



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE SAĞKALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLER:
TEK MERKEZ DENEYİMİ**

Dr. Beyza KURUCU KÖKSAL

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

2025



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE SAĞKALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLER:
TEK MERKEZ DENEYİMİ**

Dr. Beyza KURUCU KÖKSAL

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Özgür MEHTAP

ETİK KURUL ONAY NO: KÜ GOKAEK-2025/05/28

2025

TEŞEKKÜR

BaŐta tez s¼reci olmak üzere uzmanlık eğitimim süresince yanımda olan bilgi ve tecr¼belerini benden esirgemeyen değerli tez hocam Prof. Dr. Özg¼r Mehtap'a,

Tıp fak¼ltesi lisans eğitimim ve uzmanlık eğitimim boyunca eğitime önemli katkı sağlayan baŐta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Berrin Çetin Arslan'a, tüm değerli hocalarıma, tüm yan dal asistanı abi ve ablalarıma ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı ailesi içinde birlikte çalıştığım tüm mesai arkadaşlarıma,

Bu süreçte beni hiç yalnız bırakmayan, desteğini her daim hissettiğim kıymetli eşim Rıza Emre Köksal'a,

Üzerimde büyük emekleri olan, beni bu günlere hazırlayan annem Nagihan Kurucu, babam Aydın Kurucu ve abim Kaan Kurucu'ya,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Beyza Kurucu Köksal

Kocaeli/2025

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-----|
| TEŞEKKÜR | i |
| TABLolar DİZİNİ | iii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ..... | iv |
| KISALTMALAR | v |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| 2.1. Epidemiyoloji | 3 |
| 2.2. Etiyoloji | 3 |
| 2.3. Patogenez..... | 4 |
| 2.4. Klinik Bulgular | 5 |
| 2.5. Laboratuvar Bulgular ve Tanı..... | 5 |
| 2.6. ALL Sınıflandırma | 6 |
| 2.7. Prognostik Faktörler ve Risk Sınıflaması..... | 9 |
| 2.8. Tedavi | 12 |
| 2.8.1. İndüksiyon Tedavisi..... | 13 |
| 2.8.2. Konsolidasyon Tedavisi..... | 14 |
| 2.8.3. İdame Tedavisi..... | 14 |
| 2.8.4. Merkezi Sinir Sistemi Tutulumu ve Profilaksisi..... | 15 |
| 2.9. Kök Hücre Nakli..... | 16 |
| 2.10. Philedelphia kromozom pozitif ALL ve Tedavisi | 17 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 19 |
| 4. BULGULAR | 20 |
| 5. TARTIŞMA | 32 |
| 6. SONUÇ | 37 |
| 7. ÖZET..... | 38 |
| 8. ABSTRACT | 39 |
| 9. KAYNAKÇA | 40 |

TABLolar DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Tablo 1. FAB Sınıflandırılması | 7 |
| Tablo 2. İmmünolojik Sınıflandırma..... | 7 |
| Tablo 3. ALL Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması..... | 8 |
| Tablo 4. ALL’de Prognostik Faktörler | 10 |
| Tablo 5. Hastaların Demografik, Klinik, Genetik ve Patolojik Özellikleri..... | 20 |
| Tablo 6. EX Olan ve Olmayan Grupların Karşılaştırılması (1) | 21 |
| Tablo 7. EX Olan ve Olmayan Grupların Karşılaştırılması (2) | 23 |
| Tablo 8. Genel Sağkalım | 25 |
| Tablo 9. İmmün fenotipe Göre Genel Sağkalım | 26 |
| Tablo 10. Lökosit Sayısına Göre Genel Sağkalım | 27 |
| Tablo 11. Nötrofil Sayısına Göre Genel Sağkalım..... | 28 |
| Tablo 12. Lenfosit Sayısına Göre Genel Sağkalım | 29 |
| Tablo 13. Genetik Sonucuna Göre Genel Sağkalım | 30 |
| Tablo 14. Nakil Olma Durumuna Göre Genel Sağkalım | 31 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Şekil 1. EX Olan ve Olmayan Grupların Karşılaştırılması (1)..... | 22 |
| Şekil 2. EX Olan ve Olmayan Grupların Karşılaştırılması (2)..... | 24 |
| Şekil 3. İmmün fenotipe Göre Genel Sağkalım | 26 |
| Şekil 4. Lökosit Sayısına Göre Genel Sağkalım | 27 |
| Şekil 5. Nötrofil Sayısına Göre Genel Sağkalım..... | 28 |
| Şekil 6. Lenfosit Sayısına Göre Genel Sağkalım | 29 |
| Şekil 7. Genetik Sonucuna Göre Genel Sağkalım..... | 30 |
| Şekil 8. Nakil Olma Durumuna Göre Genel Sağkalım | 31 |

KISALTMALAR

| | |
|-------------------|---|
| ABD | : Amerika Birleşik Devletleri |
| AKHN | : Allojenik Kök Hücre Nakli |
| ALL | : Akut Lenfoblastik Lösemi |
| APTT | : Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı |
| ARA-C | : Sitarabin |
| B-ALL | : B hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi |
| BCR-ABL | : Breakpoint Cluster Region – Abelson |
| BOS | : Beyin Omurilik Sıvısı |
| BFM | : Berlin-Frankurt-Münter |
| CALLA | : Yaygın Akut Lenfoblastik Lösemi Antijeni |
| CALGB | : Cancer and Leukemia Group B |
| DSÖ | : Dünya Sağlık Örgütü |
| EBV | : Epstein Barr virüsü |
| EX | : Ölüm Gerçekleşmiş |
| FAB | : Fransız-Amerikan-İngiliz |
| FLT3 | : Fms-like Tyrosine Kinase 3 |
| GMALL | : Alman Çok Merkezli Yetişkin ALL Grubu |
| GRALL | : Groupe for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia |
| GVL | : Graft Versus Lösemi |
| HB | : Hemoglobin |
| HCT | : Hematokrit |
| HIV | : İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü |
| Hiper-CVAD | : High Siklofosfamid, Vinkristin, Antrasiklin, Dexametazon |
| HLA | : İnsan Lökosit Antijeni |
| HTLV-1 | : İnsan T hücreli lenfotropik virüs tip 1 |
| IKZF1 | : IKAROS family zinc finger 1 |
| IL7R | : Interleukin 7 Receptor |

| | |
|--------------|--|
| JAK | : Janus Kinaz |
| KHN | : Kök Hücre Nakli |
| LBL | : Lenfoblastik Lenfoma |
| LDH | : Laktat Dehidrogenaz |
| MP | : Merkaptopürin |
| MRC | : Medikal Research Council |
| MRD | : Minimal Rezidüel Hastalık |
| MSS | : Merkezi Sinir Sistemi |
| NLR | : Nötrofil-Lenfosit Oranı |
| NOS | : Başka Yerde Sınıflandırılmamış |
| OKHN | : Otolog Kök Hücre Nakli |
| OS | : Genel Sağkalım |
| PAX5 | : Paired Box Gene 5 |
| PCR | : Polimeraz Zincir Reaksiyonu |
| PH | : Philadelphia Kromozomu |
| PLR | : Trombosit-Lenfosit Oranı |
| PLT | : Platelet |
| PT | : Protrombin Zamanı |
| STAT | : Transkripsiyon Sinyal Aktarıcı ve Aktivatörü |
| T-ALL | : T hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi |
| TdT | : Terminal deoksinükleotidil Transferaz |
| TKİ | : Tirozin Kinaz İnhibitörleri |
| WBC | : Beyaz Kan Hücresi |

