

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

**ERİŞKİN T HÜCRELİ ALL OLGULARININ DEMOGRAFİK
ÖZELLİKLERİNİN, TEDAVİ YANITLARININ, FISH/SİTOGENETİK
VERİLERİNİN VE SAĞ KALIM ANALİZLERİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr.Merve ÖZKAN
İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

İZMİR – 2019

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

**ERİŞKİN T HÜCRELİ ALL OLGULARININ DEMOGRAFİK
ÖZELLİKLERİNİN, TEDAVİ YANITLARININ, FISH/SİTOGENETİK
VERİLERİNİN VE SAĞ KALIM ANALİZLERİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
Dr. Merve ÖZKAN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr İnci ALACACIOĞLU

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, uzmanlık tezimin hazırlama sürecinde sabır ve özen ile çalışmanın planlanması, yürütülmesi ve tamamlanmasında destek veren çok değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. İnci Alacacıoğlu'na,

Çalışmaktan keyif aldığım, hekimlik anlayışları ile örnek aldığım Dokuz Eylül Üniversitesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji kliniği öğretim üyeleri hocalarım; başta Prof Dr. Hale Akpınar olmak üzere ,asistanlık sürecimde danışman hocam olan Prof. Dr. Ömer Selahattin Topalak'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca üyesi olmaktan gurur duyduğum Dokuz Eylül Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ailesinde desteklerini her zaman hissettiğim, bilgi ve tecrübeleriyle üzerimde emeği olan başta ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Fatoş Önen olmak üzere tüm hocalarıma,

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında bilgisini ve yardımlarını esirgemeyen, yol gösteren, hekimlik anlayışı ile örnek aldığım, mentörüm Prof. Dr. Oktay Tarhan'a

Değerli tüm çalışma arkadaşlarıma, yandal uzmanlarına, hemşire, sekreter ve yardımcı sağlık personeline,

Her kararında sonsuz destek ve sevgileriyle her zaman yanımda olan, varlıklarından güç bulduğum hayattaki en büyük şansım olan canım annem ve babama, ve şu an hayatta olmayan fakat hayata ve insanlığa dair kendisinden çok şey öğrendiğim, hep yanımda hissettiğim kimyager ablam Eylem Özkan'a ;

sonsuz teşekkür ediyorum.

Saygılarımla

Dr. Merve ÖZKAN

DEÜTF İç Hastalıkları

İZMİR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar	vi
ŞEKİLLER.....	vii
ÖZET	viii
ÖZET(İNGİLİZCE)	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) Etyoloji ve Patogenezi.....	3
2.1.a. Tarihçe.....	4
2.2.Epidemiyoloji	4
2.3.Genetik ve Çevresel Faktörler	4
2.4.Sınıflandırma	5
2.4.1.Morfolojik sınıflandırma	5
2.4.2.İmmünolojik sınıflandırma	6
2.5.Klinik ve Laboratuar Bulgular.....	7
2.6.Tanı	7
2.7.Prognostik Faktörler ve Risk Değerlendirmesi	8
2.8.Erişkin T Hücreli ALL	12
2.9.Erişkin T Hücreli ALL Biyoloji ve Patogenez	13

2.10. Tedavi.....	15
2.10.1. Remisyon İndüksiyonu Tedavisi	15
2.10.2. Pekiştirme (Konsolidasyon/ intensifikasyon) Tedavisi.....	16
2.10.3. İdame Tedavisi.....	16
2.10.4. Santral Sinir Sistemi Proflaksisi	17
2.10.5. Kök Hücre Nakli	17
2.11 YENİ TANI ALMIŞ T-ALL HASTALARI İÇİN EN İYİ TEDAVİ NEDİR?	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1. ARAŞTIRMAYA DAHİL OLMA VE DIŞLAMA KRİTERLERİ	20
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	20
4.BULGULAR	21
5.TARTIŞMA	32
6.KAYNAKLAR.....	37

KISALTMALAR

AKHN	: Allojenik kök hücre nakli
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin amino transferaz
AST	: Aspartat amino transferaz
BFM	: Berlin-Frankfurt-Münster
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CMV	: Sitomegalovirüs
CRP	: C-reaktif protein
DHFR	: Dihidrofolat redüktaz
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EBV	: Epstein Barr Virus
OS	: Tüm sağ kalım
ETP	: Erken T-Hücreli prekürsör ALL
FAB	: Fransız-American-British group
GGT	: Gama glutamil transferaz
HB	: Hemoglobin
HCVAD	: High siklofosamid, vinkristin, antrasiklin, deksametazon
HIV	: Human Immundeficiency virüs
HSK	: Hastalıksız sağ kalım
HTLV-1	: Human T Lenfoblastik Virus-1
KT	: Kemoterapi

LDH	: Laktat dehidrogenaz
MKH	: Minimal kalıntı hastalık
MTX	: Metotreksat
6-MP	: 6-Merkaptopürin
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NCI	: National Cancer Institute
NSK	: Nükssüz sağ kalım
PEG-A	: Pegile Asparaginaz
Ph	: Philedelphia kromozom
RT	: Radyoterapi
SSS	: Santral sinir sistemi
TR	: Tam Remisyon
WHO	: World Health Organisation

TABLÖLAR

Tablo 1. ALL’de morfolojik sınıflandırma	5
Tablo 2. WHO sınıflaması	6
Tablo 3. Erişkin ALL hastalarındaki kötü prognostik faktörler	9
Tablo 4. Erişkin ALL risk sınıflaması	12
Tablo 5. T-ALL hastalarının tanı anındaki demografik verileri.....	21
Tablo 6. T-ALL hastalarının risk gruplarına göre sağ kalım durumları	23
Tablo 7. T-ALL hastalarında indüksiyon tedavileri, OS ve RFS üzerindeki etkileri	27
Tablo 8. FISH anomali tipi ve sağ kalım süreleri.....	30

ŞEKİLLER

Şekil 1: Erişkin ALL’de genetik anormallikler	9
Şekil 2: T-ALL'da Kromozomal Translokasyonlar, Delesyonlar Ve Mutasyonlar Tarafından Hedeflenen En Yaygın Genlerin Şematik Gösterimi	14
Şekil 3: ECOG Performans Durumu-Sağ Kalım Analizi	22
Şekil 4. Lökosit Sayisi-Sağ Kalım Analizi	24
Şekil 5. Yaş- Sağ Kalım Analizi	25
Şekil 6. Erken Relaps- Sağ Kalım Analizi	26
Şekil 7. HCVAD-BFM Tedavisi-Sağ kalım analizi.....	28
Şekil 8. Kurtarma Tedavisi Dağılımı	29
Şekil 9. Sağ kalım süresi (ay)	31

ERİŞKİN T HÜCRELİ ALL OLGULARININ DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN, TEDAVİ YANITLARININ, FISH/SİTOGENETİK VERİLERİNİN VE SAĞ KALIM ANALİZLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: ALL çocukluk çağı malignitelerin en sık görülen tipi olmakla birlikte erişkinde hematolojik malignitelerinin %15' ini oluşturur. T-ALL ise daha nadir olup, tüm ALL olgularının yaklaşık % 20 sini oluşturmaktadır. Son yıllarda Erişkin ALL hastalarında prognozu iyileştirme adına pediatrik ALL protokolleri, adolesan ve genç erişkin yaşta kullanılmaya başlanmış ve olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Bu çalışmada nadir görülen ve sağ kalımı oldukça düşük olan erişkin T-ALL olgularının demografik özelliklerinin, tedavi yanıtlarının, sitogenetik verilerinin ve sağ kalım analizlerinin retrospektif değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya 20.04.2006-31.12.2018 tarihleri arasında DEÜTF Hematoloji Bölümü'nde takip edilen T-ALL tanılı hastalar dahil edildi. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve görüntüleme verileri geriye dönük olarak probel ortamında ve Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik bölümü arşivinde tarandı. Hastalarda Sitogenetik / FISH verilerinin ve diğer demografik verilerin birbirleriyle olan ilişkileri ve tüm bu faktörlerin standart tedaviye, izlem süresine ve sağ kalım üzerine etkileri değerlendirildi.

BULGULAR: T-hücreli ALL ile izlenen 29 hastanın ortalanca yaşı 32(18-82) olup, 19'u erkek, 10'u kadındı. Ortanca 18 aylık izlem süresi sonunda hastaların 12'si (%41,4) hayattayken , 17'sinin (%58,6) öldüğü tespit edildi. BFM alanların ortalanca tanı yaşı 25 (18-28 yaş) , H-CVAD alanların ortalanca tanı yaşı 36,5 (20-59 yaş) saptandı. H-CVAD tedavisi alan hastaların ortalama sağkalım süresi 46,9 ay ($\pm 12,9$), BFM tedavisi alan hastaların ortalama sağkalım süresi 71,5 ($\pm 11,4$) aydı. . BFM alan hastaların ortalanca OS'leri Hiper-CVAD alan koldan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde uzun bulundu ($p=0.044$). AKİT uygulanan hastaların ortalanca sağkalım süresi diğer koldan daha uzun görünmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hasta sayısının azlığına bağlandı (12 ay x 9 ay, $p=0.195$).

SONUÇ : Az görülen ve prognozu kötü olan bir ALL alt tipi olan T-ALL’de ergen ve genç erişkin (AYA) hastalarda pediatrik yoğun kemoterapi rejimlerinin kullanımı, ön hat tedavisine nelarabinin dahil edilmesi ve yeni genomik keşifler temelinde yeni hedefe yönelik tedavilerin seçimi ile tedavi etkinliği artırılabilir. Pediatrik yoğun kemoterapi rejimlerinin kullanımı, erişkinlerde de sağkalım sürelerinin artırılması için umut vaat etmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: T hücreli ALL, prognoz, BFM, Hiper-CVAD, AYA, sağkalım.



RETROSPECTIVE EVALUATION OF DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS, TREATMENT RESPONSE, FISH / SITOGENETIC DATA AND SURVIVAL ANALYSIS OF PATIENTS WITH ADULT T CELL ALL

SUMMARY

INTRODUCTION AND AIM: Although it is the most common type of malignancy in childhood, it constitutes 15% of adult hematological malignancies. T-ALL is more rare and constitutes approximately 20% of all ALL cases. In recent years in adult ALL patients, in order to improve prognosis, pediatric ALL protocols have been used in adolescent and young adults and positive results have been reported. In this study, we aimed to evaluate retrospectively the demographic features, treatment responses, cytogenetic data and survival analyzes of adult T-All cases followed by the Department of Adult Hematology at Dokuz Eylul University Hospital, which has a very low survival rate.

MATERIALS AND METHODS: The study included patients with T-ALL who were followed in Dokuz Eylul University Hospital Adult Hematology Department between **20.04.2006 - 31.12.2018**. The demographic, clinical, laboratory and imaging data of the patients were retrospectively analyzed in the probel and in the archive of Medical Biology and Genetics Department of Dokuz Eylül University. The relationship between cytogenetic / FISH data and other demographic data and the effects of all these factors on standard treatment, follow-up time and survival were evaluated.

RESULTS: The median age of 29 patients with T-cell ALL was 32 (18-82), 19 were male and 10 were female. At the end of the median follow-up period of 18 months, 12 (41.4%) patients were alive and 17 (58.6%) died. The median age at diagnosis of BFM areas was 25 (18-28 years), the median age of diagnosis of H-CVAD areas was 36.5 (20-59 years).

The mean survival time for patients receiving H-CVAD was 46.9 months.

($\pm 12,9$), median survival time of patients receiving BFM treatment was 71.5 months ($\pm 11,4$). The median mean survival (OS) of patients receiving BFM was statistically significantly longer than that of Hyper-CVAD ($p = 0.044$). The median survival of patients treated with AKIT was longer than the other arm but not statistically significant. The number of patients was limited(12 months x 9 months, $p = 0.195$).

CONCLUSION: The use of pediatric intensive chemotherapy regimens in adolescent and young adult (AYA) patients with T-ALL and the inclusion of nelarabin in the treatment of anterior line and the selection of new targeted therapies based on new genomic discoveries can increase the effectiveness of the treatment. The use of pediatric intensive chemotherapy regimens promises to increase survival in adults.

KEY WORDS: T cell ALL, prognosis, BFM, Hyper-CVAD, AYA, survival.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut lösemiler, hematopoetik progenitör hücrelerin klonal ve neoplastik proliferasyonu sonucu oluşan heterojen bir hastalık grubudur. (1). Akut lösemiler morfolojik, immünofenotipleme, sitogenetik ve moleküler biyolojik özellikler göz önüne alınarak; Akut lenfoblastik (ALL) ve Akut myeloblastik lösemi (AML) olmak üzere iki ana gruba bölünür (2,3). Etiyolojisi net olarak aydınlatılmamış olan akut lösemilerin patogenezi multifaktöryeldir. (2). Akut lösemilerin klinik bulguları kemik iliğinde normal hematopoetik hücrelerin yerini lösemik hücrelerin almasına bağlı gelişir. Kemik iliğinde çoğalan malign progenitör hücreler normal hematopoiezis supresyonuna neden olarak anemi, trombositopeni, granulositopeni oluşturmaktadırlar. Artmış olan bu lösemik hücre kitlesi ayrıca metabolik komplikasyonlara da sebep olabilir. Semptomlar yüksek ateş, kanama gibi olaylarla ya da zamanla artan halsizlik, solukluk, ateş yüksekliği, kanama veya rekürren enfeksiyonlar şeklinde kendini gösterebilir. Bununla beraber hiçbir semptom vermeyebilir ve fizik muayenede hiç bulgu olmayabilir (2). Anemi ve trombositopeni en sık görülen laboratuvar bulgularındandır. Hastaların yaklaşık % 90' ında periferik yaymada blastların varlığı dikkati çeker.

Akut lenfoblastik lösemi (ALL), lenfoid öncül hücrelerin farklılaşma ve çoğalma aşamasında malign hücre özelliklerine değişerek, kemik iliği ve/veya diğer ilik dışı bölgelerde birikmesi sonucu oluşan, yüksek hücre döngülü hematolojik malignitedir(6). B ve T hücreli ALL olmak üzere başlıca iki ana grupta incelenir. T-ALL daha nadir görülüp, lösemik ya da lenfomatöz bulgular ile karşımıza çıkabilir. Pediatrik, doz yoğun tedaviler ile B-ALL'de olduğu gibi T-ALL'de de sonuçlar anlamlı ölçüde iyileştirilmiştir. Relaps/refrakter hastalıkta allojenik kök hücre nakli tedavide hala anahtar rol üstlenmektedir.

