



**T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM  
DALI**

**ERİŞKİN AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ/LENFOMA  
OLGULARINDA İNTENSİF KEMOTERAPİ  
SONUÇLARININ ANALİZİ**

**Dr. Mustafa YILMAZ  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Emel GÜRKAN**

**ADANA 2021**



**T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM  
DALI**

**ERİŞKİN AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ/LENFOMA  
OLGULARINDA İNTENSİF KEMOTERAPİ  
SONUÇLARININ ANALİZİ**

**Dr. Mustafa YILMAZ  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Emel GÜRKAN**

**ADANA 2021**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve tecrübesiyle verdiği destek ve gösterdiği anlayış ile bana her zaman yol gösteren değerli tez hocam Sayın Prof. Dr. Emel GÜRKAN'a,

Tıp Fakültesi ve uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan ve desteklerini esirgemeyen bütün hocalarıma,

Eğitimim süresince beraber çalıştığım başta Dr. Servet BAŞDOĞAN, Dr. Mustafa TOĞUN, Dr. Ömer DEMİROĞLU, Dr. Gökhan GÖK, Dr. Ahmet Melih ARSLAN, Dr. Elif BAŞDOĞAN, Dr. Hande ARSLAN TEPE, Dr. Bilge TEKİN ALA ve Dr. Numan Emre AK olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma,

Ömrüm boyunca her zaman yanımda olan beni bugünlere getiren annem Şükran YILMAZ, babam Mehmet Remzi YILMAZ, abilerim Ahmet YILMAZ, Mahmut YILMAZ, Muhammet YILMAZ ve ikinci annem olan ablam Tuba YILMAZ KARA'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mustafa YILMAZ

ADANA, 2021

# İÇİNDEKİLER

|                                                        |      |
|--------------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR.....                                          | I    |
| İÇİNDEKİLER .....                                      | II   |
| KISALTMALAR.....                                       | V    |
| TABLolar LİSTESİ.....                                  | VII  |
| ŞEKİLLER LİSTESİ .....                                 | VIII |
| ÖZET .....                                             | IX   |
| ABSTRACT.....                                          | X    |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ .....                                 | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                | 2    |
| 2.1. Akut Lenfoblastik Lösemi .....                    | 2    |
| 2.1.1. Epidemiyoloji.....                              | 2    |
| 2.1.2. Etiyoloji .....                                 | 2    |
| 2.1.3. Patogenez .....                                 | 3    |
| 2.1.4. Klinik Bulgular .....                           | 3    |
| 2.1.5. Laboratuvar Bulguları ve Tanı.....              | 4    |
| 2.1.6. ALL Sınıflandırması .....                       | 7    |
| 2.1.7. Prognostik Faktörler .....                      | 8    |
| 2.1.7.1. Yaş .....                                     | 9    |
| 2.1.7.2. Beyaz Küre (BK) Sayısı .....                  | 9    |
| 2.1.7.3. İmmünofenotip.....                            | 9    |
| 2.1.7.4. Sitogenetik ve Moleküler Özellik .....        | 10   |
| 2.1.7.5. Minimal Kalıntı Hastalığı (MKH) .....         | 10   |
| 2.1.8. Risk Değerlendirilmesi .....                    | 11   |
| 2.1.8.1. Philadelphia (Ph) Kromozomu Pozitif ALL ..... | 11   |

|                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------|----|
| 2.1.8.2. Ph Benzeri ALL .....                                        | 11 |
| 2.1.8.3. T Hücreli ALL .....                                         | 13 |
| 2.1.8.4. Adölesan ve Genç Erişkin ALL Hastaları (AYA) .....          | 14 |
| 2.1.8.5. İleri Yaş ALL Hastaları .....                               | 14 |
| 2.1.9. Tedavi .....                                                  | 14 |
| 2.1.9.1. İndüksiyon Tedavisi.....                                    | 15 |
| 2.1.9.2. Konsolidasyon Tedavisi.....                                 | 17 |
| 2.1.9.3. İdame Tedavi .....                                          | 18 |
| 2.1.9.4. Santral Sinir Sistemi Proflaksisi ve Tedavisi.....          | 18 |
| 2.1.9.5. Kök Hücre Nakli .....                                       | 20 |
| 2.1.9.6. Philadelphia Kromozomu Pozitif ALL.....                     | 22 |
| 2.1.9.7. Ph-Benzeri ALL Tedavisi.....                                | 23 |
| 2.1.9.7. Matür B-Hücreli ALL Tedavisi .....                          | 24 |
| 2.1.9.8. CD20 Pozitif Pre B-Hücreli ALL Tedavisi .....               | 25 |
| 2.1.9.9. Adölesan ve Genç Erişkin ALL Hastaları (AYA) Tedavisi ..... | 25 |
| 2.1.9.10. İleri Yaş ALL Hastalarında Tedavi .....                    | 26 |
| 2.1.9.11. T Hücreli ALL Tedavisi .....                               | 27 |
| 2.1.9.12. Relaps Refrakter ALL Tedavisi.....                         | 27 |
| 2.1.9.13. Yeni Tedaviler .....                                       | 28 |
| 2.1.10. ALL Hastalarında Tedavi Sonrası İzlem .....                  | 31 |
| 3. GEREÇ ve YÖNTEM .....                                             | 32 |
| 4. BULGULAR.....                                                     | 33 |
| 4.1. Demografik Veriler.....                                         | 33 |
| 4.2. Klinik Bulgular .....                                           | 34 |
| 4.3. Tedavi Sonuçları .....                                          | 35 |
| 4.4. Sağkalım Analizi.....                                           | 38 |

|                    |    |
|--------------------|----|
| 5.TARTIŞMA .....   | 46 |
| 6. SONUÇLAR.....   | 55 |
| 7. KAYNAKLAR ..... | 56 |



## KISALTMALAR

|                  |                                                                         |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>ABD</b>       | : Amerika Birleşik Devletleri                                           |
| <b>AKHN</b>      | : Allojenik Kök Hücre Nakli                                             |
| <b>ALL</b>       | : Akut Lenfoblastik Lösemi                                              |
| <b>AML</b>       | : Akut Miyeloid Lösemi                                                  |
| <b>ARA-C</b>     | : Sitarabin                                                             |
| <b>BK</b>        | : Beyaz Küre                                                            |
| <b>BOS</b>       | : Beyin Omurilik Sıvısı                                                 |
| <b>BT</b>        | : Bilgisayarlı Tomografi                                                |
| <b>CD</b>        | : Cluster of Differentiation                                            |
| <b>CMV</b>       | : Sitomegalovirüs                                                       |
| <b>CRS</b>       | : Sitokin Salınım Sendromu                                              |
| <b>DNA</b>       | : Dihidroribonükleik asit                                               |
| <b>DSÖ</b>       | : Dünya Sağlık Örgütü                                                   |
| <b>EBV</b>       | : Epstein-Barr Virüsü                                                   |
| <b>EKG</b>       | : Elektrokardiyografi                                                   |
| <b>EKO</b>       | : Ekokardiyografi                                                       |
| <b>EPO-R</b>     | : Eritropoietin Reseptörü3                                              |
| <b>ETP</b>       | : Erken T Hücre Öncüsü                                                  |
| <b>FAB</b>       | : Fransız-Amerikan-İngiliz                                              |
| <b>Ig</b>        | : İmmüoglobulin                                                         |
| <b>IgH</b>       | : Ağır Zincir Geni                                                      |
| <b>INO</b>       | : İnotuzumab Ozogamisin                                                 |
| <b>HIV</b>       | : İnsan İmmüyetmezlik Virüs                                             |
| <b>HS</b>        | : Hastalıksız Sağkalım                                                  |
| <b>HyperCVAD</b> | : Hiperfraksiyone Siklofosamid-Vinkristin-Doksorobusin-<br>Deksametazon |
| <b>HM</b>        | : Hepatomegali                                                          |
| <b>G-CSF</b>     | : Granülosit-Koloni Uyarıcı Faktör                                      |
| <b>GS</b>        | : Genel Sağkalım                                                        |
| <b>İKK</b>       | : İntrakraniyal Kanama                                                  |

|              |                                        |
|--------------|----------------------------------------|
| <b>KT</b>    | : Kemoterapi                           |
| <b>LAP</b>   | : Lenfadenopati                        |
| <b>L-ASP</b> | : L-Asparajinaz                        |
| <b>LDH</b>   | : Laktat Dehidrogenaz                  |
| <b>LP</b>    | : Lomber Ponksiyon                     |
| <b>MKH</b>   | : Minimal Kalıntı Hastalık             |
| <b>MPO</b>   | : Miyeloperoksidaz                     |
| <b>MRG</b>   | : Manyetik Rezonans Görüntüleme        |
| <b>MTX</b>   | : Metotreksat                          |
| <b>OKHN</b>  | : Otolog Kök Hücre Nakli               |
| <b>NK</b>    | : Doğal Öldürücü                       |
| <b>PAS</b>   | : Periyodik Asit-Schiff                |
| <b>Ph</b>    | : Philadelphia                         |
| <b>PCR</b>   | : Polimeraz Zincir Reaksiyonu          |
| <b>R/R</b>   | : Relaps/Refrakter                     |
| <b>RT</b>    | : Radyoterapi                          |
| <b>SM</b>    | : Splenomegali                         |
| <b>SSS</b>   | : Santral Sinir Sistemi                |
| <b>TCR</b>   | : T Hücre Reseptörü                    |
| <b>TKİ</b>   | : Tirozin Kinaz İnhibitörü             |
| <b>VAD</b>   | : Vinkristin-Doksorobusin-Deksametazon |
| <b>VCR</b>   | : Vinkristin                           |



## TABLÖLAR LİSTESİ

| <u>Tablo No</u>                                                                          | <u>Sayfa No</u> |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Tablo 1. Akut lenfoblastik lösemide sitogenetik ve moleküler anormallikler .....         | 5               |
| Tablo 2. ALL’de genetik belirleyiciler .....                                             | 6               |
| Tablo 3. ALL FAB sınıflaması .....                                                       | 7               |
| Tablo 4. ALL’de immünohistokimyasal sınıflama .....                                      | 7               |
| Tablo 5. DSÖ’nün ALL sınıflaması .....                                                   | 8               |
| Tablo 6. Erişkin akut lenfoblastik lösemi prognostik faktörleri .....                    | 8               |
| Tablo 7. ALL immünofenotip alt tipleri ve sitogenetik sonuçları .....                    | 10              |
| Tablo 8. Erişkin akut lenfoblastik lösemide tedavi sonuçları .....                       | 15              |
| Tablo 9. Ph-benzeri ALL hastalarda güncel klinik çalışmalar .....                        | 24              |
| Tablo 10. Pediatrik rejimlerle tedavi edilen adolesanlar ve genç erişkinler .....        | 26              |
| Tablo 11. Erişkin ALL’de yeni ajanların tedavi sonuçları .....                           | 30              |
| Tablo 12. Hasta özellikleri .....                                                        | 33              |
| Tablo 13. Tanı anında hastaların cinsiyet değişkenine göre tanımlayıcı özellikleri ..... | 34              |
| Tablo 14. Hastaların ALL alt tipleri .....                                               | 34              |
| Tablo 15. Hastaların akım sitometri analizleri .....                                     | 35              |
| Tablo 16. İndüksiyon tedavi rejimlerinin yanıtları .....                                 | 36              |
| Tablo 17. İlk indüksiyon sonrası durum .....                                             | 37              |
| Tablo 18. Tedavilerin tamamlanması ile ortaya çıkan son durum .....                      | 37              |
| Tablo 19. Hastaların genel ve hastalıksız sağkalım analizleri .....                      | 38              |

## ŞEKİLLER LİSTESİ

| <u>Şekil No</u>                                                                         | <u>Sayfa No</u> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Şekil 1. Ph-benzeri ALL alt gruplarının adölesanlar ve genç erişkinlerde dağılımı ..... | 12              |
| Şekil 2. ALL hastalarında genel sağkalım .....                                          | 39              |
| Şekil 3. ALL hastalarında hastalıksız sağkalım .....                                    | 40              |
| Şekil 4. Tedavi rejimlerine göre genel sağkalım.....                                    | 40              |
| Şekil 5. Tedavi rejimlerine göre hastalıksız sağkalım analizi .....                     | 41              |
| Şekil 6. Hypercvad ile diğer rejimlerin genel sağkalım .....                            | 42              |
| Şekil 7. Risk durumunun genel sağkalım.....                                             | 42              |
| Şekil 8. Cinsiyete göre genel sağkalım.....                                             | 43              |
| Şekil 9. Cinsiyete göre hastalıksız sağkalım.....                                       | 43              |
| Şekil 10. Yaş gruplarına göre genel sağkalım.....                                       | 44              |
| Şekil 11. ALL tipine göre genel sağkalım .....                                          | 45              |
| Şekil 12. Tanı yıllarına göre genel sağkalımı .....                                     | 45              |

## ÖZET

### Erişkin Akut Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma Olgularında İntensif Kemoterapi Sonuçlarının Analizi

**Amaç:** Akut lenfoblastik lösemi (ALL); lenfoid öncüllerin aşırı çoğalmasıyla karakterize hematolojik malignitedir. Bu tez çalışmasında ALL tanısı ile takip edilen hastaların demografik, klinik, laboratuvar, performans durumları, aldıkları tedaviler ile yanıtları, hastalısız ve genel sağkalımlarını(GS) değerlendirmeyi amaçlamaktayız.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza 2010-2021 yılları arasında Dahiliye Hematoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavi edilen ALL tanılı 82 hasta alınmıştır. Hastaların demografik, tanı, tedavi ve takip özellikleri hastanemizde kullanılan bilgisayar otomasyon sistemi ve hastalara ait dosyaların taranmasıyla elde edilmiştir. Hastaların aldıkları tedaviler, tedavi yanıtları, yaşam süreleri incelenmiştir.

**Bulgular:** Hastalarımızın ortalama yaşı 39 yıldır. Hastaların 34'ü kadın 46'sı erkektir. Hastaların 61'i B, 21'i T ALL idi. Hastaların 14'ü standart riskli 68'i yüksek riskliydi. Hastaların %25,6'sının Ph+'lıği mevcuttu. Hastaların 62'sine HyperCVAD, 20'sine L-asparajinaz içeren pediatrik kökenli tedaviler verildi. Bir yıllık GS HyperCVAD alanlarda %41,9 iken L-asparajinazlı rejimlerde %67,3 idi. Hastaların 15'ine allojenik kök hücre nakli (AKHN) yapıldı ve 1 yıllık sağkalım oranları %66,7 idi. Hastalardan 55 yaş ve üstündekilerin 1 yıllık GS oranları %20'nin altındaydı. 2016-2021 yılları arasında tedavi gören hastaların GS oranları 2010-2015 yılları arasındakilere göre daha yüksekti.

**Sonuç:** Çalışmamızda L-asparajinaz içeren pediatrik kökenli rejimlerin uygulanması ile literatüre benzer şekilde sağkalım oranları artmıştır. AKHN uygun hastalarda en etkili tedavi olarak yerini korumaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Akut lenfoblastik lösemi, ALL, HyperCVAD, L-asparajinaz, Sağkalım

## ABSTRACT

### **Analysis of Intensive Chemotherapy Results In Adult Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma Cases**

**Objective:** Acute lymphoblastic leukemia is a hematological malignancy which is characterized by excessive proliferation of lymphoid precursors. In this thesis, we aim to evaluate the demographic, clinical, laboratory, performance status, treatments and responses, disease-free and overall survival of patients followed up with the diagnosis of ALL.

**Materials And Methods:** Our study included 82 patients diagnosed with ALL, who were followed up and treated in the Internal Medicine Hematology Department between 2010-2021. Demographic, diagnosis, treatment and follow-up characteristics of the patients were obtained by searching the files of the patients and the computer automation system used in our hospital. The treatments, treatment responses, and life spans of the patients were examined.

**Results:** The average age of our patients is 39 years. 34 of the patients were female and 46 were male. 61 of the patients were B and 21 of them were T ALL. 14 of the patients were standard risk and 68 were high risk. Ph+ patient proportion is %25,6. 62 of the patients were given treatments of pediatric origin including hypercvad and 20 of them containing L-asparaginase. In patients who take hypercvad one-year overall survival proportion is 41.9% and L-asparaginase survival proportion is 67.3%. Stem cell transplantation was performed in 15 of the patients and one-year survival study proportion is 66.7%. The one-year overall survival of patients aged 55 and over was below 20%. The survival rates of patients treated between 2016-2021 were higher than those between 2010-2015.

**Conclusion:** In our study, the application of pediatric-based regimens containing L-asparaginase increased the survival rates similar to the literature. AKHN remains the most effective treatment in suitable patients.

**Keywords:** Acute lymphoblastic leukemia, Hypercvad, L-asparaginase, Survival

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akut lenfoblastik lösemi (ALL); en sık B hücresi olmak üzere T hücresi ve nadiren de doğal öldürücü (NK) hücresinden kaynaklanan lenfoid öncüllerin kanseridir. ALL'nin yaklaşık % 60'ı 20 yaşından önce görülmektedir.<sup>1</sup> Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür. Erişkin ALL vakalarının %75-80'ini B hücreli ALL oluşturmaktadır.<sup>2</sup> Kemik iliğinin radyasyona veya çeşitli kimyasallara maruz kalması ALL riskini arttırmaktadır.<sup>3</sup>

Hastalık genellikle ani başlar. Semptom ve bulgular kemik iliği infiltrasyonuna bağlı kemik iliği yetmezliği ve ekstramedüller tutulum sonucunda ortaya çıkar. Anemiye bağlı halsizlik, yorgunluk ve baş ağrısı; nötropeniye bağlı enfeksiyon ve ateş; trombositopeniye bağlı kanamalar görülür. Ekstramedüller tutulumu bağlı organomegaliler, lenfadenopatiler ve nörolojik semptomlar görülür.<sup>4</sup>

ALL morfolojik, immünohistokimyasal, sitogenetik özelliklerine göre sınıflandırılır. Fransız-Amerikan-İngiliz (FAB), immünohistokimyasal ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamaları kullanılır. ALL tedavisi indüksiyon, konsolidasyon ile intensifikasyon, idame tedavi ve santral sinir sistemi (SSS) profilaksisi basamaklarından oluşmaktadır. Çocukluk çağı ALL'de tedavi başarısı %90'lara ulaşmıştır. ALL'li erişkinlerde daha yüksek riskli lösemi genetiği, daha kısa genel sağkalım (GS) oranları veren tedaviler, tedaviye karşı uyumsuzluk gibi nedenlerden dolayı başarı oranı çocukluk çağına göre daha düşüktür. Son yıllarda çocukluk çağında kullanılan rejimlerin benimsenmesi, hastalığın genetik özelliklerinin daha iyi anlaşılması ve relaps/refrakter (R/R) hastalarda kullanılan tedavi seçeneklerinin artması sonucunda erişkinlerdeki başarı oranları da artmaktadır.<sup>5,6</sup>

Bu çalışmada Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı kliniğimizde 2010-2021 yılları arasında ALL tanısıyla takip edilen hastalarımızın; güncel gelişmeler ışığında verilen tedaviler, tedavi etkinliğini, sağkalım analizi ve prognostik parametreleri literatürdeki mevcut verilerle karşılaştırarak yıllar içinde olan değişimi incelemek suretiyle gerçek yaşam verilerini sunmayı amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Akut Lenfoblastik Lösemi**

ALL; en sık B hücresi olmak üzere T hücresi ve nadiren de NK hücresinden kaynaklanan lenfoid öncüllerin kanseridir.<sup>1</sup> Lösemik hücreler; lenf düğümlerine, dalağa, karaciğere, SSS ve diğer organlara yayılabilir.<sup>7</sup>

#### **2.1.1. Epidemiyoloji**

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) görülme sıklığı 2014 yılında her 100.000 kişide 1,57 olarak bildirilmiş, 2018 yılında yaklaşık 5960 yeni vaka tespit edilmiştir ve 1470 vaka ölümle sonuçlandı. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür. Yaşa özgü insidans; 1-4 yaş arası çocuklarda en yüksektir, daha sonra çocukluk çağı (5-14 yaş), adölesan ve genç erişkinler dönemi (15-39 yaş) boyunca azalarak devam eder ve 25-45 yaş arasında en düşük noktaya ulaşır. Kırk beş yaşından sonra bu hastalığın görülme sıklığında sınırlı bir artış görülür. ALL olgularının yaklaşık % 60'ı 20 yaşından önce görülmektedir.<sup>2</sup> ALL'li hastalar için sağkalım oranı, hem klinik çalışmalarda hem de nüfusa dayalı çalışmalarda çocuklarda yüksektir; ancak yaşla birlikte oran hızla düşer ve erişkin ALL sıklıkla ölümcüldür. Erişkin hastalar indüksiyon kemoterapisine (KT) yanıt oranları yüksektir; ancak uzun süreli tam yanıt oranları hastaların %30-40'ında mevcuttur ve hastaların çoğunda relapslar görülür. Elli beş yaş ve üzerindeki hastaların ölüm oranları yüksek olup ALL'de ortalama ölüm yaşı 56'dır.<sup>8</sup>

#### **2.1.2. Etiyoloji**

Enfeksiyon, çocukluk çağı ALL hastalarında ilk akla gelen ve en sık görülen etiyolojik faktördür. Ayrıca genetik yatkınlığa neden olan bazı sendromlar (down sendromu, fanconi aplastik anemisi ve bloom sendromu) çocukluk çağındaki ALL'ye neden olmaktadır. Erişkin çağıdaki ALL'nin etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte kemik iliğinin radyasyona veya çeşitli kimyasallara maruz kalması sonrasında oluştuğu düşünülmektedir.<sup>3</sup>

### 2.1.3. Patogenez

ALL'nin patogeneğinde onkogenler ve tümör baskılayıcı genlerdeki bozukluklar rol almaktadır. Proto-onkogenler hücrel büyümei destekleyen yollarda yer alır ve bu genler mutasyonlarla aktive olduklarında normal hücrelerin malign hale gelmesine neden olurlar. Proto-onkogenlerdeki mutasyonlar tipik olarak doğada baskındır ve bu genlerin mutasyona uğramış versiyonları onkogenler olarak bilinir. Tümör baskılayıcı genler ise deoksiribonükleikasinin (DNA) hasar onarımı, hücre bölünmesinin inhibisyonu, apoptozun indüksiyonu ve metastazın baskılanmasında primer rol oynar. Bu nedenle; tümör baskılayıcı genlerin işlevinin kaybı malign hücrelerin oluşmasına neden olur. Çocukluk çağı ALL'de en sık görülen kromozomal anomali hiperdiploidiyken; erişkin çağı ALL'de ise en sık görülen kromozom anomalisi t(9;22)'dir.<sup>9</sup>

T ALL vakalarının %50'sinden fazlası normal T hücre gelişimini düzenleyen transmembran reseptörü kodlayan bir gen olan NOTCH1'i aktive edici mutasyonlara sahiptir. Bu mutasyon myc onkogenini ekspresyonunu ve TCR ile RAS yollarını aktive ederek T ALL gelişimine neden olur.<sup>10</sup> Birçok kromozomal rearanjman normal lenfoid gelişimini düzenleyen RUNX1, ETV6 gibi genlerin yapısını bozar, myc gibi onkogenleri aktive eder veya BCR-ABL1 tirozin kinaz yolağını aktive eder. Sonuçta B ALL'ye neden olur. Hiperdiploidi ve ETV6–RUNX1 rearanjmanı iyi prognozla ilişkiliyken, hipodiploidi ve MLL rearanjmanı (özellikle erişkinlerde) hem çocuklarda hem de erişkinlerde kötü prognoz ile ilişkilidir. Ph benzeri ALL'de görülen ana yollar CRLF2'nin rearanjmanı, ABL sınıfı gen rearanjmanları, JAK2 ve EPOR rearanjmanları ve JAK-STAT veya MAPK sinyal yollarını aktive eden mutasyonlardır. Ph benzeri ALL'de en çok görülen yolak CRLF2 ifadesinin aşırı artmasıdır. PAX5, TCF3 (E2A), EBF1, LEF1, IKZF1(Ikaros)veIKZF3 (Aiolos) gibi genlerde olan delesyonlar B ALL gelişiminde rol oynarlar.<sup>11,12</sup>

### 2.1.4. Klinik Bulgular

Hastalık genellikle aniden ortaya çıkmaktadır. Bulgular kemik iliği yetmezliğine bağıli gelişen sitopeniler ile kendini gösterir. Kemik iliği tutulumu ve ekstramedüller tutulumun derecesine göre hastalığın başlangıç şiddeti değişmektedir. Hastaların %30'unda kanama, %50'sinde ateş görülmektedir. Anemiye bağıli olarak halsizlik,

yorgunluk, nefes darlığı, baş dönmesi, göğüs ağrısı, baş ağrısı gibi semptomlar ortaya çıkar. Nötropeniye bağlı enfeksiyon ve ateş tablosu oluşur. Trombositopeniye bağlı kolay morarma ve kanama (diş eti kanaması, intrakraniyal kanama) gelişebilir.<sup>13</sup> Fizik muayenede hastalığın çeşitli organ ve sistemlerin tutulumuna veya sitopenilere bağlı birçok bulgu ortaya çıkabilir. Hastaların yarısına yakınında retiküloendoteliyal sistemin tutulumuna bağlı hepatomegali (HM), splenomegali (SM), lenfadenopati (LAP) gelişebilir. Kraniyal sinir sistemi tutulumuna veya intrakraniyal kanamaya (İKK) bağlı ense sertliği, bilinç değişiklikleri, patolojik refleksler, diplopi-anizokori gibi nörolojik bulgular gelişebilir. Nadir olmakla birlikte göz, testis, cilt, tükürük bezleri, akciğer tutulumuna bağlı semptom ve muayene bulguları ortaya çıkabilir.<sup>4</sup>

#### **2.1.5. Laboratuvar Bulguları ve Tanı**

Uygun öykü, fizik muayene ile tam kan sayımı ve rutin biyokimyasal testler yapılır. Bunların sonuçlarıyla ALL'den şüpheleniliyorsa kesin tanı için kemik iliği aspirasyonu ve biopsisi yapılmalıdır. Tanı için elde edilen kemik iliği aspirasyonu ve biopsisinden morfolojik, akım sitometrik, immünohistokimyasal ve genetik incelemeler yapılır. ALL tanısı için kemik iliğinin en az %20'sinin lenfoblastlarla infiltre olduğu tespit edilmelidir.<sup>14</sup>