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL), lenfoblastların kontrolsüz bir şekilde çoğalmasıyla ortaya çıkan, kemik iliği ve kanı etkileyen bir tür kanserdir.¹ Hastalık, köken aldığı hücre tipine göre B hücreli ALL (B-ALL) ve T hücreli ALL (T-ALL) olmak üzere iki ana alt tipe ayrılır ve her alt tip kendine özgü biyolojik ve klinik özellikler gösterir. ALL, en sık çocuklarda teşhis edilse de farklı yaş gruplarında da görülebilir ve hastalığın görülme sıklığı ile tedaviye yanıt yaşa bağlı olarak değişiklik gösterebilir.²

Epidemiyolojik açıdan bakıldığında, ALL çocukluk çağında en sık görülen lösemi türüdür ve bu yaş grubundaki lösemi vakalarının yaklaşık %75'ini oluşturur.³ Hastalık en sık 2 ile 5 yaş arasında görülür ve bu dönemde en yüksek seviyeye ulaşır, ardından ergenlik döneminde ikinci bir yükselme gösterir.⁴ ALL, yetişkinlerde daha nadir görülse de önemli bir sağlık sorunu olmaya devam eder ve yetişkinlerde görülen lösemi vakalarının yaklaşık %20'sini oluşturur.⁵

Erişkin hastaların prognozunun, çocuk hastalara kıyasla daha kötü olduğu bilinmektedir.⁶ Çocuklarda 5 yıllık sağ kalım oranı %85'e kadar ulaşırken, erişkinlerde tam remisyon oranları yüksek olmasına rağmen, genel sağ kalım oranı yaklaşık %40'tır.^{6,7} Ayrıca, erişkin hastalarda relaps oranı daha yüksektir. Uygulanan tedavi protokolleri sayesinde erişkin hastaların %80'inde tam remisyon sağlanabilir, ancak konsolidasyon veya idame tedavisi uygulanmazsa aylar içinde hastalık tekrarlayabilir.⁶ Bu durumun, erişkin hastalardaki farklı genetik özellikler ve minimal rezidüel hastalık varlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁷

ALL sınıflandırması, morfolojik, immün fenotipik ve moleküler/genetik özelliklere dayanmaktadır. Bu yöntemler sayesinde ALL, akut myeloid lösemiden net bir şekilde ayırt edilebilir ve klinik açıdan önemli alt tipler belirlenerek tedavi süreci buna göre şekillendirilebilir.⁸

ALL, heterojen bir hastalık grubu olduğu için tek bir standart tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Tedavi planı, hastanın genel durumu (yaş, eşlik eden hastalıklar, performans durumu), risk sınıflaması ve ALL'nin alt tipine göre belirlenir.⁹

Bu tez çalışmasında 2000-2025 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilmiş olan Akut Lenfoblastik Lösemi tanılı hastaların geriye dönük olarak demografik, klinik, laboratuvar, patolojik, genetik özelliklerini ortaya

koymayı ve bu verilerle hastaların prognozu arasındaki ilişkiyi, hastaların almış oldukları tedavileri ve bu tedavilere verdikleri yanıtı, genel sağ kalım oranlarını incelemeyi, karşılaştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

Akut Lenfoblastik Lösemi, morfolojik ve immün fenotipik açıdan B ve T prekürsör hücrelerinden köken alan bir lenfoid neoplazidir.¹⁰ Lenfoid hücreler olgunlaşmadan hızla çoğalır. Kemik iliğinde bu hücrelerin birikmesi nedeniyle diğer kan hücrelerinin üretimi baskılanır, bu durum trombositopeni (düşük trombosit sayısı) ve anemiye (düşük hemoglobin seviyeleri) yol açar. Tedavi edilmediğinde mortalite oranı yüksek bir hastalıktır.

2.1. Epidemiyoloji

ALL her yaş grubunda görülebilir, ancak çocuklarda daha yaygın olarak rastlanır. Çocukluk çağındaki ALL vakaları, tüm lösemilerin yaklaşık %75-80'ini ve pediatrik kanserlerin yaklaşık %26'sını oluşturmaktadır.¹¹ Yetişkinlerde ALL'nin görülme sıklığı belirgin şekilde daha azdır ve her yıl 100.000 kişide yaklaşık 1 ila 5 vaka ortaya çıktığı tahmin edilmektedir. ALL bimodal yaş dağılımına sahiptir, öncelikle 15 yaşın altındaki çocuklarda teşhis edilir ve en yüksek insidans oranları 2 ile 5 yaşları arasında görülür. İkinci bir artış ise özellikle 60 yaş ve üzerindeki yetişkinlerde görülür; bu yaş grubunda hastalık genellikle daha agresif seyirli olup prognozu daha kötüdür.¹² ALL, diğer lösemi türlerine benzer şekilde erkeklerde daha sık görülme eğilimi gösterir.¹³ ALL'nin prognozu çocuklarda yetişkinlere göre daha iyi seyretmektedir. Çocukluk çağı ALL vakalarında, tedavi protokollerindeki ilerlemeler sayesinde 5 yıllık genel sağ kalım oranı %80'in üzerine çıkmıştır.¹⁴ Buna karşın, yetişkin ALL hastalarında daha yüksek relaps oranları ve daha düşük sağ kalım oranları görülmektedir. Yüksek riskli hastaların sadece %10 ila %20'si, iki yıl içinde hastalığın nüks etmesinden uzak kalmaktadır.¹

2.2. Etiyoloji

Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Bunlar arasında endüstriyel kimyasallar, tarım kimyasalları, sigara, iyonize radyasyonun ALL riskini arttırdığı görülmüştür.¹⁵ Vakaların %5'inden daha azı, Down sendromu, Klinefelter sendromu, Fanconi anemisi, Bloom sendromu, ataksi-telanjiektazi ve Nijmegen yıkım sendromu gibi genetik hastalıklarla ilişkilendirilebilir. Olgun B hücreli ALL'de Epstein-Barr virüsü (EBV), yetişkin T hücreli lösemi/lenfomada insan T hücreli lenfotropik

virüs tip 1 (HTLV-1) ve lenfoproliferatif hastalıklarda insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile bir ilişki olduğu saptanmıştır.¹⁶

2.3. Patogenezi

ALL'nin patogenezi, genetik mutasyonlar, moleküler dengesizlikler ve çevresel faktörlerin birleşimiyle ortaya çıkar. Bu faktörler, normal hematopoiezi bozarak olgunlaşmamış lenfoblastların aşırı çoğalmasına yol açar. Kromozomal translokasyonlar ve mutasyonlar oldukça yaygındır ve bu değişiklikler, ALL'nin çeşitli alt tipleriyle ilişkilidir.