ALL çocukluk çağı malignitelerin en sık görülen tipi olmakla birlikte erişkinde hematolojik malignitelerinin %15' ini oluşturur. Çocuk hastalarda 5 yıllık tüm sağ kalım (OS) %80 iken, erişkin popülasyonda %40 civarında kalmıştır (7). Bu farkın erişkin yaş grubunda daha sık saptanan kötü sitogenetik özellikler, artmış komorbidite ve nüks sonrası kemoterapi direncinden kaynaklandığı düşünülmektedir (8). Güncel erişkin ALL tedavisinde amaç, yalnızca kök hücre nakli ile kür beklemek değil, hastalara özgü sitogenetik ve moleküler temellere ve minimal kalıntı hastalığa yönelik yaklaşımlar sağlayabilmektir (6,9). Son yıllarda Erişkin ALL hastalarında prognozu iyileştirme adına pediatrik ALL protokolleri, adolesan ve genç erişkin yaşta kullanılmaya başlanmış ve olumlu sonuçlar bildirilmiştir

(8,10,12) . Buna karşın pediatrik protokoller ile doz yoğun ve uzun süreli tedavilerin yan etki sıklığı ve bu nedenle tedavi değişikliği yapılması da erişkin yaş hastalarda daha fazladır. Erişkinde ALL tedavisinde sık saptanan yan etkilerin bilinen nedenleri arasında artan sayıda komorbiditeler, yaş ile azalan renal klirens ve bazı farmakogenetik etkenler sayılabilir. Ayrıca tedavi yanıtınlığı nedeniyle tekrar eden tedavilerle artan kemoterapi yükü de bir diğer neden olarak belirtilebilir. Tedavi yan etkisi birçok şekilde hastanın yaşam kalitesini ve tedaviye uyumunu bozmakta, ayrıca tedavi erteleme ve/veya kesme ile de etkinliği azalttığı düşünülmektedir. Erişkin prekürsör B ve T ALL hastalarında remisyon indüksiyonu ve pekiştirme tedavileri sonunda uzun süreli idame tedavinin etkinliğini araştıran randomize bir çalışma henüz olmasa da, standart uygulamalarda uzun süreli idame tedavisi uygulanır (13). Öte yandan 2-3 yıl çoklu ilaç tedavisinin uygulanmasında bazı güçlükler bulunmaktadır. İdamede kullanılan metotreksat ve 6-merkaptopürin gibi antimetabolit ilaçların farmakogenetik özellikler nedeniyle bireysel yan etki farklılıkları da yan etki izlemi ve yönetimini daha zor hale getirebilmektedir. Bu süreçte şiddetli yan etkiler nedeniyle remisyonda iken kaybedilen hastaların sıklığı bir çalışmada %19 olarak bildirilmiştir (14). Yaşlı hastalarda remisyon sonrası yaşam beklentisi ise Thomas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hem nüks hem de yan etkiler nedeniyle 7 ay olarak bulunmuştur (15). Erişkin ALL hastalarında idame tedavisinin etkinlik ve yan etkisini, yan etkileri öngören risk faktörlerinin neler olduğunu belirleyen yeterince çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada nadir görülen Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı izlemindeki erişkin T-All olgularının demografik özelliklerinin, tedavi yanıtlarının, sitogenetik verilerinin ve sağ kalım analizlerinin retrospektif değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) Etiyoloji ve Patogenezi

Akut lösemiler, hemopoietik progenitör hücrelerin neoplastik transformasyonu sonucu gelişen ve lösemik hücrelerin farklılaşma ve olgunlaşma kusuru göstermeleri ile, normal kan hücrelerinin yapılamaması, aşırı çoğalma kabiliyeti gösteren lösemik hücrelerin kemik iliğini, periferik kanı ve takiben diğer dokuları istila etmesi ile karakterize kemik iliğinin bir grup malign hastalığıdır (1). Akut lösemilerin klinik bulguları kemik iliğinde normal hematopoetik hücrelerin yerini lösemik hücrelerin almış olmasından kaynaklanır (2). Akut lösemide sitogenetik ve moleküler genetik anomalilerin bariz bir hale gelmesi ve bunların prognostik önem arz etmesi nedeni ile 2001 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) hastalığa ait morfoloji, immünofenotipleme, sitogenetik ve moleküler biyolojik özellikleri göz önüne alarak akut lösemileri Akut lenfoblastik (ALL) ve Akut myeloblastik lösemi (AML) olmak üzere iki ana gruba ayırmıştır (3).

ALL, lenfoid öncül hücrelerin farklılaşma ve çoğalma aşamasında malign özellikler kazanarak kemik iliği ve/veya diğer ilik dışı bölgelerde birikmesi ile ortaya çıkar (6). Bu değişikliğe neden olan faktörlerin çoğu günümüzde bilinmemektedir. Bununla birlikte yeni gelişen genetik teknoloji ile bazı gen ve bunlara etkili çevresel ve kalıtsal faktörler aydınlatılmıştır (6-7). Etiyoloji üzerinde yapılan analizler lösemide multifaktöriyel etiyolojiye işaret etmektedir. Örneğin iyonize radyasyonda, 100 rad'dan fazla alınan radyasyonun AML ve KML ile ilişkili olduğu saptanmıştır (2).

ALL ilişkili sendromlar; Down sendromu, Klinefelter sendromu, Fanconi anemisi, Bloom sendromu, Ataksi telenjipektazi, Nijmegen kırılma sendromudur. Diğer risk faktörleri ise ileri yaş (>70), radyasyon maruziyeti, Epstein Barr Virüs (EBV) enfeksiyonu, Human T Lenfoblastik Virüs-1 (HTLV-1) ve Human immunodeficiency Virus (HIV) enfeksiyonudur. Patojen ile ne kadar küçük yaşta temas başlarsa, lenfoid proliferasyonun ALL'ye dönüşüm riski o kadar artmaktadır (6). EBV ile matür B hücreli ALL, HTLV-1 ile T-ALL ve HIV ile lenfoproliferatif hastalıklar arasında da ilişki mevcuttur (16). Fetal çevre ve bu dönemde kimyasal/radyasyon maruziyeti de özellikle prelösemik klon oluşumu ve çocukluk çağı ALL gelişiminde önemli yer almaktadır (7). En yüksek risk, tek yumurta ikizi olan ve hastalığa 8 yaşın altında yakalanan hastalardadır.

2.1.a. TARİHÇE

Hipokrat'ın lösemi belirti ve bulgularından bahsettiği bildirilmekle birlikte Hipokrat'tan sonra ilk kez bu konuya bilimsel yakın yaklaşımın ancak 1839-45 yılları arasında yapıldığını görüyoruz. Löseminin klinik bulgularının yeterince tanımı ilk kez 1827 yılında Velpau tarafından yapılmıştır. Ancak tanısız gelişmeler 1839–1845 yılları arasında olmaya başlamıştır. 17. yüzyılda Malpighi'nin mikroskobun önemini fark etmesi, hematoloji tarihinde önemli bir dönüm noktasını oluşturmuştur. Yaşayan hastada lösemi varlığı ilk kez 1845'de Carigie ve Bennett, ardından 1846'da Virchow tarafından fark edilmiştir. 1847'de Virchow "leukemia" kelimesi ile hastalığın adını koymuştur.

Virchow hastalığa "weises blut" (beyaz kan) adını vermiştir. İlk tariflenmiş akut lösemi olgusu Friedreich'e (1857) atfedilmekle birlikte, 1889'da ilk "acute leukaemie" tanımını kullanan Ebstein olmuştur. 1879'da Ehrlich tarafından boya tekniklerinin tanımlanması ve lökositlerin granüllerine göre ayırımının yapılmasını takiben Naegeli tarafından ilk miyeloblast ve miyelosit tanımı yapılmıştır (yıl 1900). 1913 yılında bir Türk hematologu olan Hasan Reşad Sığındım ile birlikte Schilling-Torgau ilk monositer lösemi tanımlamışlardır (2, 4).

2.2. Epidemiyoloji

Akut lenfoblastik lösemi bimodal dağılıma sahiptir. İlk piki 5 yaş civarı iken ikinci pik 50 yaş civarındadır (6).

ALL, pediatrik hematolojik malignitelerin %80 ini oluştururken erişkin hematolojik malignitelerin %15' sini oluşturmaktadır. Ortalama tanı yaşı 14 iken erişkin yaşta hastaların %60'ı 20 yaş civarında tanı almakta, %25'i 45 yaş civarı ve %11'i 65 yaş civarı tanı almaktadır (17).

2.3. Genetik ve Çevresel Faktörler

Lösemik hücrelerdeki genetik yapıyı anlamamız biz ALL patogenezi ve prognozunu anlamamızda yardımcı olmuştur. Lösemili çocukların kardeşlerinde lösemi görülme riski topluma göre 4 kat fazladır. Ancak tek yumurta ikizlerine bakıldığında eğer biri ilk 5 yaşta lösemi olursa diğeri için risk %20'dir. Bu iki durum, löseminin etyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığını destekler. En sık görülen genetik kromozomal bozukluklar,

erişkin ve çocukta farklılık göstermektedir. Erişkin ALL’de en sık görülen mutasyonlar t(9:22), t(11q23)/MLL, TAL1, HOX gen mutasyonlarıdır (Şekil 1) (7). Etiyolojiden sorumlu tutulan çevresel risk faktörleri; iyonize radyasyon, karsinojenler, solventler, alkilleyici ve enfeksiyöz ajanlardır. Tüm bu faktörler sonucunda tümör baskılayıcı genlerde fonksiyon kaybı, proto-onkogenlerde fonksiyon kazanımı sonucu apoptozise karşı direnç kazanan tek bir hücreden ölümsüz lösemik klon oluşumu gerçekleşir (7).

2.4. Sınıflandırma

1976 yılında Fransız, Amerikan ve İngiliz bir grup hematolog tarafından orijinal akut lösemi FAB sınıflaması oluşturulmuştur. Sınıflandırma morfolojik (FAB), immünolojik ve sitogenetik (WHO) özelliklere göre yapılır.

FAB sınıflamasında akut lösemiler morfolojik ve sitokimyasal boyanma özelliklerine göre gruplanmıştır. Ancak FAB sınıflaması immünfenotipleme, elektron mikroskobu, sitogenetik, moleküler biyolojik tetkik yöntemlerini ve nadir lösemi tiplerini içermeyen bir sınıflamadır (5).

2.4.1. Morfolojik sınıflandırma

Morfolojik sınıflandırma lenfoblastları boyut, çekirdek ve stoplazma görünümüne göre L1, L2, L3 alt tiplerine ayıran FAB sınıflamasıdır (Tablo 1). L1 en sık görülen (%85) ve prognozu en iyi olan tiptir (18).

Tablo 1. ALL’de morfolojik sınıflandırma (18)

Lenfoblast	L1	L2	L3
Büyüklik	Küçük	İri, değişken	Büyük
Kromatin	Yoğun	Değişken	İnce
Çekirdek	Düzgün	Düzensiz, çentikli	Düzgün
Çekirdekçik	Yok, küçük	Büyük, belirgin	Belirgin
Sitoplazma	Çok dar	Daha geniş	Geniş
Sitoplazmik bazofili	Hafif, orta	Değişken	Koyu
Sitoplazmik vakuol	Değişken	Değişken	Belirgin

2.4.2. İmmünolojik sınıflandırma

Lenfositlerin gelişim aşamalarında yüzeylerinde beliren ve kaybolan farklı antijenik yüzey işaretlerine farklılaşma kümeleri denir. Bunlar bir etiket gibi o hücrenin hangi gelişim aşamasında olduğu hakkında bilgi verir (19). Burkitt hariç diğer ALL tiplerinin %95'i TdT yüzey antijeni içermektedir (20).

WHO, 2008 yılında kombine sitogenetik ve immunfenotipik karakterlere göre bir sınıflama yapmış ve 2016 yılında bu sınıflamaya B lenfoblastik ve T lenfoblastik alt gruplara ek olarak, kromozom 21 pozitif B-ALL ve BCR- ABL benzeri ALL şeklinde iki yeni alt grup eklemiştir (21,22)(Tablo 2).

Tablo 2. WHO sınıflaması

B hücreli lenfoblastik lenfoma/lösemi, başka türlü sınıflandırılmayan
B hücreli lenfoblastik lenfoma/lösemi, tekrarlayan genetik anormalliklerle birlikte olan
Hipodiploidi ile birlikte
Hiperdiploidi ile birlikte
t(9;22)(q34;q11.2)(bcr-abl1) ile birlikte
t(11q23)(MLL yeniden düzenlenmesi) ile birlikte
t(12;21)(p13;q22)(ETV6-RUNX1) ile birlikte
t(1;19)(q23;p13.3)(TCF3-PBX1) ile birlikte
t(5;14)(q31;q32)(IL3-IGH) ile birlikte
(iAMP21) intrakromozomal amplifikasyon ile birlikte
BCR-ABL1 benzeri ALL tirozin kinaz veya sitokin reseptörlerini içeren translokasyon ile
birlikte
iAMP21 ile birlikte B lenfoblastik lösemi
T hücreli lenfoblastik lenfoma/lösemi
Erken T hücreli prekürsör lenfoblastik lösemi

2.5. Klinik ve Laboratuvar Bulgular

Semptomlar; normal fonksiyonlu hücrelerin yetersizliğine ya da anormal lösemik hücre yüküne ve infiltratif hastalığa bağlı gelişir. Genellikle non-spesifik bir başlangıç olur. Akut lenfoblastik lösemi belirtileri kemik iliği infiltrasyonuna ikincil kemik iliği yetmezliğine ve/veya ilik dışı tutulumlara bağlı ortaya çıkar. Hastalar, enfeksiyon, kolay kanama, dispne, halsizlik veya B semptomları (kilo kaybı, ateş, gece terlemesi) ile başvurabilirler. ALL’de kemik ağrıları ve artralji sık yakınmalar arasındadır. İnfiltratif hastalık ise kemik ve eklem ağrısı, hepatosplenomegali ve lenfadenopati ile kendini gösterir. Yaklaşık %20 hastada karaciğer ve dalak tutulumuna bağlı hepatosplenomegali görülür. Diğer sık ilik dışı tutulum yerleri ise testis, cilt ve mediastinumdur. Özellikle T-ALL’de, mediasten tutulumunda akciğer grafisinde kitle görüntüsü dikkat çekebilir (23,24). Olgun B hücreli ALL hastaları karında kitle ve /veya tümör lizis sendromu bulguları ile gelebilir. Santral sinir sistemi, ALL hastalarının yaklaşık %5-8’ inde tanı anında tutulmuş olup bu hastalar kafa çifti tutulumları, nöropatiler veya meningeal iritasyon bulguları ile başvurabilirler (25).

2.6. Tanı

ALL hastasında temel tanı yöntemi; kemik iliği aspirasyonunun morfolojik değerlendirilmesidir. Kemik iliğinde %20’nin üzerinde blast varlığı ve akım sitometri immun fenotiplendirme ile ALL klonalitesinin gösterilmesi ile tanı konur. Kemik iliği tutulumu olmadan ilik dışı tutulum çok nadir olmakla birlikte bu durumlarda tutulan organ biyopsilerinin incelemesi ile tanı koyulabilir (13).

Tanı sırasında yapılan diğer incelemeler (17)

Biyokimyasal tetkikler: Elektrolitler, laktat dehidrogenaz (LDH), böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri incelenmelidir. Özellikle blast yükünün fazla olduğu olgularda tümör lizis sendromu açısından ürik asit, potasyum ve fosfor değerlerinin takibi önemlidir.

Akciğer grafisi: Özellikle T-ALL de mediastinal kitle varlığı önemlidir.

Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi: Tanı anında SSS tutulumu olup olmadığının tespiti için gereklidir. Ayrıca tedavi sırasında da gerekirse intratekal kemoterapi için lomber ponksiyon yapılmalıdır. Tanı anında blastların BOS'a geçişini engellemek amacıyla işlemin travmatik olmamasına özellikle dikkat edilmelidir (22).

Koagulasyon parametreleri

Kardiyak fonksiyonlar: EKG ve ekokardiyografi tedavi ilişkili kardiyak komplikasyonları görmek ve riskli hastalarda tedavi seçimi için gereklidir.

Viral seroloji: Hepatit B, hepatit C, HIV ve sitomegalovirus (CMV) olmak üzere başlangıç örnekleri alınmalıdır. Kemoterapi sonrası hepatit ve CMV reaktivasyonu, verilen kan ürünlerinden bulaş ve tedavi planı açısından başlangıç değerlerin bilinmesi gereklidir.