Akut lösemi tablosunun ayırıcı tanısı immünohistokimyasal ve akım sitometrik parametrelerle yapılmaktadır. Histokimyasal olarak periyodik asit shift (PAS) pozitifliği ve miyeloperoksidaz (MPO) negatifliği ALL'nin akut miyeloid lösemiden (AML) ayırımında yardımcıdır. AML'de; çoğunlukla granülosit veya monositik hücrelerden oluşan ve değişken sayıda eritroid öncüsü olan kemik iliği hücreliliği artar. İmmünohistokimya genellikle yaygın miyeloid yüzey antijenleri için pozitifdir; cluster of differentiation 13(CD13), CD14, CD15, CD33, CD36, CD61 ve CD64. ALL'de; B ve T lenfoblastlarından (küçük nükleoluslu, dağınık kromatin ve ayırt edilemeyen sitoplazma ile bölünmüş ve düzensiz çekirdeklere sahip) oluşan kemik iliği hücreliliği artmıştır. Yaygın T hücreli lenfoid yüzey antijenleri şunlardır; TdT, CD1a, CD2, CD3 (sitoplazmik ve yüzey), CD5, CD7, CD8. Yaygın B hücreli lenfoid immünoboyalar şunlardır; HLA-DR, CD10, CD19, CD22, CD79a (sitoplazmik), PAX5, CD20.<sup>15</sup>



Sitogenetik analiz ile lösemik hücrelerdeki Philadelphia (Ph, t(9;22)) veya diğer kromozomal değişiklikler tespit edilir(örneğin, Burkitt karyotipleri veya t(4;11)). Böylece hastaların risk durumunun belirlenmesine yardımcı olur (Tablo 1).<sup>16</sup>

**Tablo 1. Akut lenfoblastik lösemide sitogenetik ve moleküler anormallikler**

| Kategori      | Sitogenetik                         | İlgili Genler | Erişkinlerde sıklık (%) | Çocukluk Çağı Sıklık (%) |
|---------------|-------------------------------------|---------------|-------------------------|--------------------------|
| Hiperdiploid  |                                     |               | 2-15                    | 10-26                    |
| Hipodiploid   |                                     |               | 5-10                    | 5-10                     |
| Pseudodiploid | t(9;22)(Q34;q11)                    | BCR-ABL1      | 15-25                   | 2-6                      |
|               | del(9)(Q21-22)                      | p15, p16      | 6-30                    | 20                       |
|               | t(4;11); t(9;11); t(11;19); t(3;11) | MLL           | 5-10                    | <5                       |
|               | del(11)(Q22-23)                     | Atm           | 25-30                   | 15                       |
|               | t(12;21)(p12;q22)                   | TEL-AML1      | <1                      | 20-25                    |
|               | t(1;19)                             | E2A-PBX1      | <5                      | <5                       |
|               | t(17;19)                            | E2A-HLF       | <5                      | <5                       |
|               | t(1;14)(p32;q11)                    | TAL1          | 10-15                   | 5-10                     |
|               | t(7;9)(q34;q32)                     | TAL2          | <1                      | <1                       |
|               | t(10;14)(q24;q11)                   | HOX11         | 5-10                    | <5                       |
|               | t(5;14)(q35;q32)                    | HOX11L2       | 1                       | 2-3                      |
|               | t(1;14)(p32;q11)                    | Tcr           | 20-25                   | 20-25                    |
|               | del(13)(q14)                        | miR15/miR16   | <5                      | <5                       |
|               | t(8;14); t(8;22); t(2;8)            | C-MYC         | 5                       | 2-5                      |
|               | +8                                  |               | 10-12                   | 2                        |
|               | del(7p)                             |               | 5-10                    | <5                       |
|               | del(5q)                             |               | <2                      | <2                       |
|               | del(6q); t(6;12)                    |               | 5                       | <5                       |

Son yıllardaki gelişmeler ışığında ALL’de Tablo 1’deki faktörlere ek olarak yeni genomik prognostik belirteçler (örneğin, IKZF1), yeni terapötik hedefler (örneğin, JAK) ve yeni ALL alt tipleri tanımlanmıştır(Tablo 2).<sup>16</sup>

**Tablo 2. ALL’de genetik belirleyiciler**

| Hücre Tipi | Sitogenetik Anomali | İlgili Genler                                                                                                                                                                   | Etkilenen Protein |                                                                                                               |
|------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| B hücresi  | BCR/ABL+ (Ph+)      | IKZF1                                                                                                                                                                           | Ikaros            | Kötü prognoz; Ph+ vakalarının %80’i                                                                           |
|            |                     | CRLF2 + Ig ağır zincir lokusu veya geçişli PAR1 delesyon                                                                                                                        | CRLF2             | Moleküler rearranjmanı olmayan olguların %5-10’unu; kötü prognoz; Down sendromlu çocukların %50’sinde mevcut  |
|            | BCR/ABL-benzeri     | IKZF1 delesyonları; CRLF2, IGH-CRLF2, NUP214-ABL1’de rearranjmanları/mutasyonlar; EBF1-PDGFRB, BCR-JAK2 veya STRN3-JAK2’nin çerçeve içinde füzyonları; IGH-EPOR rearranjmanları |                   | Vakaların % 15’i; TKI’lerin ve/veya mTOR ve JAK2 inhibitörlerinin potansiyel kullanımı                        |
|            | Hipodiploide yakın  | NRAS, KRAS, FLT3, NF1                                                                                                                                                           |                   | Olguların %70’inde bulunur                                                                                    |
|            | Düşük hipodiploid   | IKZF2 ve TP53 kesintileri ile CDKN2A/B lokus delesyon                                                                                                                           |                   | Olguların %91’inde bulunur                                                                                    |
|            | Hiperdiploid        | CREBBP                                                                                                                                                                          |                   |                                                                                                               |
| T hücresi  |                     | NT5C2 mutasyonları                                                                                                                                                              | NT5C2             |                                                                                                               |
|            |                     | TP53 mutasyonları                                                                                                                                                               |                   | Olguların %6’sında var                                                                                        |
|            |                     | PICALM-MLLT10, NUP214-ABL1 füzyonu, EML-ABL1, SET-NUP214 füzyonu, MLL, NOTCH1, FBW7, BCL11B, JAK1, PTPN2, IL-7R, PHF6, RAS/PTEN                                                 |                   | NOTCH1 (>%60) ve FBW7 (%~20) iyi sonuçla ilişkiliyken; RAS/PTEN ve JAK1 genellikle kötü prognozla ilişkilidir |

Lösemiye sekonder kemik iliği yetmezliği bulguları ile başvuran bir hastada ayırıcı tanıda; vitamin B12 ve folat eksikliği, bakır eksikliği, viral enfeksiyonlar (örneğin; insan immünyetmezlik virüsü (HIV), Sitomegalovirüs (CMV), Epstein Barr virüsü (EBV)), ilaçlar (kemoterapötik ajanlar, valproik asit, gansiklovir, mikofenolat mofetil gibi), otoimmün hastalıklar (örneğin; sistemik lupus eritematozus) ve diğer miyelodisplastik bozukluklar bulunmaktadır.<sup>15</sup>

Tanıda SSS tutulumu erişkin hastaların %10’unda görülür; ancak az sayıda hastada tanı anında nörolojik bulgu mevcuttur. Yeni tanı alan hastaların tamamına lomber ponksiyon (LP) yapılarak beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi yapılmalıdır. BOS incelemesinde mikrolitre başına en az 5 blast veya kranial sinir paralizisinin bulunması SSS tutulumunu gösterir. Asemptomatik hastalarda beyin bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) rutin olarak yapılmaz. Ancak fizik muayenede kranial nöropati tespit edildiyse; MRG kranial sinirlerin lösemik tutulumunu gösteren en iyi yöntemdir.<sup>17</sup>

Tedavi öncesi immünsüpresyon nedeniyle hepatit markerları ve HIV açısından taranmalıdır. Mediastinal kitle açısından akciğer röntgeni çekilmelidir. Tedavi öncesi elektrokardiografi(EKG) ve ekokardiyografi(EKO) yaptırılmalıdır.<sup>17</sup>

### 2.1.6. ALL Sınıflandırması

ALL'de üç farklı sınıflandırma mevcuttur. Bunlar; morfolojik sınıflandırma (Fransız Amerikan İngiliz-FAB), immünohistokimyasal sınıflandırma ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırmasıdır.

Tarihsel olarak FAB sınıflandırmasına göre, ALL; L1, L2 ve L3 olmak üzere 3 alt tipe ayrılır (Tablo 3).<sup>18</sup>

**Tablo 3. ALL FAB sınıflaması**

| ALL Alt Tip | Özellik                                                                                  | Erişkin | Çocuk | İmmünohistokimya   |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-------|--------------------|
| L1          | Küçük boyutlu, Az sitoplazmalı Çekirdeği diskoid ve iyi yapılandırılmıştır,              | 30      | 85    | PAS± Asitfosfataz± |
| L2          | L1'e göre büyük, Az sitoplazmalı, Çekirdeği düzenli değil                                | 60      | 14    | PAS± Asitfosfataz± |
| L3          | Büyük yuvarlak bazofilik yapıda, Vakuollü sitoplazma, Çekirdek düzenli, Çekirdekçiği var | 10      | 1     | PAS- Asitfosfataz- |

İmmünohistokimyasal sınıflamada; B ve T lenfosit ayrımı yapılır ve sonrasında hücrenin gelişim aşamalarından hangisinde olduğu belirlenerek sınıflandırılır (Tablo 4).<sup>19</sup>

**Tablo 4. ALL'de immünohistokimyasal sınıflama**

| ALL Alt Tipi   | Hücre Özelliği   | İmmünboyama              | Yüzey Belirteci |
|----------------|------------------|--------------------------|-----------------|
| Pro-B ALL      | immatür hücreler | CD19+ CD10-              | Yüzey IG-       |
| Pre-B ALL      | matür hücreler   | CD19/20+ CD10±           | Yüzey IG+       |
| Common ALL     | matür hücreler   | CD19+ CD10+              | Yüzey IG-       |
| Pro-T ALL      | immatür hücreler | CD7+ CD2- CD5- CD8-      |                 |
| Pre-T ALL      | matür hücreler   | CD1a- CD2+ CD5+ CD7+     |                 |
| Kortikal T ALL |                  | CD1a CD2+ CD4+ CD7+ CD8+ |                 |

DSÖ ALL'yi klinik, prognostik, morfolojik, immünofonipik ve genetik veriler ışığında 2016'da güncellenen ve günümüzde en sık kullanılan sınıflamayı oluşturmuştur (Tablo 5).<sup>20</sup>

**Tablo 5. DSÖ'nün ALL sınıflaması**

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>B-lenfoblastik lösemi/lenfoma</b>                                  |
| B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, başka yerde sınıflandırılmayan (NOS)   |
| Tekrarlayan genetik anormallikleri olan B-lenfoblastik lösemi/lenfoma |
| T(9;22)(q34.1;q11.2) ile B-lenfoblastik lösemi/lenfoma); BCR-ABL1     |
| T(v;11q23.3) ile B-lenfoblastik lösemi/lenfoma); KMT2A rearranjmanı   |
| T(12;21)(p13.2;q22.1) ile B-lenfoblastik lösemi/lenfoma); ETV6-RUNX1  |
| Hiperdiploidi eşlik eden B-lenfoblastik lösemi/lenfoma                |
| Hipodiploidi eşlik eden B-lenfoblastik lösemi/lenfoma                 |
| T(5;14)(q31.1;q32.3) IL3-IGH ile B-lenfoblastik lösemi/lenfoma        |
| T(1;19)(q23;p13.3) ile B-lenfoblastik lösemi/lenfoma); TCF3-PBX1      |
| Geçici varlık: B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, BCR-ABL1-lbenzeri       |
| Geçici varlık: iAMP21 ile B-lenfoblastik lösemi/lenfoma               |
| <b>T-lenfoblastik lösemi/lenfoma</b>                                  |
| Provizyonel: Erken T hücreli öncül lenfoblastik lösemi                |
| Provizyonel: Doğal öldürücü (NK) hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma  |

### 2.1.7. Prognostik Faktörler

Hastaların yan etki, remisyon açısından en uygun tedaviyi alması için tanı anındaki prognostik özellikler dikkate alınmalıdır. Tedavi sonrasında remisyona ulaşma süresi ve minimal kalıntı hastalık (MKH) faktörlerinin eklenmesi ile tedavinin devamı şekillenerek sağkalım oranını arttırmak için tüm prognostik faktörler dikkate alınmalıdır.

ALL'de erişkin yaş grubundaki prognostik göstergeler: Tanı anında prognostik faktörler yaş, beyaz küre sayısı, immünofenotip, SSS hastalığı, sitogenetik ve moleküler anormallikleri içerir. Tedaviye yanıtı dayalı prognostik faktörler arasında remisyonun tamamlanması için zaman ve MKH'ın tespiti yer almaktadır (Tablo 6).<sup>21,22</sup>

**Tablo 6. Erişkin akut lenfoblastik lösemi prognostik faktörleri**

| Özellik                         | Standart Risk           | Yüksek Risk                                    |
|---------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------|
| Yaş                             | <35                     | >60                                            |
| Beyaz Küre (BK) sayısı          | <30.000 (B hücreli)     | >100.000 (T hücreli)                           |
| İmmünofenotip                   | T hücreli ALL           | B hücreli ALL veya olgunlaşmamış T hücreli ALL |
| SSS tutulumu                    | Yok                     | Mevcut                                         |
| Moleküler genetik değişiklikler | <i>NOTCH1</i> mutasyonu | <i>BAALC</i> ifadesi                           |

**Tablo 6'nın devamı**

|                                               |                                                           |                                                                                            |                   |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Sitogenetik anormallikler                     | t(12;21) <i>ETV6/RUNX1</i> ; yüksek hiperdiploidi; del 9p | t(9;22) <i>BCL/ABL</i> ; <i>MLL</i> gen düzenleri; t(8;14); karmaşık hipodiploidi; haploid | yeniden karyotip; |
| Remisyonu tamamlama zamanı                    | ≤4 hafta                                                  |                                                                                            |                   |
| İndüksiyon tedavisinden sonra MKH'nin tespiti | Yok                                                       | Mevcut                                                                                     |                   |

### 2.1.7.1. Yaş

ALL hastalarında en önemli prognostik faktör yaştır. En yüksek sağ kalım 1-10 yaş arası çocuklarda görülmektedir. Yaş arttıkça (özellikle 60 yaş üstünde), t(9; 22) veya Philadelphia kromozomu pozitif (Ph+) hastaların yüzdesi önemli ölçüde artar. Ph+ ALL kötü prognostiktir. Yaşlı bireylere yoğun tedavi verilmesini engelleyen durum ileri yaştaki ek morbiditelere sahip olmalarıdır. Yaşlı hastalarda vincristine (VCR) ve L-asparajinaz (L-ASP) kullanımı ile ilişkili toksisite genç hastalara kıyasla daha fazla bildirilmektedir. Sonuçta yaşla birlikte sağkalım oranları düşmektedir. 5 yıllık sağkalım süresi; 30 yaş altı % 40, 30-44 yaş aralığı %48, 45-59 yaş arası % 31, 60 yaş üstü %27 olarak saptanmıştır.<sup>23</sup>

### 2.1.7.2. Beyaz Küre (BK) Sayısı

Çocukluk çağında BK sayısı 50000/ mm<sup>3</sup>'ün altı standart risk, üstü yüksek risk olarak tanımlanmıştır.<sup>24</sup> Erişkin yaş grubunda ise BK sayısı erken hastalık ilerlemesini yansıtır ve tam remisyon veya uzun süreli remisyon elde etmek için önemli bir prognostik faktör olarak bildirilmiştir. Bu faktör özellikle B ALL'de önemli görünmektedir; çünkü yüksek BK sayısı ve standart kemoterapi alan hastalarda uzun süreli remisyon nadiren elde edilmektedir.<sup>25</sup> Erişkin hastalarda tanı anındaki BK sayısı B ALL için 30000/ mm<sup>3</sup> üstü, T ALL için 100000/ mm<sup>3</sup> üstü kötü prognozu gösterir. Bir çalışmada B ALL için beyaz küre sayısı 30000/mm<sup>3</sup> üstün olması kötü prognostiktir.<sup>26</sup>

### 2.1.7.3. İmmünofenotip

Akım sitometri yöntemi kullanılarak ALL immünofenotipleri belirlenir. T ALL (pre-T ALL kötü prognoza neden olur), Pro-B ALL, Matür-B ALL, Pre-B ALL (en çok görülen tip), ve Ph+ B ALL'den oluşmaktadır(Tablo 7).<sup>27</sup>

**Tablo 7. ALL immünofenotip alt tipleri ve sitogenetik sonuçları**

| Alt Tipler ve Sitogenetik | İnsidans | Tam Yanıt % | Hastalıklı<br>Sağkalım % |
|---------------------------|----------|-------------|--------------------------|
| T-ALL                     | 26       | 85          | 45–50                    |
| Pro B-ALL                 | 11       | 75          | 50                       |
| Pre-B-ALL                 | 60       | 80          | 30–40                    |
| B-ALL                     | 3        | 77          | 58                       |
| Ph/bcr-abl pozitif        | 24       | 70          | <10                      |

#### 2.1.7.4. Sitogenetik ve Moleküler Özellik

ALL’li erişkinlerde çocukluk çağındaki hastalara göre kötü prognostik karakterli genetik faktörler daha çok, iyi prognostik karakterli genetik faktörler daha az görülmektedir.<sup>28</sup> T(9; 22) ve T(4; 11) ALL’de kötü prognoz göstergesi olup yaşla birlikte artmaktadır. E2A-PBX1 füzyonu olan t(1;19) çocukluk çağı ALL’de prognostik bir özelliğe sahip değildir; ancak bazı erişkin vakalarda kötü prognoz ile ilişkilidir. NOTCH1 geninin aktive edici mutasyonlarının çocukluk çağı T hücreli ALL’de iyi prognozla ilişkili olduğunu düşünülmektedir; ancak erişkinlerde kötü prognoz göstergesidir.<sup>29</sup> MLL-AF4 füzyonu olan hastalarda erişkinler çocuklardan daha kötü prognoza sahiptir. Lenfoid transkripsiyon faktörü IKAROS’u kodlayan IKZF1’in delesyonu, Ph+ ALL’de çok sık görülen bir olaydır ve IKZF1’in delesyonu ALL’de tedaviye karşı dirence doğrudan neden olmaktadır.<sup>30</sup>

İndüksiyon tedavisi sonrasında ilk 4 haftada hastalığın tam yanıtı ulaşması iyi prognostik göstergedir. Dört haftadan uzun süren tam yanıt süresi olanlarda hem tedavi başarısızlık oranı hem de relaps oranı yüksek bulunmuştur. 4 haftadan kısa sürede tam yanıt elde etmek istenmesinin amaçlarından biri de ilaca karşı gelişebilecek direncin engellenmesidir.<sup>28</sup>

#### 2.1.7.5. Minimal Kalıntı Hastalığı (MKH)

Konvansiyonel mikroskopik incelemede lösemik hücrelerin tespit edilme sınırı %1-5’tir. MKH; kemik iliğinin mikroskopik inceleme ile tespit edilemeyen kalıntı lösemi hücrelerini ifade eder. MKH’i belirlemede akım sitometrisi ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemleri kullanılır. Akım sitometrisi; iki veya daha fazla hücre yüzey antijeninin karakteristik olarak tespit edilmesini sağlar. PCR; immüoglobulin ağır zincir geni (IgH) veya T hücre reseptörü (TCR) genlerinin klonlarını (TCR- $\beta$ , - $\delta$ , - $\phi$ , - $\gamma$ ) hedefleyerek tespit eden yöntemdir. Çocukluk çağında yüksek MKH düzeyi

(>%1) yüksek nüks riski ile ilişkilidir (%80), orta MKH düzeyinde (%0,1) nüks riski %22 ve düşük MKH düzeyinde (<%0,01) nüks riski %2 olarak saptanmıştır.<sup>31</sup> Erişkinlerde MKH tespiti ile hastaların tedavisi düzenlenmekte olup MKH yüksek hastalarda tedavi değişimi ve allojenik nakil planlaması yapılmaktadır.<sup>28</sup>

### **2.1.8. Risk Değerlendirilmesi**

ALL hastalarının risk değerlendirmesi prognostik faktörler göz önüne alınarak yapılmaktadır. Tedavi planlaması hastaların risk durumuna göre hasta bazlı kişiselleştirilmelidir.<sup>22</sup> Yüksek riskli hastalarda nüks oranlarının yüksek olması nedeniyle erken allojenik kök hücre nakli sağkalımı süresini arttırmaktadır. Ancak hastaların birçoğunda nakil gerçekleştirilemediği için ek kemoterapi protokolleri ile devam edilmektedir.<sup>32</sup> T(9;22) pozitifliği prognostik olarak çok riskli gruba girmektedir ve sağkalım oranı %10'un altındadır.<sup>27</sup>

#### **2.1.8.1. Philadelphia (Ph) Kromozomu Pozitif ALL**

Ph+ ALL, erişkinlerdeki vakaların %25-30'unu ve çocuklardaki vakaların sadece %5'ini oluşturur. 50 yaşından büyük hastalarda Ph+ hastalığının görülme sıklığı %50'ye ulaşır. Ph+'lığı ile ortaya çıkan BCR-ABL onkoproteini yaştan bağımsız olarak kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) kullanılmadan önce 5 yıllık sağkalım oranı <%20 olarak bildirilmiştir. TKİ kullanımından sonra sağkalım oranlarında ciddi artış ile birlikte allojenik nakil ihtiyacı da azalmıştır.<sup>33</sup>

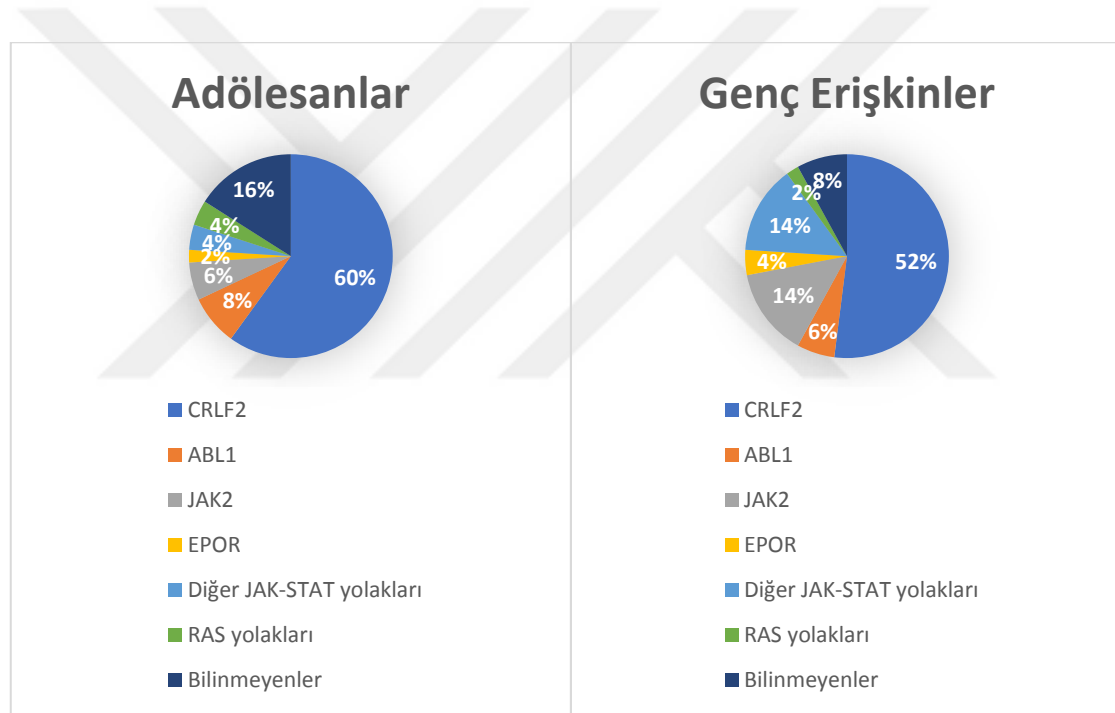
#### **2.1.8.2. Ph Benzeri ALL**

B hücreli ALL'nin Philadelphia kromozom benzeri alt tipi, başlangıçta tedavi sonuçları çok düşük olan hastalarda bulunan karakteristik gen ifade profilleri, yüksek oranda *IKZF1* değişiklikleri ve diğer B hücre ilişkili transkripsiyon faktör delesyonları ile tanımlanmıştır. Bu gen ekspresyon profillerinin sonuçları *BCR-ABL1* onkoproteinine benzer özellikler göstermesi nedeniyle DSÖ 2016 sınıflandırmasında “*BCR-ABL1*–benzeri” veya “Ph-benzeri” ALL olarak yerini almıştır.<sup>34</sup>

Ph-benzeri ALL, B ALL tanısı alan çocukların %10-15'inde görülmektedir. Sıklığı yaşla birlikte artar, adolesanlarda %21'e ve genç erişkinlerde %27'ye kadar

yükselir. Ph+ ALL'den neredeyse 3 kat daha yaygın görülür. Ph+ ALL'nin sıklığı yaşla birlikte artarken, Ph-benzeri ALL'nin sıklığı adölesanlarda ve genç erişkinlerde zirve yapmaktadır. Ph-benzeri ALL'nin 40 yaş üzerindeki erişkinlerde sıklığı %10'un altındadır. Ph-benzeri ALL; tanı anında BK sayısının 100 binin üzerinde olması ve yüksek MKH ile karakterize kötü prognostik özelliklere sahiptir.<sup>12</sup>

Gen ifadesinin profil çalışmaları sonucunda Ph-benzeri ALL'de kinaz füzyon türüne ve sitokin reseptörüne göre çeşitli alt gruplar belirlenmiştir. Bunlar; *CRLF2*'nin rearanjmanı, ABL sınıfı rearanjmanı, *JAK2* ve *EPOR* rearanjmanları, JAK-STAT veya MAPK sinyal yollarını aktive eden mutasyonlar veya delesyonlar ile diğer nadir kinaz değişiklikleridir. Şekil 1'de bu alt grupların sıklığı gösterilmiştir.<sup>12</sup>



Şekil 1. Ph-benzeri ALL alt gruplarının adölesanlar ve genç erişkinlerde dağılımı

IGH-CRLF2 füzyonuna neden olan kromozomal translokasyon, P2RY8-CRLF2 füzyonu ile sonuçlanan delesyon ve kontrolsüz reseptör aktivasyonuna neden olan CRLF2 nokta mutasyonları da dahil olmak üzere çeşitli genotipler yüksek CRLF2 ekspresyonuna neden olur. CRLF2 proteini, interlökin-7 reseptörü (IL7R)- $\alpha$  ile heterodimerize olan bir sitokin reseptörüdür. Timik stromal lenfopoietin ligandına bağlanması üzerine JAK-STAT yolunu aktive eder. Yüksek CRLF2 ekspresyonu sonucunda erken B hücreleri farklılaşmadan çoğalarak Ph-benzeri ALL'ye neden olur.