Philadelphia (Ph) kromozomu (BCR-ABL füzyonu) yetişkin B-ALL vakalarının yaklaşık %20-30'unda bulunur ve bu durum genellikle daha kötü bir prognozla ilişkilidir.¹⁷ c-MYC'nin onkojenik aktivasyonu ve IKZF1 gibi genlerdeki mutasyonlar da yüksek riskli B-ALL vakalarında lenfoid hücrelerin belirlenmesi ile farklılaşmasında rol oynamaktadır. IL7R ve JAK1/JAK3 gibi genlerdeki mutasyonlar, normal lenfosit gelişimi için önemli olan JAK-STAT sinyal yollarının sürekli olarak aktive olmasına neden olur. Bu sinyal yollarındaki bozukluk, lösemik progenitör hücrelerin çoğalmasını ve hayatta kalmasını teşvik ederek lösemi gelişimine yol açar.¹⁸ Ph-like genetik anormallik, BCR-ABL1 füzyonu olmaksızın, gen ifadesi açısından Ph pozitif ALL'ye benzerlik gösteren ALL alt tipidir. Bu alt tipte, kinaz sinyal yollarını aktive eden ve sitokin reseptör yanıtlarını artıran genetik değişiklikler sık görülür. IGF1R ve CRLF2 gibi sitokin reseptörleri ile JAK1/JAK2 gibi kinaz genlerinde ortaya çıkan bu yapısal ve işlevsel değişiklikler, hücreler farklılaşmayı baskılayarak malign klonların proliferasyonuna zemin hazırlar. Bu biyolojik özellikler, hastalığın daha agresif seyretmesine ve standart kemoterapilere karşı direnç geliştirmesine neden olur.^{19,20}

IKAROS ve PAX5 gibi transkripsiyon faktörleri, lenfosit gelişiminde kritik rol oynayan temel faktörler olarak tanımlanmıştır. Bu faktörlerdeki mutasyonlar veya delesyonlar, normal hematopoiezin bozulmasına neden olur ve lösemi gelişime yol açar. IKAROS disfonksiyonu ALL'de kötü prognozla ilişkilidir.²¹ DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları gibi epigenetik değişiklikler de ALL'nin gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır.²²

FLT3 mutasyonları ve Notch sinyal yolunu etkileyen diğer genetik değişiklikler yüksek riskli T-ALL vakalarında lenfoid hücrelerin belirlenmesi ile farklılaşmasında rol oynamaktadır.²³

2.4. Klinik Bulgular

Hastalık genellikle hızlı bir şekilde başlar ve tanı konduğunda, semptomların başlangıcı genellikle birkaç haftayı geçmez. Hastalar başvurduğunda, klinik belirtiler arasında ateş, gece terlemeleri, kilo kaybı, peteşi, purpura veya kanama, nefes darlığı, baş dönmesi ve enfeksiyonlar yer alabilir. Granülositopeni nedenli otit, farenjit, pnömoni gibi enfeksiyonlar sık görülmektedir. Karın ağrısı pek beklenen bir bulgu olmamakla birlikte karın ağrısı varsa karın içi bir enfeksiyondan şüphelenmek gerekir. Semptomların şiddeti, kemik iliği veya dışı (ekstramedüller) dokuların ne kadar etkilendiğine bağlıdır. Kemik iliğinin lösemik blastlarla infiltrasyonu sonucu şiddetli kemik ağrısı ve eklem ağrısı olabilir.

Matür B hücreli ALL'li hastalarda görülme sıklığı daha yüksek olsa da hastaların %10'undan daha azında semptomatik merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu görülmektedir. Mediastinal kitleye sahip T-ALL, stridor ve hırıltılı solunum, perikardiyal sıvı birikimi ve superior vena kava sendromuna yol açabilir.²⁴ Karında kitle ve spontan tümör lizis sendromu, olgun B hücreli ALL'de daha sık görülür. Lenfadenopati ve hepatosplenomegali ise hastaların yaklaşık %20'sinde ortaya çıkabilir.²⁵

Yaygın ekstramedüller tutulum alanları arasında lenf düğümleri, karaciğer, dalak ve meninksler yer alırken daha nadir tutulan bölgeler testis, göz, cilt, tükürük bezleri, kraniyal sinirler olup lösemik blastlar vücutta her yerde birikebilmektedir.

2.5. Laboratuvar Bulgular ve Tanı

ALL tanısı, kemik iliğinde %20 ve daha fazla blast hücre bulunması ve akım sitometri ile immün fenotip analizi yapılarak ALL'nin klonalitesinin doğrulanması ile konulmaktadır. Kemik iliği etkilenmeden yalnızca ekstramedüller tutulum görülebilir, ancak bu durum oldukça nadirdir. Böyle bir durumda tanı, organ biyopsisi ile konulmaktadır.

Akış sitometrisiyle yapılan immün fenotip analizi, ALL tanısında önemli bir rol oynamakla beraber hücre yüzeyi belirteçlerinin incelenmesini kapsamaktadır. Yaygın olarak kullanılan belirteçler arasında CD34, terminal deoksiniükleotidil transferaz (TdT) ve B hücreli ALL için CD19 ile T hücreli ALL için CD3 gibi soy-spesifik belirteçler bulunmaktadır. CD34, vakaların büyük bir kısmında (yaklaşık %95) pozitifken, TdT pozitifliği ise vakaların %85-90'ında gözlemlenmektedir.²⁶ Sitogenetik analizler, ALL vakalarının %30-50'sinde kromozomal anormallikler tespit etmekte ve bunlar genellikle B-ALL vakalarında görülen Philadelphia kromozomunu içermektedir. Ayrıca, karma soy lösemi genini içeren translokasyonlar gibi diğer anormallikler, hastalığın farklı alt tiplerini gösterebilmektedir.²⁷

Hastalarda tam kan sayımı, periferik yayma, pt-aptt, elektrolitler, ürik asit, laktat dehidrojenaz (LDH), karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri incelenmelidir. Genellikle anemi ve trombositopeni gibi sitopenilerle birlikte kemik iliği yetmezliği görülmektedir. Anemi, yorgunluk ve solukluk gibi belirtilere yol açarken, trombositopeni kanama ve morarma riskini arttırmaktadır. Beyaz küre sayısı yüksek, düşük ya da normal sınırlarda olabilmektedir. Artmış hücre döngüsüne bağlı olarak LDH ve ürik asit yüksekliği, renal fonksiyon bozukluğuna bağlı hiperkalemi, hipokalsemi, kreatinin yüksekliği görülebilmektedir.

ALL tanısı konan yetişkinlerin yaklaşık %5'inde beyin omurilik sıvısında (BOS) blast hücreleri tespit edilmektedir. MSS tutulumu olsa da genellikle nörolojik semptomlar gözlemlenmez. Genel olarak, BOS incelemesinde 5 lenfoblast/mikrolitre bulunması veya kraniyal sinir paralizisi bulgularının saptanması, MSS tutulumunu desteklemektedir.

2.6. ALL Sınıflandırma

ALL'nin sınıflandırılması, ilk olarak Fransız-Amerikan-İngiliz (FAB) sınıflandırma sistemine dayanmaktaydı. Bu sınıflandırma sistemi hastalığı L1, L2 ve L3 olmak üzere üç alt tipe ayırır. Bu alt tipler, lösemik hücrelerin morfolojik karakteristikleri ve immün fenotipik özellikleri dikkate alınarak belirlenir (Tablo 1).²⁸ FAB sınıflaması morfolojiye dayalı olup prognostik veriler vermemektedir.