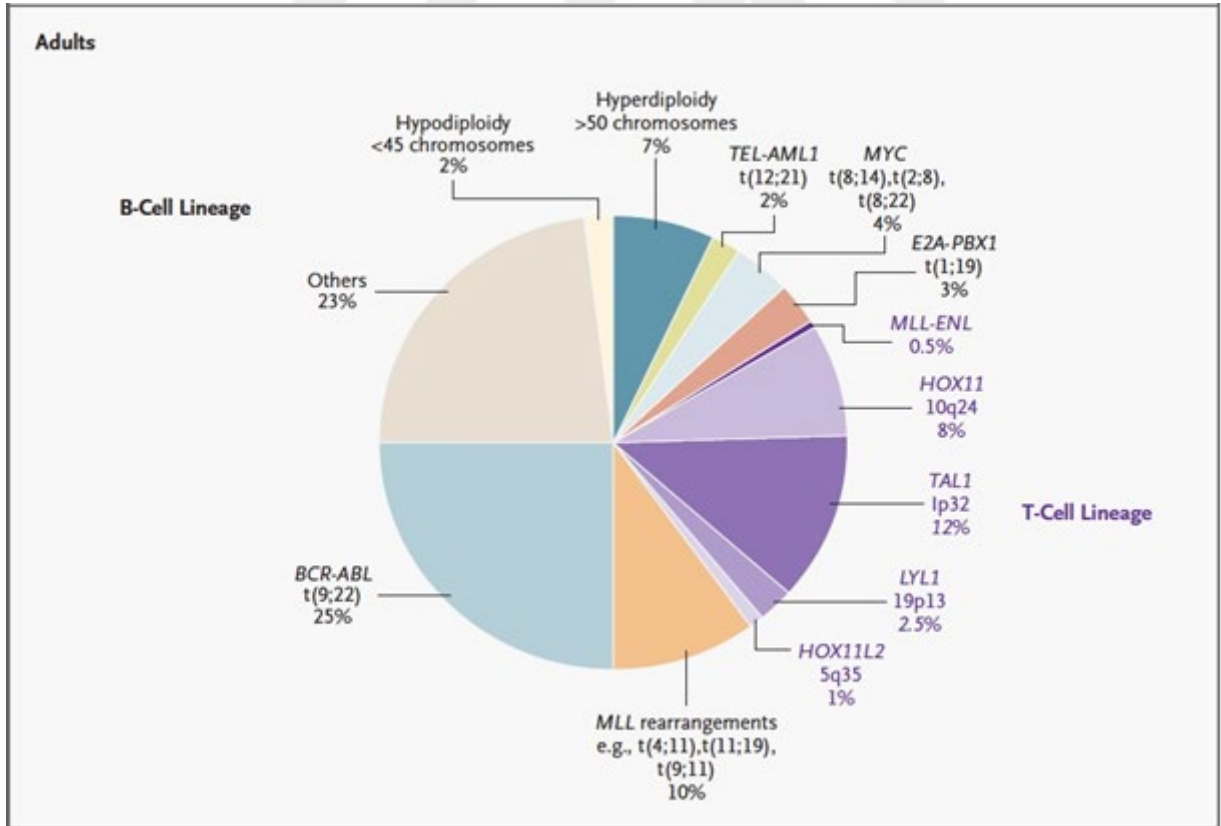
2.7. Prognostik Faktörler ve Risk Değerlendirmesi

Akut lenfoblastik lösemi heterojen bir hastalıktır ve oldukça değişken prognostik seyir gösterebilir. ALL hastalarında prognozu belirleyen önemli parametreler: Tanı anındaki yaş, beyaz küre sayısı, immunofenotip, sitogenetik ve moleküler genetik ile indüksiyon tedavisine verdiği yanıttır. Santral sinir sistemi tutulumu veya mediastinal kitleler gibi klinik bulgular da prognostik öneme sahiptir (27-29).

Akut lenfoblastik lösemi prognozu, günümüzde giderek iyileşme göstermektedir. Bunun nedenleri arasında genetik biliminin gelişmesi ile hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılması, tedavide kullanılacak ilaçların geliştirilmesi, farmakokinetik etkileşimlerin aydınlatılması, farmakogenetik çalışmalarla ilaçların yan etkilerinin en aza indirilmesi ve gelişen destek tedavileri sayılabilir (7,30). Ayrıca indüksiyon ve pekiştirme tedavilerinden sonra minimal kalıntı hastalık (MKH) negatifliğinin hedeflenmesi ile tam yanıt artırmakta ve prognoza olumlu katkı sağlamaktadır (13,17). Son zamanlarda elde edilen veriler çocuk ALL olgularında olduğu gibi erişkin hasta grubunda da minimal kalıntı hastalık (MKH) izleminin yaşamsal önemi olduğunu göstermektedir. İndüksiyon tedavisi tamamlandıktan sonra MKH düzeyinin >%0,1 olması bilinen en kötü prognostik belirteçlerdendir (43). Erişkin ALL'de kötü prognozu işaret eden faktörler Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Erişkin ALL hastalarındaki kötü prognostik faktörler (13)

Klinik özellikler	Yaş>60 Beyaz küre sayısı >30000/μl (B-ALL), >100.000/ μl (T-ALL)
İmmünofenotip	Pro-B(CD10) Erken T(CD1a,sCD3) Matür T(CD1a,sCD3)
Sitogenetik/moleküler genetik	t(9;22) t(4;11)
Tedavi cevabı pozitifliği	Geç CR elde edilmesi, >3-4 hafta minimal kalıntı hastalık (MKH)



Şekil 1. Erişkin ALL’de genetik anormallikler (7,30)

Yaş: En önemli prognostik faktördür. Toplam sağ kalım (TSK) olasılığı yaş arttıkça azalmaktadır. Hoelzer ve arkadaşlarının yaptığı 15-65 yaş arası hastalarda 35 yaş üzerinde OS daha kısa ve tam remisyona ulaşma süresi daha uzun bulunmuş ve kötü prognostik ölçüt olarak belirtilmiştir (31). Gaynor ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada indüksiyon tedavisi sırasında ölümlerin 50 yaş üzerinde, tedavi sonrası nüksün ise 60 yaş üzerinde anlamlı yüksek olduğu bildirilmiştir (32). Yaş arttıkça Ph kromozomu gibi olumsuz sitogenetik özelliklere de daha sık rastlandığı bilinmektedir (31,32).

Beyaz küre sayısı: Tanı anında yüksek beyaz küre sayısı (B-ALL için 30000/μl, T-ALL için 100000/μl üzeri) yüksek nüks riski ile ilişkilidir.

İmmünolojik alt tipler: ALL'nin immünolojik alt tipleri farklı ortaya çıkış, klinik seyir ve nüks riski açısından farklılık göstermektedir. Örneğin pro-B ALL'de, yüksek t(4;11) pozitifliği (%70) ve yüksek beyaz küre sayısı ortaya çıktığından (>100.000/μL, %26) genellikle kötü prognoza sahiptir. Buna karşın, günümüzde yüksek doz L-asparaginaz ve allojenik kök hücre nakli tedavileri ile lösemisiz sağ kalımın %50'lere yükseldiği bildirilmektedir (33). Common/ pre-B ALL'de ise Ph kromozomu pozitifliği sıktır (%40-50). Bu alt grup ise standart/ yüksek riskli gruba girmektedir. C/pre-B ALL'de lösemik hücreler çeşitli antijenler (CD19, CD20, CD22) ifadelemektedir ve bunlar da antikör tedavisi için hedef oluşturmaktadır. Matür B-ALL alt grubunda fraksiyone siklofosfamid veya ifosfamid, yüksek doz L-asparaginaz ve yüksek doz MTX tedavileri ile tam remisyon oranları %40'dan %60-100'e, lösemisiz sağ kalım oranları ise %10 un altından, %20-65'lere kadar yükselmiştir (34).

T-ALL'ler; erken, timik ve matür T-ALL'den oluşmaktadır. Bunlar genellikle tanı anında yüksek beyaz küre sayısı, mediastinal kitle (%50), SSS tutulumu (%8) ve yüksek SSS nüks riski (%10) ile birlikte (35).

Sitogenetik ve moleküler genetik: Yetişkin ALL de en sık rastlanan ve etkisi en iyi bilinen sitogenetik bozukluklar t(9;22) ve t(4;11)' dir. t(9;22) yetişkin ALL'lerin %30'unda görülmekte ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir. Tirozin kinaz inhibitörlerinin tedaviye eklenmesi ile prognozun öncesine göre belirgin iyileştiği bilinmektedir (20,36). Aynı zamanda özgül genetik anomalilerin ilaç duyarlılığı veya direncinde oynadığı roller de yavaş

yavaş aydınlatılmaya başlanmıştır (7). Hiperdiploidi hastalarındaki lösemik transformasyonun mekanizmaları tam olarak bilinmemekte, ancak bu hastalar antimetabolitler ile tedaviye daha iyi yanıt vermektedir (37). Hiperdiploidili hastaların hemen tamamında 3 veya 4 kopya kromozom 21 bulunmakta olup, bu da hücre içine metotreksat transportunu arttıran gen kodlamasını oluşturmaktadır. Yani bu hastalarda hücre içi metotreksat poliglutamat miktarı artarak tedavi etkinliği de yan etki de artıyor olabilir (38). TEL-AML1 füzyon genine sahip lösemik blastların ise asparaginaza çok iyi yanıt verdiği bilinmektedir (39). t(4;11) pozitif ALL hastalarında ise MLL gen rearanjmanı vardır ve bu hastalarda L- asparaginazı hücre içine transport eden hENT1 miktarındaki artış ile tedaviye artan yanıt ile ilişkili bulunmuştur (40). B-ALL daha düşük doz MTX'e cevap verebilirken T-ALL hastalarında daha yüksek doz MTX kullanmak gerekebilir (41).

Risk faktörleri prognostik faktörlerle benzerdir. Türk Hematoloji Derneği'nin 2011 yılı ulusal tanı ve tedavi kılavuzu ve bazı literatür verilerine göre olumsuz risk faktörleri Tablo 4'de belirtildiği şekildedir . Buna göre hiç risk faktörü olmayan hastalar standart riskli, bir ya da daha fazla risk faktörü olan hastalar yüksek riskli olarak kabul edilmektedir. Sitogenetik olarak karmaşık karyotip (>3 anomali), t(9;22), t(4;11), t(1;19), 11q23 varlığında hasta yüksek riskli olarak kabul edilmektedir. Aynı zamanda SSS tutulumu olması ve tanı anı LDH düzeyinin >2,5xN olması SSS riski açısından yüksek riskli olarak kabul edilir [38]. Çocuk hastalarda önemi belli olan MKH'nın erişkin hastalarda da sağ kalımı etkileyen önemli bir parametre olduğu ortaya çıkmıştır. İndüksiyon tedavisi sonrası MKH >%0,01 saptanması bilinen en kötü prognostik faktörlerden birisidir. MKH belirlenmesinde akım sitometrisi ve polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) metodları kullanılıyor olup özellikle B-ALL'de kemik iliği örnekleri daha duyarlı iken T-ALL'de periferik kandan da PZR ile MKH saptanması yapılabilir (17,43).

Tablo 4.Erişkin ALL risk sınıflaması (43)

Özellik	Standart	Yüksek risk
Yaş ve sitogenetik	<35	>35 Ph/BCR-ABL+ t(4;11)/ALL-AF4 t(1;19)/E2A-PBX 11q23+
Akyuvar Sayısı(/ μ l)	<30.000(B kökenli) <100.000(T kökenli)	>30.000(B kökenli) >100.000(T kökenli)
İmmünofenotip	Timik T-ALL	Pro-B-ALL Erken T-ALL Olgun T-ALL
Tam yanıt zamanı	<4 hafta	>4 hafta
İndüksiyon sonrası MKH %	<0.01	>0.01

2.8. ERİŞKİN T HÜCRELİ ALL

T hücreli ALL nadir görülen agresif bir lösemi türüdür. Patogenezi ile ilgili moleküler çalışmalar yapılmakta, aktivasyon mutasyonları tespit edilmektedir. Prognozu çok kötü olan bu hastalık için günümüzde de tedaviler geliştirilmektedir. Farklı dönemlerde farklı kemoterapotikler kullanılmıştır (44-46). Pediatrik yoğun kombine kemoterapi rejimleri adolesanlarda ve genç erişkinlerde T-ALL tedavi protokollerini önemli ölçüde iyileştirmiştir. Yüksek riskli veya relaps / refrakter hastalıkta allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu önemli bir rol oynamaktadır. Genç yaştaki hastalarda, pediatrikde kullanılan yoğun kemoterapi rejimleri kullanılabilmekte, daha ileri yaştaki ve komorbid hastalıkları çok olan hastalarda ise çoklu kemoterapiler ve allojenik hematopoietik hücre transplantasyonu önemli rol oynamaktadır. T-ALL tedavisinde büyük ilerleme kaydedilmesine rağmen, halen B hücrelilerden geri kalınmış durumdadır (44). Tüm ALL olgularının yaklaşık % 20'sini T-ALL oluşturmaktadır. Yetişkinlerde çocuklardan daha yaygın görülmesine karşın, hastalığın görülme insidansı yaşlandıkça azalır(45).

T-ALL, WHO sınıflandırmasına göre öncü bir lenfoid neoplazidir olup matür T hücrelerinin malignitesi olan yetişkin T hücreli lenfotropik virüs Tip 1 in etken olduğu T hücre lösemi / lenfomasından farklı bir antitedir (45). Yeni teşhis almış T- ALL hastaları için en iyi tedavi nedir sorusu halen tartışılmaktadır. T-ALL tanısı ve tedavisi, bu alışılmadık ve agresif malignitede sorun olmaya devam etmektedir.

2.9. ERİŞKİN T HÜCRELİ ALL BİYOLOJİ VE PATOGENEZİ

WHO, T-ALL'deki lenfoblastları, CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 ve CD8'in değişken ekspresyonu ile TdT pozitif olarak tanımlamaktadır. Sitoplazmik CD3 ve CD7 sıklıkla pozitiftir. T-ALL; pro-T, pre-T, kortikal T ve medüller dahil olmak üzere intratimik farklılaşma ile farklı evrelere bölünebilir (56).

Mikroarray gen ekspresyon çalışmaları; gen ekspresyon kaybı, immunfenotip ve onkojenik yolların aktivasyonu arasında yakın bir ilişki kurmuştur. Sadece immunfenotip esaslı sınıflandırmalardan elde edilenler, T-ALL heterojenite anlayışımızı zenginleştirmiştir. Kromozomal translokasyonlarla aktive edilen T-ALL transkripsiyon faktörü onkogenlerinin ekspresyonuna dayanan mikroarray verisinin denetimli analizi, farklı T-ALL gruplarını ayırt eder: pro-T ve pre-T immünofenotipik gruplar, yüksek seviyelerde CD1 genlerinin ekspresyonuna sahip ve transkripsiyonel olarak erken kortikal timositlerle ilişkili TLX tümörleri (kortikal T ALL'lerle ilişkili) ve TAL1 ile ilişkili lösemilerde CD3 ve TCR genlerinin upregüle edilmesi ile karakterize (medüller-T immünofenotipik grubu ile ilgili) timosit farklılaşmasının geç aşamalarıdır. Bu bağlamda, iyi anlaşılmayan ETP (erken T-Hücreli prekürsör ALL) grubu, son zamanlarda çok dikkat çekmiştir. Çocuklarda ETP ALL, tüm T-ALL'lerin % 15'ini oluşturur, yetişkinlerde ise insidans değişken olarak bildirilmiştir ancak pediatrik popülasyona göre anlamlı derecede daha yüksek görünmektedir. Erken T-hücreli prekürsör ALL'nin transkripsiyonel profili, olgunlaşmamış miyeloid progenitörlere ve hematopoetik kök hücrelere benzerlik gösterir, bu tümörlerin kök hücre benzeri lösemi spektrumunun parçası olabileceğini düşündürür (56).

ETP ALL, başlangıçta CD1a, CD8 ve CD5 ekspresyonunun olmaması ve miyeloid ve kök hücre belirteçlerinin anormal ekspresyonu ile tanımlanmıştır. ETP ALL, immünofenotipik, genetik ve biyolojik olarak heterojen olabilir. Bununla birlikte, ETP'ler ile transkripsiyonla ilişkili erken olgunlaşmamış lösemilerin, bazı serilerde T-ALL'lerin %

T hücreli lenfoblastik lösemi, B hücreli lenfoblastik lösemiden biyolojik olarak ayrılır. Modern genomik teknikler kullanarak T-ALL biyolojisine ilişkin son zamanlardaki bilgiler, tekrarlayan lezyonlar tespit etmiştir. Bu lezyonlar; Notch, Jak / Stat, PI3K / Akt / mTOR ve MAPK dahil olmak üzere çeşitli yollar gruplanabilir (46). Yeni kemoterapiler ile, de novo T-ALL tedavi sonuçları giderek gelişmiş ve günümüzde B-ALL'deki yaklaşık % 85 olan 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranına ulaşmıştır . Buna karşılık sağ kalım düşük olup; hastalıksız ve relaps olmadan sağ kalım % 25 in altındadır. Bu nedenle, şu anki çabalar, yüksek riskli hastalarda relapsın önlenmesi için tedavinin güçlendirilmesi, uygun alt gruplarda toksisitenin azaltılması ve nükseden hastalığın tedavisi üzerine odaklanmıştır (46-48).