Kötü prognoza sahiptir. Ph-benzeri ALL'lerin yaklaşık yarısını bu grup oluşturmaktadır. IKZF1 geninde mutasyonlar veya delesyonlar Ph-benzeri ALL hastalarında yaygındır. Bu mutasyonların varlığının prognoz üzerinde anlamlı etkisi bulunmamıştır. Ancak bir çalışmada IKZF1'in CRLF2'nin epigenetik bir düzenleyicisi olduğu tespit edilmiş olup IKZF1'in mutasyon veya delesyonlarının CRLF2'nin yüksek ifadesine neden olabileceği gösterilmiştir.<sup>35</sup>

Protoonkogenler ABL1, ABL2, CSF1A ve PGDFRB'yi içeren ABL sınıfı translokasyonlar Ph-benzeri ALL vakalarının yaklaşık %15'inde görülür. Bu translokasyonlar genellikle IKZF1 mutasyon veya delesyonları ile birlikte bulunur. ABL aktive edici translokasyonlar tedaviye kötü yanıt verir ve indüksiyon sonrasında yüksek MKH'a sahip olur.<sup>36</sup>

EPOR translokasyonları, eritropoietin reseptörün (EPO-R) aşırı ifadesine yol açarak JAK2 yolunun aktivasyonuna neden olurlar. Bu kromozomal değişiklikler Ph-benzeri ALL'nin yaklaşık %10'unu oluşturur prognostik ilişkisi zayıftır.<sup>35</sup>

JAK/STAT veya RAS mutasyonları Ph-benzeri ALL vakalarının yaklaşık %15-20'sini oluşturur. IL7R, FLT3, SH2B3, JAK1, JAK3, IL2RB ve RAS genlerindeki değişiklikleri içerir. Diğer mutasyonların aksine IKZF1 mutasyon ve delesyonlarının eşlik etme sıklığı daha azdır. Bu nedenle prognozları diğer genetik değişikliklere göre daha iyidir.<sup>24</sup>

### **2.1.8.3. T Hücreli ALL**

T hücreli akut lenfoblastik lösemi (T-ALL), erken T hücreli progenitörlerden kaynaklanan agresif bir hematolojik malignitedir. Erişkinlerde, tüm ALL'lerin %25'ini oluşturmaktadır. T-ALL; pro-T, pre-T, kortikal-T ve medüller (olgun)-T ALL dahil olmak üzere intratimik farklılaşmanın farklı aşamalarına göre alt kategorilere sınıflandırılmaktadır. Sınıflandırmaya erken T hücre öncül tip lenfoblastik lösemi (ETP-ALL) olarak tanımlanan yeni bir grup eklenmiştir. Bu grup cCD3 immünofenotipi içermesiyle karakterizedir.<sup>37</sup> T-ALL'daki anahtar prognostik belirleyici faktör indüksiyon ve konsolidasyon sonundaki MKH durumudur. İndüksiyonda MKH negatifliği olumlu olsa da; indüksiyon sonunda MKH pozitifken konsolidasyon sonunda MKH'ın negatifliği çok daha olumlu sonuçlara sahiptir.<sup>38</sup>

#### **2.1.8.4. Adölesan ve Genç Erişkin ALL Hastaları (AYA)**

Bu hasta grubunun yaş aralığı tartışmalı olmakla birlikte 15-39 yaş arası hastalar kabul edilir. ALL biyolojisi çocuklar, adölesan-genç erişkinler ve daha ileri yaştaki erişkinler arasında çarpıcı farklılıklar göstermektedir. İmmünojenotipik ve konvansiyonel sitogenetik bazı farklı klinik özellikler bulunur; 10-40 yaş arası hastalarda T hücre fenotipinde artış görülmesi, çocukluk grubundaki hastaların neredeyse %60'ında bulunan ALL'nin iki büyük alt grubunun (hiperdiploidi kromozomları ve t(12; 21)/ETV6-RUNX1) olması ve yaşamının ikinci dekadında belirgin olarak kaybolur, çocukluk grubunda B-ALL'ın %3'ünde bulunan t(9; 22)/BCR-ABL1'in yaşla birlikte sürekli artarak ileri yaştaki hastalarda %50'ye ulaşır.<sup>39</sup>

#### **2.1.8.5. İleri Yaş ALL Hastaları**

İleri yaştaki hastalarda geleneksel kemoterapilere karşı dirence neden olan yüksek riskli genetik değişikliklerin sıklığı fazla olup, genç hastalar gibi yoğun tedavi almalarına engel komorbitelere sahip olmaları ve temel ilaçların artan toksisitesi nedeniyle hastalık yönetimlerini zorlaştıran faktörlerdir. İleri yaştaki hastaların üçte birinde Ph<sup>+</sup>'liği saptanmıştır. Ayrıca t(8;14), kompleks karyotip, hipodiploidi, t(14;18), TP53 ve IKZF1 mutasyonları gibi yüksek riskli sitogenetik özellikler de sık görülür.<sup>40</sup>

#### **2.1.9. Tedavi**

Seksenli yıllarda erişkin ALL nadiren tedavi edilebilen bir hastalık olup sağkalım oranı %10'un altında idi. Çocukluk çağı ALL tedavisi, günümüzde tedavi oranı % 90'a yaklaşan en başarılı kanser tedavilerinden biri haline gelmiştir. Buna karşılık, erişkin ALL tedavisindeki başarı yakın zamana kadar düşük oranlarda seyretmiştir. ALL'li erişkinlerde sağkalımın düşük olmasının nedenleri; daha yüksek riskli genetik, daha kısa GS oranları veren tedaviler, kemoterapi tedavisine uyum sağlamada yaşanan zorluklar yer almaktadır. Yaygın olarak gözlenen erişkin ALL tedavisindeki bir diğer sorun ise standartlaştırılmış bir rejimin olmaması ve elde edilen verilerin azlığıdır. Bununla birlikte, son zamanlarda erişkin ALL'de çocukluk çağındaki rejimlerin benimsenmesi, yüksek riskli vakaların daha iyi tespit edilmesi ve nakil için erken sevk, donörlerin mevcudiyetinin artması, tedavinin şekillenmesi kararına MKH kriterinin dahil edilmesi,

hastalık genetiğinin daha iyi anlaşılması ve özellikle R/R hastalık için mevcut kurtarma seçeneklerinin artması ile erişkin ALL’de sağkalım oranları artmıştır.<sup>5,41</sup>

Tedavi programları; birden fazla ilaçla kısa zamanlı doz yoğun rejimlerden oluşmaktadır. Amaç; normal hematopoezin hızlı bir şekilde restorasyonunu sağlamak, dirençli alt klonların ortaya çıkmasının önlenmesi, SSS gibi hastalık için kaçış alanlarının yeterli profilaksisi ve konsolidasyon yoluyla MKH’nin ortadan kaldırılmasıdır. Bu nedenle, tedavi birkaç aşamaya ayrılır; indüksiyon, konsolidasyon ile intensifikasyon ve idameden oluşmaktadır. SSS profilaksi ALL’de esastır ve genellikle indüksiyon ile konsolidasyon tedavileri sırasında uygulanır.<sup>6</sup>

**Tablo 8. Erişkin akut lenfoblastik lösemide tedavi sonuçları<sup>42</sup>**

| Çalışma                                   | Yıl  | Hasta sayısı | Ortalama Yaş | Tam Yanıt Oranı% | Erken Ölüm % | Hastaliksız sağkalım% |
|-------------------------------------------|------|--------------|--------------|------------------|--------------|-----------------------|
| CALGB 9111, ABD                           | 1998 | 198          | 35 (16–83)   | 85               | 8            | 40 (3 y)              |
| LALA 87, Fransa                           | 2000 | 572          | 33 (15–60)   | 76               | 9            | 27 (10 y)             |
| NILG 08/96, İtalya                        | 2001 | 121          | 35 (15–74)   | 84               | 8            | 48 (5 y)              |
| GMALL 05/93, Almanya                      | 2001 | 1163         | 35 (15–65)   | 83               |              | 35 (5 y)              |
| JALSG-ALL93, Japonya                      | 2002 | 263          | 31 (15–59)   | 78               | 6            | 30 (6 y)              |
| UCLA, ABD                                 | 2002 | 84           | 27 (16–59)   | 93               | 1            | 47 (5 y)              |
| İsveç                                     | 2002 | 153          | 42 (16–82)   | 75               | .            | 28 (5 y)              |
| GIMEMA 0288, İtalya                       | 2002 | 767          | 28 (12–60)   | 82               | 11           | 27 (9 y)              |
| MD Anderson, ABD                          | 2004 | 288          | 40 (15–92)   | 92               | 5            | 38 (5 y)              |
| EORTC ALL-3, Avrupa                       | 2004 | 340          | 33 (14–79)   | 74               |              | 36(6 y)               |
| LALA 94, Fransa                           | 2004 | 922          | 33 (15–55)   | 84               | 5            | 36 (5 y)              |
| GOELAL02, Fransa                          | 2004 | 198          | 33 (15–59)   | 86               | 2            | 41 (6 y)              |
| MRC XII/ECOG E 2993, ABD-Birleşik Krallık | 2005 | 1521         | 15–59        | 91               |              | 38 (5 y)              |
| GIMEMA 0496, İtalya                       | 2005 | 450          | 16–60        | 80               |              | 33 (5 y)              |
| Pethema ALL-93, İspanya                   | 2005 | 222          | 27 (15–50)   | 82               | 6            | 34 (5 y)              |
| Ortalama                                  |      | 7262         |              | 84               | 7            | 35                    |

### 2.1.9.1. İndüksiyon Tedavisi

Tarihsel olarak indüksiyon tedavisinin temelinde vincristine ve kortikosteroidler bulunmaktadır. VCR ve kortikosteroidlerin birlikte kullanımı ile %40-65 tam yanıt oranları elde edilmiştir; ancak hastalık remisyonunun ortalama süresi sadece 3-7 ay sürmüştür. Tedaviye antrasiklin eklenmesi ile tam yanıt oranı %72-92’ye ve ortalama remisyon süresini yaklaşık 18 aya çıkmıştır. Standart riskli hastalarda üç ilaçlı

indüksiyon rejimi, tam yanıt sonrası pekiştirme tedavisi almaları koşuluyla yeterli olduğu düşünülmektedir.<sup>43</sup> Erişkin hastaların tamamına yakınında remisyon indüksiyon tedavisi için dört veya daha fazla ilaç kullanılır.<sup>19</sup> L-asparajinaz, siklofosfamid, sitarabin (ara-c) ve diğer ajanların eklenmesiyle rağmen elde edilen tam yanıt oranları erişkin hastalarda çocukluk çağı hastalarından daha düşüktür. Bununla birlikte, indüksiyonun yoğunlaşması hastalık tam yanıt ve sağkalım süresini olumlu yönde etkilemektedir (örneğin, T ALL’de sitarabin ve siklofosfamid kullanımı ile matür B ALL fraksiyone edilmiş dozlarda ve yüksek dozda metotreksat (MTX) kullanımı tam yanıt ve sağkalım oranlarını arttırmıştır).<sup>43</sup>

Deksametazonun prednizona göre yarı ömrünün daha uzun olması, kortizon bağlayıcı globüline daha az bağlanması ve sabit konsantrasyonuna daha kolay erişmesi nedeniyle daha iyi in vitro antilösemik aktivite ile BOS’da daha yüksek ilaç seviyelerine ulaşma başarısı gösterilmiştir. Ancak bu avantajlarının yanı sıra toksisite yönünden artan zararları da mevcuttur. Özellikle uzun dönem kullanımında avasküler nekroz riskini prednizona göre daha çok arttırmaktadır. Sepsis ve mantar enfeksiyonlarına yatkınlığı daha fazladır. Kilo alımı, uyku bozuklukları ve karakter bozuklukları da dahil olmak üzere glukokortikoidlere yaygın olarak atfedilen ölümcül olmayan toksisiteler, prednizona göre daha belirgin görülmektedir.<sup>44</sup>

Daunorubisin, adriamisin, rubidazon, idarubisin gibi antrasiklinlerden birinin üçüncü ilaç olarak eklenmesi ile indüksiyon tedavisinin standart tedavisi oluşturulur. Antrasiklinler indüksiyon tedavisine ilk eklendiklerinde haftalık olarak kullanılmıştır; ancak daunorubisinin çeşitli çalışmalarda üç gün art arda verilmesinin daha avantajlı olduğu görülmüştür. En iyi antrasiklin bileşiği ile ilgili belirsizlik vardır; ancak en sık kullanılan daunorubisindir. İdarubisinin yüksek miyelotoksik etkisi ve diğerlerine göre maliyetinin daha yüksek olması nedeniyle kullanımı daha azdır. Antrasiklinlerin yoğun ve erken kullanımı, düşük riskli B ALL’de sonucu olumlu yönde etkilemektedir.<sup>45</sup>

Siklofosfamidin indüksiyon tedavisinde kullanılmasında tam yanıt gelişmesine belirgin bir yararı tespit edilmemiştir. Buna rağmen özellikle T ALL gibi yüksek riskli ALL hastalarında tam yanıt kalitesini arttırmak, daha yoğun ve etkili tedavi için kullanılmaktadır.<sup>28</sup>

L-asparajinaz; ALL tedavisinde önemli bir ajandır ve yaklaşık 30 yıldır lösemi tedavisinde kullanılmaktadır. Son 10 yılda polietilen glikolün konjuge edilmesiyle

pegasparajinaz kullanılmaya başlandı. Pegasparajinaz L-asparajinaza göre avantajları ise başlangıçta karşılaşılan bir sorun olan aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olma olasılığının daha az olması ve yarı ömrünün daha uzun olmasıdır. Üç haftalık dokuz doz L-asparajinaz ile elde edilen tam yanıt oranı tek doz pegasparajinaz ile benzer saptanmıştır.<sup>46</sup>

Yüksek doz ara-c hem SSS'e yüksek geçişi nedeniyle lokal SSS tedavisinde hem de anti lösemik etkisi nedeniyle tedavide kullanılır. Uzun süreli hastalıksız sağkalım (HS) üzerine belirgin etkisi bulunmasa da remisyon kalitesini arttırdığı saptanmıştır. En önemli dezavantajı derin ve uzamış nötropeniye neden olmasıdır.<sup>47</sup>

Enfeksiyöz komplikasyonların birincil belirleyicisi mutlak nötropeni olduğu için, rekombinant granülosit-koloni uyarıcı faktör (G-CSF) indüksiyon rejimine eklenmiştir. G-CSF kullanımı ile ateşli nötropeni insidansı, enfeksiyöz komplikasyonlar ve kemoterapi gecikmelerinin azalması sağlanmıştır. Sonuçta tedavide G-CSF verilmesinin tam yanıt oranına ve iyileşme süresine yararı olmuştur.<sup>48</sup>

Uzamış nötropeni ve trombositopeni ile kemik iliği depresyonu indüksiyon rejimlerinin başlıca yan etkileridir. Antrasiklinlerin miyelotoksitesi şiddetlidir ve siklofosamid, ara-c gibi diğer miyelotoksik ajanlarla birlikte kullanıldığında şiddeti daha da artar. Bu nedenle enfeksiyöz komplikasyonlar ve kanamadan ölüm riski artmaktadır. Bu ölümler indüksiyon ölümlerinin %5-15'ini oluşturmaktadır. Enfeksiyon durumu indüksiyon sırasında %30-100 arasında görülürken, konsolidasyon sırasında %3-75 arasında görülmektedir.<sup>48</sup> L-asparajinaz; fibrinojen, antitrombin ve diğer inhibitörleri etkileyerek tromboembolik olaylara neden olmasının yanı sıra pıhtılaşma faktörlerinin sentez bozukluğuna yol açarak hemorajik olaylara neden olabilir. Hemostazla ilgili yan etki gelişmesi halinde L-asparajinaz kesilmelidir. Ayrıca hiperglisemi, hepatotoksite ve pankreatit gibi yan etkileri de mevcuttur.<sup>49</sup>

#### **2.1.9.2. Konsolidasyon Tedavisi**

Normal hematopoez ve vücut fonksiyonunun restorasyonu ile, konsolidasyon (pekiştirme) tedavisi genellikle ilaca dirençli kalıntı lösemik hücreleri yok etmek için kullanılır ve böylece nüks riski azaltılır.<sup>11</sup> Sitostatik ilaçların sayısı, programı ve kombinasyonu çalışmalar arasında önemli ölçüde değiştiğinden; farklı rejimler geliştirilmiştir, ancak randomize bir karşılaştırma yapılmamıştır. Mevcut stratejiler

konsolidasyon programlarının alt tipini ve risk odaklı yaklaşımlarını ele almaktadır.<sup>43</sup> Erişkin ALL için standart bir pekiştirme rejimi olmamasına rağmen; ara-c, siklofosfamid, antrasiklin ve MTX ile tam yanıt sonrası tedavi, randomize olmayan bazı çalışmalarda sonucu iyileştirmiştir.<sup>11</sup>

CALGB 8811 çalışmasında, hastalara beş ilaçlı indüksiyon rejimini takiben sekiz ilaçla erken ve geç pekiştirme tedavisi uygulanmıştır. Tanı konulduktan sonra 2 yıl boyunca idame tedavisi verilmiştir. Hastalık tam yanıtının ortalama süresi 29 ay, ortalama sağkalım süresi 36 aydır. Bu sonuçlar; daha önceki, daha az yoğun tedavi rejimlerinden daha başarılı olarak saptanmıştır.<sup>43</sup>

GIMEMA ALL 0288 çalışmasında konsolidasyon tedavisi tam yanıt oranını arttırmamıştır. Sekiz yılda konsolidasyon-idame alan hastaların %36'sı, sadece idame alan hastaların ise %37'sinde tam yanıt elde edilmiştir.<sup>43</sup>

Alman çok merkezli çalışmada; pro-B ALL'de yoğun konsolidasyon tedavisi ile tam yanıt ve lösemisiz sağkalım süreleri artmıştır.<sup>43</sup>

### **2.1.9.3. İdame Tedavi**

İdame tedavisinin amacı; yavaş büyüyen lösemi hücre alt kümelerinin apoptozla kontrol edilmesi ve immün yanıtın pekiştirilmesidir. ALL tedavisinde standart uzun süreli idame tedavinin kesin rolü saptanmamıştır, ancak bu aşamayı atlamak daha kısa lösemisiz sağkalım süreleri gibi kötü sonuçlara neden olmaktadır.<sup>48</sup> İdame tedavi rejimi günlük 6-merkaptopurin, haftalık MTX dozları ve 2-3 yıl boyunca verilen aylık VCR ve prednizondan oluşur. İdame tedavi rejiminin 3 yıldan daha fazla verilmesinin yararı gösterilmemiştir. Matür-B ALL'li hastalara idame tedavi verilmez. Bunun nedeni ise bu hastalar kısa süreli yoğun indüksiyon rejimlerine iyi yanıt vermeleri olup tam yanıttan sonra hastalık nüksleri nadirdir.<sup>43</sup>

### **2.1.9.4. Santral Sinir Sistemi Proflaksisi ve Tedavisi**

SSS hastalığı tanı anında nadirdir ve yaklaşık hastaların %10'unda görülmektedir. SSS'e yönelik herhangi bir tedavi almayan hastalarda SSS kaynaklı ilk nükslerin oranı %30-40 civarındadır. SSS nükslü hastaların prognozu çok düşük ve uzun süreli sağkalım oranları yaklaşık %6 olduğu tespit edilmiştir.<sup>50</sup> Risk faktörleri; yüksek BK sayısı, T ALL, matür-B ALL, yüksek serum LDH düzeyleri, travmatik lomber

ponksiyon, kemik iliğindeki hızlı çoğalan hücrelerin oranının yüksek olması, ayrıca çocuklarda 1 yaş altı, LAP, HM, SM ve trombositopeninin bulunması olarak bildirilmiştir.<sup>51</sup>

SSS lösemi tanısında BOS sitolojisi veya BOS akım sitometrisinin kullanılması ile okült SSS tutulumunun tespit edilme sıklığı artmıştır. SSS tutulumu için BOS'da mikrolitre başına beşten fazla lökosit bulunması ve lenfoblastların tespit edilmesi gereklidir. Mikrolitre başına beş lökosit az olan bir BOS örneğinde blastların varlığı SSS hastalığına işaret edebilir. Ayrıca kraniyal sinir tutulumu ağırlıklı olan hastalarda yanlış negatif BOS sonuçları ortaya çıkabilir.<sup>52</sup>

SSS profilaksisi, SSS hastalığının görülme sıklığını oldukça azaltmıştır. SSS profilaksi; intratekal (İT) kemoterapi (MTX, ara-c), yüksek doz sistemik kemoterapi (MTX, ara-c, L-asparaginaz, kortikosteroid) ve kraniyospinal radyoterapiyi (RT) içerir.<sup>53</sup>

Kraniyal ve/veya kraniyospinal RT, ALL'li hem pediatrik hem de erişkin hastalar için bilinen en eski SSS profilaksi yöntemidir.<sup>54</sup> Tedavi rejimlerinde 10-14 gün boyunca toplam 24 gray (Gy) verilir; ancak toksisteyi sınırlandırmak için doz azaltılarak verilen 18 Gy'da tedavide etkili olduğu saptanmıştır.<sup>43</sup> Kranial RT'nin rolü tartışmalı olup; nöbetler, demans, entelektüel disfonksiyon, ikincil neoplazmlar, endokrinopatiler, çocuklarda büyüme geriliği ve diğer komplikasyonlar dahil olmak üzere nörolojik yan etkilere neden olabilir.<sup>53</sup> ALL'li hastalarda kraniyal ışınlamayı tedaviden çıkarma çabaları hem pediatrik hem de erişkin hasta gruplarında çalışmalarda test edilmiştir. RT olmadan, gözlenen SSS nüks oranı (kombine SSS ve hematolojik nüks dahil) iki pediatrik çalışmada %6 ila 8.3 idi. Ancak, genel 5 yıllık HS oranı sırasıyla sadece %60.7 ve %68.4 idi. SSS profilaksisinde İT ve sistemik kemoterapi uygulanan hastalara kraniyal RT verilip verilmemesi karşılaştırıldığında SSS nüks sıklığı benzer bulunmuştur. Ayrıca etkili sistemik kemoterapi uygulandığında, radyasyon dozu arttırmadan SSS nüks riskini azaltıldığı saptanmıştır.<sup>54</sup>

Sistemik kemoterapi; ilacın kan-beyin bariyerini geçme yeteneği, ilacın SSS'de aktif olarak taşınması ve ilacın beyin parankiminin içinde dağılımı gibi faktörlerden etkilenmektedir. Yüksek doz ara-c (1-7,5 g/m<sup>2</sup>) ve yüksek doz MTX (5-8 g/m<sup>2</sup>) kan - beyin bariyerini geçerek ALL'nin SSS profilaksisinde kullanılan ajanlardır. Genel olarak VCR-doksorobusin-deksametazon (VAD) rejimi kullananlarda SSS nüks oranı,

herhangi bir SSS profilaksisi almayan hastalar arasında % 31'den % 17-18'e ve daha sonra VAD, modifiye VAD ve hiperfraksiyone siklofosamid içeren VAD (hiper-CVAD) profilaktik modaliteleri alan hastalar arasında % 3'e düştüğü saptanmıştır.<sup>55</sup>

Deksametazon, üstün penetrasyonu ve SSS'deki daha uzun yarı ömrü nedeniyle prednizondan daha fazla SSS koruması sunabilir.<sup>56</sup> Sistemik kemoterapi tek başına SSS profilaksisi için yeterli değildir; SSS'de uzun süreli terapötik ilaç konsantrasyonlarını korumak zordur. Ayrıca, sistemik tedavide dozların arttırımı ile toksisite riski de artmaktadır.<sup>54</sup>

Yaygın olarak kullanılan İT tedaviler; MTX, ara-c, lipozomal ara-c ve hidrokortizondan oluşur. Sistemik kemoterapi ile birlikte İT kemoterapi başarılı sonuçlar elde ederek radyasyon ihtiyacının ortadan kalkmasını sağlamaktadır. İT tedavinin yokluğunda, izole SSS nüksü, nükslerin %10-16'sını oluşturur. Bu nedenle SSS profilaktik rejimlerine İT kemoterapisinin dahil edilmesi gerekmektedir. ALL'li erişkinlerin çok merkezli faz 2 çalışmasında İT MTX ile birlikte yüksek doz ara-c'nin SSS profilaksisi için etkili olduğu ve bildirilen SSS nüks oranının sadece %3 olduğu saptanmıştır. Lipozomal ara-c, BOS'ta serbest ara-c'nin daha uzun süre kalmasını sağlar. SSS'deki lösemik hücrelerin çoğalma hızı nedeniyle ilacın uzun süre kalması önemlidir. Lipozomal ara-c'de yaygın olarak görülen yan etkiler; baş ağrısı, araknoidit ve konfüzyondur. Lipozomal ara-c alan hastalarda araknoidit oluşumunu azaltmak için deksametazon verilmektedir. Günümüzde sistemik kemoterapi ile birlikte erken ve sık İT tedavi SSS nükslerini azaltmak için en etkili yaklaşımdır (Tablo 10).<sup>54</sup>

#### **2.1.9.5. Kök Hücre Nakli**

İndüksiyon rejimleri ile erişkin hastaların %80'inden fazlasında ilk tam yanıt elde edilir. Ancak erişkinlerde ALL tedavisinde başarının devamındaki en büyük engel tam yanıt takiben nüks oranlarının yüksek olmasıdır. Bu nedenle; ALL'li tüm hastalarda tam yanıt sonrası tedavinin devamı gereklidir. Literatürde en çok araştırılan seçenekler kemoterapi (genellikle uzun süreler boyunca), otolog kök hücre nakli (OKHN) veya allojenik kök hücre naklidir (AKHN).<sup>57</sup>

AKHN, muhtemelen devam eden graft-lösemi etkisi nedeniyle en etkili anti lösemik tedavi gibi görünmektedir. MRC/ECOG çalışmasında AKHN ve idame



kemoterapi alan hastalar karşılaştırılmıştır. AKHN yapılan hastalarda 10 yıllık nüks oranı %24, idame kemoterapi alan hastalarda %49'dur.<sup>57</sup>