Tablo 1. FAB Sınıflandırılması

| Sınıflandırma | Özellik |
|---------------|--|
| L1 ALL | Yüksek nükleositoplazmik orana sahip küçük-orta boyutlu, düzenli blast hücreleri |
| L2 ALL | Daha görünür nükleoller ile daha fazla sitoplazma, düzensiz blast hücreleri |
| L3 ALL | Güçlü bazofilik sitoplazmalı ve belirgin sitoplazmik vakuollü blast hücreleri |

ALL'nin biyolojik alt tiplerini belirlemede en güvenilir ve etkili yöntem, akım sitometri kullanılarak yapılan immün fenotipleme analizidir. Lenfositlerin gelişim sürecinde, hücrelerin sitoplazmasında ve yüzeyinde belirli belirteçler ortaya çıkar. Bu belirteçler, hücrenin olgunlaşma seviyesini ve malign hücrenin kökenini belirlemeye yardımcı olur. İlk olarak, hücrenin B lenfosit mi yoksa T lenfosit mi olduğu tespit edilir. Daha sonra, patolojinin öncü hücrelerden olgun hücrelere kadar hangi aşamada meydana geldiği belirlenir (Tablo 2).²⁹

Tablo 2. İmmünolojik Sınıflandırma

| B-ALL | | T-ALL | |
|---------------|--|-------------|--------------------------------|
| Pre-pre-B-ALL | CD19/CD79a/CD22 | Pre T-ALL | CD1a, CD2, CD5, CD7, CD8, cCD3 |
| Matür B-ALL | Sitoplazmik veya hücre yüzeyi immunglobulin (Ig) | Matür T-ALL | Yüzey CD3 |
| Pre- B-ALL | Sitoplazmik IgM | | |
| Common ALL | CD10 (CALLA) | | |

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından oluşturulan sınıflandırma; ALL'nin immün fenotip, sitogenetik ve moleküler biyolojik özellikleri dikkate alınarak yapılmaktadır. Günümüzde en çok bu sınıflandırma kullanılmaktadır (Tablo 3).³⁰

Tablo 3. ALL Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması

| |
|--|
| <p>B-Akut Lenfoblastik Lösemi</p> <ul style="list-style-type: none">➤ B-ALL, Başka Şekilde Sınıflandırılmayan➤ Tekrarlayan genetik anormallikleri olan B-ALL➤ t(9;22) (q34.1; q11.2) / BCR: ABL1 ile B-ALL Sadece lenfoid tutulumu olan Çoklu köken dahil olan➤ t(v;11q23.3) / KMT2A yeniden düzenlenmesi ile B-ALL➤ t(12;21) (p13.2; q22.1) / ETV6:RUNX1 ile B-ALL➤ B-ALL, hiperdiploid➤ B-ALL, düşük hipodiploidi➤ B-ALL, haploide yakın➤ t(5;14) (q31.1; q32.3) / IL3: IGH ile B-ALL➤ t(1;19) (q23.3; p13.3) / TCF3:PBX1 ile B-ALL➤ B-ALL, BCR: ABL1 benzeri, yeniden düzenlenen ABL-1 sınıfı➤ B-ALL, BCR-ABL1 benzeri, etkinleştirilen JAK-STAT➤ B-ALL, BCR-ABL1-benzeri, Başka Şekilde Sınıflandırılmayan (NOS)➤ iAMP21 ile B-ALL➤ MYC yeniden düzenlemesi ile B-ALL➤ DUX4 yeniden düzenlemesi ile B-ALL➤ MEF2D yeniden düzenlemesi ile B-ALL➤ ZNF384 yeniden düzenlemesi ile B-ALL➤ NUTM1 yeniden düzenlemesi ile B-ALL➤ HLF yeniden düzenlemesi ile B-ALL➤ UBTF-ATXN7L3/PAN3, CDX2 ("CDX2/UBTF") ile B-ALL➤ Mutasyona uğramış IKZF1 N159Y ile B-ALL➤ Mutasyona uğramış PAX5 P80R'li B-ALL Geçici tanımlama: ETV6-RUNX1 benzeri B-ALL Geçici tanımlama: PAX5 değişikliği ile B-ALL Geçici tanımlama: Mutasyona uğramış ZEB2 (p.H1038R) /IGH-CEBPE ile B-ALL Geçici tanımlama: ZNF384 yeniden düzenlenen like, B-ALL Geçici tanımlama: KMT2A yeniden düzenlenmiş like, B-ALL |
| <p>T-Akut Lenfoblastik Lösemi</p> <ul style="list-style-type: none">➤ BCL11B yeniden düzenlemeli Erken T hücreli prekürsör ALL➤ Erken T hücreli prekürsör ALL, NOS➤ T-ALL, NOS |
| <p>NK hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi</p> |

2.7. Prognostik Faktörler ve Risk Sınıflaması

Risk sınıflamasına göre en az yan etki ile en yüksek remisyon ve sağkalım oranlarının sağlanabilmesi için hasta gruplarına uygun tedavi protokolleri belirlenir. Yüksek riskli hastalar, kemoterapi sonrası ilk remisyonunda allojenik kök hücre nakli (AKHN) yapılması gereken hastalar arasında yer alır, çünkü bu hastalar yüksek nüks riski taşımaktadır. Ancak, tam remisyonla ulaşılabilirse bile, bu hastalarda erken nüks, komorbid durumlar ve HLA uyumlu donör bulunamaması gibi sebeplerle nakil yapılması mümkün olmayabilir. Bu durumda, nakil yapılamayan hastalar için konsolidasyon tedavisi uygulanması önerilir. Prognozu etkileyen faktörler arasında yaş, beyaz kan hücresi (WBC), immün fenotip, tedaviye yanıt, minimal rezidüel hastalık (MRD), sitogenetik gibi birçok faktör bulunmaktadır (Tablo 4).³¹

Tablo 4. ALL’de Prognostik Faktörler

| Kategori | Yüksek Risk Faktörleri |
|--|---|
| Yaş | >35-40 yaş |
| Lökosit sayısı | >30.000/mm ³ (B-ALL) >100.000/mm ³ (T-ALL) |
| İmmün fenotip | Pro B-ALL Erken T-ALL CD20 pozitifliği |
| Sitogenetik / Genetik | t(4;11) (q21; q23) – KMT2A yeniden düzenlemeleri t(9;22) (q34; q11.2) – Philadelphia kromozomu (BCR-ABL1) Hipodiploidi (<44 kromozom) Kompleks genetik anormallikler (>5 anormallik) |
| Tedavi Yanıtı | Remisyona girme süresi >4 hafta |
| MRD | 3-6 ay içinde MRD \geq %0,01 |
| Yeni Ortaya Çıkan Moleküler Risk Faktörleri | BAALC, FUS, ERG, IKZF1 gen değişiklikleri Ph-benzeri ALL (Philadelphia benzeri ALL) |