14

2.10. Tedavi

Tedavi temel olarak remisyon indüksiyonu, pekiştirme tedavileri, idame ve SSS profilaksisini kapsar. Bu çoklu ilaç içeren kemoterapilerin amacı hastalığı remisyona sokmak, normal hematopoezi sağlamak ve nükslere neden olacak dirençli klonu ortadan kaldırmaktır. Nüks riski yüksek hastalarda diğer bir tedavi seçeneği ise allojenik hematopoetik kök hücre naklidir (AHKN) (18).

Erişkin ALL'de tam yanıt (TY) %80-90'lara kadar çıkabilmekle birlikte nüksler nedeniyle kür olasılıkları ancak %30-40 seviyesinde kalmaktadır. Bu nedenle günümüzde erişkin ALL'de, özellikle de adölesan ve genç erişkin hastalarda, tedavi rejimleri çocukluk çağı ALL tedavisi temel alınarak şekillendirilmiştir. Buna karşın erişkin ALL'deki en iyi tedavi ile ilgili bir fikir birliği henüz yoktur (6).

2.10.1. Remisyon İndüksiyonu Tedavisi

Remisyon İndüksiyon tedavisinin amacı kemik iliğindeki lösemik blastları yok ederek tam yanıtı sağlamaktır. Dört-altı haftalık remisyon indüksiyon tedavisi çocuklarda %96-99, erişkinde %78-92 oranında normal hematopoezi ve tam yanıtı sağlayabilmektedir (6). Çoğu indüksiyon rejiminin temel ilaçları vinkristin, antrasiklin (daunorubisin veya doksorubisin), kortikosteroidler (prednizon veya deksametazon), siklofosamid ve L-Asparaginaz'dır. Standart riskli hasta grubunda üç ilaçlı rejimler kullanılabilir. Yüksek riskli çocuk ve tüm erişkin ALL hastalarında dördümlü ilaç içeren rejimler tercih edilmektedir (57). Bazı randomize kontrollü çalışmalar deksametazonun prednizona kıyasla izole SSS nüksünü önlemede ve olaysız sağ kalım süresini arttırmakta daha etkili olduğunu göstermiştir (58). Kortikosteroidler artmış enfeksiyon riski, osteonekroz, fraktür, psikoz ve miyopati gibi yan etkilerle ilişkili bulunmuştur. Bu yan etkiler deksametazonla daha sık görülmekte olduğundan yüksek doz deksametazon (10 mg/m^2) özellikle adölesan B-ALL hastalarında remisyon indüksiyonunda sıklıkla önerilmemektedir (59).

Bir veya iki ilacın değiştiği çok çeşitli remisyon indüksiyon rejimleri vardır. Bunlardan en önemlileri de Berlin-Frankfurt-Munster (BFM) ve hiperfraksiyone siklofosamid, vinkristin, doksorubisin, deksametazon (HCVAD) kemoterapi rejimleridir [40, 43]. HCVAD daha çok erişkin grup ALL hastalarında kullanılırken, BFM daha çok çocuk, adölesan ve genç erişkin yaş grubunda tercih edilir. HCVAD A ve B şeklinde isimlendirilen 8

sikluslu tedavi rejimidir. A bölümü hiperfraksiyone siklofosfamid, vinkristin, doksorubisin ve deksametazonu içermekte, B bölümü ise yüksek doz methotreksat ve L- asparaginaz içermektedir. Santral sinir sistemi profilaksisi için en az 4 siklus her siklusta 2 kez olmak üzere intratekal kemoterapi rejimi bulunmaktadır. Tanı anında SSS lösemisi olanlar için kranial radyoterapi de bir diğer tedavi seçimidir. Hematopoetik büyüme faktörleri her siklus sonrası verilmektedir.(57-61)

Komplikasyonların önlenmesi için tedavi öncesi hidrasyon (asgari 100 ml/saat) yanında 8 saatte bir 100 mg allopurinol başlanması ve hastanın sıvı elektrolit dengesinin yakın takibi gerekir. Kreatinin düzeyi >1.6 mg/dl ve ürik asit düzeyi >8 mg/dl olanlarda özellikle dikkatli olunmalıdır.

2.10.2. Pekiştirme (Konsolidasyon/ intensifikasyon) Tedavisi

Pekiştirme tedavisinin amacı indüksiyon sonrası normal hematopoez sağlandıktan sonra kalıntı lösemik hücreleri de yok etmektir (6). Bu tedavi rejimlerinde de ilaç seçimi ve süresi ile ilgili tam bir fikir birliği bulunmamakla birlikte sıklıkla yüksek doz methotreksat ve başlangıç indüksiyon rejimine benzer olarak 6-MP, yüksek doz L-asparaginaz ve vinkristin, steroid içeren protokoller 20-30 haftalık sürelerle verilmektedir. Yüksek riskli veya çok yüksek riskli hastalarda ise yüksek doz MTX'a ek olarak L-asparaginaz ve 6-MP eklenen rejimler de tercih edilebilmektedir. Yüksek doz kemoterapilerde genellikle yüksek doz L-asparaginaz, sitarabin ve yüksek doz MTX tedavileri kullanılmaktadır. Methotreksatın ideal dozu, lösemik hücre genetiği, fenotipi ve hasta farmakokinetik-farmakodinamik özelliklerine göre değişkendir (62-63). Standart riskli bir çok hastada $1-2$ gr/m² yeterli olurken, özellikle T-ALL ve yüksek riskli öncül B-ALL hastalarda 5 gr/m² 'ye kadar çıkılması gerekebilmektedir (64). TEL-AML1 veya E2A-PBX1 füzyonu olan genetik varsa bu hastalarda da yüksek dozlar önerilmektedir (65).

2.10.3. İdame Tedavisi

İdame tedavinin amacı nüksü önlemek ve uzun süreli remisyonda kalmayı sağlamaktır(6). Yoğun indüksiyon ve konsolidasyon tedavilerinden sonra idame tedavisi, ALL hastalarında standart tedavi yaklaşımıdır. İdame tedavinin etkinliğini gösteren ileriye dönük randomize bir çalışma olmasa da idame uygulanmayan ALL hastalarında lösemisiz sağ

kalım %18-28 olup uzun süreli sonuçlar idame tedavi almayan hastalarda kötü bulunmuştur(67). Hastaların çoğunda idame tedavi süresi 2 yıla tamamlanmaktadır. Günlük merkaptopürin ve haftalık methotreksat bu tedavi rejiminin bel kemiğini oluşturmaktadır. Bu tedavi rejiminde günlük uygulanan 6-MP, haftalık MTX, aylık vinkristin ve aylık prednizolon (POMP idame tedavi) uygulanmaktadır. Matür B-ALL hastaları (Burkitt lösemi/lenfoma) yüksek doz ve kısa süreli tedavilerle uzun süreli remisyona girmekte olduğundan idame tedavi gerekli görülmemektedir (68). Yüksek riskli ve Philedelphia kromozomu (Ph) (+) olan çok yüksek riskli ALL hastaları da uygun donörü varsa idame tedavi yerine AKHN'e verilmelidir(69,70).

2.10.4. Santral Sinir Sistemi Profilaksisi

Erken dönem SSS profilaksisi hastalık aktivitesini kontrol etmekte önemli bir yaklaşımdır. SSS tutulumu kür şansı önündeki en büyük engeldir. Başlangıçta SSS tutulumu olan olgularda %30-40'a varan nüks bildirilmiştir. Yüksek beyaz küre sayısı, yüksek LDH düzeyi, travmatik lomber ponksiyon ve matür B-ALL ve T-ALL fenotiplerinde SSS hastalığı riski yüksektir (71).

Kranial radyoterapinin akut ve uzun dönem komplikasyonları ve yan etki potansiyeli yüksek olması nedeniyle, santral sinir sistemi (SSS) profilaksisinde sıklıkla intratekal kemoterapiler tercih edilmektedir. Methotreksat, L-asparaginaz ve kortikosteroid intratekal uygulanabilen ilaçlardır. Standart riskli hastalara 8, Burkitt ve ph(+) ALL hastalarına 16 kez intratekal kemoterapi verilir(60).

Prednizolon yerine Deksametazon tercih edilmesinin sebebi: Yüksek sistemik anti-lösemik etkisi ve beyin omurilik sıvısında da yüksek konsantrasyonlara ulaşmasıdır. Prednizolonun deksametazon ile değiştiği pediatrik rejimlerde SSS nüks oranı azalmış ve hastaliksız sağ kalım uzamıştır. Uzun süreli deksametazon uygulanması kemiğin avasküler nekrozu ve enfeksiyonlara neden olup morbidite ve mortaliteyi yükseltebilmektedir. Bu nedenle yüksek doz deksametazonun ($>10 \text{ mg/m}^2$) özellikle adölesan B-ALL hastalarında remisyon indüksiyonu tedavisinde kullanımı önerilmez(58).

2.10.5. .Kök Hücre Nakli

Philedelphia (+) ALL, yüksek lökosit sayısı (B-ALL için >30000 / μ l, T-ALL için 100000 / μ l), karmaşık genetik anormallikler ve hipodiploidililerde pekiştirme tedavisi sonrası ilk tam yanıtta allojenik kök hücre nakli açısından hasta değerlendirilmelidir (73,74). Ayrıca AKHN; erken kemik iliği nüksü (tedavi altında veya tedavi sonrası ilk 6 ay içinde) ve erken izole SSS nüksü (tedavinin ilk 18 ayı içinde) olanlarda standart tedavi yaklaşımıdır. MKH olup olmaması önemlidir. İndüksiyon tedavisi sonrası MKH pozitif olması, kemoterapi ve dirençli hastalık ve kötü prognoz ile ilişkili görülmüş ve bu hastalarda başlangıç tedavisi ile nüks arası süre ortalama 8 ay olarak bulunmuştur (75-76).

2.11. YENİ TANI ALMIŞ T-ALL HASTALARI İÇİN EN İYİ TEDAVİ NEDİR?

Çoğu T-ALL de hastalık nüksü, tanıdan itibaren 2 yıl içinde çıkar. Nükseden hastalıkta kurtarma zordur ve beklenen sağ kalım oranı % 25 in altındadır (50-51). Şu anda hematopoietik kök hücre nakli tek küratif tedavi yöntemidir, ancak ön koşulu başarılı bir remisyon re-indüksiyonudur (51-53) .

Kortikosteroid, asparaginaz ve SSS odaklı terapi içeren gelişmeler ile T –ALL tedavi sonuçları belirgin olarak gelişmiş ve günümüzde B hücreli hastalıklarınkine yaklaşmıştır. Buna rağmen, kür sağlamak için gereken tedavi oldukça yoğundur, akut ve geç toksisite riskleri mevcuttur ve relaps hastalık tedavisinde sınırlı başarı elde edilmiştir. Son yıllarda, T-ALL biyolojisi üzerine yakın gelecekte tedavide ileri gelişmelere ışık tutacağı öngörülen önemli keşifler yapılmıştır (54-55).

Nadir görülen bu agresif lösemi türü ilişkili erişkin yaş grubunda çok fazla veri bulunmamaktadır.

Dikkate alınması gereken önemli bir rejim hiper-CVAD (yüksek doz metotreksat ve sitarabin ile değişen siklofosfamid, vinkristin, adriamisin ve deksametazon) rejimidir. Yoğun olmasına rağmen, bu rejim yaşlı bireylerde makul derecede iyi tolere edilir. Bununla birlikte, küçük bir T-ALL hasta serisinde, hiper-CVAD rejiminde yüksek bir CR oranı görülmesine ve güvenli bir şekilde uygulanmasına rağmen, remisyonun başarılanmasından sonra yüksek nüks riski bulunmaktadır(56)

T-ALL erkeklerde daha sık görülmesi, genç yaşta ve çoğunlukla yüksek lökosit sayısı ile prezentasyonu, SSS tutulumu, mediastinal tümör varlığı ile karakterizedir. Yüksek tümör yükü vardır ve hızlı progresyon gösterir. Ancak geç nüksler (>3 yıl) azdır. GMALL (German Multicenter ALL) verilerine göre erken ve olgun T-ALL'nin prognozu timik ALL'ye göre daha kötüdür (uzun süreli sağkalım %30 vs %50). Timik T-ALL'de HOX11 geni moleküler marker olarak kullanılabilir. Erken/olgun T-ALL de ise uzun süreli sağ kalım %20-30 dolaylarındadır ve indüksiyon sırasında erken ölüm sıktır. Siklofosfamid ve sitarabin T-ALL tedavisinde çok aktif ajanlardır. T ALL grubunda tedavi sırasında enfeksiyon, olguların 2/3 ünde görülür ve dikkatli olmadıkça enfeksiyondan kayıplar yüksektir. T lenfoblastlara spesifik aktivitesi olan Cladribine, Campath, arabinosil guanosin gibi ajanların T-ALL prognozunu olumlu etkileyeceği düşünülmektedir. T-ALL'de özellikle yoğun SSS proflaksisi gerektiği unutulmamalıdır. Var olan mediastinal tümörün tedavisi konusunda konsensus yoktur. İndüksiyon sonrası rezidüel tümör varlığında mediastinal alanın ışınlaması Alman ALL grubunca önerilmektedir (78).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMAYA DAHİL OLMA VE DIŞLAMA KRİTERLERİ

Bu çalışmaya **20.04.2006-31.12.2018** tarihleri arasında DEÜTF Hematoloji Bölümü'nde takip edilen 18 yaş ve 18 yaş üstündeki T-ALL tanılı hastalar dahil edildi. Hastaların verileri geriye dönük olarak probel ortamında ve Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik bölümü arşivinde tarandı. Herhangi bir zamanda tanı alan hastaların Tıbbi Biyoloji ve Genetik bölümü arşivinde kayıtlı Sitogenetik ve FISH sonuçları, Probel sistemi üzerinden hastaların yaşı, cinsiyeti, tanı anında periferik kanda hemoglobin, lökosit, lenfosit, trombosit sayıları, biyokimya sonuçları, ferritin değerleri, kan ürünü (trombosit /eritrosit süspansiyonu) transfüzyonu, aldığı kemoterapi tipi , sağ kalımları ve hastalığı için kullandığı tedaviler araştırıldı. Sağ kalım verileri Aralık 2018 tarihi itibari ile güncellendi. Hastalarda Sitogenetik / FISH verilerinin ve diğer demografik verilerin birbirleriyle olan ilişkileri ve tüm bu faktörlerin standart tedaviye, izlem süresine ve sağ kalım üzerine etkileri değerlendirildi.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS 22.0 for Windows Software programı yardımıyla yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki farkın ortaya konması için Ki-kare testi, bağımsız sayısal değişkenler arası farkların incelenmesi için Mann- Whitney U testi kullanıldı. Sağ kalım sonuçlarının değerlendirilmesi için Kaplan- Meier ve log rank testi kullanıldı. $p<0.05$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

