık saptanmadı, BFM alan hastalarda koagulopati daha fazla görüldü. Toplamda tam remisyon (CR) oranı %73,3, BFM alan grupta %100, Hyper-CVAD alan grupta %70, CALGB alan grupta %81 bulundu. Hem tüm hastalar, hem 40 yaş altında, BFM alan hastaların total sağkalım süreleri diğer protokollerden daha uzundu (Sırasıyla p değerleri: 0,022 ve 0,014). 3 yıllık sağ kalım

BFM alan grupta %89, Hyper-CVAD alan grupta %41 ve CALGB alan grupta %53 bulundu. DFS oranları için ise yine tüm hastalar ve 40 yaş altı hastalarda BFM alanların süreleri daha uzundu ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamızın sonucunda BFM protokolü alan erişkin ALL hastalarında; L-asparaginaz ve steroide bağlı yan etkiler açısından dikkatli olunduğunda tedavinin hastalar tarafından iyi tolere edildiği, prognozu iyileştirdiği ve sağkalımı arttırdığı saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Erişkin Akut Lenfoblastik Lösemi, prognoz, erişkin protokolleri, BFM

ABSTRACT

KARCIOGLU, A. M, Adult ALL, Comparison of Chemotherapy Protocols, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara 2017. ALL is a hematological malignancy that goes with monoclonal proliferation of immature lymphocyte and myeloid precursors. ALL can be seen both children and adults. In spite of standart protocol for child patients; for adult patients many induction protocol is present. Advantages of these aren't exact. In last years; a pediatric protocol, BFM regimen is used for young adult patients and the results are compared with other adult regimens for side effects, total survivals, disease free survival and efficacy. Our purpose is finding adult ALL prognosis, comparing induction therapies (including BFM) with each other for efficacy, side effects and survival in our centre.

One hundred and twenty three ALL patients who are 17 years old and older ,that registered to Çekirdek database of Hacettepe University Hematology Department since January 2003. Burkitt ALL patients, patients who have insufficient data and took chemotherapy before for the patients who took BFM were excluded (totally 22 patients). For remaining 101 patients; some demographic informations like age, gender, prognostic factors for disease, induction chemotherapies that given to patient, chemotherapy side effects are recorded. Disease free survival, overall survival are calculated and induction protocols are compared with each other.

One hundred and one adult ALL patients are studied. Median age was $33,6 \pm 14,5$ (min:17, max:79). %79,2 of patients had B-ALL, %15,8 had T-ALL, %5 had ph+ ALL. Fifteen percent of the patients had extrameduller involvement. BFM was given to 23 patients, Hyper-CVAD was given to 37 patients and 40 patients took CALGB protocol. Except coagulopathy, there was no significant difference between side effects ($p:0,002$ for coagulopathy). Coagulopathy was mostly seen in patients who took BFM. Totally complete remission (CR) rate was %73,3, %100 for BFM , %70 for Hyper-CVAD, %81 for CALGB protocol. For all patients and under forty ages, OS

time was longer for patients who took BFM protocol (p:0,022)(p:0,014). 3 year survival was %89 for BFM, %41 for Hyper-CVAD and %53 for CALGB. For DFS; BFM was better in both under forty ages and all patients but there was no statistical significance (p:0,101, p:0,166)

When we be careful about side affects of L-asparaginase and steroids; BFM protocol is well tolerated and increase survival time in adult patients.

KEYWORDS: Adult Acute Lymphoblastic Leukemia, prognosis, adult protocols, BFM



İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRAKT.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER.....	x
TABLolar.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Akut Lenfoblastik Lösemi.....	3
2.1.1 Tanım.....	3
2.1.2 Tanı.....	3
2.1.3 Sınıflandırma.....	3
2.1.4 Epidemiyoloji.....	5
2.1.5 Etiyoloji.....	6
2.1.6 Klinik Özellikler.....	6
2.1.7 Laboratuvar Bulguları.....	6
2.1.8 Sitogenetik ve İmmunfenotiplendirme.....	7
2.2.ALL Tedavisi.....	8
2.3. ALL Tedavisinde Kullanılan Kemoterapi Protokolleri.....	10
A: CALGB 8811/9111.....	10

B: BFM 95.....	11
C: HYPER-CVAD.....	11
2.4. Kemoterapiye Bağlı Yan Etkiler.....	11
2.5.Allojenik Kemik İliği Transplantasyonu.....	12
3. PROGNOZ.....	13
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	13
4.1. Hastalar ve Çalışma Planı.....	13
4.2. İstatistiksel Yöntem.....	14
4.3. Araştırmanın Etik Yönü.....	15
5. BULGULAR.....	15
6. TARTIŞMA.....	21
7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	26
8. KAYNAKLAR.....	27

EK-1: CALGB PROTOKOLÜ

EK-2: Hyper-CVAD PROTOKOLÜ

EK-3: BFM PROTOKOLÜ

EK-4: ETİK KURUL ONAY YAZISI

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALL	Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	Akut Myeloid Lösemi
ARA-C	Arabinosid C
BFM	Berlin- Frankfurt-Munster
BK	Beyaz Küre
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CALGB	Cancer and Leukemia Group B
CD	Cluster of Differentiation
Chr	Kromozom
CR	Complete Remission
CRD	Complete Remission Duration
DFS	Disease Free Survival
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation
EBV	Ebstein Barr Virüs
ECOG	The Eastern Cooperative Oncology Group
FAB	French- American- British
GMALL	Germal Multicenter ALL
GVHD	Graft Versus Host Disease
HAM	High dose Arabinoside C + Mitoksantrone
Hb	Hemoglobin

Hyper –CVAD Hiperfraksiyone Siklofosfamid, Vinkristin, Doxorubicin,
Deksametazon

IT	Intratekal
IV	Intravenöz
KCFT	Karaciğer Fonksiyon Testi
KİT	Kemik İliği Transplantasyonu
LDH	Laktat Dehidrogenaz
MRD	Minimal Residue Disease
MTX	Metotreksat
NRM	Non-relaps mortalite
OS	Overall Survival
Ph	Philedelphia kromozomu
Plt	Platelet
POMP	6-merkaptopurin, vinkristin, metotreksat, prednisolon
PY	Periferik Yayma
RT	Radyoterapi
SIADH	Uygunsuz ADH Sendromu
TdT	Terminal Deoxynucleotidyl Transferase
TKI	Tirozin Kinaz İnhibitörleri
WBC	White Blood Cell
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

ŞEKİL	SAYFA
5.1: Tüm hastalar için protokollere göre total sağkalım (OS).....	24
5.2: Tüm hastalar için protokollere göre hastalıksız sağkalım süresi (DFS).....	25
5.3: 40 yaş altı hastalar için total sağkalım (OS).....	26
5.4: 40 yaş altı hastalarda hastalıksız sağkalım (DFS).....	27

TABLÖLAR

TABLO	SAYFA
2.1: FAB sınıflandırması.....	5
2.2 : Erişkin ALL de risk sınıflandırması.....	8
5.1: Hastaların demografik özellikleri	16
5.2: Kemoterapiye bağlı yan etkiler	16
5.3: Tüm hastaların İndüksiyon tedavisi sonuçları.....	17
5.4: Verilen kemoterapi protokollerinin indüksiyon sonuçları.....	17
5.5: Hastaların son durum değerlendirmeleri.....	17

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Lösemi, kemik iliğindeki hematopoetik ya da lenfoid kök hücrelerin akut ya da kronik olarak neoplastik çoğalmasıyla karakterizedir. Akut lenfoblastik lösemi (ALL), lenfoid kök hücrelerin monoklonal çoğalmasıyla seyreder. Kemik iliği infiltrasyonuna ve ekstramedüller tutulumlara bağlı olarak bulgular görülür. Hızlı bir şekilde tedaviye başlanmazsa haftalar ya da aylar içinde ölüm gerçekleşebilir.

Akut lenfoblastik lösemi erişkinlerde, çocuklara oranla daha az sıklıkla görülmektedir. Erişkin hastaların prognozunun çocuk hastalara göre daha kötü olduğu bilinmektedir (1). Çocuklarda 5 yıllık sağ kalım oranları %85'e kadar ulaşmışken; erişkinlerde tam remisyon oranlarına yüksek olmasına rağmen sağ kalım oranı %40 civarındadır (1, 2). Relaps oranı da erişkinlerde daha yüksek bulunmuştur. Erişkin hastalar için kullanılan protokollerle %80 oranında tam remisyon elde edilirken; konsolidasyon veya idame tedavisi verilmezse aylar içinde relaps gelişir (1). Erişkin hastalardaki farklı genetik özellikler, minimal reziduel hastalığın bu duruma neden olduğu gösterilmiştir(2).

Tanı ve tedavideki ilerlemelerle, bazı klinik ve laboratuvar bulguların prognoza etkili olduğu görülmüş ve risk sınıflandırmasına göre tedavi gündeme gelmiştir. Risk gruplarının ve buna bağlı olarak tedavinin belirlenmesinde tanı yaşı ve lökosit sayısının yanı sıra santral sinir sistemi tutulumu, ektranodal kitle gibi klinik, sitogenetik ve immünofenotip özellikler kullanılmıştır. Böylece nüks riski düşük olan hasta gruplarında daha hafif, dolayısıyla toksik etkileri daha az; nüks riski yüksek hasta gruplarında ise daha yoğun tedavi verilmesi ve seçilmiş hastalarda kemik iliği nakli yapılması amaçlanmıştır.

Akut lenfoblastik lösemi tedavisinde, çocuklara verilen protokoller ile erişkinlerde kullanılan protokoller farklılık göstermektedir. Pediatrik protokollerde; vinkristin, L-asparaginaz, steroid gibi miyelotoksik olmayan ilaçlar erişkin protokollere göre daha yüksek dozda verilmektedir. Ancak, L-asparaginaz ve steroide bağlı disemine intravasküler koagulopati (DİK), pankreatit, hiperglisemi, avasküler nekroz, tromboz gibi yan etkiler, erişkinlere göre çocuklarda daha az

görülmektedir. Yoğun tedaviye rağmen çocuk hastalarda kemoterapiye bağlı yan etkiler daha ılımlıdır.

Erişkin protokoller de pediatrik protokollerden esinlenilerek hazırlanmıştır. Bu protokollerde; sitozin arabinozid (ARA-C), etoposid, siklofosfamid gibi daha çok akut miyeloid lösemide (AML) kullanılan ilaçlar kullanılmaktadır. L-asparaginaz yan etkiler nedeniyle, Hyper-CVAD gibi bazı protokollerde kullanılmamış; steroid ise daha düşük dozlarda verilmiştir. Bu şekilde kemoterapiye bağlı yan etkilerin azaltılması amaçlanmıştır.

Son yıllarda, erişkin hastalardaki sağkalımın daha düşük olmasının sebebinin sadece genetik nedenlere (örneğin, Ph kromozomu) ve kemoterapiye bağlı yan etkilere bağlı olmayacağı ve verilen indüksiyon protokollerinin daha az yoğun olduğu düşünülerek daha yoğun olan pediatrik protokoller, daha çok genç erişkinler olmak üzere, erişkin hastalarda da kullanılmaya başlanmıştır. Pediatrik protokoller, erişkin protokoller ile sağkalım ve yan etkiler açısından karşılaştırılmıştır. Pediatrik rejim alan erişkin hastaların sağkalımında artış görülmüştür (3-5). Bu tedavi protokollerinde özellikle L-asparaginaza bağlı yan etkiler görülmüş olmasına karşın tolere edilebilir düzeyde olduğu belirtilmiştir.