Yaş: ALL hastalarında prognozu belirleyen en önemli faktörlerden biri yaştır ve yaş ilerledikçe hastalığın seyri kötüleşmektedir. ALL’nin prognozunu ve tedavi stratejisini

belirlerken çocuk-erişkin, genç-erişkin grupları arasındaki yaş sınırları kesin olarak tanımlanmamıştır. Ancak 60 yaş ve üzerindeki hastalar genellikle yaşlı ALL grubu olarak kabul edilir. Yaş ilerledikçe ek hastalıkların görülme sıklığı ve kemoterapiye bağlı toksisite riskleri artar. Bu nedenle, çocukluk çağında uygulanan yoğun kemoterapi protokolleri yaşlı hastalar için uygun olmayabilir ve organ toksisiteleri nedeniyle tedavi sürecinde aksaklıklar yaşanabilir. Elli yaşın üzerindeki hastaların %40'ında, en olumsuz prognostik faktörlerden biri olan Philadelphia kromozomu (t(9;22)) pozitif olarak saptanır ve bu oran yaş ilerledikçe artış göstermektedir.³²

Lökosit sayısı: Erişkin hastalarda yapılan MRC UKALL XII/ECOG E2993 çalışmaları, tanı sırasında lökosit sayısının B hücreli ALL'de 30.000/mm³'ün, T hücreli ALL'de ise 100.000/mm³'ün üzerinde olmasını yüksek risk faktörü olarak değerlendirmiştir.³³

İmmün fenotip ve sitogenetik: Prekürsör B-ALL, B lenfositlere özgü yüzey antijenleri olan CD19 ve CD20'yi taşır ve vakaların büyük çoğunluğunda CD10 (CALLA) ekspresyonu gözlenir. Ayrıca, çekirdekte bulunan belirteç TdT genellikle pozitifdir ve erken hücre yüzey belirteçlerinden CD34 de pozitif olabilir. Prekürsör T-ALL'de ise CD2, CD5 ve CD7 gibi T hücrelerine özgü belirteçler sıklıkla pozitif bulunur. CD4 ve CD8 antijenleri birlikte bulunabileceği gibi, her ikisinin de eksprese edilmediği durumlar görülebilir. Bu alt tipte de TdT pozitifliği yaygındır. Olgun B-ALL vakalarında ise CD19 ve CD20 gibi B hücre belirteçlerinin yanı sıra yüzey immüoglobulinleri olan kappa veya lambda hafif zincirlerinden biri eksprese edilir. CD10 duruma göre pozitif veya negatif olabilir. Bazı vakalarda myeloid antijenlerin de ekspresyonu görülebilir. Bu durumun çocuk hastalar üzerinde belirgin bir prognostik etkisi bulunmazken, erişkinlerde daha kötü bir prognoza ilişkili olabileceği düşünülmektedir.³⁴

Çoğu genetik anomali translokasyonlardan kaynaklanmaktadır. t (8;21), inv (16) ve t(15;17) gibi translokasyonların varlığı, hastalığın daha iyi bir prognoza sahip olduğunu gösterir. t(12;21) ise genellikle çocukluk çağı ALL vakalarında görülen bir translokasyondur. t(8;14) translokasyonu, Burkitt lenfomada yaygın olarak görülse de bazı ALL vakalarında da saptanabilir. Bu translokasyon genellikle L3 morfolojisi ile ilişkilidir ve kötü prognoza işaret eder. t(1;19) ise özellikle prekürsör B-ALL vakalarında gözlenen bir genetik değişikliktir. t(9;22) translokasyonu sonucu oluşan Philadelphia kromozomu pozitif olan hastalar, genellikle tedaviye daha zayıf yanıt verir ve prognozu kötüdür. Yaş ilerledikçe Ph

pozitifliği daha sık görülmektedir. Ayrıca, kromozom 3, 5 ve 7 üzerindeki anomaliler kötü prognoz ile ilişkilidir. Yapısal bozukluk olmayan ancak kromozom sayısı 46'dan düşük olan vakalar hipodiploid, 47-50 kromozom içerenler hiperdiploid, 46 kromozomlu ancak ek yapısal anomali olanlar pseudodiploid, 50'den fazla kromozom taşıyanlar ise hiperhiperdiploid olarak sınıflandırılır. Hiperdiploidi, daha iyi bir prognoz ile ilişkilendirilirken, hipodiploid ve pseudodiploid vakalar daha olumsuz bir hastalık seyrine sahip olabilmektedir.

Tedavi Yanıtı: Remisyon indüksiyon tedavisinin ilk 4 haftasında hastalık kontrol altına alınamazsa, bu durum kötü bir prognozun göstergesidir.

Minimal Rezidüel Hastalık: Mikroskopla tespit edilemeyen lösemik hücrelerin, immünolojik ve genetik analizlerle belirlenmesine minimal rezidüel hastalık adı verilir. MRD tespitinde akış sitometri ve PCR yöntemleri kullanılmaktadır. B-ALL vakalarında MRD belirlemek için kemik iliği örnekleme daha spesifik bir yöntemdir. Ancak, T-ALL vakalarında periferik kandan yapılan analizler benzer duyarlılıkla MRD takibi sağlayabilmektedir.

2.8. Tedavi

Akut lenfoblastik lösemi tedavisinin ana hedefi, hastalığın remisyonuna girmesini sağlamak, lösemik hücreleri ortadan kaldırmak ve hastalığın nüks etmesini engellemektir. Bu sayede, hastaların uzun vadeli sağkalım olasılıkları artırılmış ve yaşam kaliteleri iyileştirilmiş olmaktadır. ALL hastalarında tedaviye başlamadan önce risk grubunun belirlenmesi ve tedavi protokollerinin risk gruplarına göre seçilmesi gerekmektedir. Tam remisyon sağlandıktan sonra, idame tedavisine başlanmalı ya da belirli hastalar için allojenik kök hücre nakli planlanmalıdır. Ayrıca, tedavi sırasında gelişebilecek metabolik ve enfeksiyonla ilgili komplikasyonların yönetilmesi önemlidir.

Tedavi protokolleri, öncelikle biyolojik davranış, tedavi yanıtları ve terapilere toleranstaki farklılıklar nedeniyle çocuklar ve yetişkinler arasında önemli ölçüde farklılık gösterir. Pediatrik tedavi protokolleri, tedavi etkinliğini maksimize etmek ve nüks riskini azaltmak amacıyla yoğun çoklu ilaç kemoterapi tedavi planları uygular. Bu yaklaşım, genellikle metotreksat ve asparaginaz gibi ilaçlarla uzun süreli yoğunlaştırma fazları ve tedavi ayarlamaları içerir, ayrıca MRD izleme süreci de dikkatlice yönetilir.³⁵ Buna karşın,

yetişkinler için uygulanan tedavi protokolleri, kemoterapinin yan etkilerinin daha yüksek olması ve yaşlı hastalarda daha fazla eşlik eden hastalık bulunması nedeniyle genellikle daha az yoğun olmaktadır. Yetişkin tedavi planları, benzer kemoterapi ilaçları kullanabilir, ancak bu ilaçlar daha düşük dozlarla ve daha kısa süreli konsolidasyon fazlarıyla uygulanmaktadır.³⁶ Pediatrik ALL tedavi protokolleri, %85-90 arasında beş yıllık sağkalım oranlarına ulaşırken, tedavi yöntemlerindeki ilerlemelere rağmen, yetişkin ALL hastalarında sağkalım oranları genellikle daha düşüktür ve %30-45 civarlarında kalmaktadır.³⁷

ALL de standart tedavi indüksiyon, konsolidasyon/intensifikasyon, idame ve MSS profilaksisi aşamalarından oluşmaktadır.