Tam yanıtta AKHN'e hasta seçimi için prognostik faktörlere bakılarak risk durumu belirlenir. Bu risk durumu tanı anında yaş, BK, fenotip, sitogenetik, tam yanıt kadar geçen zaman, MKH tespiti ile belirlenir. En az bir faktörün bulunması yüksek riskli olarak değerlendirilir. Herhangi bir prognostik faktöre sahip olmayan hastalar standart riskli kabul edilir.<sup>58</sup>

AKHN için endikasyonlar arasında; ilk tam remisyondaki Ph- ALL, nüks sonrası ikinci tam remisyona giren hastalar, Ph+ TKİ alan ilk tam remisyondaki ALL, yüksek riskli özelliklere sahip ergen ve genç erişkinlerde kalıcı MKH'ı olan ilk tam remisyondaki hastaların kesin endikasyonu vardır. AKHN endikasyonu tartışmalı olanlar; ilk tam remisyona girmiş standart riskli hasta, refrakter ALL, Ph+ TKİ kullanımı ile tam moleküler yanıtı ilk tam remisyondaki hastalardır.<sup>59</sup>

Standart riskli ALL'de AKHN uygulanmasının yeri tartışmalıdır. Bununla ilgili iki adet çalışma mevcuttur. LALA-87 10 yıllık sağ kalım AKHN yapılanlarda %49, idame tedavi alanlarda %43 olarak saptanmıştır. MRC/ECOG çalışmasında 5 yıllık sağkalım AKHN yapılanlarda %62, idame tedavi alanlarda %52 olarak saptanmıştır. Ancak pediatrik rejimlerden ilham alınarak geliştirilen yeni tedavi rejimlerinin elde ettiği sonuçlar nedeniyle standart riskli hastalar için en uygun tedavi stratejisi belirsizdir.<sup>57</sup>

Philadelphia negatif yüksek riskli ALL'de AKHN; çeşitli çalışmalarda GS'da standart riskli ALL'deki gibi anlamlı bir fayda saptanmamıştır.<sup>57</sup>

MRC UKALLXII/ECOG E2993 çalışmasında, agresif bir indüksiyondan sonra allojenik veya otolog transplantasyon ile standart kemoterapi sonrası tam yanıt ulaşan ALL'li hastaları karşılaştırılmıştır. Hastalardan 35 yaşından büyük olanlar yüksek risk grubuna dahil edildi. Çalışma, otolog naklin sağkalım oranlarının diğer iki seçenekten daha düşük olduğunu göstermiştir. Allojenik nakil yapılan tüm hastalarda HS üstün olmasına rağmen, GS standart riskli hastalarda sırasıyla %53 ve %45 bulunmuştur. Otuz beş yaşından büyük hastalarda nakille ilişkili mortalite daha yüksektir. Bu sonuçlara dayanarak, çalışma ALL'li erişkinlerde nakil konusunda bir uzlaşma oluşturmamıştır.<sup>60,61</sup>

Ph+ ALL için AKHN tam yanıt sonrası standart olarak belirlenmiştir. Bu yöntem MRC/ECOG çalışması ile de desteklenmiştir. Ph+ ALL'li hastalara AKHN yapılması,

daha iyi 5 yıllık sağkalım oranlarına (%34'e karşı %25) ulaşılmasını sağlamıştır. TKİ kullanımı remisyona giren hasta sayısının artmasını sağlayarak AKHN yapılan hasta sayısını arttırmaktadır. AKHN sonrasında MKH pozitifliği olan hastalara TKİ desteği ile hem MKH negatifleşmesi hem de moleküler ve sitogenetik yanıtın devam etmesi sağlanmıştır. Böylece tam yanıt süresi uzamıştır.<sup>57</sup>

Sonuç olarak; AKHN ile ilgili genel yaklaşım kesin endikasyonu olanlarda donör varlığında uygun zamanda yapılması önerilmektedir.<sup>57</sup>

#### **2.1.9.6. Philadelphia Kromozomu Pozitif ALL**

Ph+ ALL'li hastalarda uzun süreli HS oranları %10'un altındadır. CALGB çalışmasında Ph+ ALL'de tam yanıt oranı %79, 5 yıllık takipte sağkalım %8 saptanmıştır.<sup>62</sup> Ph+'lığı yüksek BK sayısı ile ilişkili olup yüksek nüks oranına sahiptir. Ph+ ALL'nin standart tedavisi; sitotoksik kemoterapinin TKİ ile kombinasyonundan oluşur. En iyi sonuçları elde etmek için TKİ'ler erken başlanıp ve sürekli kullanılması gereklidir.<sup>63</sup>

İmatinib Ph+ ALL'de kullanılan ilk TKİ seçeneğidir. Yoğun kemoterapiye eklenmesi sonrasında tam yanıt oranı %90'ının üzerine çıkmıştır. 5 yıllık HS ve GS oranları %43'e ulaşmıştır.<sup>14</sup> İmatinib tedavisinin en önemli sorunu ilaca karşı direncin gelişmesidir. Direncin en yaygın nedeni, BCR-ABL'nin kinaz etki alanında imatinibin bağlanmasını önleyen mutasyonların oluşmasıdır. Ph+ ALL'de, en sık görülen imatinib dirençli mutasyonlar P döngüsü mutasyonları ve temas yerindeki T315I nokta mutasyonu gibi görünmektedir. Bu mutasyonlar önemli bir klinik sorun teşkil eder, çünkü hem P döngüsü hem de T315I mutasyonları imatinib'e karşı oldukça dirençlidir. Bu durum özellikle kötü prognoz ile ilişkilidir. İmatinib altında refrakter veya erken nüksten bu mutasyonların gelişmiş olabileceği düşünülmektedir.<sup>64</sup>

Dasatinib daha potent ikinci nesil TKİ'dir. HyperCVAD ile birlikte kullanıldığı bir çalışmada tam yanıt oranı %96, sitogenetik tam yanıt %83, moleküler tam yanıt %65 ve 5 yıllık sağkalım %46 saptanmıştır. İlk tam yanıtta AKHN uygulananlarda daha iyi sonuçlar elde edilmiştir.<sup>14</sup> Dasatinib Ph+ ALL'nin patofizyolojisinde bulunan SRC kinazları da inhibe eder. Avrupa Erişkin Akut Lenfoblastik Lösemi Çalışma Grubu (EWALL-Ph-01) çalışmasında dasatinib ve düşük yoğunluklu KT ile tedavi edilmiş 55 yaş ve üstü Ph+ ALL hastalarında tam yanıtı %96, 5 yıllık HS'ı %28 ve ortalama

sağkalımı %36 oranında saptamıştır. Nüks olanların %75'inde T315I mutasyonu bulunur. Bu mutasyon imatinib dışında dasatinib ve nilotinibe de direnç gelişmesine neden olmaktadır.<sup>16</sup>

Ponatinib; T315I klonlarını baskılayan 3. nesil TKİ'dır. HyperCVAD rejimine eklenerek yapılan bir çalışmada tam yanıt %98, tam sitogenetik yanıt %98, majör moleküler yanıt %97, tam moleküler yanıt %77 ve 3 yıllık sağkalım oranı %76 olarak saptanmıştır. HyperCVAD'a eklenen ponatinib ve dasatinib karşılaştırmasında tam moleküler yanıt %82'ye karşın %65, 3 yıllık sağkalım ise %83'e %56 olarak saptanmıştır.<sup>65</sup>

AKHN'i şu anda Ph+ ALL tedavisinde sonuçları daha iyileştiren bir yöntemdir. Moleküler izlem ile yeni geliştirilen tedavi rejimleri ile gelecekte AKHN'e ihtiyaç duyulmayabilir.<sup>66</sup>

#### **2.1.9.7. Ph-Benzeri ALL Tedavisi**

Ph-benzeri ALL'nin genomik profilinde kinaz inhibitör tedavisine hedef olabilecek çeşitli kinaz aktive edici alanlar mevcuttur. ABL1, ABL2, PDGFRB ve CSF1R gibi ABL füzyon alanları imatinib ve dasatinib gibi TKİ'ler tarafından inhibe edilir. JAK2/EPOR rearranjmanlarının yanı sıra JAK-STAT yolunu aktive eden diğer mutasyonlar JAK inhibitörleri (ruksulotinib gibi) tarafından inhibe edilir. CLRF2 rearranjmanı için ALK inhibitörü olan krizotinible klinik çalışma yapılmaktadır. Ph-benzeri ALL'nin tedavisinde ruksulotinib dasatinib gibi birçok ajanın klinik çalışması devam etmekte olup hastalıksız ve GS'daki etkileri henüz bilinmemektedir. Tablo 9'da güncel klinik çalışmalar sunulmuştur.<sup>12</sup>

**Tablo 9. Ph-benzeri ALL hastalarda güncel klinik çalışmalar**

| <b>Kinazlar</b> | <b>Eşlik Eden Genler (Hasta Sayısı)</b>                                                                  | <b>Potansiyel TKI</b> | <b>Klinik</b> |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------|
| ABL1            | ETV6 (3), NUP214 (6), RCSD1 (1), RANBP2 (1), SNX2 (1), ZMIZ1 (2)                                         | Dasatinib             | AALL1131      |
| ABL2            | PAG1 (1), RCSD1 (4), ZC3HAV1 (2)                                                                         | Dasatinib             | AALL1131      |
| PDGFRB          | EBF1 (6), SSBP2 (1), TNIP1 (1), ZEB2 (1)                                                                 | Dasatinib             | AALL1131      |
| CSF1R           | SSBP2 (4)                                                                                                | Dasatinib             | AALL1131      |
| CRLF2           | IGH (19), P2RY8 (11)                                                                                     | Ruksolitinib          | AALL1521      |
| JAK2            | ATF7IP (1), BCR (2), EBF1 (1), ETV6 (2), PAX5 (7), PPFIBP1 (1), SSBP2 (2), STRN3 (1), TERF2 (1), TPR (1) | Ruksolitinib          | AALL1521      |
| EPOR            | IGH (7), IGK (2)                                                                                         | Ruksolitinib          | AALL1521      |
| TSLP            | IQGAP2 (1)                                                                                               | Ruksolitinib          | AALL1521      |
| IL2RB           | MYH9 (1)                                                                                                 | JAK1/JAK3 inhibitörü  |               |
| TYK2            | MYB (1)                                                                                                  | TYK2 inhibitörü       |               |
| NTRK3           | ETV6 (1)                                                                                                 | Krizotinib            |               |
| PTK2B           | KDM6A (1), STAG2 (1)                                                                                     | FAK inhibitörü        |               |
| DGKH            | ZFAND3 (1)                                                                                               |                       |               |

#### 2.1.9.7. Matür B-Hücreli ALL Tedavisi

Matür B-hücreli ALL'nin geleneksel tedavi ile kısa ve uzun süreli HS oranları %10'un altındadır. Siklofosfamid içeren kısa süreli, doz yoğun tedavi rejimlerinin kullanılmasıyla önemli ölçüde iyileşme görülmüştür. Tam yanıt oranları %80'i aşarak 2 yıllık HS oranları %60 ila 80 olarak gerçekleştirmiştir. Tam yanıt sonrası ilk yıldan sonra nüksler nadir görülür. Yoğun ve erken profilaktik İT tedavi; ara-c ve MTX'in yoğun sistemik etkisine ek olarak, SSS nüks oranını azaltmıştır. Tedaviye rituksimab eklenmesi de sağkalım oranlarını arttırmıştır.<sup>67</sup>

Murphy ve arkadaşları tarafından çocukluk çağı matür-B hücreli ALL için tasarlanan Hiper-CVAD ile genel tam yanıt oranı %81 idi. Uzun süreli HS oranı 60 yaşından küçük hastalarda %83, 60 yaş ve üstündeki hastalarda ise sadece %16'dır. Yaşlı hastalarda sonuçların daha kötü olmasının sebebi hem daha yüksek indüksiyon mortalitesi hem de daha yüksek nüks oranları ile ilişkilidir.<sup>68</sup>

#### **2.1.9.8. CD20 Pozitif Pre B-Hücreli ALL Tedavisi**

Standart veya modifiye HyperCVAD rejimine rituksimab eklenmesi ile Ph-, CD20+, 282 hasta karşılaştırılmıştır. 60 yaş altındaki hastalar arasında rituksimab ilavesi ile 3 yıllık tam yanıt oranlarını %38'den %70'e önemli ölçüde iyileştirmiştir. Sağkalım oranlarını da %47'den %75'e iyileştirmiştir. GRAAL-R 2005 randomize çalışmasında kemoterapiye rituksimab eklenmesi, 2 yıllık HS'ı %52'den %65'e, GS'ı %64'den %71'e iyileştirmiştir.<sup>69</sup>

#### **2.1.9.9. Adölesan ve Genç Erişkin ALL Hastaları (AYA) Tedavisi**

Erişkin veya pediatrik rejimlere kayıtlı 13 yıllık süre boyunca adölesan ve genç erişkin hastaları (16-20 yaş) analiz eden retrospektif bir derlemede, pediatrik rejimlerin kullanıldığı hastaların sonuçlarının daha üstün olduğu tespit edildi. Bu, iki grubun 7 yıllık sağkalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir (%67'ye karşı %46).<sup>70</sup> Çeşitli çalışmalarda adölesan ve genç erişkinlerin pediatrik kaynaklı rejimlerle tedavilerinin sonuçları Tablo 12'de gösterilmiştir.<sup>39</sup>

Texas Üniversitesi MD Anderson Kanseri Merkezi'nde, 85 adölesan ve genç erişkin (ortanca yaş, 21 yaş; aralık, 12-40 yıl) yoğunlaştırılmış Berlin-Frankfurt-Muenster (ABFM) pediatrik rejim ile tedavi edilmiştir. Tam yanıt ve MKH negatifliği oranları sırasıyla %94 ve %69 idi. Ciddi yan etkiler arasında %20'sinde şiddetli L-asparaginaz allerjileri, %11'inde pankreatit, %11'inde avasküler nekroz, %21'inde tromboz ve %33 ila 36'sında karaciğer fonksiyonlarında bozulma gelişti. 5 yıllık tam yanıt oranı %58, 5 yıllık sağkalım oranı ise %62'idi. 21 yaş ve üzeri hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %58'idi. ABFM rejimi ile elde edilen sonuçlar, rituksimablı veya rituksimabsız HyperCVAD ile elde edilenlerle karşılaştırıldı. Toplam 3 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %72 ve %71 idi. Bu çalışmada HyperCVAD'lı rejimler pediatrik rejimlere karşı üstün bulunmuştur.<sup>16,71</sup>

**Tablo 10. Pediatrik rejimlerle tedavi edilen adölesanlar ve genç erişkinler**

| Çalışma              | Hasta sayısı | Yaş aralığı | Ortanca yaş | Tam yanıt oranı (%) | Hastaliksız sağkalım |     | Genel sağkalım |     |
|----------------------|--------------|-------------|-------------|---------------------|----------------------|-----|----------------|-----|
|                      | (N)          | (yıl)       | (yıl)       |                     | (yıl)                | (%) | (yıl)          | (%) |
| CCG-1961             | 262          | 16–21       | -           | 95                  | 5                    | %72 | 5              | %78 |
| DFCI 9101/9501       | 51           | 15–18       | 16.2        | 94                  | 5                    | %78 | 5              | %81 |
| Toplam Terapi XV     | 45           | 15–18       | -           | 97,8                | 5                    | %86 | 5              | %88 |
| UKALL-2003           | 229          | 16–24       | -           | -                   | 5                    | %72 | 5              | %76 |
| PETHEMA ALL-96       | 81           | 15–30       | 20          | 98                  | 6                    | 61  | 6              | 69  |
| HOVON (FRALLE 93)    | 54           | 17–40       | 26          | 91                  | 2                    | 66  | 2              | 72  |
| FRALLE 2000          | 89           | 15–29       | 19          | 99                  | 5                    | 61  | 5              | 66  |
| JALSG ALL202-U       | 139          | 16–24       | 19          | 94                  | 5                    | 67  | 5              | 73  |
| Gruplar arası C10403 | 296          | 17–39       | 24          | -                   | 2                    | 66  | 2              | 78  |
| DFCI 01-175          | 74           | 18-50       | 28          | 86                  | 4                    | 58  | 4              | 67  |
| A-BFM (MDACC)        | 106          | 13–39       | 22          | 93                  | 3                    | 70  | 5              | 60  |
| HyperCVAD (MDACC)    | 102          | 15–40       | 27          | 98                  | 3                    | 67  | 5              | 60  |
| GMALL 07/03          | 887          | 15–35       | -           | 91                  | 5                    | 61  | 5              | 65  |
| GRAALL-2003/2005     | 502          | 15–35       | 24          | 97                  | 5                    | 59  | 5              | 65  |

#### 2.1.9.10. İleri Yaş ALL Hastalarında Tedavi

ALL ile ileri yaş hastaların (55-60 yaşından büyük) tedavisindeki en büyük problem kemoterapi ilaçlarının yüksek toksisite oranlarıdır. Miyelosupresyon ve buna bağlı komplikasyonlar tam yanıt ulaşan hastaların üçte birinde ölüme yol açar. Uzun süreli kür oranı %15-20'dir. Bir çalışmada 2007-2012 yılları arasında düzenli takip ve tedavi edilen 727 ileri yaş ALL hastasının ortanca sağkalım süresi 10 aydır. SEER veritabanında (1980-2011 yılları arasında) ALL tanısı alan 1675 ileri yaş hastanın ortanca sağkalım süresi 4 ay, 3 yıllık sağkalım oranı ise %12,8'dir.<sup>69</sup>

Erişkin ALL çok merkezli Alman çalışma grubunun çalışmasında, daha az yoğun indüksiyon ve konsolidasyon rejimi ile tedavi edilen 268 ileri yaş hasta için %76 tam yanıt oranı, %14 erken ölüm oranı, tam yanıtta %6 ölüm oranı ve 5 yılda %23 sağkalım oranı bildirmiştir. Yeni tanı alan Ph-negatif ALL 60-81 yaşları arasındaki 58 hasta inotuzumab ve mini- HyperCVAD ± blinatumomab tedavisi verilmiştir. Tam yanıt oranı %98, MKH negatiflik oranı %95 idi. 3 yıllık devam eden remisyon ve sağkalım oranları sırasıyla %77 ve 54 olarak tespit edilmiştir.<sup>72</sup>

#### **2.1.9.11. T Hücreli ALL Tedavisi**

2009 yılında GMALL grubu, art arda üç çalışmada tedavi gören 15-55 yaşları arasındaki 744 T-ALL hastası ile deneyimlerini paylaşmıştır. Tam yanıt oranı %86, 10 yıllık sağkalım oranı %47 idi. Başka bir çalışmada indüksiyonda pegasparajinaz konsolidasyonda pegasparajinaz ile yüksek doz MTX ile birlikte verilmesi sonucunda 5 yıldaki sağkalım oranı %44'ten 56'ya yükselmiştir.<sup>73</sup>

T-ALL tedavisinde önemli bir terapötik ajan ise guanin arabinoside analog olan nelarabindir. Erişkinlerde, nelarabin ilk tedavi olarak hiper-CVAD ile birleştirilmiştir. T-ALL tanılı 40 hastanın tam yanıt oranı %89, 3 yıllık sağkalım oranı %63 olarak tespit edilmiştir.<sup>73</sup> R/R T hücreli erişkinlere nelarabin ile tam yanıt oranı %31, genel yanıt oranı %41 ve 1 yıllık sağkalım oranı %28 olarak saptanmıştır.<sup>37</sup>

T-ALL'da yüksek riskli hastalığın tanımı B-ALL'deki kadar net olmasa da MKH sonrası indüksiyonun varlığı AKHN'i göz önünde bulundurmak için güçlü bir endikasyondur. Kötü genetik faktörlere sahip ve/veya MKH pozitif olan hastalar için AKHN'i düşünülmelidir.<sup>74</sup> Avrupa Kan ve Kemik İlik Nakli Derneği'nde (EBMT) yapılan retrospektif bir analizde, miyeloablatif AKHN yapılmış T hücreli ALL'li 886 erişkin hastanın 4 yıllık sağkalım ve HS oranları sırasıyla %58 ve %55 iken; 4 yıllık transplantasyona bağlı mortalite ve nüks oranı sırasıyla %19 ve %26 olarak saptanmıştır.<sup>75</sup>

#### **2.1.9.12. Relaps Refrakter ALL Tedavisi**

ALL'li erişkin hastaların yaklaşık %10'u başlangıçta indüksiyon tedavilerine refrakterdir; ayrıca tam yanıt elde eden hastaların %50'sinden fazlası nüks eder. Nüks veya refrakter ALL'li hastaların prognozu; ilk remisyon süresi, önceki kurtarma tedavisine yanıt, nüks anında hastalık yükü ve hasta yaşı dahil olmak üzere çeşitli parametrelere bağlıdır. Tek iyileştirici seçenek, kurtarma tedavisi ve ardından AKHN ile ikinci bir tam yanıt elde etmekten ibarettir; ancak hastaların yarısından azı ikinci bir tam yanıt elde eder ve sınırlı sayıda hasta AKHN'e uygundur.<sup>76</sup>

Kurtarma rejimlerinin birbirine üstünlükleri gösterilmemiştir. Kurtarmada kullanılan rejimler arasında; HyperCVAD (%44 tam yanıt); yüksek doz ara-c ve antrasiklin kombinasyonları (%38-50 tam yanıt); VCR, deksametazon ve doksorubicin (%39 tam yanıt) ve MTX ile L-asparajinaz kombinasyonları (%58 tam yanıt). Tüm bu

kurtarma rejimlerinin birinci basamak protokollerde kullanılan eski ajanlardan oluşması dikkat çekicidir. Geliştirilmekte olan yeni ilaçlardan bazıları, R/R ALL'deki sonuçları potansiyel olarak iyileştirebilir. Yeni geliştirilen ilaçlarla ikinci tam yanıt mümkün olsa da, AKHN yapılmazsa bu ilaçların etkileri kısa sürer.<sup>61</sup>

### 2.1.9.13. Yeni Tedaviler

Blinatumumab; CD3 ve CD19'a bağlanan ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından ilk onaylanan bispesifik T hücre engaging (BiTE) antikorudur. BiTE molekülü T hücrelerindeki CD3'e ve B hücrelerindeki CD19'a bağlanarak inflamatuvar sitokin salınımı ile T hücrelerini aktive eder ve CD19+ tümör hücrelerini lizise uğratar. Blinatumumab ilk olarak kalıcı veya nüks MKH'ı olan hastalarda kullanılmaya ve daha sonra 2016'dan itibaren R/R ALL'de kullanılmaya başlandı.<sup>77</sup> TOWER çalışmasında standart kemoterapi ile karşılaştırıldı; tam yanıt oranı %44'e %25; ortanca sağkalım ise 7,7 aya 4 ay şeklinde olup blinatumumab alanlarda tam yanıt ve ortanca sağkalımın arttığı tespit edilmiştir. Tedavi şekli 6 hafta aralıklarla 28 günlük infüzyon şeklindedir. Yan etkileri arasında; ateş, titreme, hipotansiyon ve solunum semptomları ile karakterize sitokin salınım sendromu (CRS) ile nöbetler, ensefalopati ve serebellar semptomlar da dahil olmak üzere nörotoksisite gibi ciddi durumlar gözlenmiştir. Bunların geliştiği hastalarda blinatumumab kesilip steroidler veya tosilizumab kullanılarak yan etkileri tedavi edilmeye çalışılmaktadır.<sup>77</sup>

Kimerik antijen reseptörü (CAR) T hücreleri; tümöre özgü antijen tanıma yoluyla malign hücreleri tanımlamak ve ortadan kaldırmak için hastanın kendi T hücrelerini genetik olarak tasarlamaktır.<sup>76</sup> Otolog T hücreleri, B hücrelerini tanıyan ve sitotoksisiteye aracılık eden CD19'a yönelik bir reseptöre bağlanmak için tasarlanmıştır. Bununla birlikte etkinliği ve kalıcılığını arttırmak için CD28, CD137 (4-1BB), CD27 ve CD134 (OX40) gibi yeni hedefler de eklenmiştir. B hücrelerine özgü antijen CD19'u hedefleyen CAR T hücreleri ile tedavi edilen R/R ALL'li çocuklarda ve erişkinlerde %70-90 oranında tam yanıt oranları bildirilmiştir.<sup>78</sup> CAR-T tedavisinin en tehlikeli yan etkisi şiddetli CRS'dir ve ayrıca nörotoksisite, hipogammaglobulinemi de bildirilmiştir. ALL'de CAR T hücre tedavisi gelecek için umut vadeden bir tedavidir ve geliştirme çabaları devam etmektedir. Mevcut araştırma alanları arasında CD22 (CD19-negatif



nüks için), CAR-T doz optimizasyonu ve toksisitelerin yönetiminin standardizasyonu gibi ek hedeflerin geliştirilmesi yer almaktadır.<sup>76</sup>

Klofarabin ve Nelarabin; pürin nükleozid analogları olup nükseden pre-B hücreli ALL'de klofarabin ve T hücreli ALL'de nelarabin tek ajan ve kombinasyon rejimleri ile kullanıma alınmıştır.<sup>76</sup> Nelarabin GMAAL çalışmasında R/R T ALL'de %36 tam yanıt %10 kısmi yanıt oranları elde etmiştir. Her iki ajanında toksisite ve optimal anti lösemik etkinliğinin belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.<sup>76</sup>

Inotuzumab Ozogamicin; moleküler hedef olarak CD22 kullanılarak geliştirilen ilk immükonjugelerden biridir ve calicheamicin ile bağlantılı bir anti-CD22 monoklonal antikordur. CD22/INO kompleksinin etkisi calicheamicin salınımı sonucunda geri dönüşü olmayan bir DNA hasarına neden olarak hücre ölümü gerçekleştirir.<sup>76</sup> MDACC'de yapılan faz 2 çalışmasında tamamı R/R olan hastaların tedaviye genel yanıtı %57 tam yanıt oranı %18, ortalama sağkalım süresi ise 7,9 ay olarak saptanmıştır. R/RALL tanılı hastalardan oluşan bir faz 3 çalışmasında INO standart kemoterapi ile karşılaştırılmış ve ön sonuçlarında daha yüksek bir toplam yanıt oranı (%81'e %33) ile MKH negatif durumuna ulaşma oranının (%78'e %28) da daha yüksek olduğu saptanmıştır.<sup>79</sup> Sonuç olarak, inotuzumab ozogamicin R/R ALL hastaları için çok umut verici bir terapötik seçenektir.<sup>76</sup>