Biz de çalışmamızda kliniğimizde ALL tanısı alan hastaların bazı demografik bilgilerini, tanı anındaki beyaz küre ve laktat dehidrogenaz (LDH) gibi prognostik özelliklerini, verilen tedavi rejimlerini, protokollerin birbirlerine olan üstünlüklerini, verilen kemoterapi ajanlarına bağlı yan etkileri değerlendirmeyi, ayrıca pediatrik bir rejim olan BFM protokolü ile erişkin protokolünü karşılaştırmayı ve merkezimizdeki erişkin ALL sağkalımını belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.1 Akut Lenfoblastik Lösemi tanımı

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) Kemik iliğindeki lenfoid kök hücrelerin neoplastik çoğalmasıyla karakterize hematolojik bir kanserdir (6). Lenfoid hücreler maturasyon göstermeden hızlı bir şekilde çoğalır. Kemik iliğindeki infiltrasyona bağlı olarak diğer serilerin yapımı azalarak trombositopeni ve anemi gelişir (6). Tedavi edilmediğinde mortalite oranı yüksek bir hastalıktır.

2.1.2 Tanı

Akut lenfoblastik lösemi tanısı kemik iliği biyopsisi ile kemik iliğinde %20'den fazla lenfoblast görülmesi ile konulur (6). Kemik iliği örneğinden lösemnin tiplendirilmesi; bazı prognostik faktörlerin değerlendirilmesi ve tedavi seçiminin belirlenebilmesi için de sitogenetik çalışma ve flow sitometri tetkiklerinin yapılması gerekmektedir. Hastaların %90'ında periferik yaymada da lenfoblastlar görülür.

2.1.3. Sınıflandırma

Akut lösemilerin heterojen bir hastalık grubu olması ve hepsinin prognozunun farklı olması nedeniyle sınıflandırmanın tedavi seçiminde büyük önemi bulunmaktadır. ALL'nin sınıflandırılmasında morfolojik özellikler, sitogenetik, sitokimya ve immünolojik hücre yüzeyi belirteçleri önemlidir. Akut lösemi sınıflandırmasında sıklıkla French-American-British (FAB) sınıflandırması kullanılmaktadır (Tablo 2.1). FAB sınıflaması hücre morfolojisi ve sitokimyasal özelliklere göre yapılmıştır ve sübjektif bir sınıflandırmadır. L1, L2 ve L3 olmak üzere 3 alt grup bulunmaktadır. L1 en iyi diferansiye form, L3 ise en az diferansiye tiptir. En sık L2 görülmektedir (7). Ayrıca son zamanlarda Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nın *Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* sınıflandırması da kullanılmaktadır. Bu sınıflandırmada da sitogenetik, immunfenotiplendirme ve moleküler genetik sık kullanılmıştır (8).

İmmünolojik sınıflandırmaya göre ALL dört tipe ayrılır:

Erken pre - B hücreli ALL: Lenfoblastlar CD10 (CALLA) adı verilen membran antijeni taşırlar. Membran ve intrasitoplazmik immunglobulin ile T hücre antijenleri bulunmamaktayken, TdT pozitif saptanır. Çocukluk dönemi ALL'lerinin yaklaşık 2/3' ünü oluşturur. Bütün yaş gruplarında en uzun sağkalım süresi erken pre-B ALL alt grununda izlenmektedir (6).

Pre- B ALL: Blastik hücreler intrasitoplazmik immunglobulin taşırlar. TdT pozitifler ve çocukluk dönemi ALL'lerinin %20' sini oluştururlar. Kemik iliği ve santral sinir sistemi (SSS) relaps oranı erken pre-B ALL' ye göre daha fazla ve sağ kalım süresi daha kısadır (6).

B- ALL: Blastik hücrelerin işareti membran yüzey immunglobulinidir. TdT negatiftir ve blastlar FAB L3' ün morfolojik özelliklerini gösterir. Burkitt lenfomaya özgü kromozom anomalileri taşıyabilirler. Çocuk ve erişkin ALL' lerinin % 1-2' sini oluşturmaktadır (9). SSS tutulumu daha yüksek, tedavi yanıtı kötü ve sağ kalım süresi kısadır (6).

T -ALL: Lenfoblastlar T hücrelerine özgü yüzey antijenleri taşırlar. CD10 (CALLA) genellikle negatiftir. TdT pozitifdir. Çoğunlukla PAS negatiftir. Asit fosfataz boyasıyla pozitif reaksiyon verirler. Çocuk ve erişkin ALL' lerinin % 10-15' ini oluşturur. Bir yaşın altında ve 50 yaşın üstünde seyrek görülür. Erkeklerde daha çok görülür ve yüksek lökosit sayısı ile birliktedir. Hastaların %50-60' ında mediastinal kitle bulunmaktadır ve SSS tutulumu diğer ALL tiplerinden daha yüksektir (6).

Tablo 2.1: FAB sınıflaması

sitoloji	L1	L2	L3
Hücre boyutu	küçük	Büyük, heterojen	Büyük,homojen
Nükleer kromatin	homojen	Değişken heterojen	Noktalı,homojen
Nükleus şekli	Düz kontürlü Bazen çentikli	İrregüler Sıklıkla çentikli	Düzgün ,oval- yuvarlak
nükleolus	Görülmez veya Silik ,küçük	≥ 1 ,sıklıkla Belirgin	Belirgin, ≥ 1 ,vesiküler
sitoplazma	Dar	Değişken,sıklıkla büyük	Orta derecede büyük
Sitoplazmik bazofil	Hafif veya orta	Değişken,bazen koyu	Çok koyu
Sitoplazmik vakuol	değişken	Değişken	Sıklıkla belirgin

2.1.4 Epidemiyoloji

ALL çocukluk çağının en sık kanseridir. Hastaların %76'sı 15 yaş altındadır(10). Pre B-ALL en sık görülen alt tipidir. Erkeklerde kızlara göre biraz daha fazla görülür(11). Erişkinlerde insidans ülkelere göre farklılık göstermekle birlikte 2-3/100000 arasındadır (1). Erişkin kanserlerinin yaklaşık %2'sini oluşturur (12). Kırklı yaşlardan sonra ALL insidansında ikinci bir yükselme görülür ancak çocukluk çağındaki değerlere ulaşmaz (1).

2.1.5. Etiyoloji

Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Endüstriyel kimyasallar, tarım kimyasalları, sigara, iyonize radyasyonun ALL riskini arttırdığı görülmüştür(13). Ayrıca monozigotik ikizlerde,

Down sendromlularda, Fanconi anemililerde, Bloom sendromunda, Ataksi-Telenjipektazisi olan hastalarda ALL riski artmıştır. EBV, HTLV-1, HTLV-2, retrovirüsler gibi bazı viral etkenlerin de etiyolojide rol oynadığı düşünülmüştür(14).

2.1.6 Klinik özellikler

Hastalarda sıklıkla halsizlik, yorgunluk, solukluk, ateş, kilo kaybı, kemik ağrıları görülmektedir. Beyaz küre sayısındaki azalma ya da nötrofil disfonksiyonuna bağlı enfeksiyon görülme sıklığında artış olmaktadır. Trombosit sayısındaki azalmaya bağlı olarak dişeti kanamaları, retinal kanamalar, epistaksis, menoraji, hematüri görülebilir. Hastalığın ekstrapedüller tutulumlarına bağlı olarak kranial sinir tutulumları, testis tutulumuna bağlı testiste kitle ya da büyüme, hepatosplenomegali görülebilir. Lenf nodu tutulumu varsa ele gelen ağrısız nodüller palpe edilebilmektedir. Mediastinal kitlesi bulunan T-ALL’li hastalarda solunum sıkıntısı olabilir. Yüksek blast sayısı olan hastalarda lökostaşa bağlı olarak mental değişiklikler, kalp yetmezliği tablosu görülebilir.

2.1.7 Laboratuvar bulguları

Hastalardan öncelikle tam kan sayımı ve periferik yayma istenmelidir. Tam kan sayımında sıklıkla anemi ve trombositopeni görülür. Beyaz küre sayısı yüksek, düşük ya da normal sınırlarda olabilir. Artmış hücre döngüsüne bağlı olarak LDH ve ürik asit yüksekliği, renal fonksiyon bozukluğuna bağlı hiperkalemi, hipokalsemi, kreatinin yüksekliği görülebilir. Özellikle T-ALL’li hastalarda renal fonksiyonlar hastalığın renal tutulumuna da bağlı olabilir (15). Bazı hastalarda periferik yaymada blast görülmeyebilir. BOS incelemesinde bir büyük büyütme alanında 5’ten fazla lenfositin bulunması SSS tutulumunu desteklemektedir.

2.1.8 Sitogenetik anomaliler ve immunfenotipleme

Son yıllarda sıkça kullanılan sitogenetik ve immunfenotipleme, hastalığın patogenezinin anlaşılmasında, hastalığı tiplendirmede ve prognozu öngörmede yardımcıdır.

Prekürsor B-ALL B lenfositlerin yüzey antijenlerini (CD19, CD20) içerir ve çoğu vakada CD10 (CALLA) ekspresyonu da görülür. Bir nükleer belirteç olan TdT pozitifliği de görülür. Projenitör hücre antijeni olan CD34 pozitif olabilir. Prekürsor T -ALL de, CD2, CD5, CD7 gibi T lenfosit yüzey belirteçleri pozitif saptanmaktadır. CD4 ve CD8'den her ikisi de görülebilir ya da hiçbiri eksprese olmayabilir. TdT genellikle pozitifdir. Olgun B-ALL'de B lenfosit antijenlerini (CD 19, CD 20) ve hücre yüzey immunglobulinlerinden kappa veya lambdadan birini içerir. CD10 pozitif ya da negatif olabilir. Bazı vakalarda myeloid antijenlerin de eksprese edildiği görülür. Ancak bu durumun çocuk hastaların prognozunu etkilemezken, erişkinlerde prognozu kötüleştirilebileceği düşünülmüştür (16).

Hastaların yaklaşık %85'inde sitogenetik anomali saptanmaktadır (11). Anomalilerin çoğunluğu translokasyonlardan oluşmaktadır. t(8,21), inv 16, t(15,17) bulunması iyi prognoz göstergesidir. T(12,21) daha çok çocuk ALL hastalarında görülen bir translokasyondur. Burkitt lenfomada görülebilen t(8,14) ALL hastalarında da bulunabilir, daha çok L3 morfolojisindedir ve kötü prognozla ilişkilidir. t(1,19) Prekürsor B-ALL ile ilişkilidir. T(4,11) de erken relaps ve refrakter hastalıkla ilişkili bir anomalidir ve daha çok yenidoğan ALL'li hastalarda görülür. Philadelphia kromozomu t(9,22) bulunan hastaların tedaviye cevabı ve prognozu kötüdür. Çocuk hastaların %5'inde, erişkin hastaların yaklaşık %25'inde bulunur. Yaşla birlikte Ph kromozomu pozitifliği artmaktadır. Yine kromozom 3, 5 ve 7'deki anomaliler kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Yapısal anomali yoksa kromozom sayısı <46 ise hipodiploid, 47-50 ise hiperdiploid, 46 kromozom var ancak diğer yapısal anomali varsa pseudodiploid, >50 ise hiper-hiperdiploid olarak adlandırılır. Hiperploidi görülmesi iyi prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Hipodiploid ve pseudodiploidlerde prognoz biraz daha kötüdür.

2.2 ALL Tedavisi

Akut lenfoblastik lösemide tam remisyon elde etmek, kemik iliğinde blast oranını %5'in altına düşürmek, nötrofil ve trombosit sayılarının normal sınırlara getirmek tedavinin temelini oluşturur. Tam remisyon elde ettikten sonra idame tedavinin başlanması ya da seçilmiş hastalar için allojenik KİT planının yapılması

gerekir. Ayrıca eş zamanlı olarak ortaya çıkabilecek metabolik komplikasyonları ve enfeksiyöz komplikasyonların kontrolünü sağlamak önemlidir. Ateşi olan hastalarda en kısa zamanda nötropenik ateş tedavisinin başlanması gerekir. Aksi takdirde septik şoka kadar ilerleyebilecek bir klinik tablo ile karşılaşılabilir.