2.8.1. İndüksiyon Tedavisi

İndüksiyon tedavisi, ALL tedavisinin ilk ve en önemli aşamalarından biridir. Bu süreçte, lösemik hücrelerin büyük ölçüde ortadan kaldırılması ve hastalığın tam remisyona ulaşması hedeflenmektedir. Esas ve tipik olarak glukokortikoidler (örneğin deksametazon veya prednizon), vinkristin, L-asparaginaz ve bazen daunorubisin gibi antrasiklinleri içeren çoklu ilaçlı bir kemoterapi rejimi kullanılmaktadır.³⁸ Temel hedeflerden bir diğeri de lösemik hücre çoğalmasıyla ilişkili komplikasyonları önlemek için hızlı ve tam bir yanıt elde etmektir. Çalışmalar, pediatrik ALL hastalarında indüksiyon kemoterapisinden sonra tam remisyon oranının sıklıkla %95'i aştığını göstermektedir.³⁸ Kemoterapi ajanları nötropeniye yol açarak bağışıklık sisteminin zayıflamasına neden olur, bu durum da enfeksiyon riskini arttırmaktadır.³⁹ Bu yüzden, hastaların bu hassas dönemde enfeksiyon riskini en aza indirmek amacıyla antibakteriyel profilaksi kullanımı önerilmektedir.⁴⁰

Tedavide kullanılan L-asparaginaz, lösemi hücrelerinin hayatta kalmak için ihtiyaç duyduğu asparajin seviyelerini düşürerek onların büyümesini engeller ve bu nedenle indüksiyon tedavisinin temel bileşenlerinden biri olarak kabul edilir. Bu ilaç, doğal formda veya yarı ömrünü uzatarak immünojenitesini azaltan pegile edilmiş formülasyonlar (PEG-asparaginaz) şeklinde uygulanabilir.⁴¹ Vinkristin mikrotübül oluşumunu engelleyerek kanser hücrelerinin bölünmesini durdurur ve lösemik hücrelerin çoğalmasını etkili bir şekilde baskılar. Vinkristin etkili bir ilaç olmasına rağmen, potansiyel nörotoksik yan etkileri (parestezi, uyuşma, derin tendon refleksi kaybı) nedeniyle kullanımı zorlaşabilir ve bu da tedavi sürecinde sürekli izleme yapılmasını gerektirir.⁴² Glukokortikoidler, diğer

kemoterapötik ilaçlarla birlikte sinerjik etkiler gösterir ve lösemik hücrelerde apoptozu tetikleyebilme özellikleri nedeniyle indüksiyon tedavisinde büyük öneme sahiptir. Ancak beraberinde getirdiği artmış enfeksiyon riski, sepsis, osteonekroz, fraktür, psikoz, myopati gibi bazı yan etkilere sebep olabilmektedir.⁴³ Bazı tedavi protokollerinde, rejimin sitotoksik etkisini güçlendirmek amacıyla daunorubisin veya doksorubisin gibi antrasiklinler kullanılmaktadır. Bu ajanlar güçlü kemoterapötik ilaçlar olup, özellikle yüksek dozlarda kardiyotoksikite riski taşıdıkları için dikkatli izleme ve yönetim gerektirmektedir.⁴⁴

2.8.2. Konsolidasyon Tedavisi

Konsolidasyon tedavisi, indüksiyon tedavisinin ardından kalan lösemik hücreleri ortadan kaldırmak ve uzun vadeli sağkalımı iyileştirmek için çok önemlidir. Bu aşama, nüks riskini azaltmak ve genel sağkalım (OS) oranlarını artırmak için kritik bir rol oynar. Genellikle konsolidasyon tedavisi, tam remisyon elde etmeyi amaçlayan ilk indüksiyon kemoterapisini takip eder. Konsolidasyon sırasında yaygın olarak kullanılan bir rejim, özellikle pediatrik vakalarda tedavinin önemli bir parçası olduğu kanıtlanan yüksek doz metotreksattır.⁴⁵ Alman Çok Merkezli Yetişkin ALL Grubu (GMALL) tarafından yapılan bir çalışmada, erken konsolidasyon tedavisini takiben MRD tespiti, 5 yıllık tam remisyonda %12'lik bir başarı sağlarken, indüksiyon ve konsolidasyon tedavilerinin ardından MRD tespiti yapılmaması, progresyonsuz sağkalım açısından daha olumlu sonuçlarla ilişkilendirilmiştir.⁴⁶

2.8.3. İdame Tedavisi

İdame tedavisi, öncelikle yoğun indüksiyon ve konsolidasyon kemoterapisinin ardından nüksü önlemeyi hedefleyen kritik bir aşamadır. Genellikle 2-3 yıl süren bu dönemde, remisyonun devamını sağlamak için daha hafif ve ayakta uygulanabilen bir tedavi rejimi uygulanır. İdame tedavi protokollerinin çoğu, günlük merkaptopürin, haftalık metotreksat, aylık kortikosteroidler ve vinkristin uygulaması ile belirli aralıklarla yapılan intratekal kemoterapiyi içerir.⁴⁷ 6-Merkaptopürin (6-MP), lösemik hücrelerin hayatta kalması için kritik olan DNA sentezini ve hücre çoğalmasını baskılayan bir antimetabolit olarak işlev gördüğünden, idame tedavisinde önemli bir rol oynar.⁴⁸ Bu ilaçların dozajı genellikle hastanın kan değerleri ve toleransına göre uyarlanır, böylece hastalığın etkili bir şekilde

kontrol edilmesi sağlanırken yan etkiler en aza indirilmeye çalışılır. Bu yöntem, ilaçların toksisite nedeniyle kesilmesinin artan nüks riskiyle bağlantılı olabileceğini gösteren bulgularla desteklenmektedir.⁴⁹

2.8.4. Merkezi Sinir Sistemi Tutulumu ve Profilaksisi

Akut lenfoblastik lösemide, merkezi sinir sistemi tutulumu önemli bir klinik sorun olup, hastalığa bağlı morbiditenin artmasına neden olur. MSS, lösemik hücrelerin doğrudan infiltrasyonu ve tedaviye bağlı komplikasyonlardan etkilenebilir, bu da tanı ve tedavi sürecinde kapsamlı bir yaklaşımı gerektirir. ALL'de, MSS tutulumunun hem yetişkinlerde hem de çocuklarda prevalansı yüksek olduğundan, MSS kaynaklı nüksleri önlemek amacıyla koruyucu tedavi uygulanması önerilir. Tarihsel veriler, MSS'ye yönelik uygun tedavi uygulanmadığında, relapsların yaklaşık %80'inin merkezi sinir sisteminde gerçekleştiğini göstermektedir.⁵⁰ Bazı çalışmalar, tanı anında erişkin hastaların %7'sinde MSS tutulumunun bulunduğunu bildirmekte ve MSS tutulumunun genel prognoz üzerinde etkili olduğunu ortaya koymaktadır. MSS infiltrasyonu teşhisi konulan yetişkin ALL hastalarının, MSS tutulumu olmayan hastalara göre daha olumsuz sonuçlar yaşadığı görülmektedir.^{51,52}