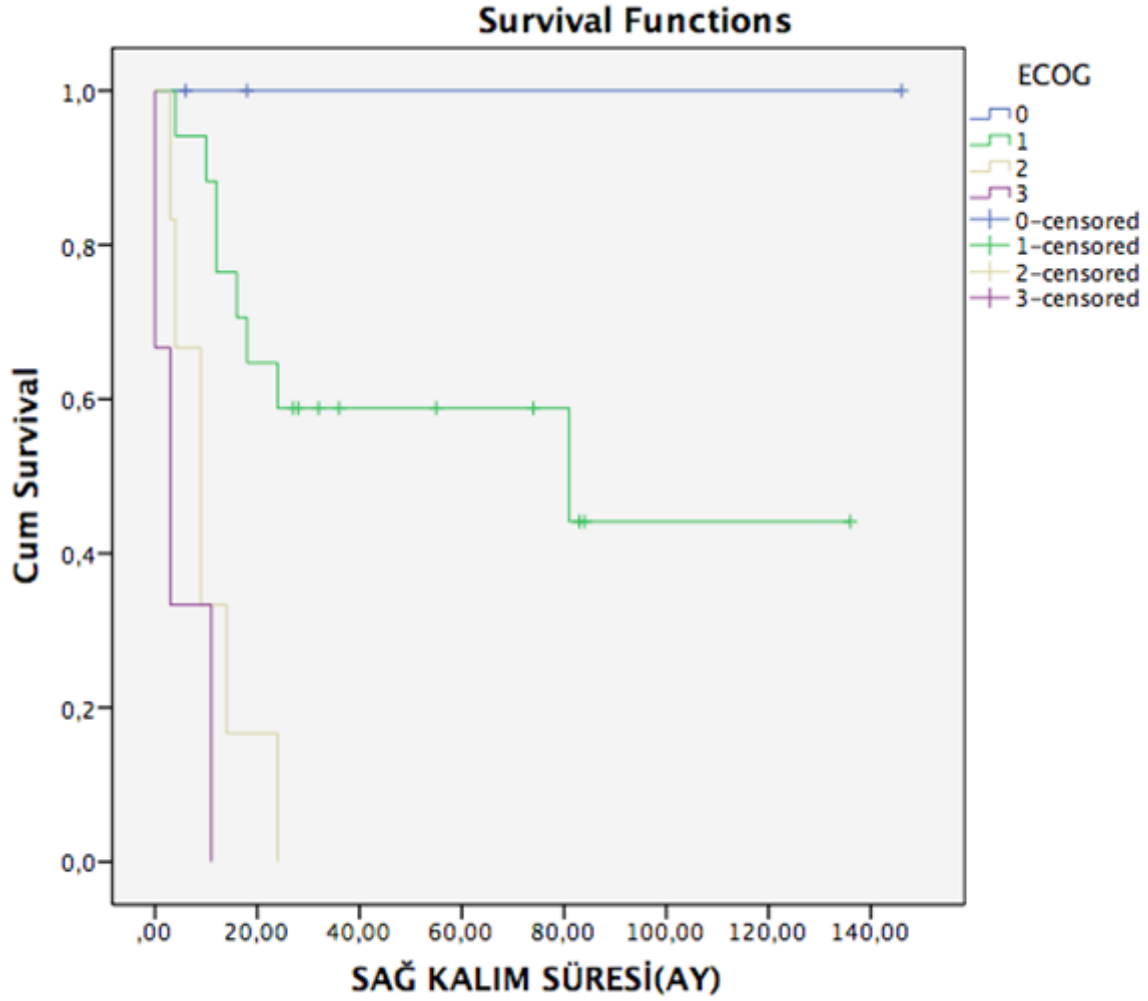
T-hücreli ALL ile izlenen 29 hastanın ortalama yaşı 32(18-82) olup, 19'u (%65,5) erkek, 10'u (%34,5) kadındı. Ortalama 18 aylık (± 39 ay) izlem süresi sonunda hastaların 12'si (%41,4) hayattayken, 17'sinin (%58,6) öldüğü tespit edildi.

Dış merkezde tanı alan 4 hastanın tanı anındaki K.İ. blast yüzdesine ve sitogenetik/FISH verilerine ulaşılamadı. Tüm hastaların tanı anındaki Kİ blast yüzdeleri, laboratuvar verileri (beyaz küre sayısı (WBC), lenfosit sayısı, hemoglobin (Hb), trombosit (PLT), laktat dehidrogenaz (LDH), kreatinin aspartat aminotransferaz (AST) değerleri ve ECOG performans skalaları tablo 5'te özetlendi.



Tablo 5. T-ALL hastalarının tanı anındaki demografik verileri

	N=29	%	ortalama	ortanca	Standart sapma	minimum	maximum
K/E	10/19	35/65					
YAŞ			37,5	32	2,99	18	82
K.İ. BLAST %			73	80	21,7	35	100
WBC (10 ³ /µL)			51.710	15.000	89733,1	2.700	428.000
Lenfosit (10 ³ /µL)			23.296	6.300	40465,5	0	193.000
PLT (10 ³ /µL)			120.317	116.000	80693,0	0	270.000
Hemoglobin (g/dl)			10,7	10,4	2,6	4,7	15,9
AST (mg/dl)			28,1	21	29,9	10	160
LDH			741	226	1489,9	152	7402
Serum Kreatinin (mg/dL)			0,89	0,74	0,4	0,42	2,52
ECOG	0	3	10.3				
	1	17	58.6				
	2	6	20.7				
	3	3	10.3				



ŞEKİL3: ECOG performans durumu-sağ kalım analizi(p=0,00)

Hastaların tanı anındaki organ tutulumları (santral sinir sistemi, lenfadenopati, hepatosplenomegali, mediastinal kitle, cilt) incelendi. Üçünde (%10,3) SSS tutulumu, 23'ünde (%79,3) LAP, 9'unda(%31) hepatsoplenomegali, 10'unda (%34,5) mediastinal kitle, 4 'ünde (%13,8) cilt tutulumu saptandı.

Eşlik eden komorbiditeleri açısından değerlendirildiklerinde 1'inde (%3,4) yalnızca diyabetes mellitus (DM), 1'inde (%3,4) DM ve mesane kanseri, 1'inde (%3,4) hipertansiyon ve guatr, 1'inde (%3,4) myastenia gravis, 1'inde (%3,4) de geçirilmiş serebrovasküler olay tesbit edildi.

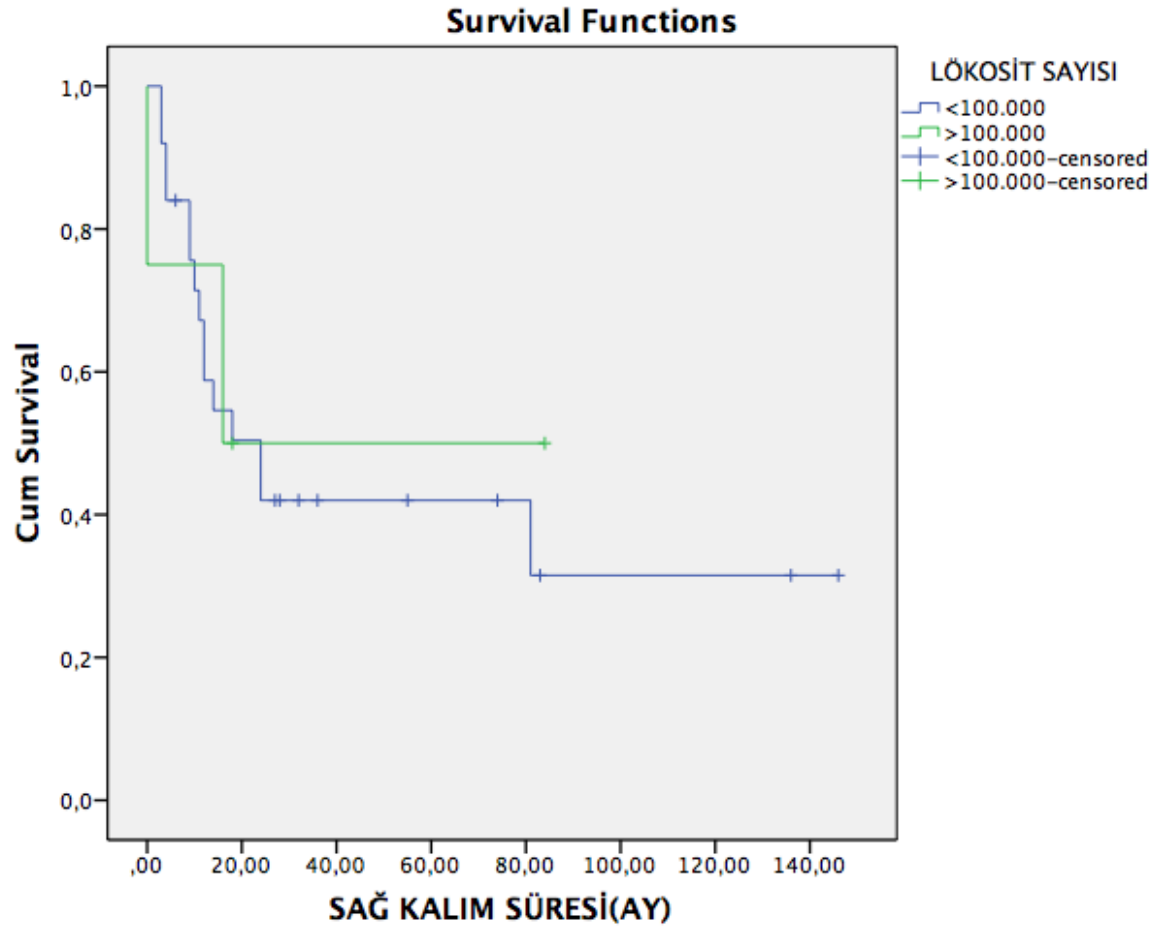
Radyolojik değerlendirmede 17 olguda (%58,6) lezyon mevcuttu. İki olguda (%6,9) SSS lezyonu, 4'ünde (%13,8) mediastinal kitle saptandı.

Kliniğimizde MKH bakılmadığı için prognostik değerlendirme diğer veriler üzerinden yapıldı. Yüksek riskli hastaların tahmini yaşam süresi ortalaması 34 ay (± 10), standart riskli hastalarda ise tahmini yaşam süresi ortalaması 40 ay ($\pm 13,2$) saptandı. Standart risk olgular daha uzun yaşıyor görünmekle birlikte istatistiksel anlamlılık yoktu ($p=0.66$). Hasta sayısının az olmasına bağlandı.

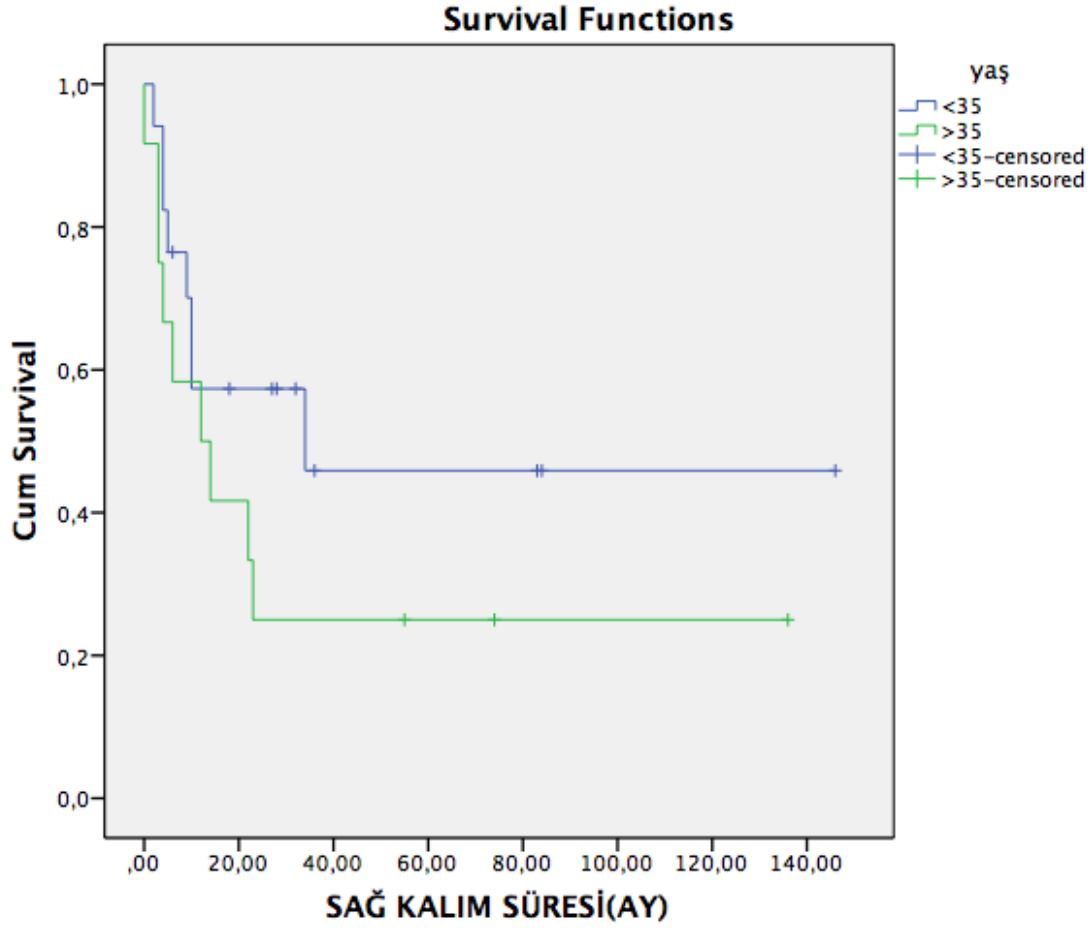
Hastalar <35 yaş ya da >35 yaş üstü ve WBC sayılarına göre ($>100.000/\mu\text{L}$ ve altı) olarak gruplandırıldı. On yedisi 35 yaşın altında olup bunların 9' unun (%52,9) relaps olmadan hayatta olduğu görüldü. Otuz beş yaş üstü hastaların ise 3'ü (%25) medyan izlem süresi sonunda relaps olmamış ve yaşıyordu. 35 yaş altı olguların daha uzun yaşadığı görülmekle birlikte istatistiksel anlamlılık yoktu. Hasta sayısının az olmasına bağlandı. Öte yandan hastaların 25' inde (%86,2) beyaz küre $100.000/\mu\text{L}$ altında olup bunların 10' u (%40) relaps olmadan hayattaydı. Dördünde (%13,8) ise beyaz küre $100.000/\mu\text{L}$ üstünde olup bunların 2'sinin (%50) relaps olmadan hayatta olduğu görüldü. $\text{WBC}<100.000/\mu\text{L}$ olan gruptakilerin diğer gruba göre daha uzun yaşadığı izlenmekle birlikte istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($60 \text{ ay} \pm 13.7$ x $43 \text{ ay} \pm 20.5$, $p=0.928$). Hasta sayısının az olmasına bağlandı. Yaşa ve WBC sayısına göre sağkalım verileri tablo 6' da verildi.