Rituximab; geniş bir aktivite spektrumu olan kimerik anti-CD20 monoklonal antikordur. GRAALL-2005 çalışmasında Ph- CD20+ B hücreli ALL hastalarına kemoterapiye rituksimab eklenerek standart kemoterapi ile karşılaştırılmış ve 2 yıllık HS oranları %65'e %52 olarak saptanmıştır.<sup>80</sup>

Ofatumumab; CD20 molekülünde rituksimab'dan farklı bir epitopa bağlanan ve rituksimab ile karşılaştırıldığında daha yüksek antikora bağımlı sitotoksisiteye ve kompleman bağımlı sitotoksisiteye neden olan ikinci nesil bir anti-CD20 monoklonal antikordur.<sup>77</sup> Yeni tanı alan hastalarda HyperCVAD ile ofatumumab kombine faz II çalışmasının sonuçları 3 yıllık tam yanıt oranının %78, 3 yıllık GS oranının ise %68 olduğu tespit edilmiştir.<sup>81</sup>

Obinutuzumab; antikora bağımlı sitotoksisiteyi geliştirmek için tasarlanmış bir CD20 monoklonal antikordur. Şu anda sadece KLL'de kullanılmakta olup ALL için preklinik çalışmalarda umut verici sonuçlar elde edilmiştir.<sup>77</sup>

Epratuzumab, CD22'ye karşı geliştirilmiş insanlaştırılmış monoklonal bir antikordur. SWOG faz 2 çalışmasında CD22+ R/R pre-B ALL'li erişkin hastalara kemoterapiye (klofarabin+ara-c) epratuzumab eklendi. Yanıt oranı % 52 'ye yükseldi; yalnızca kemoterapinin yanıt oranı ise %17'dir.<sup>82</sup>

Alemtuzumab; CD52'ye karşı tamamen insanlaştırılmış bir monoklonal antikordur. CD52; B ve T ALL ile AML de dahil olmak üzere lösemi vakalarının %36 ila 66'sında görülen bir antijendir. Lenfopeni, uzun süreli immünsupresyonun (özellikle viral enfeksiyonlar) gibi yan etkileri ve birden fazla küçük çalışmada sağlam etkinlik verilerinin olmaması nedeniyle, alemtuzumab ALL tedavisinde kullanımı nadirdir.<sup>83</sup>

Bortezomib; proteazom inhibisyonu ile çeşitli malign hastalıklarda terapötik olarak aktif kullanılmaktadır ve prelinik çalışmalarda etki mekanizması tam olarak anlaşılsa da ALL'ye karşı bortezomib etki göstermiştir.<sup>84</sup>

Denintuzumab mafodotin; mikrotübül bozucu bir ajan monometril auristatin F'ye (MMAF) konjuge edilmiş insanlaştırılmış bir anti-CD19 antikordur. Faz I çalışmasında R/R B-ALL ve diğer hematolojik maligniteleri olan hastalarda denintuzumab mafodotin haftalık tedavi edilenlerin %22'sine tam yanıt veya kısmi yanıt sağlarken; her 21 günde bir tedavi edilenlerin %35'inde tam yanıt elde edilmiştir.<sup>85</sup>

**Tablo 11. Erişkin ALL'de yeni ajanların tedavi sonuçları<sup>86</sup>**

| Etki mekanizması        | İlaç                  | TÜM alt türü dahil (B, T) | İlk tedavi, R/R     | Faz  | Çalışılan tedaviler                                                     |
|-------------------------|-----------------------|---------------------------|---------------------|------|-------------------------------------------------------------------------|
| Pürin nükleozid analog  | Nelarabine            | T                         | İlk tedavi          | III  | Konsolidasyon ve idamede kombinasyon KT ± nelarabine ile çoklu kürler   |
| Anti-CD20 monoklonal Ab | Ofatumumab            | Pre B                     | İlk tedavi veya R/R | II   | Ofatumumab + artırılmış BFM                                             |
| Anti-CD20 monoklonal Ab | Epratuzumab           |                           | R/R                 | II   | Epratuzumab, cytarabine ve clofarabine                                  |
| BiTE Ab                 | Blinatumomab          | Ph- veya Ph+              | İlk tedavi veya R/R | II   | Ph-: blinatumomab + POMP ise. Ph+: blinatumomab + dasatinib + prednizon |
|                         | Blinatumomab          | B ve Ph-                  | İlk tedavi          | III  | Kemoterapi ± blinatumomab                                               |
|                         | Blinatumomab          |                           | AKHN sonrası        | II   | AKHN sonrası idame olarak Blinatumomab                                  |
| Anti-CD19 ADC           | ADCT-402              | B                         | R/R                 | I    | ADCT-402 monoterapi                                                     |
| Anti-CD22 ADC           | Inotuzumab ozogamicin | CD22+ B                   | R/R                 | I    | CVP ile inotuzumab ozogamicin                                           |
|                         | Inotuzumab ozogamicin | B, Ph-                    | İlk tedavi veya R/R | I/II | Düşük yoğunluklu KT ile inotuzumab ozogamicin                           |
|                         | Inotuzumab ozogamicin |                           | R/R                 | I/II | Inotuzumab ozogamicin + fludarabine + bendamustine ± rituksimab         |
| Anti-CD22 immünokonjuge | Moxetumomb pasudotox  |                           | R/R                 | I/II | Moxetumomb pasudotox                                                    |

**Tablo 12'nin devamı**

|                                 |               |                              |            |     |                                                       |
|---------------------------------|---------------|------------------------------|------------|-----|-------------------------------------------------------|
| mTOR inhibitörü                 | Everolimus    |                              | R/R        | I   | Kombine KT ile Everolimus                             |
|                                 | Temsirolimus  |                              | R/R        | I   | Temsirolimus + etoposide + siklofosamid, deksametazon |
|                                 | Sapanisertib  |                              | R/R        | II  | Sapanisertib                                          |
| SYK inhibitörü                  | Entospletinib |                              | R/R        | I   | Entospletinib + vincristine + deksametazon            |
| JAK1/2 inhibitörü               | Ruxolitinib   | JAK mutant, CRLF2 rearanjman | İlk Tedavi | II  | Ruxolitinib + çoklu KT                                |
| JAK1/2 inhibitörü + BCR-ABL TKI | Ruxolitinib   | Ph+                          | İlk Tedavi | I   | Ruxolitinib + dasatinib + deksametazon                |
|                                 | Dasatinib     |                              |            |     |                                                       |
|                                 | Ruxolitinib   | Ph benzeri                   |            | II  | KT ile Ruxolitinib veya dasatinib                     |
|                                 | Dasatinib     |                              |            |     |                                                       |
| PD-1 inhibitörü + BCR-ABL TKI   | Nivolumab     | Ph+                          | R/R        | I   | Nivolumab + dasatinib                                 |
| Proteazom inhibitörü            | Bortezomib    | B veya T                     | R/R        | II  | Bortezomib + yeniden indüksiyon kemoterapisi          |
|                                 | Bortezomib    |                              | R/R        | II  | Bortezomib + yeniden indüksiyon kemoterapisi          |
|                                 | Bortezomib    |                              | İlk Tedavi | III | Bortezomib + kombinasyon kemoterapi                   |
|                                 | Carfilzomib   |                              | İlk Tedavi | I   | Carfilzomib + hyper CVAD                              |
|                                 | Carfilzomib   |                              | R/R        | Ib  | carfilzomib + yeniden indüksiyon kemoterapisi         |
|                                 | Ixazomib      |                              |            | I   | Ixazomib + KT                                         |
| Anti-CD52 ab                    | Alemtuzumab   | T                            | R/R        | I   | Alemtuzumab+ IL-15                                    |

### 2.1.10. ALL Hastalarında Tedavi Sonrası İzlem

Nüks ve tedavi komplikasyonlarının tespiti düzenli bir takibin asıl amaçlarıdır. Uzun süreli idame tedavisi aşamasında, tedavi protokolüne bağlılığı ve uygun bir ilaç alımını optimize etmek için hastaları 2-3 haftada bir yakından izlemek önerilir. Rutin öykü, fizik muayene, hemogram ve biyokimya tetkikleri yapılmalıdır.

Tüm kemoterapinin tamamlanmasından sonra, hastalar ilk yıl için 2-3 ayda bir ve daha sonra yılda bir kez 5 yıl ve sonrasında da belirli aralıklarla kontrol edilir. Ayakta yapılan kontroller arasında hastalık odaklı öykü, fizik muayene (lenf bezleri, dalak, karaciğer, testisler, göz) ve tam kan sayımı yapılmalıdır. Daha ileri testler ve kemik iliği aspirasyon ve/veya biyopsisi semptomlara ve laboratuvara bağlı olarak yapılır.<sup>48</sup>

Tedavilerin uzun döneme ait komplikasyonları ortaya çıkabilir. Yoğun kemoterapi-radyoterapinin neden olduğu immünsüpresyon, hava yolu ve pulmoner hastalık, otoimmün disfonksiyon (sitopeni, miyastenia gravis gibi), tiroid disfonksiyonu, katarakt, humerus veya femur başı aseptik nekrozu, radyasyon nefritleri, kardiyak toksisite ve ikincil maligniteler ortaya çıkabilir.<sup>48</sup>

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza 2010-2021 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Hematoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavi edilen ALL tanılı hastalar alındı. Hastaların demografik, tanı, tedavi ve takip özellikleri hastanemizde kullanılan bilgisayar otomasyon sistemi ve hastalara ait dosyaların taranmasıyla elde edilmiştir.

Merkezimize başvuran hastaların kemik iliği aspirasyon ve biyopsi materyallerinin kliniğimizde mikroskopik, akım sitometrik, histopatolojik ve genetik incelemeleri sonucunda ALL tanısı konulmuştur. ALL tanısı alan hastaların yaşı, cinsiyeti, ECOG performans skoru, komorbidite durumları, tanı anındaki enfeksiyon, SSS tutulumu ile diğer organ ve sistem tutulumları değerlendirilmiştir.

Hastaların laboratuvar değerlendirilmesinde; BK sayısı, Hb değerleri, platelet sayısı, serum ürik asit, serum LDH, serum albümin, CRP ve PCT düzeyleri incelenmiştir.

Hastaların tüm basamaklarda aldıkları tedaviler, yanıtları, GS ve HS oranları ve tedavi boyunca etki eden tüm faktörler tespit edilmeye çalışılmıştır. Hastalardan aldıkları tedavilerin sonuçlarını değerlendirmek için kemik iliği aspirasyon ve biopsisi alınarak kliniğimizde mikroskopik ve histopatolojik incelemelere tabi tutulmuştur. Bu ara değerlendirmeler ışığında hastaların AKHN dahil tedavileri planlanmıştır.

Çalışma için Çukurova Üniversitesi Girişimsel Olmayan İşlemler Etik Kurulu'nda 22 Ocak 2021 tarihli onay alındı. Hastaların verileri retrospektif olarak analiz edildi.

#### **İstatistiksel değerlendirme**

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama, sapma ve minimum - maksimum olarak özetlendi. Normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi kullanılarak incelendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmalarında Ki kare testi ve Fischer'in Kesinlik Testine başvuruldu. Normal dağılıma uymayan gruplarda Mann whitney u testi kullanıldı. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier analizi ve Log Rank testleri kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi 0.05 olarak alındı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Veriler

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda 2010 ile 2021 yılları arasında ALL tanısı alan 82 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması 39(18-75) idi. Hastaların 34'ü (%41,5) kadın, 48'i (%58,5) erkektir. Çalışmamıza 2010-2015 yılları arasında 46 hasta (%56,1) ve 2016-2021 yılları arasında 36 hasta (%46,9) dahil edilmiştir (Tablo 12). Hastaların tanı anındaki tanımlayıcı özellikleri ve bunların cinsiyet değişkenine bağlı ayrımı Tablo 13'te belirtildi.

**Tablo 12. Hasta özellikleri**

|                                 | N                   | %    |
|---------------------------------|---------------------|------|
| <b>Cinsiyet</b>                 |                     |      |
| Kadın                           | 34                  | 41,5 |
| Erkek                           | 48                  | 58,5 |
| <b>Araştırma Yılları</b>        |                     |      |
| 2010-2015                       | 46                  | 56,1 |
| 2016-2021                       | 36                  | 43,9 |
| <b>Performans durumu (ECOG)</b> |                     |      |
| 0-1                             | 59                  | 72,0 |
| 2-4                             | 23                  | 28,1 |
| <b>HM</b>                       | 35                  | 42,7 |
| <b>SM</b>                       | 38                  | 46,3 |
| <b>LAP</b>                      | 36                  | 43,9 |
| <b>Tanıda enfeksiyon</b>        | 36                  | 43,9 |
| <b>Tanıda komorbite</b>         | 30                  | 36,6 |
| <b>Ortanca (Min-Maks)</b>       |                     |      |
| <b>Yaş</b>                      | 39 (18-75)          |      |
| <b>BK</b>                       | 18,85 (0,23-465,97) |      |
| <b>HB</b>                       | 9,1 (4,8-23,9)      |      |
| <b>PLT</b>                      | 48,6 (5-634)        |      |
| <b>LDH</b>                      | 456,5 (0-4697)      |      |
| <b>Ürik asit</b>                | 5,95 (1,0-25,3)     |      |
| <b>Albümin</b>                  | 34,1 (18,9-61,2)    |      |
| <b>CRP</b>                      | 36,8 (1,2-511)      |      |
| <b>Prokalsitonin</b>            | 0,16 (0,02-3,95)    |      |

Tanı sırasında kadın hastaların yaşı erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur ( $p=0,059$ ). Erkek hastaların tanıda BK sayısı kadınlara göre daha yüksektir ( $p=0,096$ ). Tanı sırasında serum LDH düzeyi erkek hastalarda daha yüksek bulunmuştur ( $p=0,742$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13. Tanı anında hastaların cinsiyet değişkenine göre tanımlayıcı özellikleri**

|                  | Kadın              | Erkek               | p     |
|------------------|--------------------|---------------------|-------|
|                  | Ortanca (Min-Maks) | Ortanca (Min-Maks)  |       |
| <b>Yaş</b>       | 46,5 (18-71)       | 33,5 (18-75)        | 0,059 |
| <b>BK</b>        | 14,45 (0,34-344,9) | 22,24 (0,23-465,97) | 0,096 |
| <b>Hb</b>        | 9,1 (6-13)         | 9,55 (4,8-23,9)     | 0,174 |
| <b>PLT</b>       | 29 (5-320)         | 65,5 (6-634)        | 0,082 |
| <b>LDH</b>       | 404 (0-4697)       | 547 (121-4051)      | 0,742 |
| <b>Ürik asit</b> | 5,2 (1-21,4)       | 6,45 (3,2-25,3)     | 0,427 |
| <b>Albümin</b>   | 35 (19-50,5)       | 33,77 (18,9-61,2)   | 0,478 |
| <b>CRP</b>       | 44,7 (1,2-511)     | 32,85 (1,62-468,0)  | 0,652 |
| <b>PCT</b>       | 0,18 (0,02-2,0)    | 0,11 (0,02-3,95)    | 0,638 |

Tanı anında hastaların %20,7'sinde nörolojik mevcutken toplam takip süresinde hastaların %45,1'inde SSS tutulumu gelişmiştir.

Tanı anında 30 hastada (%36,6) komorbid hastalık mevcuttu. Bunlardan 14 hastada (%17,1) hipertansiyon, 5 hastada (%6,1) diyabetes mellitus, 5 hastada (%6,1) koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği, 2 hastada (%2,4) derin ven trombozu, 2 hastada (%2,4) astım, 2 hastada (%2,4) romatoid artrit mevcuttur. Ayrıca birer hastada (%1,2) mide nöroendokrin tümör, timoma, saf eritrosit aplazisi, osteoporoz, Down sendromu, hipotiroidi ve pulmoner emboli komorbiditeleri mevcuttur.

#### 4.2. Klinik Bulgular

Hastaların %74,4'ü B ALL, %25,6'sı T ALL tanısı almıştır. Tablo 14'te hastaların ALL alt tipi ve immünofenotipleri gösterilmiştir. Kemik iliği biyopsi sonuçları fibrozis açısından incelendiğinde 82 hastanın 50'sinde (%60,9) derece 0, 10'unda (%12,2) derece 1, 13'ünde (%15,9) derece 2, 8'inde (%9,8) derece 3 ve 1'inde (%1,2) derece 4 fibrozis saptanmıştır. Hastaların sitogenetik incelemesinde 21 hastada (%24,4) Ph<sup>+</sup>lığı 2 hastada (%2,4) t(v:11q23) pozitifliği ve 1 hastada (%1,2) her ikisinin pozitifliği saptanmıştır.

**Tablo 14. Hastaların ALL alt tipleri**

| ALL tipi             | N  | %    |
|----------------------|----|------|
| B-ALL                | 61 | 74,4 |
| T-ALL                | 21 | 25,6 |
| <b>İmmünofenotip</b> |    |      |
| Common               | 1  | 1,2  |
| preB                 | 60 | 71,2 |
| proT                 | 1  | 1,2  |
| preT                 | 20 | 24,4 |

Hastaların 73'ünün (%89) kemik iliğinden akım sitometri analizi yapılmıştır. Analiz yapılan hastalardan 45'inde akım sitometride blast yüzdesi belirtilmiş olup %58(1,03-94,6) olarak saptanmıştır. Tablo 16'da akım sitometride pozitiflik tespit edilen analiz sonuçları gösterilmiştir.

**Tablo 15. Hastaların akım sitometri analizleri**

| <b>B ALL</b> | <b>%</b> | <b>N</b> |
|--------------|----------|----------|
| TdT          | 67,2     | 41       |
| CD79a        | 63,9     | 39       |
| CD22         | 54,1     | 33       |
| CD34         | 73,8     | 45       |
| CD38         | 21       | 34,4     |
| CD20         | 29,5     | 18       |
| CD117        | 13,1     | 8        |
| CD10         | 70,5     | 43       |
| CD19         | 91,8     | 56       |
| HLA-DR       | 93,4     | 57       |
| <b>T ALL</b> |          |          |
| cCD3         | 33,3     | 7        |
| CD10         | 4,7      | 1        |
| CD19         | 4,7      | 1        |
| CD34         | 38,1     | 8        |
| CD4          | 19       | 4        |
| CD1a         | 4,7      | 1        |
| CD8          | 33,3     | 7        |
| CD7          | 71,4     | 15       |
| CD5          | 52,4     | 11       |
| CD2          | 38,1     | 8        |
| CD3          | 47,6     | 10       |
| HLA-DR       | 28,6     | 6        |

### 4.3. Tedavi Sonuçları

ALL tanılı hastalarımıza uyguladığımız intensif rejimler arasında pediatrik rejimlerden esinlenerek geliştirilen (BFM, CALGB, LİNKER-4 gibi protokoller gibi protokoller) ya da HyperCVAD/MA gibi erişkin protokoller mevcuttu. Hastaların %75,6'sı HyperCVAD/MA, %13,4'ü CALGB, %2,4'ü LİNKER-4 ve %8,5'i BFM rejimi aldı.<sup>23,70,87,88</sup> İndüksiyon tedavisi sırasında komorbitelerden dolayı 10 hastada (%12,2) tedavi dozları azaltılmıştır. İndüksiyon tedavisine yanıt değerlendirme ortanca 41. günde yapılmıştır. İlk indüksiyon sonrası %56,1 tam yanıt, %31,7'si dirençli hastalık ve %12,2'sinde erken ölüm yanıtı elde edildi. Relaps ve primer refrakter olan hastalara kurtarma tedavisi verildi ve son durum sonuçları elde edildi. Son durumda yaşayan 19 hasta mevcut olup 2 hasta primer refrakter, diğer 17 hasta remisyonudadır.

**Tablo 16. İndüksiyon tedavi rejimlerinin yanıtları**

| <b>Tedavi</b>            | <b>HyperCVAD</b> | <b>Pediyatrik tabanlı rejimler</b> |
|--------------------------|------------------|------------------------------------|
| <b>N</b>                 | 62               | 20                                 |
| <b>İndüksiyon yanıt</b>  |                  |                                    |
| <b>Tam Yanıt</b>         | 32               | 14                                 |
| <b>Dirençli Hastalık</b> | 24               | 2                                  |
| <b>Erken Ölüm</b>        | 6                | 4                                  |
| <b>Son Durum</b>         |                  |                                    |
| <b>Remisyon</b>          | 6                | 11                                 |
| <b>Relaps Refrakter</b>  | 26               | 3                                  |
| <b>Primer Refrakter</b>  | 24               | 2                                  |
| <b>Ölüm</b>              | 6                | 4                                  |

Philadelphia pozitif ALL tanılı 21 hasta mevcut olup 20 hastaya TKİ verilmiştir. Bir hastanın sitogenetik sonucu çıkmadan indüksiyon tedavisi sırasında erken ölümü gerçekleşmiştir. Hastaların 17'sine imatinib başlanmıştır. Bunlardan 15 hastada ikinci basamak olan dasatinibe, 2 hastada ise üçüncü basamak olan ponatinibe geçilmiştir. Üç hastada ise ilk basamakta dasatinib kullanılmıştır. İkinci-üçüncü basamak TKİ geçiş nedenleri; 10 hastada (%76,9) direnç, 1 hastada (%7,7) intolerans ve 2 hastada (%15,4) SSS tutulumudur. Hastalığın tanısından TKİ başlanana kadar geçen süre ortalama 25 gündür. Hastaların TKİ kullanma süreleri; birinci basamakta ortalama 43 gün, ikinci basamakta ortalama 124 gün, üçüncü basamakta ortalama 157 gündür.

Hastalardan 15'ine (%18,3) AKHN yapılmıştır. Hazırlama rejimi olarak 6 hastada (%40) BuCy rejimi, 6 hastada (%40) azaltılmış yoğunlukta RIC rejimi, 2 hastada (%13,3) miyoablatif rejim ve 1 hastada (%6,7) TBI rejimi kullanılmıştır. AKHN sonrasında 7 hastada (%46,7) tam yanıt elde edilirken, 3 hastada (%20) relaps ve 5 hastada (%33,3) refrakter yanıt gerçekleşmiştir. Nakil sonrasında 4 hastada cilt GVHD'si 1 hastada göz GVHD'si, 4 hastada ise hem cilt hem de göz GVHD'si gelişmiştir.

Yirmi sekiz hastaya (%34,1) kraniyal RT verilmiştir. Bunlardan 7 hastaya (%8,5) profilaktik, 21 hastaya (%25,6) tedavi amaçlı RT verilmiştir. İntratekal tedavi 77 hastaya verilmiştir. Bunlardan 14 hastaya profilaksi için mtx verilirken; 63 hastaya tedavi amaçlı mtx ve ara-c verilmiştir. Bu hastalara indüksiyonda ortalama 4 (0-16) kez toplamda ise ortalama 6 (0-21) kez intratekal tedavi uygulanmıştır.

Kürler sırasında 71 hastaya (%86,6) antibiyotik, antiviral veya antifungal profilaksisinden en az biri verilmiştir. Tedavi ilişkili komplikasyonlar; 8 hastada (%9,8) hepatotoksisite, 7 hastada (%8,5) tifilit, 7 hastada (%8,5) nefrotoksisite ve 2 hastada



(%2,4) İKK görülmüştür. Elli sekiz hastada (%70,7) herhangi bir komplikasyona rastlanmamıştır. Tedavi sırasında 67 (%81,7) hastaya G-CSF verilmiştir.

Tüm tedavilerin tamamlanması ile hastaların aldıkları tedavi rejimleri risk durumu, ALL alt tipi, cinsiyet, SSS tutulumu ve RT tedavilerinin indüksiyon ve son duruma göre dağılımlar Tablo 17 ve 18’de gösterilmiştir.

**Tablo 17. İlk indüksiyon sonrası durum**

| <b>İndüksiyon sonrası</b>   | <b>Refrakter</b> |          | <b>Remisyon</b> |          | <b>Erken Ölüm</b> |          |
|-----------------------------|------------------|----------|-----------------|----------|-------------------|----------|
| <b>Tedavi rejimi</b>        | <b>N</b>         | <b>%</b> | <b>N</b>        | <b>%</b> | <b>N</b>          | <b>%</b> |
| HyperCVAD                   | 24               | 38,7     | 32              | 51,6     | 6                 | 9,7      |
| Pediyatrik Tabanlı Rejimler | 2                | 10       | 14              | 70       | 4                 | 20       |
| <b>Risk durumu</b>          |                  |          |                 |          |                   |          |
| Standart risk               | 3                | 21,4     | 10              | 71,4     | 1                 | 7,1      |
| Yüksek risk                 | 23               | 33,8     | 36              | 52,9     | 9                 | 13,2     |
| <b>ALL tipi</b>             |                  |          |                 |          |                   |          |
| B-ALL                       | 21               | 34,4     | 31              | 50,8     | 9                 | 14,6     |
| T-ALL                       | 5                | 23,8     | 15              | 71,4     | 1                 | 4,8      |
| <b>Cinsiyet</b>             |                  |          |                 |          |                   |          |
| Kadın                       | 8                | 23,5     | 19              | 55,9     | 7                 | 20,6     |
| Erkek                       | 18               | 37,5     | 27              | 56,3     | 3                 | 6,2      |

**Tablo 18. Tedavilerin tamamlanması ile ortaya çıkan son durum**

| <b>Son durum</b>            | <b>Remisyon<br/>(n=17)</b> |          | <b>Primer<br/>refrakter<br/>(n=26)</b> |          | <b>Relaps<br/>Refrakter<br/>(n=29)</b> |          | <b>Ölüm<br/>(n=10)</b> |          |
|-----------------------------|----------------------------|----------|----------------------------------------|----------|----------------------------------------|----------|------------------------|----------|
| <b>İndüksiyon tedavisi</b>  | <b>N</b>                   | <b>%</b> | <b>N</b>                               | <b>%</b> | <b>N</b>                               | <b>%</b> | <b>N</b>               | <b>%</b> |
| HyperCVAD                   | 6                          | 9,7      | 24                                     | 38,7     | 26                                     | 41,9     | 6                      | 9,7      |
| Pediyatrik Tabanlı Rejimler | 11                         | 55       | 2                                      | 10       | 3                                      | 15       | 4                      | 20       |
| <b>Risk durumu</b>          |                            |          |                                        |          |                                        |          |                        |          |
| Standart risk               | 4                          | 28,6     | 3                                      | 21,4     | 6                                      | 42,9     | 1                      | 7,1      |
| Yüksek risk                 | 13                         | 19,1     | 23                                     | 33,8     | 23                                     | 33,8     | 9                      | 13,2     |
| <b>ALL tipi</b>             |                            |          |                                        |          |                                        |          |                        |          |
| B-ALL                       | 9                          | 14,7     | 21                                     | 34,4     | 22                                     | 36,1     | 9                      | 14,8     |
| T-ALL                       | 8                          | 38,1     | 5                                      | 23,8     | 7                                      | 33,3     | 1                      | 4,8      |
| <b>Cinsiyet</b>             |                            |          |                                        |          |                                        |          |                        |          |
| Kadın                       | 8                          | 23,5     | 8                                      | 23,5     | 11                                     | 32,4     | 7                      | 20,6     |
| Erkek                       | 9                          | 18,7     | 18                                     | 37,5     | 18                                     | 37,5     | 3                      | 6,3      |
| <b>SSS tutulumu</b>         |                            |          |                                        |          |                                        |          |                        |          |
| Yok                         | 9                          | 20       | 15                                     | 33,3     | 15                                     | 33,3     | 6                      | 13,3     |
| Var                         | 8                          | 21,6     | 11                                     | 29,7     | 14                                     | 37,8     | 4                      | 10,8     |
| <b>RT</b>                   |                            |          |                                        |          |                                        |          |                        |          |
| Yok                         | 6                          | 11,1     | 20                                     | 37       | 19                                     | 35,2     | 9                      | 16,7     |
| Proflaktik                  | 3                          | 42,8     | 2                                      | 28,6     | 2                                      | 28,6     | 0                      |          |
| Tedavi amaçlı               | 8                          | 38,1     | 4                                      | 19       | 8                                      | 38,1     | 1                      | 4,8      |

Çalışmamızda tanıdan itibaren toplam takip süresi ortalama 11(1-117) aydır. Toplam sağkalım süresi ortalama 10,5 (1-117) aydır. Ortalama tedavi tamamlama süresi 7(1-56) aydır. Tüm yatışlarda FEN süresi ortalama 55(1-167) gündür. İndüksiyona tam

yanıt sonrası relapsa kadar geçen süre ortalama 5(1-41) aydır. Hastalar ortalama 4 (1-11) kür tedavi almıştır.