Yetişkinlerde MSS infiltrasyonu ile ilişkili risk faktörleri arasında olgun B-ALL, T hücre immün fenotipi, yüksek WBC sayısı, Ph-pozitifliği, yüksek proliferasyon hızı ve yüksek LDH düzeyleri bulunmaktadır.^{53,54} MSS tutulumu genellikle nörolojik belirtilerle kendini gösterir ve bu da daha ayrıntılı bir tanısal süreci başlatır. Klinik semptomlar, lösemik infiltrasyonun merkezi sinir sistemindeki yayılımı ve yerleşimine bağlı olarak baş ağrısı, mide bulantısı ve kusmadan, nörolojik eksikliklere kadar farklılık gösterebilir.⁵² Tanı sırasında MSS tutulumunun belirlenmesi için altın standart, çoğu lösemi kılavuzunda belirtildiği gibi BOS sitolojisidir. BOS'ta 5 veya daha fazla lökositin varlığı veya lenfoblastların tespiti, sırasıyla %28 duyarlılık ve %100 özgüllükle tanı koymada yardımcı olmaktadır.⁵⁵

ALL'de standart MSS profilaksisi, sistemik kemoterapi ile intratekal kemoterapi veya radyasyon tedavisinin kombinasyonuna dayanır. İntratekal kemoterapi tedavisinde metotreksat, sitarabin (Ara-C) ve deksametazon gibi ilaçlar, doğrudan beyin-omurilik sıvısındaki lösemik hücreleri hedef almak için yaygın olarak kullanılır. Tedavi, merkezi sinir sistemi nükslerini engellemek ve mevcut hastalığı kontrol altına almak amacıyla belirli

protokoller doğrultusunda uygulanır.⁵⁶ Çalışmalar, metotreksatın intratekal uygulanmasının, kan-beyin bariyerini aşarak merkezi sinir sisteminde etkili olabilmek için gerekli yüksek ilaç konsantrasyonlarına ulaşabileceğini göstermektedir.⁵⁷

Yüksek doz sistemik kemoterapi, MSS tutulumunu etkili bir şekilde tedavi etmek için temel bir yaklaşımdır. Protokoller, genellikle MSS'ye etkin bir şekilde nüfuz edebilen yüksek doz metotreksat ve sitarabin kombinasyonlarını içeren yoğun tedavi rejimlerini kapsar.⁵⁶ Çalışmalar hem sistemik hem de intratekal tedavi rejimlerini içeren kapsamlı bir tedavi yaklaşımının, remisyon oranlarında ve hasta sonuçlarında iyileşmeler gösterebileceğini ortaya koymaktadır.⁵⁸ Sistemik kemoterapi uygulamalarına dair deneyimler, tek başına kullanıldığında MSS profilaksisi için yeterli olmadığı görüşündedir. Bunun nedeni, beyin-omurilik sıvısında etkili konsantrasyonları sağlamak için gereken ilaç dozlarının yüksek olması ve bu dozların yan etki profili nedeniyle ulaşılmasının zor olmasıdır.

Kranial radyoterapi, geçmişte MSS profilaksisi ve tedavisi için yaygın olarak kullanılmıştır; ancak, uzun vadeli nörotoksisite ve diğer komplikasyonlar riskleri nedeniyle kullanımının sınırlandırıldığı görülmektedir.⁵⁹

2.9. Kök Hücre Nakli

ALL tedavisindeki temel amaç, hastalığı remisyona sokmak ve bu remisyonun devamlılığını sağlamaktır. Kök hücre nakli (KHN), özellikle yüksek risk grubuna giren, tekrarlayan veya tedaviye direnç gösteren ALL vakalarında önemli bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Hematopoitik kök hücre nakli ile sağkalım oranları, nakil yöntemlerindeki ve destekleyici tedavilerdeki ilerlemeler sayesinde belirgin şekilde artmıştır. Özellikle allojenik kök hücre nakli, Philadelphia kromozomu pozitif olan veya nükseden ya da dirençli hastalık grubuna giren yüksek riskli ALL hastaları için standart bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. Ph+ ALL hastaları, kötü prognoz ile ilişkilendirildiğinden, genellikle ilk tam remisyon dönemlerinde kök hücre nakline ihtiyaç duymaktadır.⁶⁰ KHN ile birlikte tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanımının, lösemi hücrelerinin azaltılmasını desteklediği ve hematopoitik kök hücre nakli ile kombinasyon halinde uygulandığında tedavi sonuçlarını belirgin şekilde iyileştirdiği gösterilmiştir.⁶¹

AKHN'nin en umut verici yönlerinden biri, nakil sonrası antilösemik etkiyi artıran greft-versus-lösemi (GVL) etkisidir. Bu bağışıklık yanıtı, geleneksel kemoterapi yöntemleriyle kıyaslandığında nüks oranlarını düşürmede ve genel sağkalımı artırmada önemli bir avantaj sağlamaktadır.⁶²

AKHN'nin doğru zamanda uygulanması büyük önem taşır. Özellikle hastalığın erken döneminde, ilk tam remisyonda gerçekleştirilen nakil, daha iyi genel sağkalım sonuçlarıyla ilişkilendirilmektedir.⁶³ Ayrıca, KHN sonrası uygulanan ardışık kemoterapi gibi stratejilerin, refrakter ALL vakalarında olumlu sonuçlar sağladığı ve tam remisyon oranlarını artırdığı gösterilmiştir.⁶⁴

ALL'li yetişkin hastalarda otolog kemik iliği naklini değerlendiren geniş çaplı çalışma sayısı sınırlıdır. Otolog kök hücre nakli (OKHN) ile AKHN karşılaştıran araştırmalarda, yüksek riskli hastalar için AKHN'nin, OKHN ve kemoterapiye kıyasla daha iyi progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım sağladığı gösterilmiştir.⁶⁵

2.10. Philadelphia kromozom pozitif ALL ve Tedavisi

Philadelphia kromozomu pozitif ALL, ALL'nin biyolojik ve klinik açıdan farklı bir alt türüdür. Bu hastalık, 9. ve 22. kromozomlar arasında meydana gelen translokasyon sonucu oluşan BCR-ABL1 füzyon geninin varlığı ile tanımlanır. Bu genetik değişiklik, lösemi hücrelerinde sürekli aktif olan tirozin kinaz enziminin üretilmesine yol açar ve hastalığın gelişiminde kilit rol oynar. Ph+ ALL, diğer ALL alt türlerine kıyasla genellikle daha zor tedavi edilir, tam remisyon oranları daha düşük ve nüks etme riski daha yüksektir.⁶⁶ Epidemiyolojik açıdan bakıldığında, Ph+ ALL, yetişkinlerde görülen akut lenfoblastik lösemi vakalarının yaklaşık %20-25'ini oluşturur ve özellikle ileri yaştaki hastalarda daha yaygın olarak görülmektedir. Bu hastalık, genellikle yüksek lökosit sayısı ve teşhis anında merkezi sinir sistemine yayılma riskinin artmış olması gibi agresif özelliklerle ortaya çıkar.⁶⁰ Ph+ ALL, genellikle daha olumsuz bir prognoza sahiptir ve Ph- ALL'ye kıyasla daha yoğun bir tedavi gerektirir.⁶⁷