TABLO 6. T-ALL hastalarının risk gruplarına göre sağ kalım durumları

	Ortalama ($\pm\text{SD}$)	Ortanca ay	p
<35 yaş	73 ay ± 18.4	34 ay	0.210
>35 yaş	41 ay ± 15.9	12 ay	
$\text{WBC} < 100.000/\mu\text{L}$	60 ay ± 13.7	22 ay	0.928
$\text{WBC} > 100.000/\mu\text{L}$	43 ay ± 20.5	4 ay	



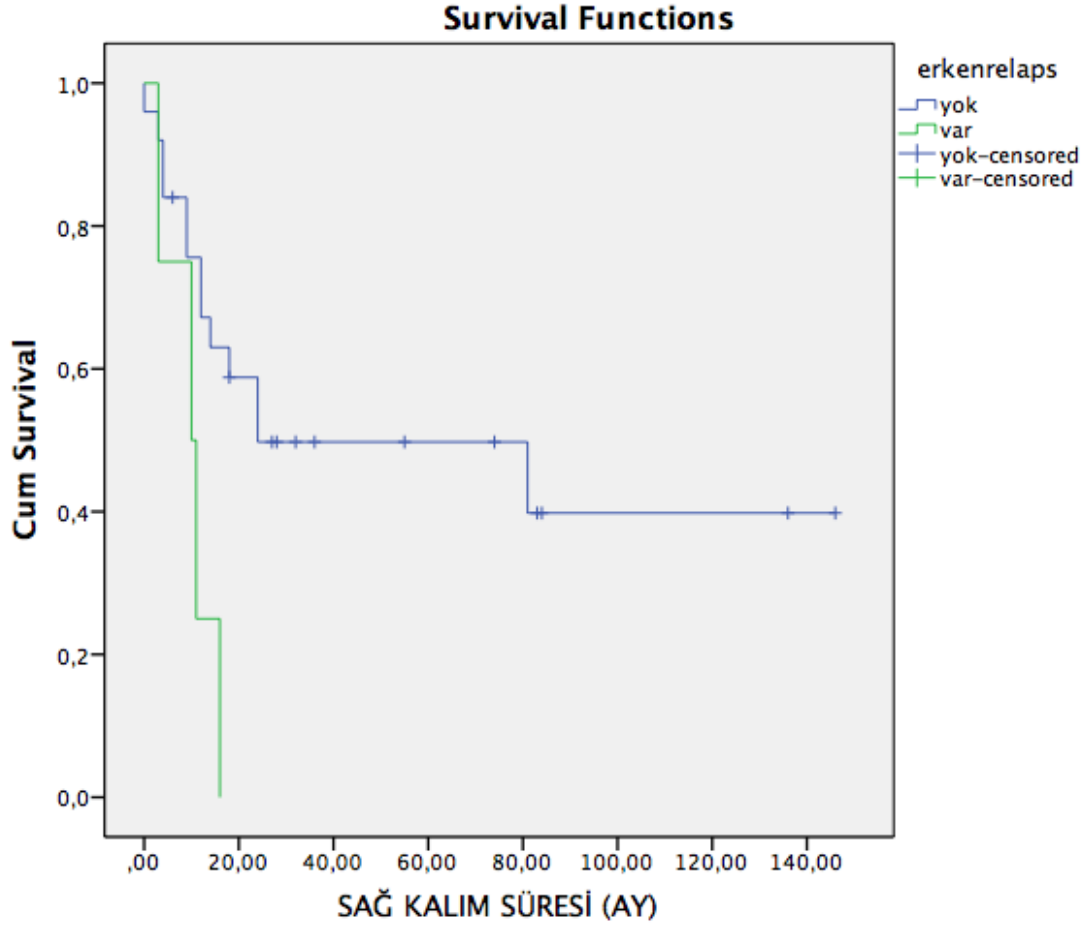
ŞEKİL 4. Lökosit Sayısı Sağ Kalım Analizi



ŞEKİL 5. Yaş- Sağ Kalım Analizi

SSS tutulumu açısından değerlendirildiklerinde 29 hastanın 3'ünde (%10.3) SSS tutulumu vardı. 26'sında (%89.7) SSS tutulumu yoktu. Tutulumu olmayan 26 hastanın 11'i (%42,3) relaps olmadan hayatta iken, SSS tutulumu olan 3 hastanın da 1'i (%33.3) relaps olmadan hayattaydı. Tanı anındaki santral sinir sistemi tutulumunun relaps free sağkalım (RFS) ve ortalama sağkalım (OS) üzerindeki etkisi incelendiğinde, SSS tutulumu olmayan hastaların tahmini OS'si 62 ay($\pm$ 13,8) , ortancası 22 ay (min5,2 ay-max38,7 ay) saptandı. Tanıda SSS tutulumu olan hastalarda ise tahmini OS ortalaması 32 ay($\pm$ 21,1) , ortancası 9 aydı (min1 ay-max17 ay). SSS tutulumu olmayanların OS'leri uzun görünmekle birlikte istatistiksel anlamlılık taşımadı ($p=0.742$). Hasta sayısının azlığına bağlandı.

Medyan 18 aylık (± 39 ay) izlem süresi sonunda 29 hastanın 9'unda(%31) relaps olduğu görüldü. Hastaların 6'sında (%20,7) erken relaps (<12 aydan önce) , 3'ünde (%10,3) geç relaps (12 aydan sonra) saptandı. Relaps sürelerinin OS üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi mevcuttu (Erken relaps x Geç relaps: medyan OS; 10 ay ($\pm 2,6$) x 18 ay ($\pm 13,8$), $p=0.016$) saptandı.)



ŞEKİL 6 .Erken Relaps- Sağ Kalım Analizi

İlk sıra aldıkları tedaviler açısından değerlendirildiklerinde olgunların çoğunluğunu 20 hasta (%69) ile HCVAD (High siklofosamid, vinkristin, antrasiklin, deksametazon) grubu oluşturuyordu Yedi hasta (%24,1) BFM(Berlin-Frankfurt-Münster) , 1 hasta CHOP (siklofosamid , doksorubisin, vinkristin , prednizon) protokolü almıştı. Bir hastada ise ileri yaş ve komorbid hastalıkları nedeni ile tedavi uygulanmamıştı. İlk sıra tedavi ile 22 hastada (%78,6) TR elde edilirken , 6'sı (%21,4) tedaviye refrakterdi. Bir hasta tanı anında SSS

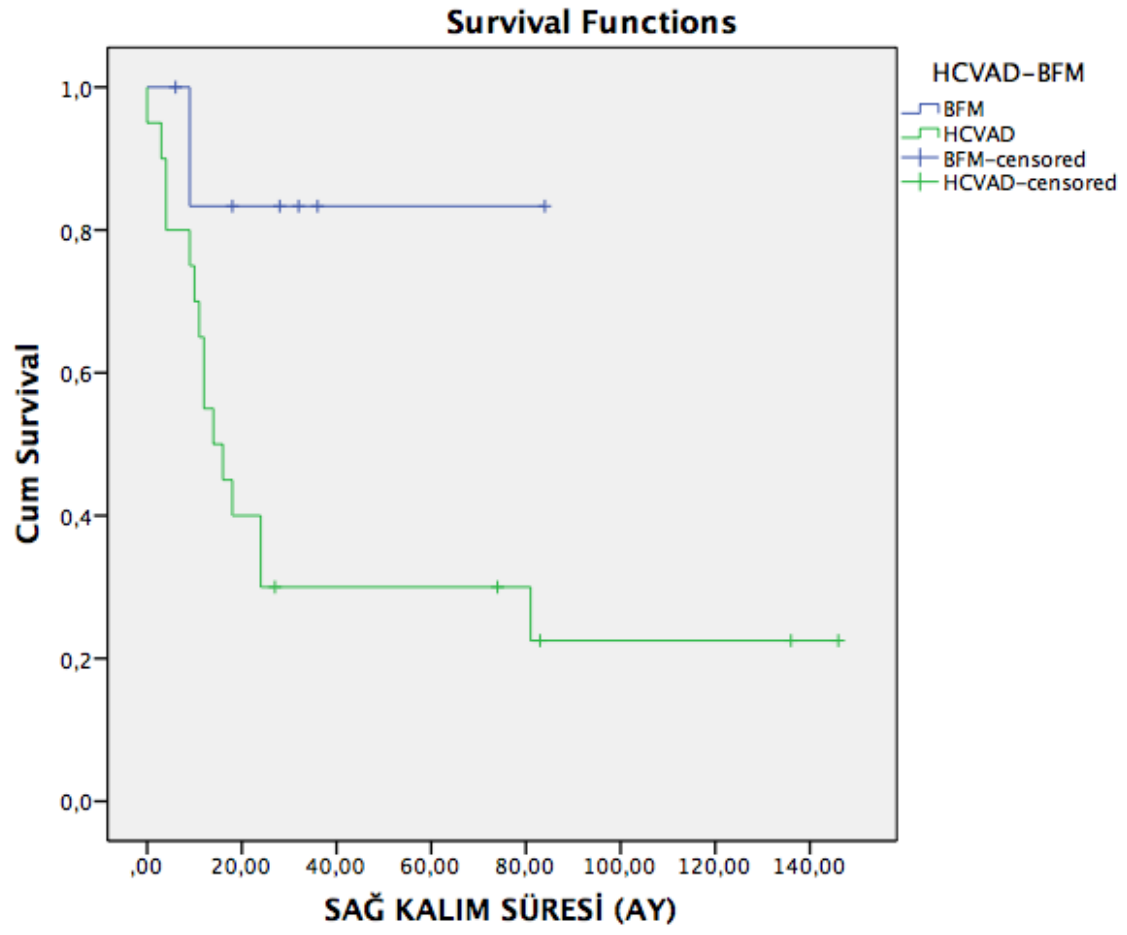
tutulumu olması nedeni ile kraniospinal RT almıştı. Hastaların hepsine SSS profilaksisi için intratekal 12.5 mg mtx tedavisi uygulandı.

İlk sıra tedavide CHOP alan ve ileri yaş nedeni ile tedavi uygulanmayan iki hasta dışlanarak H-CVAD ve BFM tedavisi alanlar ayrıca analiz edildi. 27 hastanın 20'si (%74,1) HCVAD , 7'si (%25,9) BFM rejimi almıştı. BFM alanların ortalama tanı yaşı 23,8 (± 1,3), ortanca tanı yaşı 25 (18-28 yaş) saptandı. H-CVAD alanların ortalama tanı yaşı 38,7(± 2,92), ortanca tanı yaşı 36,5 (20- 59 yaş) saptandı. H-CVAD tedavisi alan hastaların ortalama sağkalım süresi 46,9 ay (±12,9), ortanca sağ kalım süresi 14 ay (0 ay – 146 ay) saptandı. BFM tedavisi alan hastaların ortalama sağkalım süresi 71,5 ay (±11,4), ortanca sağ kalım süresi 28 ay (6 ay – 84 ay) saptandı. BFM alan hastaların ortanca OS'leri ve RFS'leri Hiper-CVAD alan koldan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde uzundu (p=0.044, p=0.03).

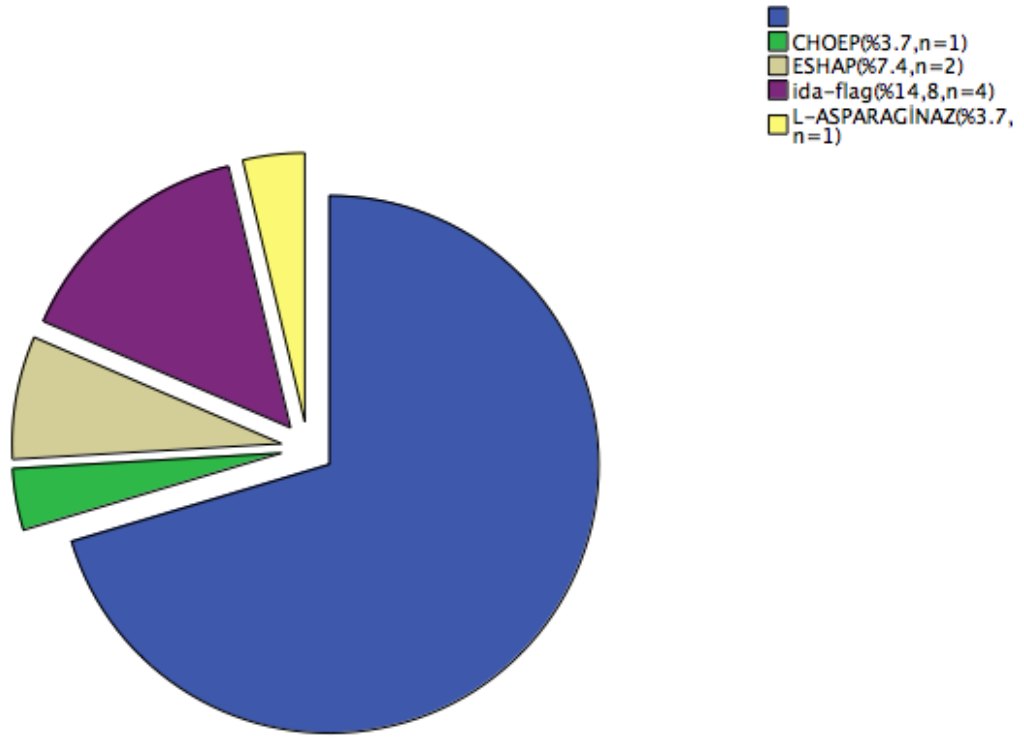
İlk sıra tedavilerine göre sağ kalım süreleri ve RSF süreleri tablo 7'de verildi.

Tablo 7. T-ALL hastalarında indüksiyon tedavileri ,OS ve RFS üzerindeki etkileri

Tedavi Protokolü	N (%)	Ortalama yaş (±SD)	Ortanca yaş (min-max)	Ort RFS (ay)	Ort OS
HİPER-CVAD	20 (69)	38,7 (±2,92)	36,5 (20-59)	43 (± 13,3)	46,9 (± 12.9)
BFM	7 (24,1)	23,8(± 1,3)	25 (18-28)	65 (± 11,4)	71,5 (±11,4)
CHOP	1 (3,4)	63		55 (sağ)	55 (sağ)
Tedavisiz	1 (3,4)	82		3 (ex)	3 (ex)
Toplam	29 (100)	37,4(±2,9)	32(18-82)	61,5 (± 12.9)	61,5 (±12.9)



ŞEKİL 7. HCVAD-BFM Tedavisi-Sağ kalım analizi



ŞEKİL 8. Kurtarma Tedavisi Dağılımı

(Hastaların 8'ine (%29,6) kurtarma tedavisi uygulandı (şekil8).

Kurtarma tedavisi uygulanan hastaların medyan OS'si 12 aydı (9 ay–14ay). Hastaların 9'una (%31) AKİT yapılmıştı. AKİT yapılan hastaların ortanca OS'si 14 ay'dı (± 2.9). İki hastaya yüksek risk nedeni ile ilk sırada, iki hastaya refrakter olması nedeni ile kurtarma tedavi sonrasında, bir yüksek risk olgusuna da relapsta AKİT uygulandı. Diğer 4 olgu standart risk olup, relapsta AKİT uygulanmıştı. Bu olgulardan bir tanesi (BFM alan standart risk) 81. ayda sağdı.

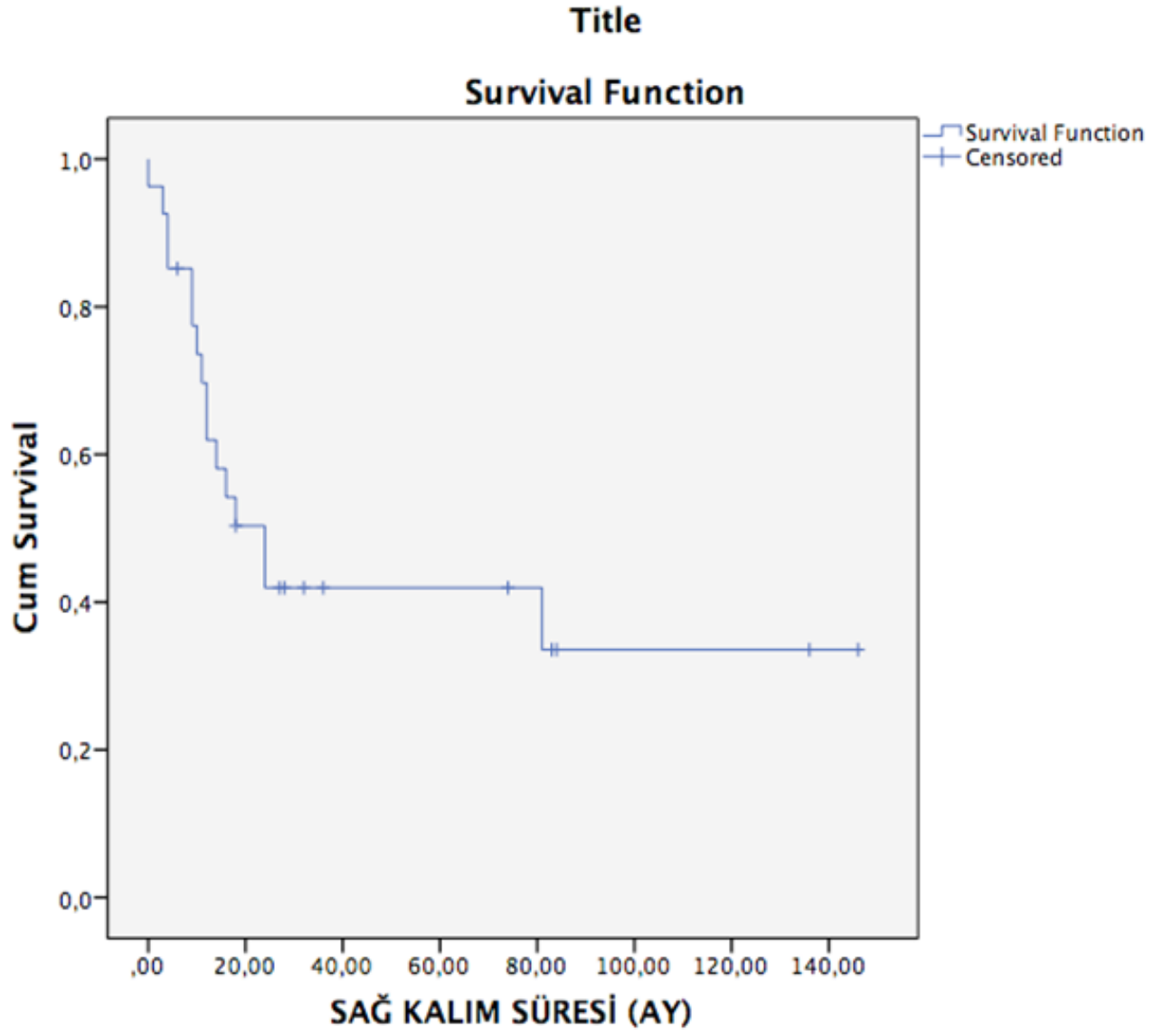
Olgular FISH/sitogenetik analizleri açısından da incelendi. Yirmi dokuz hastanın 5'inde (%17,2) sitogenetik analiz yapılmadığı, 8'inde (%27,6) yetersiz metafaz elde edildiği, 14'ünde (%48,3) normal karyotip, 2'sinde de (%6,9) marker kromozom rapor edildiği

görüldü. Ek olarak FISH uygulanan 10 hastanın 4'ünde FISH anomali saptandı. FISH anomali tipleri ve hastaların sağ kalım süreleri tablo 8'de verildi.