#### 4.4. Sağkalım Analizi

Hastaların GS süreleri ortalama  $28.1 \pm 4.9$  ay olduğu; 3 yıllık sağkalım % 20,5, 5 yıllık sağkalım da %14,3 tespit edilmiştir. Hastaların HS süreleri  $26,6 \pm 5,3$  ay olduğu; 3 yıllık %19,5, 5 yıllık %14,1 olarak saptanmıştır.

Hastaların en az bir komorbiditesinin olması durumunda GS oranları 1 ve 3 yıllık %28,9-%7,2 iken komorbiditesi olmayanlarda 1 ve 3 yıllık %47,5-%27,5 olarak saptanmıştır. komorbidite varlığında sağkalım oranları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p=0,026$ ).

SSS tutulumunda 1 ve 3 yıllık GS %65,2-%15,5 iken tutulum olmayanlarda %80,5-%23,8 olarak saptanmıştır. SSS tutulumu olanların sağkalım oranları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ( $p=0,039$ ).

Tanıda performans durumuna göre performans skoru 2-4 olan hastaların 1 yıllık GS oranı %30,1 iken; 0-1 olan hastalarda %46,9' dur. HS oranı performans skoru 2-4 olanın 1 yıllık %18,4, 0-1 olanın %37,0'dır Performansı kötü olan hastaların GS ve HS istatistikleri anlamlı olarak daha düşüktür ( $p=0,0001/0,005$ ).

AKHN yapılan hastalarda 1 yıllık GS oranı % 66,7, 3 yıllık GS oranı %36,6'dır. AKHN yapılmayan hastalarda 1 yıllık GS%34,8, 3 yıllık GS oranı %16,7'dir (Şekil 13). AKHN durumuna göre yapılan karşılaştırmada ortaya çıkan bulgular istatistik anlamlıdır ( $p=0,018$ ). AKHN yapılan hastaların HS oranları 1 yıllık %53,3, 3 yıllık %35,0'dır. AKHN yapılmayan hastaların HS oranları 1 yıllık %26,1, 3 yıllık %20,8'dir. HS AKHN durumuna göre anlamlı istatistik elde edilmedi ( $p=0,073$ ).

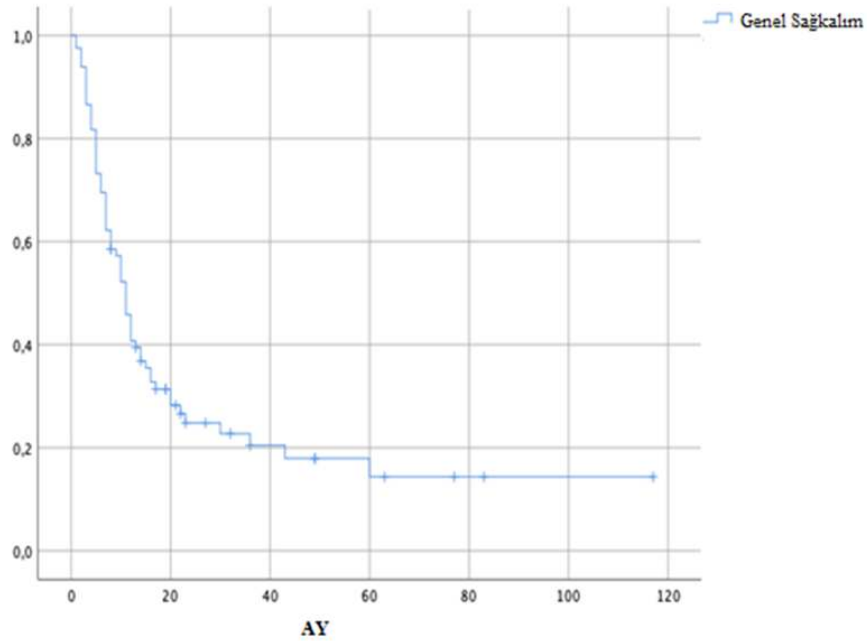
**Tablo 19. Hastaların genel ve hastalıksız sağkalım analizleri**

|                             | Genel Sağkalım(GS) |       |          |          | Hastalıksız Sağkalım(HS) |       |          |          |
|-----------------------------|--------------------|-------|----------|----------|--------------------------|-------|----------|----------|
|                             | Ort±ss             | p     | 3 yıllık | 5 yıllık | Ort±ss                   | p     | 3 yıllık | 5 yıllık |
| Tedavi                      |                    |       | %        | %        |                          |       | %        | %        |
| HyperCVAD                   | 10,0±1,4           | 0,036 | 14,5     | 10,0     | 20,4±3,6                 | 0,450 | 12,8     | -        |
| Pediyatrik Tabanlı Rejimler | 23,9±4,2           |       | 56,1     | 56,1     | 31,8±6,4                 |       | 25,3     | 15,8     |
| Tedavi Rejimleri            |                    |       |          |          |                          |       |          |          |
| HyperCVAD                   | 10,0±1,4           | 0,162 | 14,5     | 10,0     | 20,4±3,6                 | 0,090 | 12,8     | -        |
| Linker-4                    | 27,0±15,6          |       | 50,0     | 50,0     | 27,0±15,6                |       | 50,0     | 50,0     |
| CALGB (LARSON)              | 24,8±4,4           |       | 58,4     | 58,4     | 24,0±4,8                 |       | 57,9     | 57,9     |
| BFM                         | 13,1±3,3           |       | 42,9     | 42,9     | 11,9±3,7                 |       | 42,9     | 42,9     |

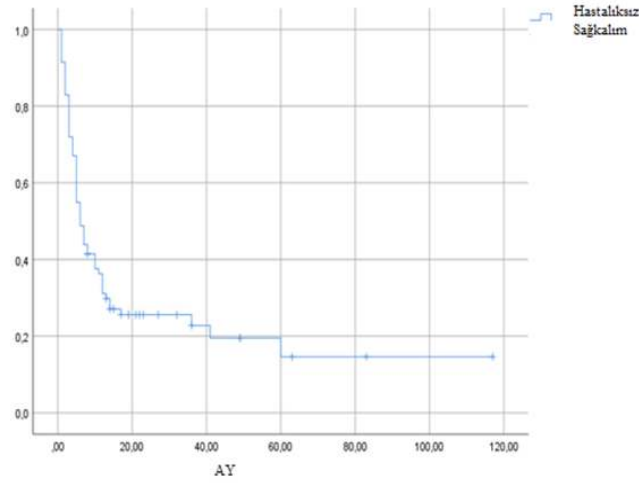
**Tablo 19'un devamı**

| Proгноza Göre     |             |       |      |      |             |       |      |      |  |
|-------------------|-------------|-------|------|------|-------------|-------|------|------|--|
| Standart risk     | 43,82±13,42 | 0,285 | 26,8 | 7,5  | 41,32±14,34 | 0,154 | 29,0 | 7,5  |  |
| Yüksek risk       | 23,62±3,84  |       | 17,3 | 13,0 | 25,22±4,09  |       | 15,2 | 10,2 |  |
| Cinsiyet          |             |       |      |      |             |       |      |      |  |
| Kadın             | 25,19±4,64  | 0,364 | 15,3 | 7,6  | 22,80±5,36  | 0,464 | 11,7 | -    |  |
| Erkek             | 33,52±5,58  |       | 23,4 | 10,4 | 30,86±6,66  |       | 30,6 | 0,04 |  |
| Performans Durumu |             |       |      |      |             |       |      |      |  |
| 0-1               | 33,6±6,1    | 0,001 | 25,6 | 17,9 | 31,4±6,5    | 0,005 | 27,8 | 17,9 |  |
| 2-4               | 9,8±1,6     |       | 9,0  | 9,0  | 7,9±1,5     |       | 12,3 | 12,3 |  |
| Komorbidite       |             |       |      |      |             |       |      |      |  |
| Yok               | 34,3±6,7    | 0,026 | 27,5 | 18,8 | 33,4±7,2    | 0,032 | 26,2 | 18,7 |  |
| Var               | 12,7±2,5    |       | 7,2  | 7,2  | 10,7±2,7    |       | 7,2  | 7,2  |  |
| AKHN              |             |       |      |      |             |       |      |      |  |
| Yok               | 19,4±3,5    | 0,018 | 16,7 | 8,4  | 19,2±3,8    | 0,073 | 20,8 | -    |  |
| Var               | 46,7±12,3   |       | 36,6 | 27,4 | 40,1±12,9   |       | 35,0 | 23,3 |  |
| SSS Tutulumu      |             |       |      |      |             |       |      |      |  |
| Yok               | 36,81±6,34  | 0,039 | 23,8 | 2,2  |             |       |      |      |  |
| Var               | 22,22±3,22  |       | 15,5 | -    |             |       |      |      |  |
| Yaş Grubu         |             |       |      |      |             |       |      |      |  |
| 18-39             | 39,67±8,25  | 0,007 | 24,4 | 6,6  | 30,53±6,31  | 0,013 | 24,4 | 6,6  |  |
| 40-54             | 27,64±5,63  |       | 12,9 | 4,8  | 30,29±6,62  |       | 21,0 | 4,5  |  |
| 55-64             | 9,05±1,65   |       | -    | -    | 10,13±2,49  |       | -    | -    |  |
| 65 ve üstü        | 8,89±3,34   |       | -    | -    | 8,89±3,34   |       | -    | -    |  |
| Tanı Tarihi       |             |       |      |      |             |       |      |      |  |
| 2010-2015         | 21,99±4,89  | 0,025 | 10,9 | 8,7  | 42,53±8,42  |       | 11,5 | 8,6  |  |
| 2016-2021         | 26,44±3,84  |       | 33,7 | -    | 22,06±2,88  |       | 14,4 | -    |  |
| ALL Tipi          |             |       |      |      |             |       |      |      |  |
| T ALL             | 51,24±12,21 | 0,132 | 33,9 | 9,6  | 35,33±9,01  | 0,394 | 32,3 | 8,1  |  |
| Ph+ B ALL         | 15,0±2,81   |       | -    | -    | 16,41±2,92  |       | -    | -    |  |
| Ph- B ALL         | 23,36±4,94  |       | 10,1 | 5,3  | 26,24±5,90  |       | 10,1 | 5,1  |  |

Hastaların GS oranı 28.1±4.9 ay HS 26,6±5,3; GS ve HS oranları sırasıyla 3 yıllık %20,5 ve %19,5, 5 yıllık %14,3 ve %14,1 olarak saptandı (Şekil 2 ve 3).

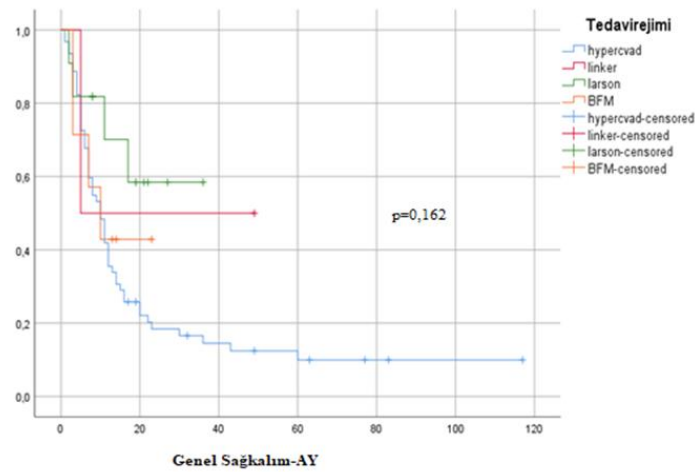


**Şekil 2. ALL hastalarında genel sağkalım**



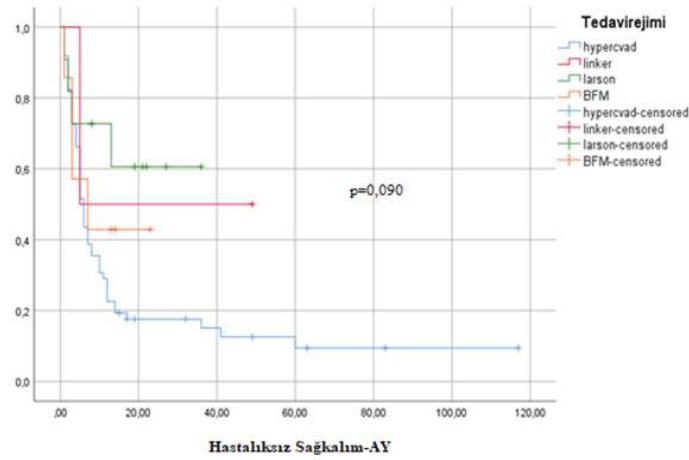
**Şekil 3. ALL hastalarında hastaliksız sağkalım**

Tedavi rejimi olarak HyperCVAD alan hastaların 1 yıllık sağkalım oranı %41,9 iken, 5 yıllık sağkalım oranı %10 olarak saptandı. CALBG rejimi alan hastaların 1 yıllık sağkalım oranı %70,1 iken 5 yıllık sağkalım oranı %58,4 olarak saptandı. LİNKER rejimi alan hastaların 1 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranı %50 olarak saptandı. BFM rejimi alan hastaların 1 ve 5 yıllık sağkalım oranları %42,9 olarak saptandı. BFM ve LİNKER rejimi 9 hastaya verilmiştir (Şekil 4). Tüm rejimlerin GS oranları karşılaştırıldığında anlamlı istatistik saptanmamıştır ( $p=0,162$ ).



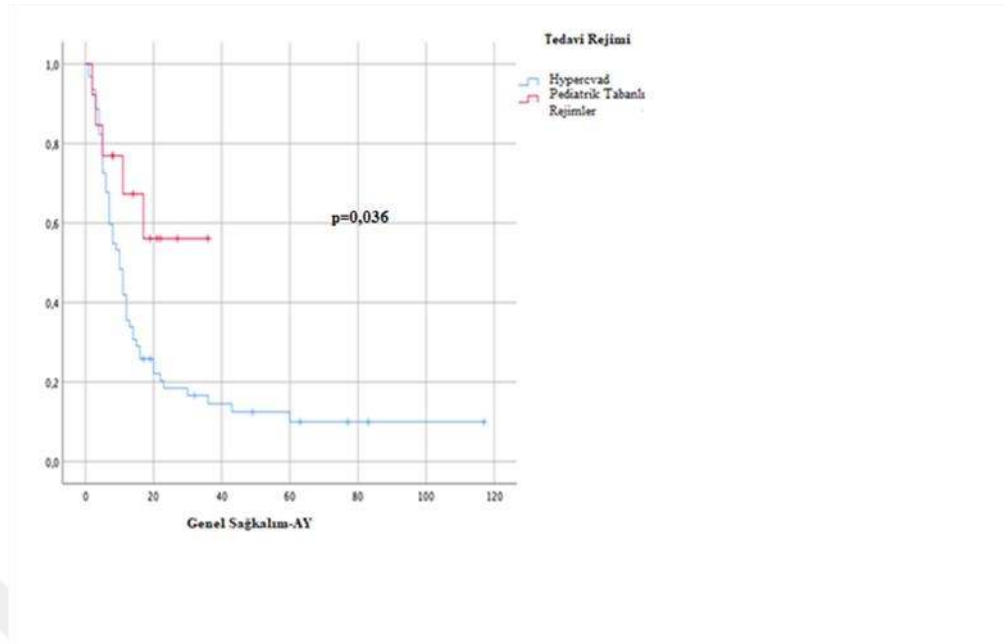
**Şekil 4. Tedavi rejimlerine göre genel sağkalım**

Tedavi rejimi olarak HyperCVAD alan hastaların 1 yıllık HS oranı %22,6 iken, 5 yıllık HS oranı %9,4 olarak saptandı. CALGB rejimi alan hastaların 1 yıllık HS oranı %60,6 iken 5 yıllık HS oranı %57,9 olarak saptandı. LİNKER rejimi alan hastaların 1 yıllık ve 5 yıllık HS oranı %50 olarak saptandı. BFM rejimi alan hastaların 1 ve 5 yıllık HS oranları %42,9 olarak saptandı. BFM ve LİNKER rejimi 9 hastaya verilmiştir (Şekil 5). Tüm rejimlerin HS oranları karşılaştırıldığında anlamlı istatistik saptanmamıştır ( $p=0,090$ ).



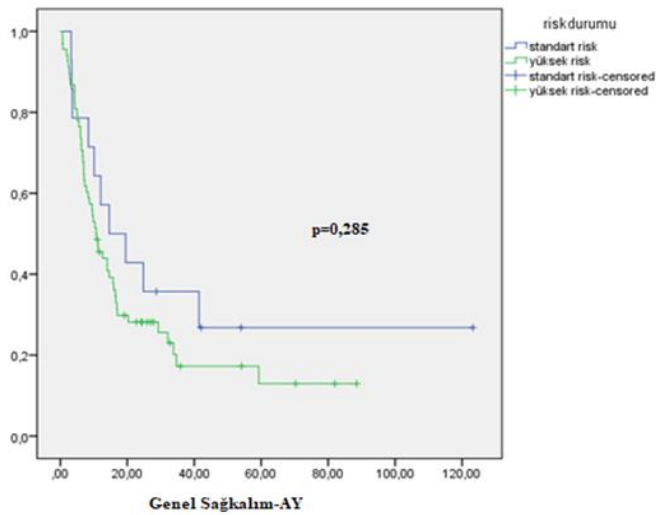
**Şekil 5. Tedavi rejimlerine göre hastaliksız sağkalım analizi**

Tedavi rejimine göre HyperCVAD kullananların GS'lerinin istatistik anlamlı olarak daha düşük olduğu ( $p=0,036$ ); HyperCVAD tedavisi alanlarının 3 yıllık GS olasılığı %14,5, 5 yıllık %10 iken; L-asparajinaz içeren pediatrik tabanlı tedavi rejimlerini alan hastalarının 3 ve 5 yıllık GS oranları %56,1 olarak saptandı (Şekil 6).



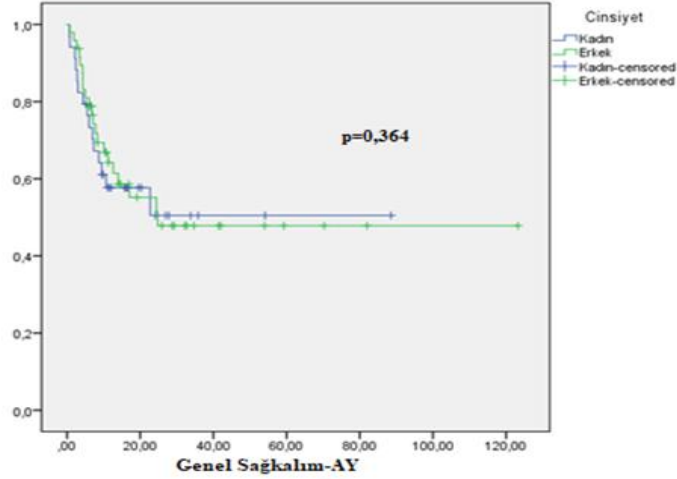
**Şekil 6. Hypercvad ile diğer rejimlerin genel sağkalım**

Standart risk grubundaki hastaların 1 ve 3 yıllık GS oranları sırasıyla %57,1-26,8 iken yüksek risk grubundakilerin 1 ve 3 yıllık GS oranları %43,9-%17,3 saptanmıştır. Standart risk grubunda 1 ve 3 yıllık GS oranları daha yüksek bulunsa da aralarındaki fark yüksek riskli gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,285$ ).

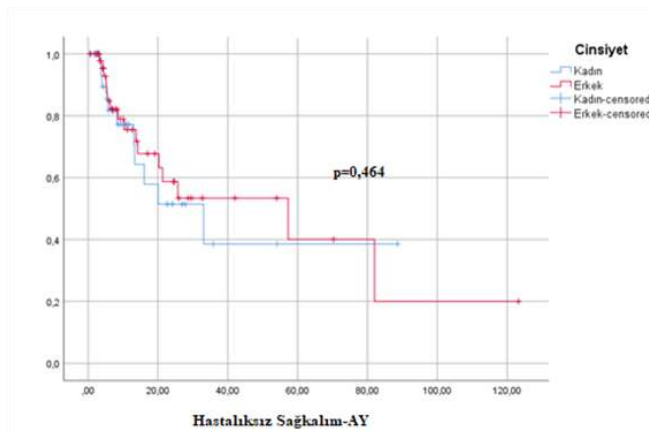


**Şekil 7. Risk durumunun genel sağkalım**

Erkeklerde GS oranları 1 ve 3 yıllık sırasıyla %74,6-%30,6 iken kadınlarda ise %71,4-%11,7'dir. HS 1 ve 3 yıllık sırasıyla erkekler %55,2-%23,4 iken kadınlarda %45,8-%15,3 olarak saptanmıştır. Hem GS hem de HS oranlarında istatistiksel olarak kadın ve erkek hastalar arasında sağkalım oranları bakımından anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ( $p=0,364$ - $0,464$ ).

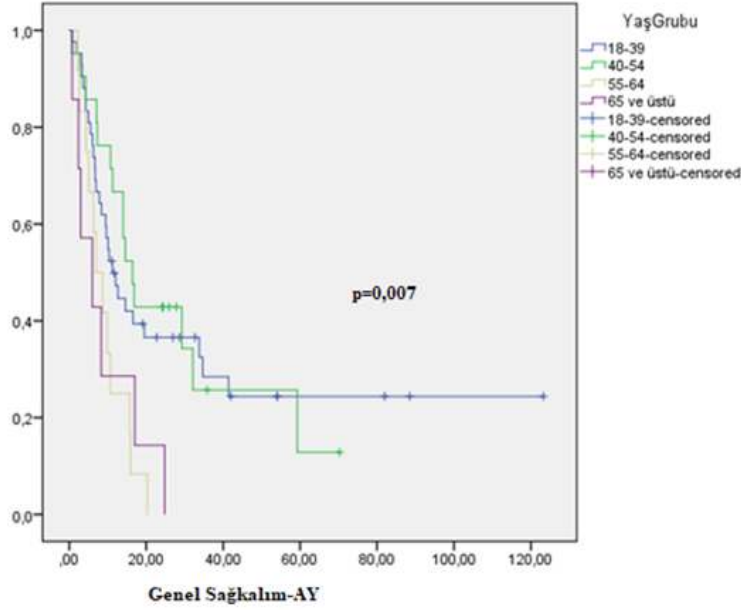


Şekil 8. Cinsiyete göre genel sağkalım



Şekil 9. Cinsiyete göre hastaliksız sağkalım

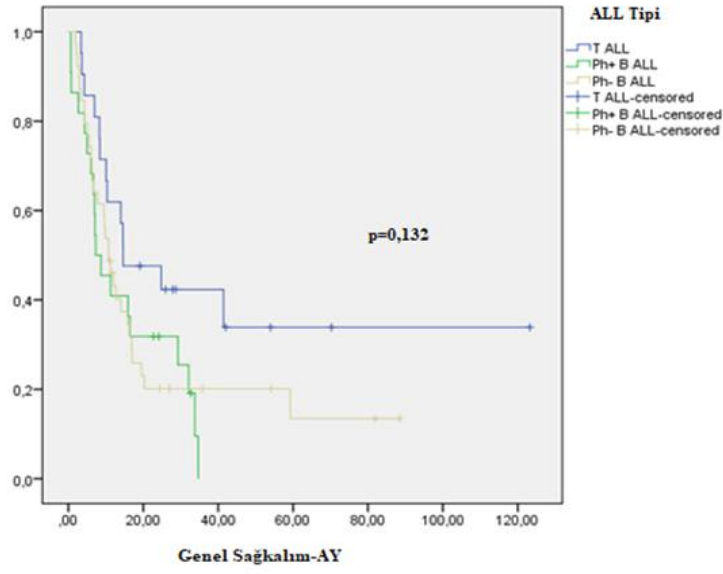
Hastaların yaş gruplarına ayrılması sonucunda GS oranları 1 yıllık 18-39 yaş arası için %47,3, 40-54 yaş arası için %66,7, 55-64 yaş arası için %16,7 65 yaş ve üstü için %14,3'tür. Yaş gruplarının 3 yıllık sağkalım oranları ise 18-39 yaş için %24,4, 40-54 yaş için %12,9 olarak saptanmıştır ve özellikle 55 yaş ve üstündeki hastaların sağkalım oranlarının karşılaştırmasında istatistiki olarak anlamlı şekilde düşüktür ( $p=0,007$ ).