ALL hastalarında tedaviye başlamadan önce risk grubunun belirlenmesi ve tedavi protokollerinin risk gruplarına göre seçilmesi gerekmektedir. Relaps riski yüksek ve Allojenik KİT planı yapılması gereken hastalar tedavi öncesinde belirlenmelidir (Tablo 2.2).

Tablo 2.2: Erişkin ALL’de risk sınıflandırması

Özellik	Standart	Yüksek Risk
Yaş/ Sitogenetik	<35	≥35 Ph/BCR-ABL + T(4;11)/ALL1-AF4 T(1;19)/E2A-PBX 11q23 +
Beyaz küre	≤30.000/μL (B kökenli) ≤100.000/μL (T kökenli)	>30,000/ μL (B kökenli) ≥100.000/μL (T kökenli)
İmmünofenotip	Timik T-ALL	Pro B-ALL Erken T-ALL Olgun T-ALL
Tam yanıt zamanı	≤ 4 hafta	> 4 hafta
İndüksiyon sonrası MRH	< %0,01	≥ 0,01

Ph:Philedelphia kromozomu,ALL:Akut lenfoblastik lösemi,MRH:Minimal rezidüel hastalık

ALL de standart tedavi indüksiyon, konsolidasyon/intensifikasyon ve idame ve SSS profilaksisi aşamalarından oluşur.

Remisyon indüksiyonu

Remisyon indüksiyonu ALL de en az 4 ilaçtan oluşan intensif indüksiyon rejimleri ile tam remisyon oranı %75-90 düzeylerine çıkmıştır. ALL de son 1-2 dekat içinde indüksiyon tedavisinin geçirdiği evrim genellikle vinkristin-antrasiklin-kortikosteroid

± L-asparaginaz çatısından oluşan eski protokollere (vinkristin-adriamisin-dexametazon ya da mitoksantron-vinkristin prednisolon) siklofosamid, ARA-C , ve yüksek doz metotreksattan bir veya daha fazlasını eklemek olmuştur. Bu şekilde remisyon oranının eski sonuçlara göre yükseldiği randomize olmayan çalışmalarda gözlenmiştir(17, 18) Ancak karşıt sonuç veren çalışmalar da mevcuttur(19).

Konsolidasyon tedavisi (İntensifikasyon)

İntensif indüksiyon rejimleri genellikle benzer yoğunlukta konsolidasyon/intensifikasyon içeren protokoller içinde yer aldığı için bu protokollerle sağlanan uzamış hastalıksız sağkalım üzerinde indüksiyon rejiminin katkısını değerlendirmek zordur. Ancak intensif indüksiyon rejimleriyle daha kaliteli remisyon elde edilmesi ve bunun sağkalım parametrelerini olumlu etkilemesi mümkündür (20). Bazı protokollerde (GMALL 02/84, GIMEMA 0288) çift indüksiyon kullanılmaktadır.

Daha intensif indüksiyon rejimlerinin kullanılmaya başlanması ile birlikte profilaktik G-CSF kullanımı da önem kazanmıştır. Nötropeni süresinde kısalma sağladığı ve daha düşük erken mortalite ile ilişkili olarak tam remisyon oranını artırabileceği gösterilmiştir. İndüksiyon aşamasındaki bu fayda hastalıksız sağkalım gibi uzun dönem sonuçlara da olumlu yansiyabilir(21-23). Lenfoblastik lenfomalı hastalarda tanıdaki büyük tümörlere konsolidatif amaçla RT verilmesi uygundur(24, 25).

İdame tedavisi

İndüksiyon sonrası kalan lösemik hücrelerin eradikasyonu sağlanmaya çalışılır. Genel olarak idame tedavisi için 6-merkaptopurin ve metotreksat seçilir. Bazı protokollerde vinkristin ve prednisolon da eklenmiştir. İdame tedavisi 2-3 yıl devam eder.. İdame tedavi süresinin azaltıldığı çalışmalarda kısa idame tedavi süresinin sonuçlarının daha kötü olduğu görülmüştür (26). KİT planı olmayan hastalarda idame tedavinin önemi daha büyüktür. Düzenli idame tedavi almayan hastalarda relaps oranı artmıştır (27).

Santral sinir sistemi profilaksisi ve tedavisi

ALL'li hastaların %10'unda tanı anında SSS tutulumu mevcuttur (17) . Kötü sitogenetik, T-ALL ve yüksek tümör yükü başlıca risk faktörleridir. SSS'ne yönelik tedavi uygulanmayan hastalarda >%30 kadar yüksek oranda gelişebilmektedir. Profeksi ile SSS relapsı <%5 düzeyine düşürülebilmektedir (28)

Sistemik tedavinin ulaşamadığı SSS ve spinal korda ulaşmak hedeflenir. SSS tutulumunu engellemek için genel yaklaşım metotreksat (ve/veya ARA-C, steroid) ile intratekal tedavi ve sistemik yüksek doz metotreksat ve SSS'in ışınlanmasıdır. İntratekal tedavi verirken, eğer hastanın beyaz küresi yüksekse; BOS örneği periferik kanla kontamine olabilir ve BOS'da lösemik hücre görülmesine neden olabilir. Bu nedenle intratekal tedavi bk<50000 olunca yapılmalıdır (29).

Yüksek doz sistemik kemoterapi (örneğin; Hyper-CVAD) alan hastalarda kranial radyoterapi (RT) gerekmebilir. Kranial sinir tutulumu ve beyin parankim tutulumu olan hastalara RT verilmelidir.

2.3 Erişkin ALL'de kullanılan tedavi rejimleri

2.3.1 CALGB (Cancer and Leukemia Group B) (8811)

The Cancer and Leukemia Group tarafından CALGB kemoterapi protokolü oluşturulmuştur. Bu protokol pediatrik BFM protokolünden esinlenilmiştir (2). CALGB siklofosfamid, daunorubisin, vinkristin, L-asparaginaz ve steroid kombinasyonundan oluşur (EK-1). Remisyon indüksiyonundan sonra erken intensifikasyon tedavisi başlanır. Sonrasında ise hastalara 12 haftalık intratekal tedavi uygulanmaktadır. Protokolde erken ve yoğun intratekal tedavi bulunmaktadır. Sonrasında 2 yıl idame tedavi verilir. Larson ve arkadaşlarının 197 yeni ALL tanılı hasta ile yaptığı bir çalışmada; hastalara CALGB verildiğinde %85 tam remisyon, %9 hastada ise indüksiyona bağlı mortalite saptanmıştır (30).

2.3.2 BFM (Berlin- Frankfurt-Munster)

BFM protokolü pediatrik ALL hastalarında kullanılır. Prednizolon, vinkristin, daunorubucin ve L-asparaginazdan oluşur (EK-2). İntratekal tedavi olarak metotreksat verilir. Merkaptopurin, metotreksat ve intratekal metotreksat ile idame tedavi verilir. Standart ve yoğunlaştırılmış olmak üzere iki şema mevcuttur. Her iki

şemada da indüksiyon için aynı kemoterapötik ajanlar kullanılır. Yeni tanı almış 321 adolesan ALL hastaları ile yapılan bir çalışmada BFM alan ve CALGB alan gruplar karşılaştırıldığında BFM alan grupta tam remisyon ve 7 yıllık sağkalım oranlarının daha fazla olduğu görülmüştür (16).

2.3.3 Hyper –CVAD

(hiperfraksiyone siklofosfamid, vinkristin, doxorubicin, deksametazon)

Hyper-CVAD protokolü MD Anderson Kanseri Merkezi'nde geliştirilmiştir (EK-3). Çocukluk çağı Burkitt ALL protokolünden esinlenilmiştir (31). Yüksek doz metotreksat veya L-asparaginaz ile kombine edilebilir. İdame tedavisinde oral 6-merkaptopurin, vinkristin, metotreksat ve prednisolon (POMP) 2 yıl kullanılır. Olgun B-ALL'de idame tedavisi verilmemektedir (32). SSS profilaksisi risk durumuna göre yoğunlaştırılır, intratekal tedavi MTX ve ARA-C ile yapılır. BOS sitolojisi normal olana kadar intratekal tedaviye devam edilir. İki yüz dört hastanın hyper-CVAD aldığı prospektif bir çalışmada CR oranı %91, indüksiyona bağlı mortalite oranı %6 bulunmuştur (33). CD20 pozitif olan hastalarda, Hyper-CVAD'a rituksimab eklendiğinde; çocuk hastalarda sağkalım oranları artmış, erişkinlerde ise değişmediği saptanmıştır (33).

2.4 Kemoterapiye bağlı yan etkiler

ALL tedavisinde kemoterapi protokolünün sonlandırılmasına neden olabilecek yan etkiler görülebilmektedir ve indüksiyon mortalitesinin önemli nedenlerindendir. Bu nedenle hastaların yan etkiler açısından iyi değerlendirilmesi gerekir. Hastalarda görülebilecek erken yan etkilerden bazıları alopesi, bulantı, kusma, mukozit, nötropeni, trombositopeni ve buna bağlı kanamaya yatkınlık olabilir. Yüksek doz prednisolon kullanımına bağlı olarak hiperglisemi, avasküler nekroz, osteopeni görülebilir. Vinkristine bağlı olarak periferik nöropati, nöbet, alopesi, ARA-C'ye bağlı olarak SSS yan etkileri, konjuktivit, karaciğer fonksiyon bozukluğu görülebilir. Daunorubicin ve doksorubisin alan hastalarda kümülatif doza bağlı olarak kardiyomiyopati görülebilir. L-asparaginaz da ciddi yan etkileri olan ajanlardan biridir. L-asparaginaza bağlı olarak pankreatit, DİK, tromboz, karaciğer testlerinde bozukluk, alerjik reaksiyonlar, hiperglisemi görülebilir. L-asparaginaz

tedavisi alan hastalarda sıkı kan şekeri ve koagülasyon parametrelerinin takibi yapılmalıdır. Ayrıca bu hastalarda karın ağrısına pankreatit açısından dikkat edilmelidir. Merkaptopürin de sitozin arabinozid gibi karaciğer fonksiyonlarında bozulmaya yol açabilir. Siklofosfamid ile hemorajik sistit ve Uygunsuz ADH sendromu (UADHS) gelişebilir. İntratekal metotreksata bağlı baş ağrısı ve nadiren nöbet olabilir. Metotreksatın uzun dönem yan etkilerinde ise infertilite, kardiyomiyopati, pulmoner fibrosis, sekonder maligniteler, büyüme geriliği, kognitif bozukluklar görülebilir.

2.5 Allojenik Kemik iliği Transplantasyonu

Erişkin ALL’li hastalarda remisyonun sağlanmasından çok remisyonun idamesi daha önemli bir sorundur. Kemoterapi ile uzun süreli tam remisyon sağlamak oldukça güçtür. Bu nedenle uygun hastalara allojenik kök hücre nakli önerilmektedir(34, 35). Otolog KİT relaps oranlarının daha fazla olması nedeniyle önerilmemektedir (36, 37). Sadece kemoterapi ile uzun dönem DFS %30-45 arasındayken, allojenik kök hücre nakli yapılan hastalarda bu oran %75’e kadar yükselmiştir (38). Allojenik kök hücre nakli ile yüksek anti-lösemik etkinlik sağlanırken beraberinde verilen tedaviye bağlı toksisite artmıştır. Standart riskli hastalar için birinci remisyonun sona veya konsolidasyon ve idameden sonra allojenik kök hücre nakli yapılabilir (39). Standart riskli hastalarda allojenik kök hücre nakli ile non-relaps-mortalite (NRM) %19,5 iken yüksek riskli hastalarda %35,8 bulunmuştur (34). Yüksek riskli hastalarda birinci remisyonun sona allojenik kök hücre nakli önerilmiştir (40, 41). Ancak bazı çalışmalarda, standart riskli hastalara yapılan allojenik kök hücre nakli ile arasında anlamlı fark bulunmamıştır (39). On üç çalışmayı içeren bir meta analizde, 35 yaş altında allojenik KİT’in sağ kalımı arttırdığı, 35 yaş üstünde ise non-relaps mortalite (NRM) nedeniyle sağ kalımın daha kısa olduğu görülmüştür (42). Bazı çalışmalarda birinci derece yakın donörü olan her hastaya allo-transplant önerilmektedir. Akraba vericisi olmayan hastalarda akraba-dışı vericiler araştırılmalıdır. Tedaviye bağlı mortalite ve Graft vs Host Hastalığı (GVHD) allojenik KİT’in en önemli komplikasyonlarından. Bu nedenle allojenik KİT yapılması planlanan hastalar dikkatli seçilmelidir.