TABLO 8. FISH anomali tipi ve sağ kalım süreleri

FISH ANALİZ	n	Sağ kalım süresi
Trizomi 9+	2	36 ay, 18 ay
Trizomi 9+ ve Trizomi 8 +	1	9 ay
MLL re-aranjmanı	1	28 ay

Hastaların ortalama OS'si 63 ay ($\pm 12,5$), ortanca OS'si 24 ay (11,6 – 35,9) olarak bulundu (şekil 9). 5 yıllık sağkalım %41 olarak saptandı. BFM alanlarda %83, H-CVAD uygulananlarda ise %30'du.



ŞEKİL 9. Sağ kalım süresi (ay)

5. TARTIŞMA

ALL çocukluk çağı malignitelerin en sık görülen tipi olmakla birlikte erişkinde hematolojik malignitelerinin %15' ini oluşturur. T-ALL ise daha nadir olup, tüm ALL olgularının yaklaşık % 20 sini oluşturmaktadır. Yetişkinlerde çocuklardan daha yaygın görülmesine karşın, hastalığın görülme insidansı yaşlandıkça azalır (45). Akut lösemide subtipler ve sağkalım prevalansı modelleri üzerine 2001 yılı DSÖ sınıflandırması sistemi rehberliğinde Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan ilk geniş kapsamlı ve nüfusa dayalı çalışmaya göre akut lösemi subtiplerinde en belirgin farkın yaş, cinsiyet ve etnisite olduğu ortaya koyulmuştur. Bununla beraber subtipler içerisinde yetişkin yaş gruplarında kendi arasında özellikle ileri yaşta önemli prevalans ve sağkalım değişiklikleri gözlemlendiği bildirilmiştir. Dore GM ve arkadaşları bu çalışmalarda özellikler akut lösemide hayatta kalmanın yüksek oranda tanı sırasındaki yaş ile ilişkili olduğuna, özellikle tüm subtipler için 60 yaş ve üstünün olumsuz sağkalım süreleri ile ilişkilendirildiğine dikkat çekmişlerdir (80). Hoelzer D. ve arkadaşları da ileri yaşın kötü prognoz ile yakın ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (31). Thomas X. ve arkadaşları ise 21 yıllık bir çalışmada yaşın total sağkalımı belirleyen en önemli faktör olduğuna vurgu yapmışlar ve kötü prognostik ölçüt olarak belirtilmişlerdir (81). Erişkin ALL hastalarındaki sağkalımı etkileyen erken (ilk 100 gün) ve geç prognostik faktörlerin araştırıldığı, Le QH. ve arkadaşlarının 922 ALL hasta ile yürüttüğü çok merkezli bir çalışmada, yaş erken dönemde sağkalımı belirleyen başlıca faktör olarak bulunmuştur ($p<0.01$) (82). Durrant IJ. ve arkadaşları çalışmalarında $>55-60$ yaş hastalarda 3 yıllık sağ kalım oranı $<15\%$ olarak bildirmişlerdir (83). Ülkemizde ise 65 ALL hastasıyla yapılan bir çalışmada hastaların yaş ortalaması 35,6 yıl (16–74) bildirilmiştir (84,85). Çalışmamızda ise yayınlanan bu veriler ile uyumlu olacak şekilde T-hücreli ALL ile izlenen 29 hastanın ortanca yaşı 32 (18-82)'dir. On yedisi 35 yaşın altında olup, otuz beş yaş altı olguların sağ kalımının istatistiksel anlamlılık saptanmamasıyla birlikte daha uzun olduğu görülmüştür. İstatistiksel anlamlılık saptanmaması hasta sayısının azlığına bağlanmıştır.

Bugüne kadar yayınlanmış çalışmalarda akut lösemilerde erkek cinsiyet hakimiyetine sıkça yer verilmiştir. Karbuz A. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ALL ve AML gruplarının her ikisi için de erkek cinsiyetin üstün olduğunu bildirmişlerdir (86). Şerefhanoglu S. ve arkadaşlarının ALL hastalarında yaptıkları çalışmada erkeklerin oranı %58,5 olarak rapor edilmiştir (84). Bununla beraber akut lösemilerde cinsiyet arasında herhangi bir fark gözlenmeyen çalışmalar da bulunmaktadır (87). Görüldüğü gibi akut lösemide cinsiyet

üstünlüğü hakkında literatürde çelişen veriler olsa da çalışmamızdaki erkek hakimiyeti (%65.5) de çoğunluk olarak yayınlanan veriler ile uyumludur.

Modern kemoterapi protokolleri ile tedavi edilen akut lösemi hastalarında sitogenetik anormallikler, immünolojik alt tip, yaş gibi önemli prognostik faktörler yanında başlangıç beyaz küre sayısı, trombosit ve hemoglobin değerleri gibi laboratuvar bulguları da sağ kalımda etkili bulunmuştur (88,89). T-ALL için $100.000/mm^3$ üstü değerler kötü risk grubuna dahil edilmiş olup, çalışmamızda da $WBC < 100.000/\mu L$ olan gruptakilerin diğer gruba göre daha uzun yaşadığı ($60 \text{ ay} \pm 13.7$ x $43 \text{ ay} \pm 20.5$, $p=0.928$) saptanmıştır. İstatistiksel anlamlı olmaması yine hasta sayısının azlığına bağlanmıştır.

Prognostik verilerde tanı anındaki ECOG performans skalası da önemlidir. Şerefhanoglu S. ve arkadaşlarının 65 olguluk çalışmasında olguların %75'inde ECOG performans durumunun 1 ve altında olduğu ve bu olgularda total sağ kalım oranının %16 ile ECOG performansı >1 olanlardan daha uzun olduğu bildirilmiştir (%6). Araştırmacılar aynı çalışmada çok değişkenli analiz yaptığında yaş ve ECOG performans durumu total sağ kalımı etkileyen değişkenler olarak rapor edilmiştir (sırasıyla $p=0,018$ ve $p=0,010$) (84). Destekler şekilde Kantarjian ve arkadaşlarının 288 ALL hastası ile yaptıkları çalışmada hastaların %87'sinin ECOG performans durumu 0–2 iken sadece %4,5 hastada ECOG 3–4 arasında olarak tespit etmişler ve kötü performans durumunu (ECOG 3–4), remisyonda kalma süresini etkileyen prognostik faktör olarak nitelendirmişlerdir (92,93). Ortanca 18 aylık (± 39 ay) izlem süresi sonunda literatürdeki veriler ile uyumlu olarak yapılan ECOG sınıflamasında; düşük ECOG performans skoru, uzun sağ kalım süreleri ile istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde ilişkilidir ($p= 0.00$).

Kortikosteroid, asparaginaz ve SSS odaklı terapi içeren gelişmeler ile T –ALL tedavi sonuçları belirgin olarak gelişmiş ve günümüzde B hücreli hastalıklarınkine yaklaştırmıştır. Rowe JM ve arkadaşlarının 1500 hastayı kapsayan bir çalışmasında indüksiyon rejimi olarak kullanılan Daunorubisin, Vincristin, L-Asparaginase, Prednisone ile %91 oranında tam remisyon elde edildiğine dikkat çekilmiş ve ALL de indüksiyon rejiminin bu dört ajandan oluşması gerektiği vurgulanmıştır (95). Bunun yanında Kantarjian ve arkadaşlarının 288 ALL hastasına hiper-CVAD kemoterapi protokolünün uzun dönem sonuçlarını (ortanca takip süresi 63 ay) araştırdıkları çalışmalarında indüksiyon kemoterapisi sonrasında %92 tam remisyon, indüksiyon mortalitesi %5 olarak bulunmuştur. Larson ve arkadaşlarının yaptıkları CALGB–

8811 çalışmasında ise 197 yeni tanıli erişkin ALL hastalarında siklofosfamid, daunorubisin, vincristin, prednisolon ve L-asparaginaz'dan oluşan bir kemoterapi protokolü uygulanmış ve indüksiyon kemoterapisi ile tam remisyon oranı %85, refrakter hastalık oranı %7 ve indüksiyon mortalitesi %9 olarak bulunmuştur. Ayrıca hastaların %6'sının remisyonda iken kaybedildiği ve %46'sının relaps olduğu bildirilmiştir (93). Laks ve ark. nın BFM-90 ve BFM-95 protokolleri ile yaptığı çalışmada remisyon oranlarını sırasıyla % 92,5 ve % 95 , olarak bulmuşlardır (95). GIMEMA ALL 0288 çalışmasında %22 'si T-ALL olan yeni tanı almış 778 ALL hastasında indüksiyon rejiminde siklofosfamid içeren ve içermeyen indüksiyon rejimindeki remisyon oranları karşılaştırılmış. Siklofosfamid ekli rejimin tam remisyon oranını iyileştirmediği (%81'e karşılık %83), ve hastalıksız sağ kalımı etkilemediği (8 yılda %34'e %31) görülmüş. Diğer çalışmalar, siklofosfamid ile Ara-C'nin T-ALL için en uygun konsolidasyon tedavisi olabileceğini ve tam remisyon elde edilme hızını artırabileceğini göstermiştir. 2009 yılında GMALL grubu, 15-55 yaş arasındaki 744 T-ALL hastasında; PEG-asparaginazın indüksiyona eklenmesinden ve yüksek doz metotreksatin PEG-asparaginaz ile konsolidasyona eklenmesinden sonra 5 yıllık OS'nin %44'ten %56'ya yükseldiğini bildirmiştir (96). Genellikle 15-39 yaşları arasındaki hastalar olarak kabul edilen ergen ve genç erişkin (AYA) popülasyonu, özellikle tedavi seçimi alanında, şu anda büyük dikkat çekmektedir. Mevcut eğilim, AYA grubu hastaları pediatrik protokollere dayanarak tedavi etmektir (97). Bizim hastalarımızda da sıklıkla Hiper-CVAD tedavisi (20 hasta (%69)), daha nadir olarak ta BFM(Berlin-Frankfurt-Münster (7 hasta. (%24,1)), CHOP (siklofosfamid , doksorubisin, vinkristin , prednizon) (1 hasta) protokolü uygulanmıştı. İlk sıra tedavi ile 22 hastada (%78,6) TR elde edilirken, 6'sı (%21,4) tedaviye refrakterdi. BFM alanları çoğunlukla genç yaş grubu (AYA) (ortalama tanı yaşı 23,8 (± 1,3) oluşturunuyordu. BFM alan hastalarımızın ortanca OS'leri Hiper-CVAD alan koldan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde uzundu (28 ay x 14 ay; p=0.044). Bulgularımız literatürü destekliyordu. Bazı çalışmalar BFM rejimini 50 ila 60 yaşına kadar olan hastalarda kullanmış ve ALL'li AYA hastalarındaki geçmiş rejimlere kıyasla tolere edilebilir toksisite ve gelişmiş sonuçlar göstermiştir (96). Bu çalışmalara dayanarak, T-ALL'li AYA hastalarının, tanı almaları ve potansiyel olarak onları tedavi etmeleri için tanı koymada pediatrik yoğun bir rejimle tedavi edilmesi önerilmektedir(96).

Erişkin ALL hastalarında indüksiyon rejimleri ile %80–90 oranında remisyon elde edilmekte, fakat buna rağmen ALL hastalarının büyük bir kısmı relaps olmakta ve kaybedilmektedir. Çocukluk çağı ALL'lerin yaklaşık 2/3'ü erişkin ALL'lerin ise 1/3'ü kür

şansı bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda uzun süreli sağkalım oranı %25–50 ve indüksiyon mortalitesi %2–8 olarak bildirilmektedir (94). Şerefhanoglu S. ve arkadaşlarının 65 ALL hastası ile yaptıkları çalışmada hastaların son yapılan değerlendirilmesinde; 20 hasta (%31) remisyonda, 45 hasta nükste (%69) eks olduğu bildirilmiştir (84). Bizim çalışmamızda toplam remisyonda kalma süreleri ortalaması 38,7 ay ($\pm 9,8$) olarak hesaplanmıştır. Literatürde yayınlanan çalışmalar ile benzer şekilde; hastalarımızda ilk sıra tedavi ile %78,6 TR elde edilirken , %21,4 tedaviye refrakterdi. Relpas/refrakter olan olguların %29,6'sına kurtarma kemoterapisi uygulanmıştı. Kurtarma tedavisi uygulanan hastaların medyan OS'si 12 aydı (9 ay–14ay). Relpas/refrakter 12 olgunun %50'sine AKİT uygulanmıştı. AKİT uygulanan hastaların ortanca sağkalım süresi diğer koldan daha uzun görünmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hasta sayısının azlığına bağlandı (12 ay x 9 ay, $p=0.195$). Toplamda ise hastaların 9'una (%31) AKİT yapılmıştı. AKİT yapılan tüm hastaların ortanca OS'si 14 ay'dı (± 2.9). İki hastaya yüksek risk nedeni ile ilk sırada, bir hastaya refrakter olması nedeni kurtarma tedavi sonrasında, AKİT uygulanmıştı. AKİT B-ALL'de olduğu gibi T-ALL'de de tek küratif tedavidir.

Relpas/refrakter olgularda tedavi yanıtları çok düşük olup yeni ajanlar çalışılmaktadır. Bunlar arasında bir pürin nükleosid analogu olan nelarabine, özellikle relaps / refrakter T-ALL için lisans verilen tek yeni ilaçtır. Tek ajan nelarabin ile çocuklarda % 55, erişkinlerde % 41-46 yanıt oranları bildirilmiştir (96). Bizim olgularımızdan ikisinde çoklu relaps nedeni ile nelarabine tedavisi verilmişti. Her iki olguda da 2 aylık tedavi uygulanmış ve hastalar kaybedilmişti. Tedavi etkinliğini değerlendirebilmek için nelarabinin ilk sırada ya da ikinci sırada kullanılması uygun olabilir.