**Şekil 10. Yaş gruplarına göre genel sağkalım**

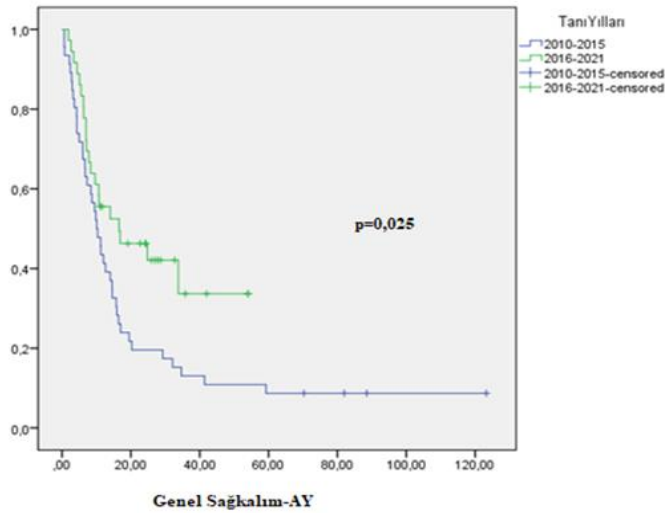
Ph+ ALL hastalarının 1 yıllık GS oranı %36,4, Ph- ALL hastalarının %43,1 ve T ALL hastalarının %57,1 olarak saptanmıştır. ALL tipine göre istatistiksel karşılaştırma yapıldığında anlamlı sonuç ortaya çıkmamıştır ( $p=0,132$ ).





Şekil 11. ALL tipine göre genel sağkalım

ALL tedavisinde 2010-2015 ve 2016-2021 yılları arası GS analizinde 1 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %52,5-%41,3 ve 3 yıllık sağkalım oranları %33,7-%10,9 olarak saptanmıştır. Tanı yıllarına göre istatistiksel karşılaştırmada 2010-2015 yılları arasında tanı alan hastaların sağkalım oranları anlamlı düzeyde düşüktür ( $p=0,025$ ).



Şekil 12. Tanı yıllarına göre genel sağkalımı

## 5.TARTIŞMA

ALL kemik iliği ve periferik kanda B veya T hücre öncüllerinden oluşan lenfoblast veya lenfosit bulunması ile karakterize agresif bir lösemi türüdür.<sup>7</sup> Vakaların yaklaşık %60'ı 20 yaş altında görülür. Çocukluk çağı malignitelerinin %25'ini lösemilerinin ise %80'ini oluşturmaktadır.<sup>89</sup> ALL en çok 1-4 yaş aralığında görülmekte olup 45 yaşından sonra sınırlı bir artış göstererek bimodal dağılım özelliğine sahiptir. Çocukluk çağında tam yanıt oranları %90'lara ulaşırken; erişkinlerde indüksiyon yanıtı yüksek olmasına karşın uzun süreli tam yanıt %30-40 civarındadır.<sup>8</sup>

Yaptığımız çalışmaya 82 hasta dahil edilmiştir. Tanı anında ortalama yaş 39 olarak saptandı. Erişkinlerde ALL erkeklerde daha fazla görülmekte olup çalışmamızda hastaların 48'i (%58,5) erkek, 34'ü (%41,5) kadındır. Siegel ve ark. yaptığı kanser istatistikleri çalışmasında erişkin ALL'nin %54,5'i erkek, %45,5'i kadındır.<sup>90</sup> Çalışmamızda cinsiyete göre sağkalım oranları karşılaştırılmıştır. GS oranları erkeklerde 3 yıllık %30,6; kadınlarda 3 yıllık %11,7 olarak saptanmıştır. Çocukluk çağı ALL'de C. Pui ve ark. yaptığı çalışmada 10 yıllık sağkalım kızlarda %73,4, erkeklerde %63,5 olarak saptanmıştır.<sup>91</sup> Dianne Pulte ve ark.'nın Almanya ve A.B.D.'de erişkin ALL hastalarında yaptığı çalışmada 5 yıllık sağkalım oranları Almanya ve A.B.D.'de sırasıyla erkekler %43,6-%32,7; kadınlar %42,4-%40,3 olarak saptanmıştır.<sup>92</sup> Çocukluk çağında kadın cinsiyetin iyi prognostik faktör olarak kabul edilmesine rağmen erişkin ALL'de cinsiyetin prognoza etkisi literatürdeki çalışmalarda kanıtlanamamıştır. Çalışmamızda D. Pulte ve ark.'nın Almanya'daki çalışmasına benzer şekilde erkeklerin sağkalım oranları yüksek bulunmuştur; ancak anlamlı istatistik elde edilememiştir (p=0,364).

Çalışmamızda 61 (%74,4) hasta B ALL, 21 (%25,6) hasta T ALL tanısı almıştır. İndüksiyon sonrası B ALL tanılı 31 (%50,8), T ALL tanılı 15 (%71,4) hastada tam yanıt elde edilmiştir. Çalışmamızda B ve T ALL'nin GS oranları 3 yıllık sırasıyla %14,1-%33,9 olarak saptanmıştır. LALA-87 çalışmasında hastaların %63'ü B ALL, %26'sı T ALL tanısı almıştır. İndüksiyonda tam yanıt oranları B ALL'de %74, T ALL'de %81 olarak saptanmıştır. LALA-87 çalışmasında B ve T ALL'de 3 yıllık GS oranları sırasıyla %32,4-%48,9 iken 3 yıllık HS oranları sırasıyla %30,9-%48,2 olarak saptanmıştır.<sup>93</sup> David I. Marks ve ark.'nın yaptığı UKALL XII/ECOG 2093

çalışmasında hastaların %71,5'i B ALL ve %21,6'sı T ALL tanısı almıştır. Bu çalışmada indüksiyon sonrası tam yanıt T ALL'de %94 iken B ALL'de %93'tür ve 5 yıllık HS oranları B ALL'de %42, T ALL'de %48 olarak saptanmıştır.<sup>94</sup> Çalışmamızda literatüre benzer şekilde B ALL tanılı hasta sayısı daha fazlaydı. Çalışmamızda indüksiyon sonrası tam yanıt oranları literatürdeki çalışmalardan düşük olup T ALL'nin yanıt oranları B ALL'den literatüre benzer şekilde daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda SSS tutulumunun fazla olması Ph kromozom analizlerinin geç sonuçlanması, tedaviye olan uyumsuzluk gibi nedenlerden literatürden daha düşük sağkalım sonuçları ortaya çıkmıştır. GS oranları literatüre benzer şekilde T ALL hastalarında daha yüksektir.

ALL semptom ve bulgular kemik iliği infiltrasyonuna ve ekstramedüller tutulumla bağlı olarak gelişir. Hastalarda risk değerlendirmesi için kullanılan prognostik faktörler yaş, beyaz küre sayısı, immünofenotip, SSS hastalığı, sitogenetik ve moleküler anormallikleri, remisyona ulaşma zamanı ve MKH'nin tespiti yer almaktadır. Bu risk değerlendirmesi yapılarak hastalara uygun tedavi planlanmaktadır.<sup>21</sup> Çalışmamızda prognostik faktörlere göre risk değerlendirmesi yapıldığında 14 (%17,1) hasta standart riskli, 68 (%82,9) hasta yüksek riskli olarak tespit edilmiştir. Merkezimizde MKH tespiti yapılamadığı için bu prognostik faktör olarak değerlendirilememiştir. Çalışmamızda risk durumuna göre GS oranları standart risk grubu için 3 yıllık %26,8; yüksek risk grubu için 3 yıllık ve %17,3 olarak saptanmıştır. İstatistiki olarak anlamlı sonuç ortaya çıkmadı ( $p=0,285$ ). HS oranları standart risk grubu için 3 yıllık %29; yüksek risk grubu için 3 yıllık %15,2 olarak saptanmıştır ve anlamlı istatistik elde edilemedi ( $p=0,405$ ). MRC UKALL XII/ECOG E2993 çalışmasında hastaların 35 yaş üstü, 4 haftadan uzun tam yanıtı ulaşma süresi, B ALL için 30000 ve T ALL için 100000 üzerinde BK sayısı ve Ph+'lığı yüksek risk grubuna alınmıştır. Bu çalışmadaki hastaların %58'i yüksek riskli %35'i standart riskli olup 5 yıllık GS oranları standart risk için %54 yüksek risk için %29 olarak saptanmıştır.<sup>95</sup> Çalışmamızda yüksek riskli hastalar literatüre göre daha yüksek oranda saptanmıştır ve elde edilen sağkalım verileri literatüre göre düşük olsa da yüksek riskli hastaların sağkalım oranları literatürle uyumlu şekilde standart riskli gruptan daha düşüktür.

ALL'de en önemli prognostik faktör yaş kabul edilmektedir. Çocukluk ve erişkinlerdeki farklılığın yanı sıra erişkinlerin kendi arasında da prognoza önemli katkı

sağlar. Birçok klinik çalışmada 60 yaş ve üstündeki hastaların prognozu çok kötüdür. Çalışmamızda ortanca yaş 39'dur. Bir yıllık GS 18-39 yaş arasında %61,7, 40-54 yaş arasında %70,7, 55-64 yaş arasında %46,3 ve 65 yaş ve üstünde %14,3 olarak saptanmıştır ve istatistiki olarak anlamlıdır ( $p=0,005$ ). Kantarjian ve ark. HyperCVAD ile yaptıkları çalışmada 5 yıllık sağkalım süresi; 30 yaş altı % 40, 30-44 yaş aralığı %48, 45-59 yaş arası % 31, 60 yaş üstü %27 olarak saptanmıştır.<sup>23</sup> Çalışmamızda 55 yaş üstü hastaların ve özellikle 65 yaş üstü hastaların sağkalım oranları literatürde olduğu gibi düşüktür. Bunun nedeni komorbidite durumlarına sahip olunması, kemoterapi toksisitesinin artması, komplikasyonların artması ve tedavi uyumsuzluğudur.

Tanı anında BK sayısının B ALL için 30 bin T ALL için 100 bin üzerinde olması yüksek riskli hastalığı göstermektedir. Çalışmamızda ortanca BK sayısı 18850 (230-465970) olarak saptandı. Son duruma göre remisyondaki hastalarda ortalama BK sayısı 9600, remisyonda olmayan gruptaki hastalarda BK sayısı 19820 olarak saptandı. Annino ve ark.'nın yaptığı çalışmada 8 yıllık sağkalım oranları BK sayısı <50000 olanlarda %32, 50000-100000 olanlarda %15 ve >100000 olanlarda %18 olarak saptanmıştır.<sup>96</sup> Özellikle GMALL çalışmasında pre-B ALL için BK sayısının 30 binin üzerinde olması sağkalım üzerine %19-29 oranında kötü prognostik faktör olarak kabul edilir; ancak T ALL için önemli bir faktör olarak görülmez.<sup>97</sup> Çalışmamızda son durumda remisyonda olan hastaların tanı anında literatüre benzer şekilde BK sayısı daha düşüktür. Çalışmamızda BK sayısının sağkalım üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır.

LDH düzeyleri çocukluk çağında kemoterapiye yanıtı etkileyen faktör olarak görülmektedir. Bazı çalışmalarda erişkinlerde de prognostik önemi olduğu gösterilmesine rağmen tutarlı bir faktör olarak görülmemektedir. Lepretre ve ark.'nın yaptığı GRAALL-LYSA LL03 çalışmasında serum LDH düzeyinin sağkalım üzerinde etkisi olan bağımsız prognostik faktör olarak kabul edilmiştir.<sup>98,99</sup> Çalışmamızda LDH düzeyi ortalama 456 U/L'dir. D.Hoelzer ve ark.'nın çalışmasında hastaların %16'ünde LDH<240 U/L, %26'sında LDH>500 U/L olarak saptanmıştır ve LDH>500 U/L olanlarda tedavi başarısı düşmekte ve kötü prognoza neden olmaktadır.<sup>4</sup> Çalışmamızda serum LDH düzeyinin sağkalım üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır.

Çalışmamızda dahil edilen hastaların büyük bir çoğunluğunun (%72) tanı anında performans durumları yeterliydi. Hastalarımızın yalnız %28'i hastalığa ait veya komorbid nedenlerden dolayı düşük performansa sahipti. Literatürle uyumlu olarak tanı

anında düşük performansa sahip hastalarda başta HS ve GS oranları anlamlı olarak kötü seyretmekteydi ( $p=0,001/0,005$ ). Performans durumu özellikle ileri yaş hasta grubunda daha hızlı bir şekilde bozulmaktadır. ECOG 2 ve üstünün görülme sıklığı 60 yaş ve üstünde %43 oranındayken 55 yaş ve altında %27 oranında görülmektedir. Performans durumu; GMALL çalışmasında yaşlı hastalar için erken ölüm riski için potansiyel bir prognostik faktör olarak kabul edilmiştir. Miller ve ark. yaptığı çalışmada ECOG skoru 2 ve üstü olan hastaların HS oranlarını belirgin şekilde düşürdüğü gözlenmiştir.<sup>100</sup> Kantarjian ve ark.'nın yaptığı çalışmada ECOG performans skoru 1-2 ve 3-4 olan hastaları 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %39-%9 olarak saptanmıştır.<sup>23</sup>

Çalışmamızda %36,6'sında komorbid hastalık vardır. Özellikle %17,1 hipertansiyon, %6,1 diyabetes mellitus, %6,1 koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği saptanmıştır. Komorbidite durumları yaşlı hastalarda %70-80 seviyelerine ulaşmaktadır. Yaşlı hastalarda yapılan çalışmalarda diyabet (%46), kalp-damar hastalığı (%18), kalp yetmezliği (%15) ve kronik akciğer hastalığı (%12) sıklıkla gözlenmektedir. Böbrek yetmezliği, osteoporoz, demans ve depresyon da görülen diğer komorbid faktörlerdir. Özellikle yaşlı hastalarda tedavi öncesi komorbidite skoru prognostik açıdan önem arz eder.<sup>101</sup> Literatürdeki gibi kalp-damar hastalıkları ve diyabetes mellitus en çok görülen komorbid durumlardır. Çalışmamızda tanı anında komorbiditeye bağlı GS ve HS oranları sırasıyla en az 1 komorbiditesi olanlarda 1 yıllık %28,9-%19, 5 yıllık %7,2-%7,2 olarak saptandı. Komorbiditesi olmayan hastaların GS ve HS oranları sırasıyla 1 yıllık %47,5-%38, 5 yıllık sağkalım oranı %18,8-%18,7 olarak saptandı. İki grubun karşılaştırılmasında anlamlı istatistik sonuç elde edilmiştir ( $p=0,026/0,032$ ). Danese ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların %32'si en az 1 komorbiditeye sahiptir ve 3 yıllık sağkalım oranı %15 olarak saptanmıştır.<sup>102</sup> Çalışmamızda en az bir komorbiditesi olan hastaların sağkalım oranları literatüre benzer şekilde düşüktür. Bu sağkalım düşüklüğü hem komorbiditelerin ileri yaş grubunda yaştan bağımsız olarak tedavi sürecini etkilemesinden dolayıdır.

Hepatomegali veya splenomegali gelişen hastaların nüks riski yaklaşık 4 kat artmaktadır. Tanı anında organomegali hastada yüksek lenfoblast varlığını yansıtır ve uygulanan kemoterapi ajanlarının lösemik hücre yüküne oranını azaltır. Sonuçta hastaların nüks oranı artmaktadır.<sup>103</sup> Çalışmamızda hastaların HM %42,7 SM %46,3 ve LAP %43,9'unda mevcuttur. CALLME1 çalışmasında hastaların LAP %62,6, HM

%59,5 ve SM %60,8 oranında saptanmıştır.<sup>104</sup> Çalışmamızın GS analizinde HM varlığında %20,4, SM varlığında %21,9 ve LAP varlığında %16,4 3 yıllık sağkalım oranları elde edilmiştir. Kantarjian ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların HM %15, SM %26 ve LAP %32'sinde saptanmıştır. Bu çalışmada hastaların SM ve LAP varlığının sağkalım üzerine etkisi yokken HM varlığında 5 yıllık sağkalım oranı %26 olarak saptanmıştır.<sup>23</sup> Çalışmamızda elde edilen sağkalım verileri istatistiki olarak anlamlı olmamasına rağmen HM'nin sağkalım üzerine etkisi literatürle benzerdir.

ALL'de SSS tutulumu tanı anında erişkin olguların yaklaşık %5-10'unda bulunur. Çalışmamızda hastalığın tüm süreçlerinde SSS tutulumu hastaların %45,1'inde saptanmıştır. Tanı anında hastaların %20,7'sinde nörolojik tutulum mevcuttur. Sağkalım analizinde SSS tutulumu olanlarda 3 yıllık %15,5; tutulum olmayanlarda 3 yıllık %23,8 sağkalım oranları elde edildi. Lazarus ve ark.'nın yaptığı çalışmada tanı anda SSS tutulumu %5'tir. Beş yıllık GS oranları SSS tutulumu olanlarda %29, olmayanlarda %38 olarak saptanmıştır.<sup>105</sup> Thomas ve ark.'nın yaptığı HyperCVAD ile çalışmada SSS tutulumu %42 olarak saptanmıştır ve SSS tutulumu olan hastalara ilk tam yanıtta AKHN uygulanmıştır. Sonuçta %78 oranında 1,5 yıllık sağkalım elde edilmiştir. Thomas ve ark.'nın yaptığı çalışmada SSS tutulumu kötü prognostik faktör arasında yer almadığını göstermiştir.<sup>51</sup> Çalışmamızda SSS tutulumu literatürden yüksek bulunmuştur ve Thomas ve ark.'nın çalışmasına benzerdir. Çalışmamızda SSS tutulumunun GS üzerinde anlamlı sonucu ortaya çıkmıştır.

Çalışmamızda Ph+'liği 21 hastada görülmüş olup toplam hastalar içinde %25,6'lık bir orana sahiptir ve literatürle benzerdir. Hastaların %15,9'unda imatinib sonrası dasatinibe, %2,4'ünde 3.basamak olan ponatinibe geçilmiş. Hastaların %2,4 sadece imatinib, %3,7'si sadece dasatinib kullanmış. Ph+'liğinin GS oranları sırasıyla Ph+ B ALL hastalarında 1 yıllık %36,4 iken Ph- B ALL hastalarında 1 yıllık %43,1 3 yıllık sağkalımı %10,1 saptandı. T ALL hastalarında GS oranları 1 yıllık %57,1 3 yıllık %33,9 olarak saptandı ve çalışmamızda bu 3 grubun karşılaştırılmasında anlamlı istatistik elde edilmemiştir (p=0,132). Fielding ve ark.'nın yaptığı UKALLXII/ECOG2993 çalışmasında Ph+ ALL tanısı alan 16-64 yaş aralığına sahip 441 erişkin hastaya 3 farklı tedavi zamanında imatinib eklendi ve erken dönemde eklenen hastaların tam yanıt oranı %92, 4 yıllık HS oranı %43 olarak saptanmıştır. Birinci nesil TKİ olan imatinibin en önemli dezavantajı direnç olduğu tespit

edimiştir.<sup>106</sup> Ravandi ve ark.'nın SWOG S0805 çalışmasında ortalama yaşı 44 olan 97 yeni tanı almış Ph+ ALL hastasına dasatinip+ HyperCVAD kemoterapisi ve hastaların %49'una AKHN'i uygulanmış. 3 yıllık hastalıksız ve GS sırasıyla %62 ve %69 olarak saptanmış.<sup>107</sup> Avrupa EWALL-PH-01 uluslararası çalışmasında, 55 yaş ve üzeri yaşlı hastalara indüksiyon sırasında VCR ve deksametazondan oluşan düşük yoğunluklu kemoterapi ile birlikte dasatinib (günlük 100-140 mg) ve konsolidasyon döngülerinde L-asparajinaz, yüksek doz MTX ve ara-c uygulanmıştır. Ortalama yaşı 69 olan 71 hastanın %96'sında tam yanıt elde edilmiştir, 5 yıllık sağkalım ise %36 olarak saptanmıştır.<sup>33</sup> Sasaki ve ark.'nın HyperCVAD ile birlikte ponatinib kullanarak yaptığı faz II çalışmasında %100'e ulaşan tam yanıt, 3 yıllık HS %69, 3 yıllık GS %83 olarak saptandı (ponatinib dozu kardiyovasküler toksisitesinden ötürü 45'ten 30 mg'a düşürülmüştür). Ponatinib+ HyperCVAD rejimi dasatinib+ HyperCVAD rejimine göre önemli ölçüde üstün sağkalım oranları elde etmiştir.<sup>108</sup> Saini ve ark.'nın yaptığı tüm TKİ nesillerinin HyperCVAD ile yapılan 25 çalışmanın meta-analizin sonucunda ponatinibin uzun vadeli etkinliğinin daha yüksek olduğu görülmüştür.<sup>109</sup> Çalışmamızda literatürde olduğu gibi TKİ değiştirilmesinde en önemli etken ilaca karşı dirençtir. Çalışmamızda GS oranları Ph+ hastalarda literatürde olduğu gibi diğer gruplara göre daha düşüktür.

Çalışmamızda hastaların GS'lerinin ortalama  $28,1 \pm 4,9$  ay olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda 82 hastanın GS analizleri; 3 yıllık %20,5 ve 5 yıllık %14,3 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda HyperCVAD alan hastaların GS oranları 3 yıllık %14,5 ve 5 yıllık %10,0 olarak saptandı. Pediatrik tabanlı rejimleri alan hastaların GS oranları 3 ve 5 yıllık %56,1 olarak saptandı. HyperCVAD ile pediatrik tabanlı rejimlerin istatistiksel karşılaştırmasında HyperCVAD alan hastaların sağkalım oranları anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ( $p=0,036$ ). Hastaların sağkalım oranları HyperCVAD rejimi alan grupta literatüre göre oldukça düşük saptandı. Çalışmamızda HS oranları; 3 yıllık %19,5 ve 5 yıllık %14,1 olarak saptandı. L. Annino ve ark. yaptığı çalışma GIMEMA ALL 0288; 1988-1994 yılları arasında tanı alan 767 hastanın bulunduğu ve ortalama 7,3 yıl boyunca hastaların takip edildiği bir çalışmadır. Bu çalışmada hastalara çocukluk çağında uygulanan 7 günlük prednizolon sonrası VCR+daunorubisin+L-asparajinaz+prednizolon ve randomize siklofosfamid eklenmesiyle indüksiyon tedavisi verilmiş. Çalışmanın sonucunda 7 günlük prednizolon verilmesi çocuklarda olduğu gibi

erişkinlerde de prognozu etkileyen bağımsız faktör olarak gösterilmiştir. Çalışmanın 2002’de yayınlanan sonuçlarına göre 9 yıllık sağkalım oranı %27 olarak saptanmıştır.<sup>96</sup> Rowe ve ark.’nın yaptığı MRC UKALL XII/ECOG E2993 1993 yılında başlayan ve yeni tanı alan 60 yaş ve altı erişkin hastaların dahil olduğu çalışmadır. Tüm hastalara indüksiyonda daunorobusin, VCR, L-asparajinaz ve prednizolon verilmiştir. Çalışma 2004 yılında 1521 hasta ile tamamlanmıştır. İndüksiyon sonrası tam yanıt oranı %91 olarak saptanmıştır ve daha önce yapılan çalışmalara kıyasla ilk kez erişkinlerde tam yanıt oranı %90’nın üzerinde olan ilk çalışmadır. Bu çalışmanın GS oranı 5 yıllık %38 olarak saptanmıştır.<sup>95</sup> Thomas ve ark.’nın yaptığı LALA 94 çalışmasında 1994-2002 yılları arasında 15-55 yaş arasında 922 hasta ile dahil edilmiştir. Bu çalışmadaki amaç çocuklardaki uzun süreli sağkalım oranlarına erişkinlerde de hasta risk gruplarını belirleyerek uygun tedaviyle ulaşmaktır. Hastalara indüksiyon tedavisinde prednizon, VCR, siklofosfamid ve daunorobusin/idarabusin verilmiştir. Çalışmanın 2004’te yayınlanan sonuçlarına göre hastaların %84’ünde remisyon elde edilirken 5 yıllık sağkalım oranı %33 olarak saptanmıştır.<sup>110</sup> Huguet ve ark. yaptığı GRALL 2005 çalışmasında pediatrik rejimlerle tedavi edilen Ph- negatif 787 hasta üzerinde hiperfraksiyone siklofosfamidin standart siklofosfamidle karşılaştırması yapılmıştır. Tam remisyon oranı %91,9, 5 yıllık HS %52,2 ve 5 yıllık GS %58,5 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada hiperfraksiyone siklofosfamid ilk indüksiyonda tedavi rejimine dahil olmasında anlamlı yarar gösterilememiştir.<sup>111</sup> Kantarjian ve ark.’nın yaptığı M. D. Anderson Kanser Merkezi’ndeki çalışma 1992-2000 yılları arasında HyperCVAD ile tedavi edilen 288 hastadan oluşmaktadır. Hastaların yaklaşık %92’sinde tam yanıt elde edilmiştir, %5’inde indüksiyon sırasında ölüm görülmüştür ve bu erken ölüm oranı diğer çalışmalara göre oldukça düşüktür. Sağkalım oranları 5 yıllık %38 saptanmıştır.<sup>23</sup> Linker ve ark.’nın yaptığı çalışmada 109 hastaya daunorubisin, VCR, prednizon ve L-asparajinaz yoğun döngüsel kemoterapi verilmiş. Hastaların %88’inde tam yanıt elde edilmiştir. Beş yıllık GS ve HS oranları sırasıyla %42-%35 olarak saptanmıştır. Linker ve ark.’nın yaptığı bu çalışmada yoğun pediatrik esintili kemoterapi rejimleri erişkinlerde uzun süreli sağkalım oranlarını arttırdığını göstermiştir.<sup>88</sup> Larson ve ark.’nın 197 hastayla yaptığı çalışmada hastalara siklofosfamid, daunorubisin, VCR, prednizon ve L-asparajinaz indüksiyon tedavisi verilmiştir. Hastaların %85’inde tam yanıt %9’unda indüksiyon sırasında ölüm yanıtı



elde edilmiştir. Hastaların 3 yıllık sağkalım oranları %50 olarak saptanmıştır ve bu çalışmada yoğun kemoterapi rejiminin erişkin ALL hastalarında yüksek tam yanıt oranı ile yüksek sağkalım oranlarına olanak sağlar.<sup>6</sup> Gokbuget ve ark.'nın yaptığı GMALL 05/93 çalışmasında pediatrik kökenli tedavi rejimi verilen 1163 hasta ile 2001'de yapılan çalışmada 5 yıllık sağkalım %35 oranında saptanmıştır.<sup>112</sup> Çalışmamızda indüksiyona tam yanıt oranı literatürden belirgin düşüktür; ancak LARSON indüksiyon rejimi alan hastaların tam yanıt oranı %81,8 ile literatüre benzer bulunmuştur. Çalışmamızda L-asparajinaz içeren pediatrik kaynaklı rejimler GS ve HS yönünden üstün bulunmuştur. Literatürde de pediatrik kökenli rejimler ile sağkalım ve tam yanıt oranlarında artış elde edilmiştir. Çalışmamızdaki veriler göz önüne alındığında HyperCVAD alan hastaların HS oranları literatüre göre daha düşük olup pediatrik kökenli rejimlerde literatüre benzer sonuçlar elde edilmiştir. Takip edilen hastaların %75,6'sının HyperCVAD alması nedeniyle GS ve HS oranları literatürden daha düşük çıkmaktadır.