3. PROGNOZ

ALL’de prognozu etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Yaş, tanı anındaki beyaz küre sayısı, ALL tipi, ekstrameduller tutulum, sitogenetik özellikler, remisyon süresi ve tedavi cevabı prognozu belirleyen özellikler arasında yer almaktadır. Remisyon indüksiyonu ile çocuk hastaların yaklaşık %95’inde tam remisyon elde edilirken, erişkin hastalarda bu oran %70-80’lere düşmektedir (43). Ayrıca indüksiyon kemoterapisine tam yanıt almayan hastaların da sağ kalımları daha düşüktür. En sık relaps kemik iliğinde görülür. Hastanın yaşı prognozda önemli bir faktördür ve artan yaş ile birlikte prognoz kötüleşmektedir. SSS tutulumu olan hastaların prognozu tutulum olmayan hastalara göre kötüdür(44). Tanı anında lökosit sayısı $100.000/mm^3$ ’ün üzerinde olan hastalarda, erken B-ALL, erken T-ALL’li hastalarda, philadelphia kromozomu olan hastalarda, kromozom 3, 5, 7 de anomali ve trizomi 8 olan hastalarda, minimal rezidü hastalığı olanlarda ve tam remisyonla ulaşma süresi 4 haftadan uzun olan hastalarda prognoz kötüdür(45, 46).

4.GEREÇ VE YÖNTEM

4.1 Hastalar ve çalışma planı

01 Ocak 2003 – 01 Eylül 2016 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda 17 yaş ve üzeri, Akut Lenfoblastik Lösemi tanısı alan, Hematoloji Bilim Dalı ÇEKİRDEK veri tabanına kayıtlı 123 hasta değerlendirildi. Bu hastalardan Burkitt ALL tanısı olan hastalar, BFM-95 protokolünü alan hastaların prognozunu daha doğru değerlendirebilmek amacıyla BFM-95 protokolünden önce kemoterapi almış olan hastalar, tanısı dış merkezde konulup dış merkezde kemoterapi almış olan hastalar, tedaviyi reddeden hastalar ve sistemde yeterli verisi olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Toplam 101 hasta çalışmaya alındı.

Hastaların tanı yaşı, cinsiyet gibi bazı demografik bilgileri kaydedildi. Kemik iliği patolojisi ve flow sitometri sonuçlarına göre ALL tipleri kaydedildi. Prognostik değeri olan lökosit ve LDH düzeylerinin tanı anındaki değerleri kaydedildi. Ekstramedüller tutulumlar için, BOS sitolojisinde $5 \leq$ blastik hücre görülmesi santral sinir sistemi tutulumu olarak kabul edildi. Kemik iliği biyopsisinde %5'ten az blast olması, ekstramedüller tutulumun düzelmesi ve tam kan sayımının normal sınırlara gelmesi tam remisyon olarak değerlendirildi. *Complete Remisyon* (CR) tarihi olarak ilk kür kemoterapi sonrası yapılan kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi (KİAB) tarihi kabul edildi. Kemik iliğinde %5'ten fazla blast olması veya yeni gelişen ekstramedüller tutulum olması relaps olarak kaydedildi. Tedaviye başlama tarihleri için hasta epikrizleri okundu. Kemoterapiye başlama günleri kaydedildi. Bazı hastalar için bu tarih kemik iliği biyopsisi raporlandığı gün, bazı hastalar için de kemik iliği patolojisi raporlanmadan kemik iliği yayma sonuçlarına göre başlanan tedavi günü olarak belirlendi. Kemoterapi protokolleri ve buna bağlı sık görülen yan etkiler değerlendirildi. Erişkinlerde kullanılmaya başlayan pediatrik protokol olan açıklama (BFM) protokolü diğer protokoller ile yan etki, remisyon oranları ve sağkalım açısından karşılaştırıldı. Son durum tarihi olarak; yaşayan hastalar için son kontrol tarihleri, yine tedavisine dış merkezde devam eden veya kontrole gelmeyen hastalar için son kontrol tarihi, vefat eden hastalar için ölüm tarihleri alındı.

Hastaların DFS ve OS süreleri hesaplandı. Kemoterapi protokollerinin birbirleriyle daha doğru karşılaştırılması için Allojenik KİT olan hastalar allojenik nakil tarihinden itibaren sansürlendi. Yaşayan hastalar için sansür tarihi son kontrole geldiği tarih, vefat eden hastalar için ölüm tarihleri olarak kaydedildi.

4.2 İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler *Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 23,0 for Windows* kullanılarak yapıldı. Numerik değişkenlerden yaş, lökosit ve LDH değerleri, ortanca (minimum-maksimum), ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde ifade edildi. Kategorik ve sürekli değişkenler, sırasıyla Ki-kare ve Mann-Whitney U ya da bağımsız değişkenler ise *Student t* testleri ile karşılaştırıldı. CR oranlarındaki farklılıklar için Ki-kare ve Fisher test kullanıldı. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier metodu ile yapıldı. Sağkalım hızlarının karşılaştırılması log-rank testi ile hesaplandı. P değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.3. Etik kurul onayı

Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından GO 16/606 kayıt numarası verilerek, 27.09.2016 tarihinde onaylanmıştır (EK-4).

5.BULGULAR

Çalışmaya alınan 101 hastanın ortalama tanı yaşı $33,7 \pm 14,6$ iken, minimum yaş 17, maksimum yaş 79'du. Yaş dağılımını indüksiyon kemoterapilerine göre değerlendirdiğimizde; BFM-95 protokolü alan 23 hastanın ortalama yaşı 23, Hyper-CVAD alan 36 hastanın ortalama yaşı 33,5, CALGB alan 40 hastanın ortalama yaşı 38,5'ti. Yaş dağılımında BFM istatistiksel anlamı olarak daha gençti ($P:0,0001$). 40 yaş altı hastalarda verilen indüksiyon protokolüne göre yaş ortalamasında ise istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p:0,137$)(Tablo 5.1).

Tablo 5.1: Hastaların demografik özellikleri

Çalışmaya dahil edilen hastaların %39,6'sı kadın, %61'i erkekti. Tüm ALL hastalarının %79,2'sini B-ALL, %15,8'ini T-ALL ve %5'ini Philadelphia kromozomu pozitif (ph+) ALL oluşturmaktaydı. Hastaların %13,9'unda SSS tutulumu saptandı. Hastaların %85,1'inde ekstramedüller tutulum bulunmamaktaydı. Hastaların %24,8'ine (25 hasta) allojenik KİT yapılmıştı (Tablo 5.1).

Hastalara verilen indüksiyon protokollerini değerlendirdiğimizde; 23 hastaya (%22,8) BFM95, 36 hastaya (%36,6) Hyper- CVAD, 40 hastaya (%39,6) CALGB protokolü başlanılmıştı. Bir hasta HAM protokolü almıştı. Ph + olan tüm hastalar eş zamanlı tirozin kinaz inhibitörü almıştı. BFM alan hastaların %22'si (5 hasta), Hyper-CVAD alan hastaların %18'i (7 hasta), CALGB alanların %10'u (4 hasta) T-

		BFM 95	Hyper-CVAD	CALGB	Diğer(HAM)	Toplam
Cinsiyet	Kadın	5 (%21)	18 (%48)	16 (%40)	1 (%100)	40 (%39,6)
	Erkek	18 (%79)	19 (%52)	24 (%60)	0 (%0)	61 (%60,4)
Yaş	Ortalama $\pm$ sd	23,0 $\pm$ 5,3	35,0 $\pm$ 13,5	39,0 $\pm$ 16,2	27	
	Ortanca (min-max)	22,0 (17,0-39,0)	33,5(17,0-63,0)	38,5 (17,0-79,0)	27	
ALL tipi	B ALL	18(%78)	28(%75)	33(%82)	1(%100)	80 (%79,2)
	T ALL	5(%22)	7(%18)	4(%10)	0(%0)	16(%15,8)
	Ph (+) ALL	0(%0)	2(%7)	3(%8)	0(%0)	5 (%5)
Ekstramedüller tutulum	SSS	4(%17)	7(%18)	3(%7)	0(%0)	14(%13,8)
	Diğer	0(%0)	1(%2)	0(%0)	0(%0)	1 (%0,9)
	Tutulum yok	19(%83)	29(%80)	37(%93)	1(%100)	86 (%85,1)
Allojenik KİT		7/23 (%30)	6/37(%19,3)	12/40(%42,8)	0(%0)	25/101 (%25)

ALL fenotipindeydi. Ph+ olan 5 ALL hastasından 2 hastaya Hyper-CVAD, 3 hastaya CALGB protokolü verilmişti. BFM, Hyper-CVAD ve CALGB alan hastaların sırasıyla %30, %19,3 ve %42,8'ine allojenik KİT yapılmıştı(Tablo 5.1).

Tablo 5.2: Kemoterapiye bağlı yan etkiler

	BFM95		HYPER-CVAD		CALGB		P
HEPATİK	11/23	%47,8	7/26	%26,9	10/22	%45,4	0,38
RENAL	1/23	%4,3	0/26	%0	1/22	%4,5	0,76
CSS+NÖROPATİ	6/23	%26,0	2/26	%7,6	3/22	%13,6	0,35
KOAGULOPATİ	8/23	%34,7	0/26	%0	1/22	%4,5	0,002
PANKREATİT	2/23	%8,6	0/26	%0	0/22	%0	0,23
DİĞER	1/23	%4,3	1/26	%3,8	0/22	%0	0,80

Verilen indüksiyon kemoterapilerinin yan etkileri karşılaştırıldığında; en sık hepatik yan etki olduğu görüldü. Protokoller arasında yan etki açısından koagulapati dışında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,002) (Tablo 5,2).

İndüksiyon sonuçlarına toplamda bakıldığında hastaların %73,3'ünde tam remisyon elde edilmiş, %6.9 hastada ise yanıt elde edilemediği, %19,8'inin (20 hasta) ise remisyon indüksiyonunda ex olduğu saptandı. İndüksiyonda ölümün en sık nedeni enfeksiyon (%75) olarak bulundu. Enfeksiyon dışında hastaların %10'unun aktif hastalık, %5'inin ise kanamaya bağlı ex olduğu saptandı (Tablo 5.3).