Son on yılda T-ALL'in patogenezi ve yönetimi konusundaki anlayışımızda büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. NOTCH1 ve FBXW7 mutasyonları ve ETP ve nearly ETP gibi T-ALL alt tiplerinin daha fazla tanımlanması dahil olmak üzere yeni moleküler genetik bulgular, bu hastalarda prognostik olma yeteneğimizi arttırmıştır. İndüksiyon ve erken konsolidasyon sonrası MKH değerlendirmesi, nüks için güçlü bir prediktif belirteç olarak ortaya çıkmış ve bireyselleştirilmiş risk sınıflandırması ve tedavi stratejileri sağlanmıştır. Ancak pek çok merkezde halen rutinde uygulanamamaktadır. Merkezimizde de MKH bakılamaması nedeni ile sadece WBC, sitogenetik veriler, ilk kür sonrası TR eldesi prognostik belirteç olarak kullanılabilmektedir. Az görülen ve prognozu kötü olan bir ALL alt tipi olan T-ALL'de AYA hastalarında pediatrik yoğun kemoterapi rejimlerinin kullanımı, ön hat tedavisine nelarabinin

dahil edilmesi ve yeni genomik keşifler temelinde yeni hedefe yönelik tedavilerin seçimi ile tedavi etkinliğini arttırılabilir ve erişkinlerde de sağkalım süreleri uzatılabilir.



6. KAYNAKLAR

1. Lichtman MA. Acute myelogenous leukemia. In: Williams Hematology, Eds: Beutler E, Lichtman MA, Coller BC, Kipps TJ, New York: McGraw-Hill Co, 1995:272-98.
2. Dündar S, Sağduyu K. (1987). Akut Lösemiler. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences 1987;(4):351-360.
3. Head DR. Classification and differentiation of the acute leukemias. In: Wintrobe's Clinical Hematology, Eds: Greer JP, Foerster J, Lukenks JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2004:2063-76.
4. Ali R. Akut lösemiler WHO sınıflaması VE nadir akut lösemi tipleri. Türk Hematoloji Derneği 2006; 7-10.
5. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. Br J Haematol. 1976 Aug;33(4):451-8.
6. Paul S, Kantarjian H, Jabbour EJ. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Mayo Clin Proc 2016; 91: 1645-1666.
7. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2004; 350: 1535-1548.
8. Gokbuget N, Hoelzer D. Recent approaches in acute lymphoblastic leukemia in adults. Rev Clin Exp Hematol 2002; 6: 114-141; discussion 200-112.
9. Gokbuget N, Hoelzer D. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. Semin Hematol 2009; 46: 64-75.
10. Alacacioglu I, Medeni SS, Ozsan GH et al. Is the BFM Regimen Feasible for the Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia? A Retrospective Analysis of the Outcomes of BFM and Hyper-CVAD Chemotherapy in Two Centers. Chemotherapy 2014; 60: 219-223.
11. Aldoss IT, Marcucci G, Pullarkat V. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: Applying Lessons Learned in Children. Oncology (Williston Park) 2016; 30: 1080-1091.

12. DeAngelo DJ, Stevenson KE, Dahlberg SE et al. Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults aged 18-50 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2015; 29: 526-534.
13. Greer JP. *Wintrobe's clinical hematology*. 2014.
14. Annino L, Vegna ML, Camera A et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood* 2002; 99: 863-871.
15. Thomas X, Tavernier E, Le QH. [Acute lymphoblastic leukemia in elderly: prognosis and treatment]. *Bull Cancer* 2004; 91: 713-720.
16. Sakajiri S, Mori K, Isobe Y et al. Epstein-Barr virus-associated T-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2002; 117: 127-129.
17. Sakajiri S, Mori K, Isobe Y et al. Epstein-Barr virus-associated T-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2002; 117: 127-129.
18. Alvarnas JC, Brown PA, Aoun P et al. Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13: 1240-1279.
19. Brearley RL, Johnson SA, Lister TA. Acute lymphoblastic leukaemia in adults: clinicopathological correlations with the French-American-British (FAB) co-operative group classification. *Eur J Cancer* 1979; 15: 909-914.
20. Campana D, Behm FG. Immunophenotyping of leukemia. *J Immunol Methods* 2000; 243: 59-75.
21. Board PDQATE. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ(R)): Health Professional Version. In *PDQ Cancer Information Summaries*. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US) 2002.
22. Vardiman JW. The World Health Organization (WHO) classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues: an overview with emphasis on the myeloid neoplasms. *Chem Biol Interact* 2010; 184: 16-20.
23. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2013; 381: 1943-1955.

24. Jabbour EJ, Estey E, Kantarjian HM. Adult acute myeloid leukemia. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 247-260.
25. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2008; 371: 1030-1043.
26. Levinsen M, Marquart HV, Groth-Pedersen L et al. Leukemic blasts are present at low levels in spinal fluid in one-third of childhood acute lymphoblastic leukemia cases. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63: 1935-1942.
27. Coulthard SA, Matheson EC, Hall AG, Hogarth LA. The clinical impact of thiopurine methyltransferase polymorphisms on thiopurine treatment. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2004; 23: 1385-1391.
28. Albayrak M, Konyssova U, Kaya Z et al. Thiopurine methyltransferase polymorphisms and mercaptopurine tolerance in Turkish children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 68: 1155-1159.
29. Ameyaw MM, Collie-Duguid ES, Powrie RH et al. Thiopurine methyltransferase alleles in British and Ghanaian populations. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 367-370.
30. Ferrando AA, Look AT. Gene expression profiling in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 2003; 40: 274-280.
31. Hoelzer D, Thiel E, Loffler H et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood* 1988; 71: 123-131.
32. Gaynor J, Chapman D, Little C et al. A cause-specific hazard rate analysis of prognostic factors among 199 adults with acute lymphoblastic leukemia: the Memorial Hospital experience since 1969. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1014- 1030.
33. Ludwig WD, Rieder H, Bartram CR et al. Immunophenotypic and genotypic features, clinical characteristics, and treatment outcome of adult pro-B acute lymphoblastic leukemia: results of the German multicenter trials GMALL 03/87 and 04/89. *Blood* 1998; 92: 1898-1909.
34. Hoelzer D, Ludwig WD, Thiel E et al. Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1996; 87: 495-508.

35. Hoelzer D, Gokbuget N, Digel W et al. Outcome of adult patients with T- lymphoblastic lymphoma treated according to protocols for acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002; 99: 4379-4385.
36. Wetzler M, Dodge RK, Mrozek K et al. Prospective karyotype analysis in adult acute lymphoblastic leukemia: the cancer and leukemia Group B experience. *Blood* 1999; 93: 3983-3993.
37. Pui CH, Campana D, Evans WE. Childhood acute lymphoblastic leukaemia--current status and future perspectives. *Lancet Oncol* 2001; 2: 597-607.
38. Belkov VM, Krynetski EY, Schuetz JD et al. Reduced folate carrier expression in acute lymphoblastic leukemia: a mechanism for ploidy but not lineage differences in methotrexate accumulation. *Blood* 1999; 93: 1643- 1650.
39. Ramakers-van Woerden NL, Pieters R, Loonen AH et al. TEL/AML1 gene fusion is related to in vitro drug sensitivity for L-asparaginase in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2000; 96: 1094-1099.
40. Stams WA, den Boer ML, Beverloo HB et al. Sensitivity to L-asparaginase is not associated with expression levels of asparagine synthetase in t(12;21)+ pediatric ALL. *Blood* 2003; 101: 2743-2747.
41. Pui CH, Relling MV, Evans WE. Role of pharmacogenomics and pharmacodynamics in the treatment of acute lymphoblastic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2002; 15: 741-756.
42. Faderl S, O'Brien S, Pui CH et al. Adult acute lymphoblastic leukemia: concepts and strategies. *Cancer* 2010; 116: 1165-1176.
43. Derneği TH. Akut Lösemiler Ulusal Tanı ve Tedavi Klavuzu. In Klavuzu ALUTvT (ed). 2011.
44. Van Vlierberghe P, Ambesi-Impimbato A, PerezGarcia A, et al. ETV6 mutations in early immature human T cell leukemias. *J Exp Med*. 2011; 208(13):2571-2579.
45. Marks DI, Paietta EM, Moorman AV, 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*. 2009; 114(25):5136-5145.

46. Bazarbachi A, Suarez F, Fields P, Hermine O. How I treat adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*. 2011;118(7):1736-1745.
47. Moricke A, Zimmermann M, Valsecchi MG, et al. Dexamethasone vs " prednisone in induction treatment of pediatric ALL: results of the randomized trial AIEOP-BFM ALL 2000. *Blood*. 2016;127(17):2101-2112
48. Patrick K, Wade R, Goulden N, et al. Improved outcome for children and young people with T-acute lymphoblastic leukaemia: Results of the UKALL 2003 Trial. *Blood*. 2014;124(21):3702
49. Place AE, Stevenson KE, Harris MH, et al. Outcome of childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL): Results from DFCI protocol 05-001. *ASCO Meeting Abstracts*. 2014;32(suppl 15):10015.
50. Place AE, Stevenson KE, Vrooman LM, et al. Intravenous pegylated asparaginase versus intramuscular native *Escherichia coli* L-asparaginase in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukaemia (DFCI 05-001): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16(16):1677-1690.
51. Reismuller B, Attarbaschi A, Peters C, et al; Austrian Berlin-Frankfurt-Munster (BFM) Study Group. Long-term outcome of initially " homogenously treated and relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia in Austria—a population-based report of the Austrian BerlinFrankfurt-Munster (BFM) Study Group. " *Br J Haematol*. 2009;144(4): 559-570.
52. Raetz EA, Borowitz MJ, Devidas M, et al. Reinduction platform for children with first marrow relapse of acute lymphoblastic Leukemia: A Children's Oncology Group Study [corrected]. *J Clin Oncol*. 2008; 26(24):3971-3978. 34. Whitlock J, dalla Pozz
53. Bostrom BC, Sensel MR, Sather HN, et al; Children's Cancer Group. Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood*. 2003;101(10):3809-3817.
54. Larsen EC, Devidas M, Chen S, et al. Dexamethasone and High-Dose Methotrexate Improve Outcome for Children and Young Adults With High-Risk B-Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From Children's Oncology Group Study AALL0232. *J Clin Oncol*. 2016;34(20): 2380-2388.

55. Durinck K, Goossens S, Peirs S, et al. Novel biological insights in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Exp Hematol*. 2015;43:625-639.
56. Mark RL, Fernando AA. How I treat T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults. *How I Treat Blood*. February 11, 2018;833-841
57. Jabbour EJ, Faderl S, Kantarjian HM. Adult acute lymphoblastic leukemia. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1517-1527.
58. Mitchell CD, Richards SM, Kinsey SE et al. Benefit of dexamethasone compared with prednisolone for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the UK Medical Research Council ALL97 randomized trial. *Br J Haematol* 2005; 129: 734-745.
59. Chang JE, Medlin SC, Kahl BS et al. Augmented and standard Berlin- Frankfurt-Munster chemotherapy for treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2008; 49: 2298-2307.
60. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL et al. Results of treatment with hyper- CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2000; 18: 547-561.
61. Rytting ME, Jabbour EJ, Jorgensen JL et al. Final results of a single institution experience with a pediatric-based regimen, the augmented Berlin-Frankfurt-Munster, in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia, and comparison to the hyper-CVAD regimen. *Am J Hematol* 2016; 91: 819-823.
62. Rahman AT, Gupta SK, Mannan MA, Nahar K. Augmented post-induction therapy for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* 2012; 10: 53- 59.
63. Pui CH, Relling MV, Evans WE. Is mega dose of methotrexate beneficial to patients with acute lymphoblastic leukemia? *Leuk Lymphoma* 2006; 47: 2431-2432.
64. Kager L, Cheok M, Yang W et al. Folate pathway gene expression differs in subtypes of acute lymphoblastic leukemia and influences methotrexate pharmacodynamics. *J Clin Invest* 2005; 115: 110-117.
65. Hoelzer D, Gokbuget N. New approaches to acute lymphoblastic leukemia in adults: where do we go? *Semin Oncol* 2000; 27: 540-559.

66. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29: 532-543.
67. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29: 532-543.
68. Narayanan S, Shami PJ. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 81: 94-102.
69. Gokbuget N. [Current treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults]. *Internist (Berl)* 2015; 56: 344-353.
70. Pui CH. Toward optimal central nervous system-directed treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2003; 21: 179-181.
71. Pui CH. Central nervous system disease in acute lymphoblastic leukemia: prophylaxis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; 142-146.
72. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. *Blood* 2000; 95: 3310-3322.
73. Jemal A, Murray T, Ward E et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 10-30.
74. Jabbour E, O'Brien S, Konopleva M, Kantarjian H. New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2015; 121: 2517-2528.
75. Den Boer ML, van Slegtenhorst M, De Menezes RX et al. A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study. *Lancet Oncol* 2009; 10: 125-134.
76. Gokbuget N, Kneba M, Raff T et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood* 2012; 120: 1868-1876.
77. Bassan R et al. Adult acute lymphoblastic Leukemia. *Critical Review in Oncology/ Hematology*. 2004;50:223-261

78. Ferhanoğlu B. Akut Lenfoblastik Lösemide Standart Tedavi. www.thd.org.tr/ 2006
79. Kutluk T. Çocukluk çağı kanserlerinin epidemiyolojisi. Klinik Gelişim 2007; 2: 5-12.
80. Dores GM, Devesa SS., Curtis RE, et al. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. Blood, blood-2011.
81. Thomas X, Danaïla C, Le QH, et al. Long-term follow-up of patients with newly diagnosed adult acute lymphoblastic leukemia: A single institution experience of 378 consecutive patients over a 21-year period. Leukemia. 2001;15 :1811-1822.
82. Le QH, Thomas X, Ecochard R, et al. Initial and late prognostic factors to predict survival in adult acute lymphoblastic leukaemia. Eur J Haematol. 2006; 77: 471-479
83. Durrant IJ, Richards SM, Prentice HG, Goldstone AH. The Medical Research Council trials in adult acute lymphoblastic leukemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2000;14 :1327-1352.
84. Şerefhanoglu S, Büyükaşık Y, Aksu S et al. Yeni tanıli erişkin akut lenfoblastik lösemi hastalarında total sağkalımı etkileyen faktörler. İst Tıp Fak Derg 2011; 74:1.
85. Medeni ŞS, Sevindik ÖG, Acar C, et al. Akut Myeloid Lösemi Hastalarımızın Retrospektif Değerlendirilmesi. DEU Tıp Fak. Dergisi 2015;29(2);65-69.
86. Karbuz A, Yaralı N, Işık P, et al. Akut Lösemi Hastalarının Demografik Özellikleri ve Tedavi Sırasında Görülen Komplikasyonları: Tek Merkez Deneyimi. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi 2016;11(1).
87. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics 2000. CA Cancer J Clin 2000;50:7-34.
88. Thomas X, Le QH. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukemia. Hematology. 2003;8 :233- 242.
89. Kantarjian HM, Walters RS, Keating MJ, et al. Results of the vincristine, doxorubicin, and dexamethasone regimen in adults with standard- and high-risk acute lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 1990;8 :994-1004.
90. Soyca LY. BFM ALL Protokolleri. 6. Ulusal Hematoloji Kongresi 2007;12:77- 8
91. Elmas SA, Yetgin S. Akut lenfoblastik lösemi. Lösemiler. Katkı Pediatri Dergisi 2004; 26: 372-85.

92. Kantarjian HM, Walters RS, Keating MJ, et al. Results of the vincristine, doxorubicin, and dexamethasone regimen in adults with standard- and high-risk acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 1990;8 :994–1004.
93. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 8811. *Blood.* 1995;85:2025-2037.
94. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, et al. ECOG; MRC/NCRI Adult Leukemia Working Party. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood.* 2005;106 :3760- 3767.
95. Laks D, Longhi F, Wagner MB, et al. Survival evaluation of children with acute lymphoblastic leukemia treated with Berlin-Frankfurt-Munich trial. *J Pediatr* 2003; 79: 149-58.
96. Litzow MR, Hefazi M, Recent Advances in Biology and Treatment of T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia, ACUTE LYMPHOCYTIC LEUKEMIAS, published online 15 June 2018, Springer Science + Business Media, LLC, part of Springer Nature 2018
97. Rytting ME, Jabbour EJ, O'BRIEN SM, Kantarjian HM. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. 2017 American Cancer Society. *Cancer* 2017;123:2398-403.