ALL'de mevcut rejimler sonrasında tam yanıt oranları %80-90 seviyesine yükselmiştir. Ancak erişkinlerde yüksek nüks oranı nedeniyle uzun süreli sağkalım düşüktür ve %10 civarındadır. Genellikle yüksek riskli hastalar ilk remisyonda AKHN'e yönlendirimelidir. LALA-94 çalışmasında yüksek riskli hastaların ilk remisyon sonrası AKHN'i yapılanların 5 yıllık sağkalım oranları %44 iken yapılmayanların %20 olarak saptanmıştır.<sup>113</sup> Goldstone ve ark.'nın yaptığı çalışmada AKHN yapılan hastaların HS oranları yüksek olmasına rağmen GS oranlarında değişiklik görülmemiştir. Sadece standart riskli hastalarda GS oranları artmıştır. Bunun nedeni AKHN'e bağlı mortalite riskinin yüksek riskli grupta fazla olmasıdır.<sup>114</sup> Giebel ve ark.'nın 1993-2012 yılları arasında çok merkezli çalışmasının analizinde 2681'i kardeş donöre sahip toplam 4859 hasta yer almıştır. 2008-2012 yılları arasında kardeş donörlerden yapılan AKHN'de 2 yıllık GS oranları %76 (18-25 yaş), %69 (26-35 ve 36-45 yaş) ve %60 (46-55 yaş)'dir. Kardeş olmayan donörlerden AKHN'i yapılanların 2 yıllık sağkalım oranları %66 (18-25 yaş), %70 (26-35), %61 (36-45 yaş) ve %62 (46-55 yaş)'dir. 1993-2007 dönemi ile karşılaştırıldığında 26-35 yaş grubu hariç tüm yaş gruplarında önemli iyileşmeler gözlenmiştir. AKHN'i sağkalım oranları üzerine olumlu etkisi olmakla birlikte uygun donör bulmada zorluk ve nüks dışı mortalite riski nedeniyle kullanımı azdır.<sup>115</sup> Çalışmamızda hastaların %18,3'üne AKHN uygulandı. AKHN uygulanan 15 hastanın

%46,7'sinde tam yanıt, %33,3'ünde refrakter yanıt elde edildi ve literatüre göre tam yanıt oranları düşüktür. AKHN'nin GS ve HS üzerine etkisi 1 yıllık %66,7-%53,3, 3 yıllık %36,6-%35 ve 5 yıllık %27,4-%23,3 olarak saptandı ve AKHN'i yapılmayanlara göre GS sonuçlarında anlamlı istatistik elde edildi ( $p=0,018$ ). Çalışmamızda literatüre benzer şekilde sağkalım oranları yüksek bulundu.

Erişkin ALL hastalarında indüksiyon sonrası tam yanıt oranları %90'lara ulaşmaktadır. Ancak uzun süreli HS sadece %40'ında görülmektedir. Relaps sonrası yüksek doz kemoterapi rejimleri ve AKHN'e rağmen uzun süreli sağkalım oranları düşüktür. Fielding ve ark.'nın yaptığı UKALLXII/ECOG2993 çalışmasına ilk tedavi sonrası remisyona giren 1372 hastanın 609'ı (%44) tedavinin başlamasından itibaren ortalama 11 ay sonra relaps olmuştur. Bu çalışmada 1 yıllık sağkalım %22, 5 yıllık sağkalım %7'dir.<sup>116</sup> Çalışmamızda ilk indüksiyon sonrasında %33,8'lik relaps görüldü. Çalışmamızda literatüre göre daha az relaps görülmesinin nedeni tam yanıt oranının düşük olmasıdır.

## 6. SONUÇLAR

1. Gerek pediatrik tabanlı rejimler gerekse intensif erişkin kemoterapi rejimleri ile bilinen risk faktörleri (yaş, BK sayısı gibi) halen prognostik önemini korumaktadır.
2. AYA hastalarında pediatrik kaynaklı rejimlerin intensif erişkin kemoterapi rejimlerine göre tedavi yanıt ve GS oranları belirgin olarak daha yüksektir.
3. Komorbidite varlığı yaştan bağımsız olarak prognozu olumsuz etkilemektedir.
4. Destek tedavileri ve risk adaptif tedavi rejimleri ile son yıllarda tedavi yanıtları ve uzun süreli sağkalım oranlarında iyileşme sağlanmıştır.
5. SSS tutulumu gelişen hastaların sağkalım oranları daha düşüktür.

## 7. KAYNAKLAR

1. **Delahaye MC, Salem K-I, Pelletier J, Aurrand-Lions M, Mancini SJ.** Toward Therapeutic Targeting of Bone Marrow Leukemic Niche Protective Signals in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Frontiers in Oncology*, **2020**; 10.
2. **Malard F, Mohty M.** Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet (London, England)*. **2020**; 395(10230):1146-62.
3. **Pui CH, Relling MV, Downing JR.** Acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*, **2004**; 350(15):1535-48.
4. **Hoelzer D, Gökbuget 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, The Journal of the American Society of Hematology*. **2002**; 99(12):4379-85.
5. **Geyer MB, Hsu M, Devlin SM, Tallman MS, Douer D, Park JH.** Overall survival among older US adults with ALL remains low despite modest improvement since 1980: SEER analysis. *Blood*. **2017**; 129(13):1878-81.
6. **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. **1995**.
7. **Board PDQATE.** Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®): Health Professional Version. PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); **2002**.
8. **Gavralidis A, Brunner AM.** Novel Therapies in the Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Current hematologic malignancy reports*. **2020**; 15(4):294-304.
9. **Wang LH, Wu CF, Rajasekaran N, Shin YK.** Loss of Tumor Suppressor Gene Function in Human Cancer: An Overview. *Cellular physiology and biochemistry: international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*. **2018**; 51(6):2647-93.
10. **Weng AP, Ferrando AA, Lee W, Morris JP, Silverman LB, Sanchez-Irizarry C, et al.** Activating mutations of NOTCH1 in human T cell acute lymphoblastic leukemia. *Science*. **2004**; 306(5694):269-71.

11. **Pui CH, Robison LL, Look AT.** Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*. **2008**; 371(9617):1030-43.
12. **Tran TH, Loh ML.** Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. **2016**; 2016(1):561-6.
13. **Chiaretti S, Vitale A, Cazzaniga G, Orlando SM, Silvestri D, Fazi P, et al.** Clinico-biological features of 5202 patients with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the Italian AIEOP and GIMEMA protocols and stratified in age cohorts. *Haematologica*. **2013**; 98(11):1702.
14. **Jabbour E, Pui CH, Kantarjian H.** Progress and Innovations in the Management of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *JAMA oncology*. **2018**; 4(10):1413-20.
15. **Lyengar V, Shimanovsky A.** Leukemia. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; **2021**.
16. **Jabbour E, O'Brien S, Konopleva M, Kantarjian H.** New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. **2015**; 121(15):2517-28.
17. **Larson RA.** Managing CNS disease in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & lymphoma*. **2018**; 59(1):3-13.
18. **Shafique S, Tehsin S.** Acute Lymphoblastic Leukemia Detection and Classification of Its Subtypes Using Pretrained Deep Convolutional Neural Networks. *Technology in cancer research & treatment*. **2018**; 17:15-33.
19. **Pui CH, Evans WE.** Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*. **2006**; 354(2):166-78.
20. **Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al.** The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. **2016**; 127(20):2391-405.
21. **Cornell RF, Palmer J.** Adult acute leukemia. *Disease-a-month : DM*. **2012**; 58(4):219-38.
22. **Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA, Richards SM, Secker-Walker LM, Martineau M, 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(8):3189-97.

23. **Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Jeha S, et al.** Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. **2004**; 101(12):2788-801.
24. **Vrooman LM, Silverman LB.** Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: prognostic factors and clinical advances. *Current Hematologic Malignancy Reports*. **2016**; 11(5):385-94.
25. **Le QH, Thomas X, Ecochard R, Iwaz J, Lhéritier V, Michallet M, et al.** Initial and late prognostic factors to predict survival in adult acute lymphoblastic leukaemia. *European journal of haematology*. **2006**; 77(6):471-9.
26. **Gokbuget N, Hoelzer D, Arnold R, Böhme A, Bartram CR, Freund M, et al.** Treatment of adult ALL according to protocols of the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL). *Hematology/oncology clinics of North America*. **2000**; 14(6):1307-25.
27. **Hoelzer D, Gökbuget N.** Recent approaches in acute lymphoblastic leukemia in adults. *Critical reviews in oncology/hematology*. **2000**; 36(1):49-58.
28. **Landau H, Lamanna N.** Clinical manifestations and treatment of newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia in adults. *Current hematologic malignancy reports*. **2006**; 1(3):171-9.
29. **Zhu Y-M, Zhao W-L, Fu J-F, Shi J-Y, Pan Q, Hu J, et al.** NOTCH1 mutations in T-cell acute lymphoblastic leukemia: prognostic significance and implication in multifactorial leukemogenesis. *Clinical Cancer Research*. **2006**; 12(10):3043-9.
30. **Mullighan CG, Su X, Zhang J, Radtke I, Phillips LA, Miller CB, et al.** Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*. **2009**; 360(5):470-80.
31. **van Dongen JJ, Seriu T, Panzer-Grümayer ER, Biondi A, Pongers-Willemse MJ, Corral L, et al.** Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *The Lancet*. **1998**; 352(9142):1731-8.
32. **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, The Journal of the American Society of Hematology*. **2009**; 113(13):2902-5.
33. **Abou Dalle I, Jabbour E, Short NJ, Ravandi F.** Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Current treatment options in oncology*. **2019**; 20(1):4.

34. **Harvey RC, Tasian SK.** Clinical diagnostics and treatment strategies for Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. *Blood advances*. **2020**; 4(1):218-28.
35. **Frisch A, Ofran Y.** How I diagnose and manage Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. **2019**; 104(11):2135.
36. **Boer JM, Steeghs EM, Marchante JR, Boeree A, Beaudoin JJ, Beverloo HB, et al.** Tyrosine kinase fusion genes in pediatric BCR-ABL1-like acute lymphoblastic leukemia. *Oncotarget*. **2017**; 8(3):4618-28.
37. **DeAngelo DJ, Yu D, Johnson JL, Coutre SE, Stone RM, Stopeck AT, et al.** Nelarabine induces complete remissions in adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Cancer and Leukemia Group B study 19801. *Blood*. **2007**; 109(12):5136-42.
38. **Raetz EA, Teachey DT.** T-cell acute lymphoblastic leukemia. Hematology American Society of Hematology Education Program. **2016**; 2016(1):580-8.
39. **Boissel N.** How should we treat the AYA patient with newly diagnosed ALL? *Best Practice & Research Clinical Haematology*. **2017**; 30(3):175-83.
40. **Aldoss I, Forman SJ, Pullarkat V.** Acute Lymphoblastic Leukemia in the Older Adult. *Journal of oncology practice*. **2019**; 15(2):67-75.
41. **Dinmohamed AG, Szabo A, Van der Mark M, Visser O, Sonneveld P, Cornelissen J, et al.** Improved survival in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in the Netherlands: a population-based study on treatment, trial participation and survival. *Leukemia*. **2016**; 30(2):310-7.
42. **Gökbuget N, Hoelzer D.** Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. Hematology American Society of Hematology Education Program. **2006**:133-41.
43. **Faderl S, Jeha S, Kantarjian HM.** The biology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. **2003**; 98(7):1337-54.
44. **Veerman A, Hähnen K, Kamps W, Van Leeuwen E, De Vaan G, Solbu G, et al.** High cure rate with a moderately intensive treatment regimen in non-high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia: results of protocol ALL VI from the Dutch Childhood Leukemia Study Group. **1996**.

45. Weiss M, Telford P, Kempin S, Kritz A, Sogoloff H, Gee T, et al. Severe toxicity limits intensification of induction therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. **1993**; 7(6):832-7.
46. Graham ML. Pegaspargase: a review of clinical studies. *Advanced drug delivery reviews*. **2003**; 55(10):1293-302.
47. Gökbuget N, Hoelzer D. The role of high-dose cytarabine in induction therapy for adult ALL. *Leukemia research*. **2002**; 26(5):473-6.
48. Bassan R, Gatta G, Tondini C, Willemze R. Adult acute lymphoblastic leukaemia. *Critical reviews in oncology/hematology*. **2004**; 50(3):223-61.
49. Alberts SR, Bretscher M, Wiltsie JC, O'Neill BP, Mokri B, Witzig TE. Thrombosis related to the use of L-asparaginase in adults with acute lymphoblastic leukemia: a need to consider coagulation monitoring and clotting factor replacement. *Leukemia & lymphoma*. **1999**; 32(5-6):489-96.
50. 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.
51. Thomas DA, Cortes J, O'Brien S, Pierce S, Faderl S, Albitar M, et al. Hyper-CVAD program in Burkitt's-type adult acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. **1999**; 17(8):2461-.
52. Mahmoud HH, Rivera GK, Hancock ML, Krance RA, Kun LE, Behm FG, et al. Low leukocyte counts with blast cells in cerebrospinal fluid of children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*. **1993**; 329(5):314-9.
53. Cortes J. Central nervous system involvement in adult acute lymphocytic leukemia. *Hematology/oncology clinics of North America*. **2001**; 15(1):145-62.
54. Jabbour E, Thomas D, Cortes J, Kantarjian HM, O'Brien S. Central nervous system prophylaxis in adults with acute lymphoblastic leukemia: current and emerging therapies. *Cancer*. 2010;116(10):2290-300.
55. Cortes J, O'Brien SM, Pierce S, Keating MJ, Freireich EJ, Kantarjian HM. The value of high-dose systemic chemotherapy and intrathecal therapy for central nervous system prophylaxis in different risk groups of adult acute lymphoblastic leukemia. **1995**.
56. Balis FM, Lester C, Chrousos G, Heideman R, Poplack D. Differences in cerebrospinal fluid penetration of corticosteroids: possible relationship to the prevention of meningeal leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. **1987**; 5(2):202-7.



57. **Paulson K, Szwajcer D, Seftel M.** The role of allogeneic stem cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia. *Transfusion and Apheresis Science*. **2011**; 44(2):197-203.
  
58. **Ribera J-M, Oriol A, Bethencourt C, Parody R, Hernández-Rivas J-M, Moreno M-J, 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(10):1346-56.
  
59. **DeFilipp Z, Advani AS, Bachanova V, Cassaday RD, Deangelo DJ, Kebriaei P, et al.** Hematopoietic cell transplantation in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: updated 2019 evidence-based review from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. **2019**; 25(11):2113-23.
  
60. **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.
  
61. **Narayanan S, Shami PJ.** Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Critical reviews in oncology/hematology*. **2012**; 81(1):94-102.
  
62. **Wetzler M, Dodge RK, Mrózek K, Carroll AJ, Tantravahi R, Block AW, et al.** Prospective karyotype analysis in adult acute lymphoblastic leukemia: the cancer and leukemia Group B experience. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. **1999**; 93(11):3983-93.
  
63. **Daver N, Thomas D, Ravandi F, Cortes J, Garriss R, Jabbour E, et al.** Final report of a phase II study of imatinib mesylate with hyper-CVAD for the front-line treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. **2015**; 100(5):653.
  
64. **Hofmann W-K, Komor M, Hoelzer D, Ottmann OG.** Mechanisms of resistance to STI571 (Imatinib) in Philadelphia-chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & lymphoma*. **2004**; 45(4):655-60.
  
65. **O'Brien SM, Jabbour E, Thomas DA, Ravandi F, Cortes JE, Pemmaraju N, et al.** Phase II study of combination of hyperCVAD with ponatinib in frontline therapy of patients (pts) with Philadelphia chromosome (Ph) positive acute lymphoblastic leukemia (ALL). *American Society of Clinical Oncology*, **2014**.

66. **Ravandi F, Jorgensen JL, Thomas DA, O'Brien S, Garriss R, Faderl S, et al.** Detection of MRD may predict the outcome of patients with Philadelphia chromosome-positive ALL treated with tyrosine kinase inhibitors plus chemotherapy. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. **2013**; 122(7):1214-21.
67. **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.
68. **Soussain C, Patte C, Ostronoff M, Delmer A, Rigal-Huguet F, Cambier N, et al.** Small noncleaved cell lymphoma and leukemia in adults. A retrospective study of 65 adults treated with the LMB pediatric protocols. *Blood*. **1995**; 85(3):664-74.
69. **Rafei H, Kantarjian HM, Jabbour EJ.** Recent advances in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & lymphoma*. **2019**; 60(11):2606-21.
70. **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, The Journal of the American Society of Hematology*. **2008**; 112(5):1646-54.
71. **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.
72. **Short NJ, Jabbour EJ, Ravandi F, Huang X, Jain N, Sasaki K, et al.** Chemoimmunotherapy with inotuzumab ozogamicin combined with mini-hyper-CVD, with or without blinatumomab, for newly diagnosed older patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: results from a phase II study. *Blood*. **2018**; 132(1):36.
73. **Jain P, Kantarjian H, Ravandi F, Thomas D, O'Brien S, Kadia T, et al.** The combination of hyper-CVAD plus nelarabine as frontline therapy in adult T-cell acute lymphoblastic leukemia and T-lymphoblastic lymphoma: MD Anderson Cancer Center experience. *Leukemia*. **2014**; 28(4):973-5.
74. **Hefazi M, Litzow MR.** Recent Advances in the Biology and Treatment of T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Current hematologic malignancy reports*. **2018**; 13(4):265-74.
75. **Cahu X, Labopin M, Giebel S, Socie G, Beelen D, Arnold R, et al.** Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult patients with T-cell acute lymphoblastic leukemia: a survey from the acute leukemia working Party of the European Group for blood and marrow transplantation (EBMT). *American Society of Hematology*, **2012**.

76. **Ronson A, Tvito A, Rowe JM.** Treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia in adults. *Current oncology reports.* **2016**; 18(6):39.
77. **Phelan KW, Advani AS.** Novel therapies in acute lymphoblastic leukemia. *Current hematologic malignancy reports.* **2018**; 13(4):289-99.
78. **Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al.** Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *The New England journal of medicine.* **2014**; 371(16):1507-17.
79. **Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W, et al.** Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine.* **2016**; 375(8):740-53.
80. **Maury S, Chevret S, Thomas X, Heim D, Leguay T, Huguet F, et al.** Rituximab in B-lineage adult acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine.* **2016**; 375(11):1044-53.
81. **Sasaki K, Kantarjian HM, Ravandi F, Daver N, Kadia TM, Khouri RB, et al.** Frontline ofatumumab in combination with hyper-CVAD for adult patients with CD-20 positive acute lymphoblastic leukemia (ALL): interim result of a Phase II clinical trial. American Society of Hematology Washington, DC; **2016**.
82. **Advani AS, McDonough S, Coutre S, Wood B, Radich J, Mims M, et al.** SWOG S0910: a phase 2 trial of clofarabine/cytarabine/epirubicin for relapsed/refractory acute lymphocytic leukaemia. *British journal of haematology.* **2014**; 165(4):504-9.
83. **Jabbour E, O'Brien S, Ravandi F, Kantarjian H.** Monoclonal antibodies in acute lymphoblastic leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* **2015**; 125(26):4010-6.
84. **Du X-L, Chen Q.** Recent advancements of bortezomib in acute lymphocytic leukemia treatment. *Acta haematologica.* **2013**; 129(4):207-14.
85. **Fathi AT, Borate U, DeAngelo DJ, O'Brien MM, Trippett T, Shah BD, et al.** A phase 1 study of denintuzumab mafodotin (SGN-CD19A) in adults with relapsed or refractory B-lineage acute leukemia (B-ALL) and highly aggressive lymphoma. American Society of Hematology Washington, DC; **2015**.
86. **Man LM, Morris AL, Keng M.** New therapeutic strategies in acute lymphocytic leukemia. *Current hematologic malignancy reports.* **2017**; 12(3):197-206.

87. **McNeer JL, Bleyer A.** Acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma in adolescents and young adults. *Pediatric blood & cancer*. **2018**; 65(6):269-89.
88. **Linker CA, Levitt LJ, O'Donnell M, Forman SJ, Ries CA.** Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia with intensive cyclical chemotherapy: a follow-up report. **1991**.
89. **Parkin D, Whelan S, Ferlay J, Teppo L, Thomas D.** Cancer incidence in five continents Volume VIII. IARC scientific publication. **2002**(155).
90. **Siegel RL, Miller KD, Jemal A.** Cancer statistics, 2016. CA: a cancer journal for clinicians. **2016**; 66(1):7-30.
91. **Pui C-H, Boyett JM, Relling MV, Harrison PL, Rivera GK, Behm FG, et al.** Sex differences in prognosis for children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. **1999**; 17(3):818.
92. **Pulte D, Jansen L, Gondos A, Katalinic A, Barnes B, Rensing M, et al.** Survival of adults with acute lymphoblastic leukemia in Germany and the United States. *PloS one*. **2014**; 9(1):855-54.
93. **Boucheix C, David B, Sebban C, Racadot E, Bené M-C, Bernard A, et al.** Immunophenotype of adult acute lymphoblastic leukemia, clinical parameters, and outcome: an analysis of a prospective trial including 562 tested patients (LALA87). French Group on Therapy for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. **1994**.
94. **Marks DI, Paietta EM, Moorman AV, Richards SM, Buck G, DeWald G, et al.** T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults: clinical features, immunophenotype, cytogenetics, and outcome from the large randomized prospective trial (UKALL XII/ECOG 2993). *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. **2009**; 114(25):5136-45.
95. **Rowe JM, Buck G, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, Richards SM, et al.** Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood*. **2005**; 106(12):3760-7.
96. **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.
97. **Wells RJ.** Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia. *Current oncology reports*. **2006**; 8(6):413-4.

98. Lepretre S, Touzart A, Vermeulin T, Picquenot JM, Tanguy-Schmidt A, Salles G, et al. Pediatric-Like Acute Lymphoblastic Leukemia Therapy in Adults With Lymphoblastic Lymphoma: The GRAALL-LYSA LL03 Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. **2016**; 34(6):572-80.
99. Gu Y, Pan Y, Meng B, Guan B, Fu K, Sun B, et al. High levels of bcl-2 protein expression do not correlate with genetic abnormalities but predict worse prognosis in patients with lymphoblastic lymphoma. *Tumor Biology*. **2013**; 34(3):1441-50.
100. Miller KC, Al-Kali A, Shah MV, Hogan WJ, Elliott MA, Begna KH, et al. Elderly acute lymphoblastic leukemia: a Mayo Clinic study of 124 patients. *Leukemia & lymphoma*. **2019**; 60(4):990-9.
101. Goekbuget N. Treatment of older patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Drugs & aging*. **2018**; 35(1):11-26.
102. Danese MD, Katz A, Cetin K, Chia V, Gleeson ML, Kelsh M, et al. Treatment patterns, survival, and hospitalization in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: an observational cohort study using SEER Medicare data. *Leukemia & lymphoma*. **2019**; 60(8):2015-24.
103. Jaime-Pérez JC, Pinzón-Uresti MA, Jiménez-Castillo RA, Colunga-Pedraza JE, González-Llano Ó, Gómez-Almaguer D. Relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia and outcomes at a reference center in Latin America: organomegaly at diagnosis is a significant clinical predictor. *Hematology*. **2018**; 23(1):1-9.
104. Al-Mulla NA, Chandra P, Khattab M, Madanat F, Vossough P, Torfa E, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia in the Middle East and neighboring countries: A prospective multi-institutional international collaborative study (CALLME1) by the Middle East Childhood Cancer Alliance (MECCA). *Pediatric blood & cancer*. **2014**; 61(8):1403-10.
105. Lazarus HM, Richards SM, Chopra R, Litzow MR, Burnett AK, Wiernik PH, 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(2):465-72.
106. Fielding AK, Rowe JM, Buck G, Foroni L, Gerrard G, Litzow MR, et al. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. **2014**; 123(6):843-50.
107. Ravandi F, Othus M, O'Brien SM, Forman SJ, Ha CS, Wong JY, et al. US intergroup study of chemotherapy plus dasatinib and allogeneic stem cell transplant in Philadelphia chromosome positive ALL. *Blood advances*. **2016**; 1(3):250-9.

108. Sasaki K, Jabbour EJ, Ravandi F, Short NJ, Thomas DA, Garcia-Manero G, et al. Hyper-CVAD plus ponatinib versus hyper-CVAD plus dasatinib as frontline therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A propensity score analysis. *Cancer*. **2016**; 122(23):3650-6.
109. Saini L, Brandwein J. New Treatment Strategies for Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Current hematologic malignancy reports*. **2017**; 12(2):136-42.
110. Thomas X, Boiron J-M, Huguet F, Dombret H, Bradstock K, Vey N, et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. *Journal of Clinical Oncology*. **2004**; 22(20):4075-86.
111. Huguet F, Chevret S, Leguay T, Thomas X, Boissel N, Escoffre-Barbe M, et al. Intensified therapy of acute lymphoblastic leukemia in adults: report of the randomized GRAALL-2005 clinical trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. **2018**; 36(24):2514-23.
112. Gökbuget N, Beck J, Brandt K, Brüggemann M, Burmeister T, Diedrich H, et al. Significant improvement of outcome in adolescents and young adults (AYAs) aged 15-35 years with acute lymphoblastic leukemia (ALL) with a pediatric derived adult ALL protocol; results of 1529 AYAs in 2 consecutive trials of the German multicenter study group for adult ALL (GMALL). *American Society of Hematology Washington, DC*; **2013**.
113. Speziati C, Paulson K, Seftel M. Hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia in adults. *Current hematologic malignancy reports*. **2016**; 11(3):175-84.
114. 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, The Journal of the American Society of Hematology*. **2008**; 111(4):1827-33.
115. Giebel S, Labopin M, Socié G, Beelen D, Browne P, Volin L, et al. Improving results of allogeneic hematopoietic cell transplantation for adults with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: an analysis from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. **2017**; 102(1):139.
116. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, Lazarus HM, Litwz MR, Buck G, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood*. **2007**; 109(3):944-50.