Tablo 5.3: Tüm hastaların İndüksiyon tedavisi sonuçları

İNDÜKSİYON SONUCU		HASTA SAYISI	%
REMİSYON		74	73,3
YANITSIZ		7	6,9
ÖLÜM		20	19,8
	Enfeksiyon	15	75
	Aktif Hastalık	2	10
	Kanama	1	5
	Diğer	2	10
TOPLAM		101	100

Tablo 5.4: Verilen kemoterapi protokollerinin indüksiyon sonuçları

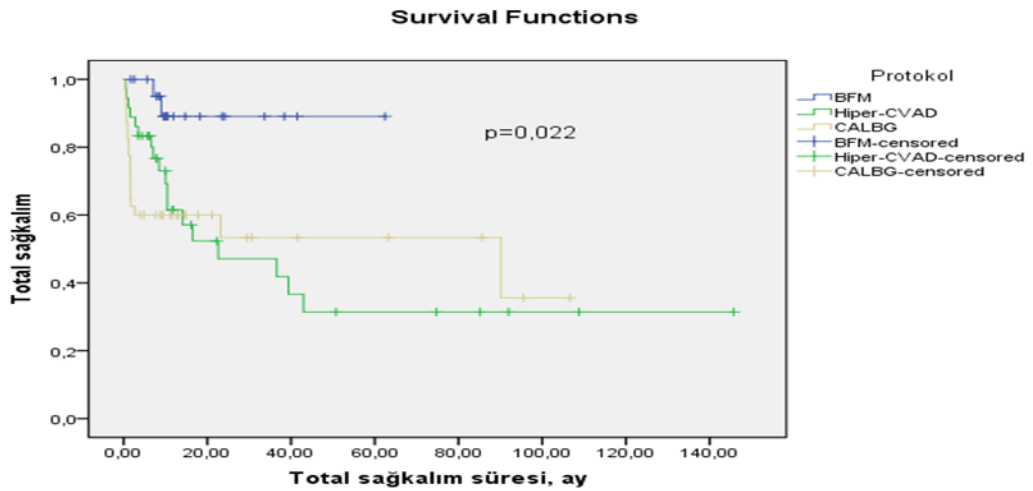
İndüksiyon sonucu	BFM	Hyper-CVAD	CALGB	Diğer	Total
Remisyon	23(%100)	26	24	1	74
Yanıtız	0	6	1	0	7
Ex	0	4	15	1	20
Total	23	36	40	2	101

Tam remisyon (CR) oranları indüksiyon tedavilerine göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde, BFM alan hastaların hepsinde indüksiyon tedavisi sonrası tam remisyon sağlanmışken, Hyper-CVAD yedavisi alan hastaların %70'inde, CALGB alanlarda %81'inde tam remisyon elde edildiği saptandı. Hyper-CVAD alan hastaların %19'unda, CALGB alanların %6'sında indüksiyon yanıtı olmadığı bulundu (Tablo 5.4). İndüksiyonda ölüm oranlarına bakıldığında en çok CALGB verilen hastalarda (%37,5) indüksiyona bağlı ölüm olduğu saptandı. Hyper-CVAD alan hastaların %10,8'inde indüksiyonda ölüm görüldü. BFM protokolü alanlarda ise indüksiyona bağlı ölüm olmadı. Gruplar arasında, indüksiyonda ölüm oranında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p:0,001).

Tablo 5.5: Hastaların son durum değerlendirmeleri

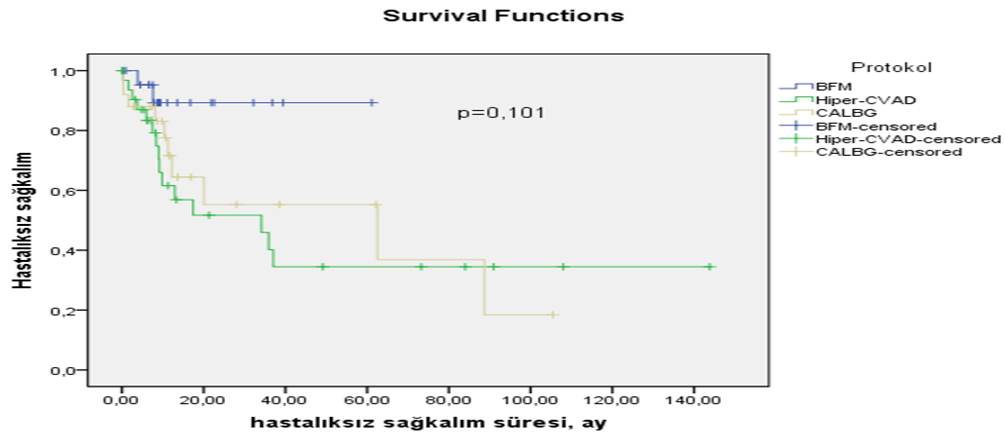
SON DURUM	HASTA SAYISI	%
TAM REMİSYON	52	51
RELAPS	5	5
AKTİF HASTALIK	2	2
ÖLÜM	42	42
	Enfeksiyon	35 83,3
	Primer Hastalık	2 4,7
	Kanama	2 4,7
	Diğer	3 7,1

Son durumda; hastaların toplamda %5'inin tam remisyonda, %5 'ünün relaps, %42'sinin öldüğü görüldü. Hastaların ölüm nedenleri değerlendirildiğinde; enfeksiyonun ölümlerin %83,3 ünü, kanamanın %4,7'sini, primer hastalığın %4,7'sini diğer nedenlerin %7,1'ini oluşturduğu saptandı (Tablo 5.5).

**Şekil 5.1: Tüm hastalar için protokollere göre total sağkalım (OS)**

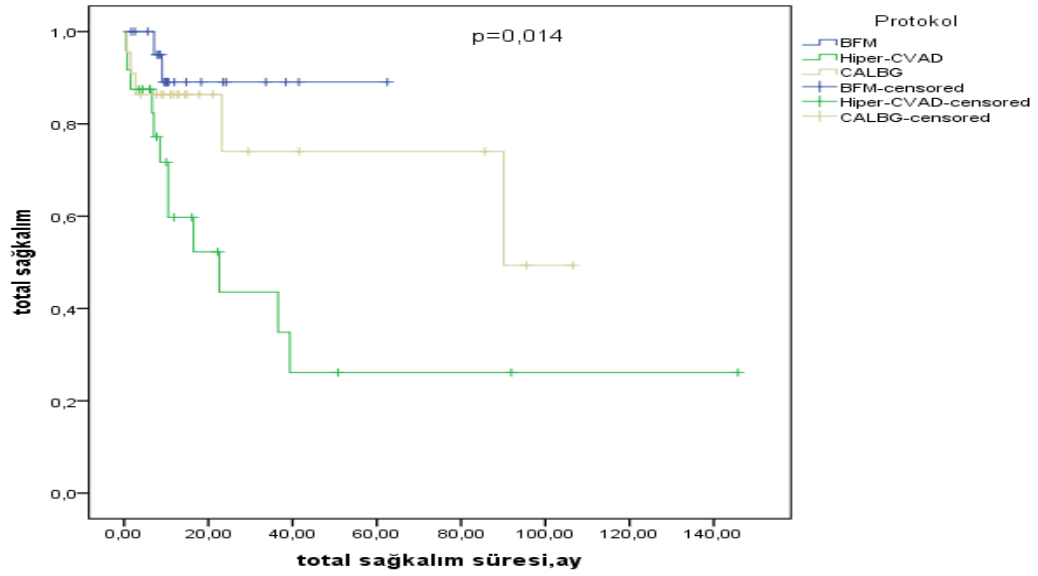
Kemoterapi protokollerine göre tüm hastalar için total sağkalım eğrileri incelendiğinde; BFM protokolü alanların ortalama izlem süresi $56,5 \pm 3,9$ ay, Hyper-CVAD alanların ortalama izlem süresi $22,6 \pm 14,8$ ay, CALGB alanların ise ortalama

izlem süresi $90,2 \pm 56,5$ aydı, toplamda ortalama izlem süresi $42,9 \pm 27,1$ ay olarak bulundu. BFM protokolü alanların sağ kalım süresi, Hyper-CVAD ve CALGB protokolü alanlara göre anlamlı olarak daha uzun bulundu ($p:0,022$). BFM protokolü alanlar için 3 yıllık sağ kalım oranı %89 iken, Hyper-CVAD protokolü alanlar için %41, CALGB protokolü alanlar için %53 olarak bulundu (Şekil 5.1).



Şekil 5.2: Tüm hastalar için protokollere göre hastaliksız sağkalım süresi (DFS)

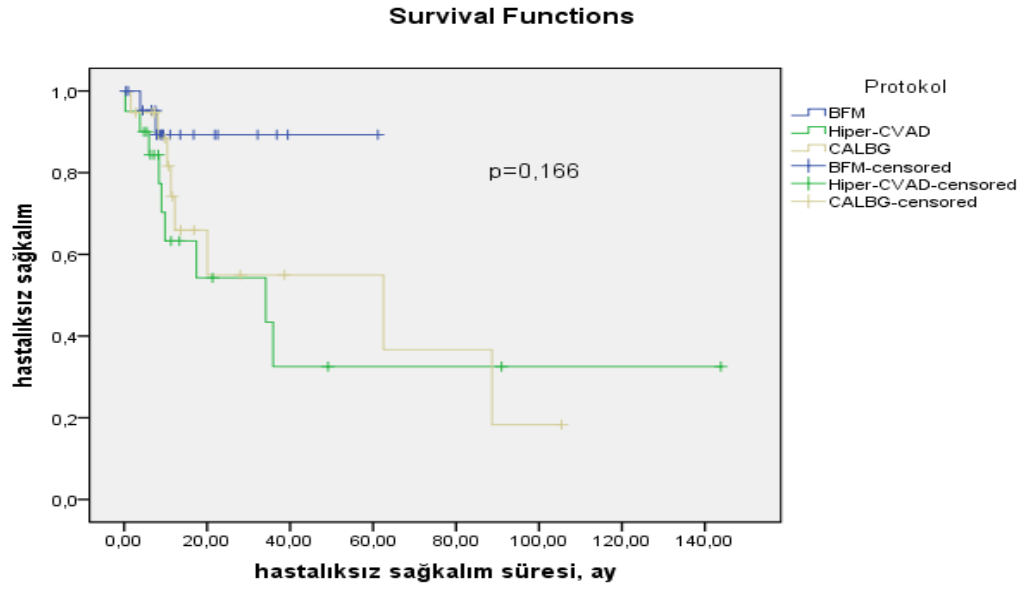
Hastaliksız sağkalım süresi BFM alanlar için ortalama $55,2 \pm 3,9$, Hyper-CVAD alanlar için ortalama $34,1 \pm 14,8$, CALGB alanlar için ortalama $62,5 \pm 39,9$ aydı. Toplamda hastaliksız sağkalım süresi ortalama $62,5 \pm 18,9$ aydı. Tüm hastalar için 3 yıllık hastaliksız sağkalım oranları protokollere göre değerlendirildiğinde; BFM alanlarda daha yüksek (%89) bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu oran Hyper-CVAD protokolü için %40, CALGB protokolü alanlar için %55'ti (Şekil 5.2).



Şekil 5.3: 40 yaş altı hastalar için total sağkalım (OS)

BFM protokolü alan bütün hastalar 40 yaş altında olduğundan; 40 yaş altı hastalarda, protokollere göre total sağkalım incelendiğinde; 40 yaş altında da BFM alanlarda total sağkalım süresi anlamlı olarak daha uzun bulundu ($p: 0,014$). BFM alanların 3 yıllık OS oranı %89, Hyper-CVAD alanların %34, CALGB alanların %74 olarak bulundu. Toplamda ortalama izlem süresi $90,2 \pm 56$ aydı (Şekil 5.3).

40 yaş altı hastaların hastalıksız sağkalım oranları incelendiğinde; BFM alanlarda DFS daha uzun saptandı, ancak Hyper-CVAD ve CALGB tedavileri arasında anlamlı farklılık yoktu. 3 yıllık hastalıksız sağkalım BFM protokolü alanlarda %89, Hyper-CVAD alanlarda %32, CALGB alanlarda %55 olarak bulundu. Hyper-CVAD tedavisi alanlar için ortalama DFS süresi $34,1 \pm 17,6$, CALGB alanlarda $62,5 \pm 21,6$ aydı (Şekil 5.4).



Şekil 5.4 : 40 yaş altı hastalarda hastaliksız sağkalım (DFS)

6.TARTIŞMA

Çalışmamızda pediatrik protokollerle erişkin protokollere oranla daha yüksek tam remisyon oranı ve total sağkalım ve hastalıksız sağkalım açısından da pediatrik protokol, erişkin protokollere üstün olduğu görülmüştür. Ancak pediatrik protokollerle L-asparaginaz ve streoide bağlı yan etkiler daha fazla olduğu ancak tolere edilebilir olduğu tespit edilmiştir.

Kanada’da 2016 yılında yapılan akut lösemi insidansı ile ilgili bir çalışmada; ALL hastalarında kadın erkek oranı 2/3 olarak bulunmuştur (47). Bizim çalışmamızda; genç hastalarda kadın/erkek oranı 1/4’e kadar çıkarken yaş ilerledikçe oran eşitlenmiştir, bizim çalışmamızda da kadın/erkek oranı 2/3 bulunmuştur.

Çalışmamızda, hastaların ölüm nedenleri değerlendirildiğinde; en sık ölüm nedeninin enfeksiyonlar olduğu görülmüştür. Kemoterapi sırasında ve sonrasında profilaktik antibiyotik seçimi ve kullanımı hala tartışmalı konular arasındadır. Kliniğimizde ALL hastalarına P. *Carinii*’ye yönelik trimethoprim-sulfometaksazol profilaksisi verilmektedir. Literatürde profilaktik antifungal ve antiviral de verilen çalışmalar bulunmaktadır (17). Kliniğimizde, akut lösemili hastalara verilen kinolon profilaksisinin değerlendirildiği bir çalışmada kinolon profilaksisinin enfeksiyon ve komplikasyonlarını istatistiksel anlamlı olarak azalttığı görülmüş(48)Enfeksiyon komplikasyonlarını önlemek için ALL hastalarına verilecek antibiyotik profilaksileri ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır .

İndüksiyona bağlı ölümleri incelediğimizde; CALGB alanlarda, indüksiyona bağlı ölüm istatistiksel anlamlı olarak daha fazla görülmüştür. Bu durumun daha çok CALGB verilen hastaların daha yaşlı olmasına, steroid komplikasyonlarına ve muhtemelen performans durumunun kötü olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Abbasi ve arkadaşlarının yaptığı ortalama yaşı 33 olan 108 hastalık bir çalışmada CALGB’ye bağlı indüksiyonda ölüm oranının %5 olduğu görülmüştür (49).

Erişkin hastalardaki kötü ALL prognozunun sadece genetik ve tedavi yan etkileri ile ilgili olmadığı düşünülerek; erişkin hastalara pediatrik protokollerin sağkalım ve toksisitelerini değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır. Erişkin hastalarda, pediatrik rejimlerin daha toksik olduğunu gösteren çalışmalar

bulunmaktadır (50). Nachman ve arkadaşların yaptığı bir çalışmada ise BFM protokolü alan genç erişkinlerde çok iyi remisyon oranları ve sağkalımın arttığı görülmüştür (51). Bizim çalışmamızla da pediatrik protokol alan hastalarda, benzer olarak daha iyi sonuçlar elde edildiği saptanmıştır. Erişkin protokollerde; pediatrik protokollere göre daha düşük doz L- asparaginazın bulunması, bazı çalışmalarda, erişkin protokollerindeki düşük etkinliğin nedenlerinden biri olarak düşünülmüştür (16).

Erişkin protokollerin sonuçlarını, diğer çalışmalarla karşılaştırdığımızda; Deborah ve arkadaşlarının çoğunluğu T-ALL'li hastalarla yaptığı bir çalışmada; Hyper-CVAD verilen hastaların %91'inde tam remisyon, %9'unda kısmi yanıt görülmüş, indüksiyona bağlı mortalite olmamıştır. Bu çalışmada, 3 yıllık DFS %66, 3 yıllık OS %70 olarak bulunmuştur. Yaşın prognozu etkilemediği, SSS tutulumunun ise prognozu etkilediği görülmüştür. Antrasiklin eklenen indüksiyonlarda ise anlamlı bir sağkalım farkı saptanmamıştır (25). Bizim çalışmamızda Hyper-CVAD alan hastaların %70'inde tam remisyon olduğu, %6'sında indüksiyona bağlı ölüm ve hastaların %19'unda indüksiyona yanıt alınamadığı saptanmıştır. Kliniğimizde uygulanan Hyper-CVAD protokolünün orijinal protokolden bazı farklılıklarını olması bu duruma neden olmuş olabilir. D.Thomas ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 288 hyper-CVAD alan hasta (%17 PH +, %13 T-ALL) ortalama 63 ay takip edilmiş, CR oranı %92, indüksiyon mortalitesi %5 (60yaş üstünde %15, 60 yaş altında %2) bulunmuştur, ECOG'u kötü olan ve karaciğer fonksiyon testi (KCFT) bozukluğu olan hastalarda prognoz daha kötü görülmüştür (25). Bu çalışmada saptanan indüksiyona bağlı mortalitenin bizim çalışmamızla benzer olduğu görülmüştür. 2015 yılında yapılan tek merkezli bir çalışmada da bizim çalışmamızla uyumlu olarak Hyper-CVAD ile CR %93.8, 5 yıllık total sağkalım %35 bulunmuş ve indüksiyona bağlı ölümün %6 olduğu görülmüştür (52).

Abbasi ve arkadaşlarının Hyper-CVAD ve CALGB protokolünü karşılaştırdığı 108 hastalık bir çalışmada; hastalar ortalama 32 ay takip edilmiş ve 2 protokol arasında OS ve CRD açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (49). Bizim çalışmamızda CALGB, Hyper-CVAD'a göre CRD ve OS açısından biraz daha iyi ancak istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Bizim merkezimizde Hyper-CVAD alan hastalarla yapılan bir çalışmada, Hyper-CVAD alan hastaların % 84'ünde tam

remisyon elde edilmiş, iyi tam remisyon oranına rağmen; Hyper-CVAD verilen hastalarda OS, DFS süreleri CALGB alanlara göre daha kısa bulunmuştur (53). Bizim çalışmamız da bu çalışmanın sonuçlarıyla uyumludur.

Çalışmamızda, BFM protokolünü diğer protokollerle daha doğru olarak karşılaştırmak için, BFM protokolünü daha genç hastalara uyguladığımızda $40 \geq$ yaş hastalarda sağ kalım ayrıca değerlendirilmiştir. De Angelo ve arkadaşlarının pediatrik rejimler ile erişkin rejimleri karşılaştırdığı bir çalışmada, hastalar ortalama 4.5 yıl takip edilmiş, pediatrik rejimle %85 oranında tam remisyon elde edilmiş, hastaların %11'inde indüksiyona yanıt alınamamış, Ph+ ALL hastalarda CR oranı %78 bulunmuş, 4 yıllık DFS %69, OS %67 bulunmuştur (54). Bizim çalışmamızda pediatrik protokol alanlarda 4 yıllık OS %89, Hyper-CVAD alanlarda %33, CALGB alanlarda %53 olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda BFM alan grupta Ph+ hastalar daha az olduğu için DFS ve OS'in, daha iyi olabildiği düşünülmüştür. Rytting ve arkadaşlarının 2016 da yaptığı bir çalışmada Hyper-CVAD ile BFM protokolü karşılaştırılmış, BFM alanların %93'ünde, Hyper-CVAD alanların %982inde tam remisyon elde edilmiş, CRD ve OS sürelerinde ise anlamlı farklılık saptanmamıştır (55). Aynı araştırmacının genç erişkinlerde yaptığı bir çalışmada ise; BFM alan hastaların CR oranı %94, 3 yıllık CRD oranı %70, 3 yıllık OS %74 olarak bulunmuş, 21 yaş altında 3 yıllık CRD %72, OS %85 iken, 21-40 yaş arasında CRD %69 OS %60 olarak bulunmuştur (56). Bizim çalışmamızda ise CR oranı BFM alanlarda %100 bulundu ve BFM alanlarda; Hyper-CVAD alanlara göre, OS ve DFS daha uzun olduğu görülmüştür. Ancak bizim çalışmamızda BFM alan hastaların yaş dağılımlarına göre değerlendirme yapılmadığı için bu yönden karşılaştırma yapılamamıştır.

Dokuz Eylül Üniversitesi'nde 2014 yılında BFM ile Hyper-CVAD'ın karşılaştırıldığı bir çalışmada hastalar ortalama 37 ay takip edilmiş; 5 yıllık sağ kalım BFM alanlarda %59, Hyper-CVAD alanlarda %34 bulunmuş, toksisite açısından 2 protokol arasında fark saptanmamış ve her iki protokol de iyi tolere edilmiştir (57). Bu çalışmada, relapsız sağ kalım ve total sağkalımda BFM, bizim çalışmamızla da uyumlu olarak, daha iyi bulunmuştur. Kliman ve arkadaşlarının 18-40 yaş arası Ph-ALL hastaları ile yaptığı bir çalışmada; pediatrik protokol alanlarda CR%100, erişkin protokol alanda CR %86 bulunmuş. 3 yıllık hastalıksız sağ kalım pediatrik protokol

alanlarda %80, OS %80, diğer grupta DFS %45, OS %59 bulunmuş. Tedaviye bağlı toksisitede gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamış. İki grupta da Ph+ hastaların prognozu daha kötü olduğu görülmüştür. Pediatrik protokol alanların %28'inde, erişkin protokol alanların %45'inde relaps görülmüş (58). Bizim çalışmamızda pediatrik protokol alanlarda relaps görülmemesi bu hastaların izlem sürelerinin daha kısa olmasından da kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda Ph+ ALL hastaları tüm hastaların %5 ini (5 hasta) oluşturduğu için ayrıca değerlendirilmemiştir. Ancak Ph + ALL hastaları ile yapılan retrospektif, 46 hastalık kliniğimizin dahil olduğu çok merkezli bir çalışmada; CR oranı %85 bulunmuş ve eş zamanlı tirozin kinaz inhibitörü (TKI) alan hastalarda CR oranı sadece kemoterapi alanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu hastaların %46' sına allojenik KİT yapılmış ve nakil olanlardan; indüksiyon sırasında TKI alanların sağ kalımının daha uzun olduğu görülmüştür (59).

Kemoterapi yan etkileri açısından; Rytting ve arkadaşlarının yaptığı 2 çalışmada, BFM alanlarda L-asparaginaz'a bağlı yan etkiler daha fazla iken, Hyper-CVAD alanlarda miyelosupresyona bağlı yan etkiler daha fazla görülmüştür (55). Tromboz, pankreatit ve osteonekroz; Hyper-CVAD a göre daha fazla ancak yan etkiler tolere edilebilir düzeyde olmuş, hipofibrinojenemi gelişen hastalarda önemli kanama görülmemiş, bizim çalışmamızla da uyumlu olarak en sık görülen yan etki hepatik toksisite olmuştur. Bizim çalışmamızda sadece 1 hastada osteonekroz olduğu görülmüştü, L-asparaginaza bağlı yan etkiler açısından en sık koagulopati görülmüştür. DeAngelo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki hastalar; pediatrik protokolde daha fazla Lasparaginaz ve steroid aldığı için; L-asparaginaza bağlı toksisiteler açısından değerlendirilmiş, hastaların %5'inde alerjik yanıt, %17 hastada tromboz, %11 hastada pankreatit gelişmiş, %13'ünde osteonekroz ve kemik kırığı gelişmiş, hastaların %53 ünde hepatik toksisite görülmüş (54). Kliman ve arkadaşlarının erişkin ve pediatrik protokolü karşılaştırdığı bir çalışmada L-asparaginaz alanlarda tromboza yatkınlık görülmüş ancak hastalar L-asparaginazı tolere edebilmişler (58). McNeer ve ekibinin yaptığı bir çalışmada ise BFM ile diğer protokoller arasında yan etki açısından anlamlı farklılık saptanmamış, BFM alanlarda

ilaçlara bağlı yan etkiler atmış olmakla birlikte, tolere edilebilir düzeyde olduğu görülmüş. (60).

Son yıllarda, iyileşen destek tedavileri ve allojenik KİT sayesinde ALL'nin 5 yıllık sağ kalımı önceki yıllara oranla artmıştır(34). Çalışmamızdaki hastaların da BFM alanların %30'una, Hyper-CVAD alanların %19,3'üne, CALGB alanların %42,8'ine allojenik KİT yapılmıştır. Ancak nakil olan hastalar protokolleri daha doğru karşılaştırabilmek adına nakil tarihinden itibaren sansürlenmiştir. Bu nedenle çalışmamızda allojenik KİT prognozunu değerlendirememiştir.

Çalışmamızın retrospektif oluşu ve hasta sayısının az olması çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Hasta takip süresinin kısa olması ve dış merkezde takip olan hastaların olması nedeniyle OS ve DFS süreleri daha kısa bulunmuştur. İzlem süreleri daha uzun olsaydı relaps oranları daha yüksek saptanabilirdi. Hasta için uygun indüksiyon rejimi belirlerken taraflı olma ihtimali olması da sonuçları etkilemiş olabilir. BFM alan hastalar için, öncesinde kemoterapi alanların dışlanması da BFM' nin sonuçları daha iyi bulunmuş olabilir. Ayrıca; BFM alan hastalarda nakil öncesinde Minimal rezidüel hastalık (MRH) takibi önerilir ancak bizim kliğimizde yapılamamaktadır.

Bizim çalışmamızda pediatrik protokoller etkili, ancak steroid ve L-asparaginaza bağlı yan etkiler daha fazla görülmüştür. Bu yan etkiler açısından hastalar sıkı takip edildiğinde; pediatrik rejimler, erişkin hastalar için uygulanabilir. Erişkin protokoller ise daha tolere edilebilir ancak relaps oranları daha yüksek olması ve sağkalım oranlarının biraz daha düşük olması nedeniyle, pediatrik protokollere göre daha az etkin bulunmuştur.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hacettepe Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2003 tarihinden itibaren, Akut Lenfoblastik Lösemi tanısı alan 17 yaş ve üzeri 101 hastanın prognozu üzerine yaptığımız bu çalışmanın sonuçlarını değerlendirdik.

Hastaların ortalama yaşı $33,6 \pm 14,5$ 'tu (min:17, max:79). Hastaların yaklaşık %60'ını erkek hastalar oluşturmaktadır (K:E:2/3). Bu hastaların %79,2'sini B-ALL, %15,8' ini T-ALL, %5'ini Ph+ ALL oluşturmaktadır. Hastaların %15'inde ekstrameduller tutulum saptanmıştır.

Hastaları aldıkları indüksiyon tedavilerine göre değerlendirdiğimizde; kemoterapi yan etkileri (koagulopati ve pankreatit dışında) açısından da anlamlı fark bulunmadı. BFM alanlarda L-asparaginaza bağlı olarak koagulopati ve daha yüksek oranda görüldü ancak tolere edilebilir düzeyde bulunmuştur. En sık hepatik yan etkiler saptanmıştır. Bu nedenle ALL tedavisi alan hastaların hepatik yan etki açısından dikkatli değerlendirilmesi uygun olabilir. BFM alan hastalar; yüksek mortalite ve morbiditeye neden olabilecek koagulopati açısından sıkı takip edilmelidir.

Toplamda, hastaların %73'ünde tam remisyon elde edilmiş, %8'inde yanıt alınamamış, %19'unda indüksiyona bağlı ölüm olmuştur. CALGB diğer protokollere göre daha zor tolere edilebilmiştir. Artan yaşla birlikte indüksiyonda ölümlerin arttığı ve prognozun kötüleştiği görülmüştür. Hastaların total sağ kalımları 40 yaş altında ve tüm hastalar için; BFM alanlarda daha uzun bulunmuştur.

Mevcut sonuçlarla; özellikle genç erişkinler olmak üzere diğer erişkin hastalarda da L-asparaginaz ve steroide bağlı yan etkiler daha sıkı takip edilerek,proflaktik önlem olarak pediatrik protokol olan BFM kullanılabilir. Bu çalışma; erişkinlerde pediatrik protokollerin prognozunu göstermek adına örnek olabilir, fakat daha ayrıntılı ve uzun süreli çalışmalara gereksinim vardır. Pediatrik protokollerin daha yaşlı hastalarda verildiği çalışmalar da yapılmalıdır.Yan etkileri ve buna bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmak adına hasta toleransına göre indüksiyon protokolü modifikasyonu düşünülebilir. Erişkin ALL hastaları için

toksisitenin daha az olduğu, ancak pediatrik rejimler kadar etkin ve relapsın daha az görüldüğü yeni indüksiyon protokollerinin geliştirilmesi de gerekebilir.



8.KAYNAKLAR

1. Katz AJ, Chia VM, Schoonen WM, Kelsh MA. Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival, and disease burden. *Cancer Causes & Control*. 2015;26(11):1627-42.
2. Hoelzer D, Thiel E, Loffler H, Buchner T, Ganser A, Heil G, et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood*. 1988;71(1):123-31.
3. Thomas DA, O'Brien S, Schroeder K, Garriss R, Cortes JE, Ravandi F, et al. Augmented Berlin-Frankfurt-Muenster based therapy for young adults with acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood*. 2013;122(21):1400-.
4. Sakura T, Hayakawa F, Yujiri T, Aoyama Y, Kondo E, Fujimaki K, et al. Outcome of pediatric-type therapy for Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia (ALL) in adolescents and young adults (AYA): a study by the Japan adult leukemia study Group (JALSG ALL202-U study). *Blood*. 2012;120(21):1464-.
5. Radi S, Merdad A, Al-Dabbagh M, Absi AA, Alsaeed A, El-Hemaidi I. Outcome and toxicities of modified augmented Berlin-Frankfurt-Muenster (ABFM) therapy used in the treatment of acute lymphoblastic leukemia in adolescent and young adult patients, single center experience from Saudi Arabia. *Blood*. 2012;120(21):3569-.
6. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016:blood-2016-03-643544.
7. Foa R, Vitale A. Towards an integrated classification of adult acute lymphoblastic leukemia. *Reviews in clinical and experimental hematology*. 2002;6(2):181-99.
8. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011;117(19):5019-32.
9. Han X, Kilfoy B, Zheng T, Holford TR, Zhu C, Zhu Y, et al. Lymphoma survival patterns by WHO subtype in the United States, 1973–2003. *Cancer Causes & Control*. 2008;19(8):841-58.
10. Gurney JG, Davis S, Severson RK, Fang JY, Ross JA, Robison LL. Trends in cancer incidence among children in the US. *Cancer*. 1996;78(3):532-41.
11. Wingo PA, Ries LA, Rosenberg HM, Miller DS, Edwards BK. Cancer incidence and mortality, 1973-1995. *Cancer*. 1998;82(6):1197-207.
12. Groves F, Linet M, Devesa S. Patterns of occurrence of the leukaemias. *European Journal of Cancer*. 1995;31(6):941-9.
13. Greaves M. Aetiology of acute leukaemia. *The Lancet*. 1997;349(9048):344-9.
14. Pui C-H, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(2):166-78.
15. Da'as N, Polliack A, Cohen Y, Amir G, Darmon D, Kleinman Y, et al. Kidney involvement and renal manifestations in non-Hodgkin's lymphoma and lymphocytic leukemia: a retrospective study in 700 patients. *European journal of haematology*. 2001;67(3):158-64.
16. Stock W, La M, Sanford B, Bloomfield CD, Vardiman JW, Gaynon P, et al. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. *Blood*. 2008;112(5):1646-54.

17. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, Cortes J, Giles FJ, Beran M, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(3):547-.
18. Reiter A, Schrappe M, Ludwig W-D, Hiddemann W, Sauter S, Henze G, et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood*. 1994;84(9):3122-33.
19. Annino L, Vegna ML, Camera A, Specchia G, Visani G, Fioritoni G, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood*. 2002;99(3):863-71.
20. Durrant I, Grant Prentice H, Richards S. Intensification of treatment for adults with acute lymphoblastic leukaemia: results of UK Medical Research Council randomized trial UKALL XA. *British journal of haematology*. 1997;99(1):84-92.
21. Larson RA, Dodge RK, Linker CA, Stone RM, Powell BL, Lee EJ, et al. A randomized controlled trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: CALGB study 9111. *Blood*. 1998;92(5):1556-64.
22. Ottmann OG, Hoelzer D, Gracien E, Ganser A, Kelly K, Reutzel R, et al. Concomitant granulocyte colony-stimulating factor and induction chemoradiotherapy in adult acute lymphoblastic leukemia: a randomized phase III trial. *Blood*. 1995;86(2):444-50.
23. Giebel S, Thomas X, Hallbook H, Geissler K, Boiron J-M, Huguet F, et al. The prophylactic use of G-CSF during induction and consolidation of adults with acute lymphoblastic leukemia is associated with reduced risk of relapse and improved leukemia-free survival. A joint analysis of five randomized trials on behalf of the European Working Group for adult ALL (EWALL). *Am Soc Hematology*; 2010.
24. Hoelzer D, Gökbüget N, Digel W, Faak T, Kneba M, Reutzel R, et al. Outcome of adult patients with T-lymphoblastic lymphoma treated according to protocols for acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2002;99(12):4379-85.
25. Thomas DA, O'Brien S, Cortes J, Giles FJ, Faderl S, Verstovsek S, et al. Outcome with the hyper-CVAD regimens in lymphoblastic lymphoma. *Blood*. 2004;104(6):1624-30.
26. Toyoda Y, Manabe A, Tsuchida M, Hanada R, Ikuta K, Okimoto Y, et al. Six months of maintenance chemotherapy after intensified treatment for acute lymphoblastic leukemia of childhood. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(7):1508-16.
27. Dekker A, Van't Veer M, Sizoo W, Haak H, Van Der Lelie J, Ossenkoppele G, et al. Intensive postremission chemotherapy without maintenance therapy in adults with acute lymphoblastic leukemia. Dutch Hemato-Oncology Research Group. *Journal of clinical oncology*. 1997;15(2):476-82.
28. Faderl S, Jeha S, Kantarjian HM. The biology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2003;98(7):1337-54.
29. Pui C-H. Toward optimal central nervous system-directed treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of clinical oncology*. 2003;21(2):179-81.
30. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, Lee EJ, Stone RM, Schulman P, et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811. *Blood*. 1995;85(8):2025-37.
31. Murphy S, Bowman W, Abromowitch M, Mirro J, Ochs J, Rivera G, et al. Results of treatment of advanced-stage Burkitt's lymphoma and B cell (SIg+) acute lymphoblastic leukemia with high-dose fractionated cyclophosphamide and coordinated high-dose methotrexate and cytarabine. *Journal of Clinical Oncology*. 1986;4(12):1732-9.
32. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, Bueso-Ramos C, Cortes J, Garcia-Manero G, 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(7):1569-80.

33. Thomas DA, Kantarjian HM, Faderl S, Wierda WG, Cortes J, Burger JA, et al. Chemoimmunotherapy with a Modified Hyper-CVAD and Rituximab Regimen Improves Outcome for Patients with De Novo Philadelphia Negative Precursor B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *Blood*. 2009;114(22):836-.
34. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, Tallman MS, Buck G, Fielding AK, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood*. 2008;111(4):1827-33.
35. Cornelissen JJ, van der Holt B, Verhoef GE, van't Veer MB, van Oers MH, Schouten HC, et al. Myeloablative allogeneic versus autologous stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first remission: a prospective sibling donor versus no-donor comparison. *Blood*. 2009;113(6):1375-82.
36. Attal M, Blaise D, Marit G, Payen C, Michallet M, Vernant J-P, et al. Consolidation treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: a prospective, randomized trial comparing allogeneic versus autologous bone marrow transplantation and testing the impact of recombinant interleukin-2 after autologous bone marrow transplantation. BGMT Group. *Blood*. 1995;86(4):1619-28.
37. Bachanova V, Verneris MR, DeFor T, Brunstein CG, Weisdorf DJ. Prolonged survival in adults with acute lymphoblastic leukemia after reduced-intensity conditioning with cord blood or sibling donor transplantation. *Blood*. 2009;113(13):2902-5.
38. Thomas X, Boiron J-M, Huguette F, Dombret H, Bradstock K, Vey N, et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. *Journal of clinical oncology*. 2004;22(20):4075-86.
39. Speziali C, Paulson K, Seftel M. Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *Current hematologic malignancy reports*. 2016;11(3):175-84.
40. Sebban C, Lepage E, Vernant J-P, Gluckman E, Attal M, Reiffers J, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in adult acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: a comparative study. French Group of Therapy of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 1994;12(12):2580-7.
41. Thiebaut A, Vernant JP, Degos L, Huguette FR, Reiffers J, Sebban C, et al. Adult acute lymphocytic leukemia study testing chemotherapy and autologous and allogeneic transplantation: a follow-up report of the French protocol LALA 87. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2000;14(6):1353-66.
42. Gupta V, Richards S, Rowe J. Allogeneic, but not autologous, hematopoietic-cell-transplant improves survival only among younger adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission: individual-patient-data meta-analysis. *Blood*. 2012:blood-2012-07-445098.
43. Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, Ludwig W-D, Yakisan E, Zimmermann M, et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: a report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood*. 1999;94(10):3294-306.
44. Surapaneni UR, Cortes JE, Thomas D, O'Brien S, Giles FJ, Koller C, et al. Central nervous system relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2002;94(3):773-9.
45. Mortuza FY, Papaioannou M, Moreira IM, Coyle LA, Gameiro P, Gandini D, et al. Minimal residual disease tests provide an independent predictor of clinical outcome in adult acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(4):1094-104.

46. Beldjord K, Chevret S, Asnafi V, Huguët F, Boulland M-L, Leguay T, et al. Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2014;123(24):3739-49.
47. Ellison LF. Increasing survival from leukemia among adolescents and adults in Canada: A closer look. *Health Reports*. 2016;27(7):19.
48. Etgöl S. Hematolojik Kanserli Hastalarda Kinolon Profilaksisinin Morbidite, Mortalite ve Fekal Kinolon Dirençli E. Coli Kolonizasyonuna Etkisi. 2013.
49. Abbasi S, Maleha F, Shobaki M. Acute lymphoblastic leukemia experience: epidemiology and outcome of two different regimens. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 2013;5(1).
50. Huguët F, Leguay T, Raffoux E, Thomas X, Beldjord K, Delabesse E, et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(6):911-8.
51. Nachman JB, La MK, Hunger SP, Heerema NA, Gaynon PS, Hastings C, et al. Young adults with acute lymphoblastic leukemia have an excellent outcome with chemotherapy alone and benefit from intensive postinduction treatment: a report from the children's oncology group. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(31):5189-94.
52. Portugal RD, Loureiro MM, Garnica M, Pulcheri W, Nucci M. Feasibility and Outcome of the Hyper-CVAD Regimen in Patients With Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2015;15(1):52-7.
53. Buyukasik Y, Acar K, Kelkitli E, Uz B, Serefhanoglu S, Ozdemir E, et al. Hyper-CVAD régime in routine management of adult acute lymphoblastic leukemia: a retrospective multicenter study. *Acta haematologica*. 2013;130(3):199-205.
54. DeAngelo D, Stevenson K, Dahlberg S, Silverman L, Couban S, Supko J, et al. Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults aged 18–50 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2015;29(3):526-34.
55. Rytting ME, Jabbour EJ, Jorgensen JL, Ravandi F, Franklin AR, Kadia TM, et al. Final results of a single institution experience with a pediatric-based regimen, the augmented berlin-frankfurt-münster (ABFM), in adolescents and young adults (AYA) with acute lymphoblastic leukemia (ALL), and comparison to the hyper-CVAD regimen. *American journal of hematology*. 2016.
56. Rytting ME, Thomas DA, O'Brien SM, Ravandi-Kashani F, Jabbour EJ, Franklin AR, et al. Augmented Berlin-Frankfurt-Münster therapy in adolescents and young adults (AYAs) with acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Cancer*. 2014;120(23):3660-8.
57. Alacacioglu I, Medeni SS, Ozsan GH, Payzin B, Sevindik OG, Acar C, et al. Is the BFM regimen feasible for the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia? A retrospective analysis of the outcomes of BFM and Hyper-CVAD chemotherapy in two centers. *Chemotherapy*. 2015;60(4):219-23.
58. Kliman D, Barnett M, Broady R, Forrest D, Gerrie A, Hogge D, et al. Comparison of a pediatric-inspired treatment protocol versus standard-intensity chemotherapy for young adults with standard-risk BCR-ABL negative acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*. 2016:1-7.
59. Tekgündüz E, Göker H, Kaynar L, Sarı İ, Pala Ç, Doğu MH, et al. Adult Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Daily Practice: A Multicenter Experience. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2016;16(5):269-74.
60. McNeer JL, Raetz EA. Acute lymphoblastic leukemia in young adults: which treatment? *Current opinion in oncology*. 2012;24(5):487-94.



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 - 973

Konu :

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 11 EKİM 2016 SALI
Toplantı No : 2016/20
Proje No : GO 16/606 (Değerlendirme Tarihi : 27.09.2016)
Karar No : GO 16/606- 05

Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. İbrahim C. HAZNEDAROĞLU' nun sorumlu araştırmacı olduğu, Dr. Ayşe Müge KARCIOĞLU' nun tezi olan, GO 16/606 kayıt numaralı ve "*Rutin Klinik Pratikte Erişkin Akut Lenfoblastik Lösemi Prognozu*" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- | | |
|--|--|
| 1. Prof. Dr. Sevdâ F. MÜFTÜOĞLU (Başkan) | 10 Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Nurten AKARSU (Üye) | 11 Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Kerem SARA (Üye) | 12. Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Necdet SAĞLAM (Üye) | 13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU (Üye) | 14. Yrd. Doç. Dr. Can Ebru KURF (Üye) |
| 6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye) | 15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye) | 16. Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR (Üye) |
| İZİNLİ | |
| 8. Prof. Dr. Elmas Ebru YALÇIN (Üye) | 17. Öğr. Gör. Meltem ŞENGELN (Üye) |
| 9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEİ (Üye) | 18. Av. Meltem ONURLU (Üye) |

CALGB 8811 remisyon indüksiyonu

günler	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Siklofosfamid 1200 mg/m ² IV	x																					
Daunorubisin 45 mg/m ² IV	x	x	x																			
Vinkristin 2 mg IV	x							x							x							x
Prednisolon 60 mg/m ² /gün p.o/IV	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
L-asparaginaz 6000 IU/m ² sc					x			x			x				x			x				x

60 yaşından büyük hastalarda siklofosfamid 800 mg/m² 1.gün

Daunorubisin 30 mg/m² 1,2,3. Gün

Prednisolon 60 mg/m² 1-7 .günler verilir

CALGB 8811 erken intensifikasyon şeması (4 haftada 1 tekrar edilir)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15		18	19	20	21	22		25
İntratekal MTX	x																						
Siklofosfamid 1000 mg/m ² IV	x																						
6- merkaptopurin 60 mg/m ² /gün p.o	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x									
ARA-C 75 mg/m ² /gün sc	x	x	x	x				x	x	x	x												
Vincristin 2 mg IV															x						x		
L-asparaginaz 6000 IU/m ² sc															x		x				x		x

CALGB 8811 geç intensifikasyon şeması (8 hafta)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15		29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42
Adriamisin 30 mg/m ² IV	x							x							x															
Vinkristin 2 mg IV	x							x							x															
Dexametazon 10mg/m ² /gün p.0	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x																
Siklofosfamid 1000 mg/gm ² IV																	x													
6-thioguanin 60 mg/m ² /g																	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
ARA-C 75 mg/m ² /gün sc																	x	x	x	x			x	x	x	x				

CALGB 8811 CNS profilaksisi ve idame şeması (12 hafta)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	22	29	36	43	50	57	64	70
Kranial RT 2400 cGy, total	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x											
İntratekal MTX 15 mg	x							x							x	x	x						
6-merkaptopurin 60 mg/m2/gün p.o	1-70.günlerde																						
Metotrexate 20 mg/m2																		x	x	x	x	x	

Hyper-CVAD protokolü

tarih	1	2	3	4		11	12	13	14
Siklofosfamid 300 mg/m ² IV 3 saatte	X X	X X	X X						
Mesna 600 mg/m ² /gün Devamlı infüzyon	X	X	X						
Adriamisin 50 mg/m ² IV				X					
Deksametazon 40 mg	X	X	X	X		X	X	X	X
Vincristin 2 mg IV				X		X			

*yüksek doz MTX/ARA-C protokolü ile dönüşümlü olarak 4 er kür verilir.1,3,5,7 hyper-CVAD, 2,4,6,8 Yüksek doz MTX-ARA-C

**CNS profilaksisi siklusların 2.gününde intratekal 12 mg MTX ve 8. Günlerinde 100 mg intratekal ARA-C verilmesiyle uygulanır. Hasta CNS hastalığı için yüksek risk taşıyorsa bu tedavi bütün sikluslarda (16 doz) ,düşük riskliyse ilk 2 siklusta (4 doz),risk durumu bilinmiyorsa ilk 4 siklusta (8 doz) uygulanır.

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

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

ALL-BFM 95 indüksiyon/konsolidasyon 1A protokolü

günler	1	8	12	15	18	21	22	24	27	28	29	30	33
Prednisone 60 mg/m ² /gün p.o	1-28.günler devamlı a,b												
Vincristin IV 1.5 mg/m ² /doz (max 2 mg)		x		x			x				x		
Daunorubicin iv 30 mg/m ² /doz		x		x			X c				xc		
L-asparaginaz IV 5000 IU/m ² /doz			x	x	x	x		x	x			X a	X a
Methotrexate IT 12 mg7doz	x		x										x

a yüksek riskli hastalarda prednison 21 gün verilir.L-asparaginazın son 2 dozu atlanarak ,sadece 6 doz verilir.

B steroid 9 günde azaltılarak kesilir.

c standart riskli hastalarda bu dozlar atlanır.

ALL-BFM95 indüksiyon/konsolidasyon 1B protokolü

Günler	36		38	39	40	41		45	46	47	48		52	53	54	55		59	60	61	62	63	64
Siklofosamid 1000 mg/m2/doz	x																						x
ARA-C 75 mg/m2/doz			x	x	x	x		x	x	x	x		x	x	x	x		x	x	x	x		
6-merkaptopurin 60 mg/m2/gün p.o	36-63. günler arası devamlı																						
Metotrexate 12 mg intratekal								x										x					

ALL –BFM95 reindüksiyon 2 A protokolü

Günler	1	8	11	15	18	21	22	29
Dexametazon p.o 60 mg/m ² /gün	1-21.günlerde devamlı (dokuz günde azaltılarak kesilir)							
Vinkristin IV 1.5 mg/m ² /doz (max 2 mg)		x		x			x	x
Doxorubicin iv 30 mg/m ² /doz		x		x			x	x
L-asparaginaz iv 10000 IU/m ² /doz		x	x	x	x			

ALL-BFM95 reindüksiyon 2 B protokolü

Günler	36	38	39	40	41	45	46	47	48	49	59
Siklofosfamid 1000 mg/m ² /doz	x										
ARA-C IV 75 mg/mg/m ² /doz		x	x	x	x	x	x	x	x		
6- merkaptopurin 60 mg/m ² /gün	36-49.günler arası devamlı										
Metotrexate 12 mg IT						x					x

ALL-BFM95 M protokolü

Günler	1	8	22	36	50	56
6-merkaptopurin 25 mg/m ² /gün p.o	1-56.günler devamlı					
Metotrexate 5000 mg/m ² /doz 24 saatte infüzyon		x	x	x	x	
Metotrexate 12 mg IT		x	x	x	x	