Ph+ ALL'nin tedavisi, kemoterapi, tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ'ler), immünoterapiler ve AKHN gibi çeşitli yöntemlerin bir arada kullanılmasıyla önemli ölçüde gelişmiştir. Ph+ ALL tedavisinde kemoterapi uzun yıllardır temel bir bileşen olmuştur. Ancak, TKİ'lerinin

kullanıma girmesiyle tedavi yaklaşımları büyük ölçüde değişmiştir. İmatinib, dasatinib ve ponatinib gibi TKİ'ler, BCR-ABL1 tirozin kinazının ATP bağlanma bölgesini engelleyerek fosforilasyon aktivitesini inhibe eder. Bu inhibisyon, hücre büyümesini ve hayatta kalmayı sağlayan aşağı akış sinyal yollarını (örneğin, RAS-MAPK ve PI3K-AKT yolları) bozar. Sonuç olarak, lösemik hücrelerin büyümesi azalır ve apoptoz (programlanmış hücre ölümü) tetiklenir.⁶⁸ Klinik olarak onaylanan ilk TKİ imatinib mesilattır. Kemoterapiyle birlikte kullanılan imatinib, Ph+ ALL tedavisinde genellikle ilk tercih edilen tedavi yöntemi olarak kabul edilir. İmatinib tedavisindeki en önemli zorluklardan biri, direnç gelişimidir. Direncin en iyi bilinen mekanizmalarından biri, BCR-ABL kinaz alanındaki mutasyonları içerir. Örneğin, T315I gibi spesifik mutasyonlar, imatinibe karşı güçlü bir dirençle bağlantılıdır. T315I mutasyonu, BCR-ABL proteininin bağlanma bölgesini değiştirerek imatinibin tirozin kinaz aktivitesini etkili bir şekilde inhibe etmesini engeller.⁶⁹ Kinaz alanı mutasyonlarının yanı sıra, BCR-ABL'nin aşırı üretimi de direnç gelişimine katkıda bulunabilir. Yüksek BCR-ABL seviyeleri, hücre hayatta kalmasını ve çoğalmasını destekleyen yollarla daha güçlü bir sinyal iletimi sağlar.⁷⁰

Dasatinib ikinci kuşak TKİ'lerden olup, hem BCR-ABL hem SRC kinaz inhibitörüdür. Hem yeni teşhis konan hem de nükseden Ph+ ALL hastalarında umut verici sonuçlar göstererek, dasatinib birinci basamak tedavi olarak etkinliğini kanıtlamıştır. Araştırmalar, dasatinibin geleneksel olarak yoğun kemoterapiye uygun olmayan hastalarda bile yüksek remisyon oranlarına ulaştığını ortaya koymuştur.⁷¹ Ayrıca, dasatinib düşük yoğunluklu kemoterapi ile kombinlendiğinde güçlü bir etkinlik sergileyerek, yaşlı hastalar veya ciddi komorbiditeleri olan hastalar için alternatif bir tedavi seçeneği sunmuştur.⁷²

Nükseden veya dirençli Ph+ ALL hastaları için üçüncü nesil bir TKİ olan ponatinibin etkinliği de ortaya konmuştur. Araştırmalar, ponatinibin önceki TKİ tedavileriyle bağlantılı direnç mekanizmalarını aşabileceğini ve T315I gibi dirençli mutasyonları olan hastalar için etkili bir tedavi seçeneği sunabileceğini göstermektedir.⁷³

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışmamız için etik uygunluk onayı (Karar No: KÜ GOKAEK-2025/05/28) alınmıştır. Çalışmamız retrospektif olarak yapılmıştır.

Çalışmaya 2000-2025 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilmiş olan Akut Lenfoblastik Lösemi tanılı hastalar dahil edilmiştir. Hastalara ALL tanısı kemik iliği aspirasyon materyalinin birimimizde mikroskopik incelemesi, akım sitometrik incelemeler, genetik ve patolojik incelemeler ile konulmuştur. Hastaların demografik, laboratuvar, patolojik, genetik özellikleri Kocaeli Üniversitesi nucleus sistemi üzerinden ve hasta dosyaları taranarak elde edilmiştir.

Çalışmamızda yer alan hastaların yaş, cinsiyet, hastalık alt grubu (lösemi türü), genetik testleri, tedavi protokolleri, nakil olma durumu değerlendirilmiş; genel sağkalım süresi elde edilmiştir. Ayrıca EX olan (ölüm gerçekleşen) ve olmayan gruplar arasında karşılaştırma verileri gösterilmiştir.

İstatistiksel yöntem: Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov, shapiro-wilk test ile ölçülmüştür. Dağılımı normal olan nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test kullanılmıştır. Dağılımı normal olmayan nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanılmıştır. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test kullanılmıştır. Sağkalım analizinde Cox-regresyon (tek değişkenli-çok değişkenli) ve Kaplan Meier Kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Tablo 5. Hastaların Demografik, Klinik, Genetik ve Patolojik Özellikleri

| | | Min-Mak | Medyan | Ort.±ss/n-% |
|-------------------------------------|---------------------------|---------------|--------|---------------|
| Yaş | | 19.0 - 87.0 | 41.0 | 45.0 ± 16.6 |
| Cinsiyet | Kadın | | | 43 36.8% |
| | Erkek | | | 74 63.2% |
| ALL Türü- İmmün fenotip | B-ALL | | | 86 73.5% |
| | T-ALL | | | 31 26.5% |
| Tedavi Protokolü | Hiper-Cvad | | | 10 8.5% |
| | Remisyon İndüksiyon-CALGB | | | 92 78.6% |
| | Diğer | | | 15 12.8% |
| Nakil Olma Durumu | Evet | | | 51 43.6% |
| | Hayır | | | 66 56.4% |
| Genetik | Ph (-) | | | 95 81.2% |
| | Ph (+) | | | 20 17.1% |
| Lökosit Sayısı (x10 ³) | | 0.7 - 482.4 | 10.6 | 44.9 ± 81.5 |
| Nötrofil Sayısı (x10 ³) | | 0.0 - 124.2 | 1.6 | 4.1 ± 12.3 |
| Nötrofil Yüzdesi | | 0.2 - 87.7 | 14.7 | 23.7 ± 23.7 |
| Lenfosit Sayısı (x10 ³) | | 0.2 - 401.6 | 4.9 | 33.1 ± 66.0 |
| Lenfosit Yüzdesi | | 5.0 - 98.3 | 72.7 | 62.8 ± 27.9 |
| Platelet (x10 ³) | | 4.0 - 365.0 | 80.5 | 99.7 ± 85.3 |
| NLR | | 0.00 - 15.20 | 0.23 | 1.05 ± 2.41 |
| PLR | | 0.0 - 403.7 | 11.1 | 53.2 ± 87.6 |
| LDH | | 10.0 - 7170.0 | 458.0 | 814.4 ± 948.5 |
| Üre | | 11.0 - 70.0 | 28.5 | 31.1 ± 12.4 |
| Kreatinin | | 0.33 - 2.77 | 0.84 | 0.89 ± 0.32 |
| Hematokrit (Hct) | | 12.5 - 49.6 | 27.3 | 28.3 ± 7.7 |
| Hemoglobin (Hb) | | 3.9 - 16.8 | 9.1 | 9.6 ± 2.7 |
| ALT | | 7.0 - 272.0 | 29.0 | 41.7 ± 41.9 |
| AST | | 6.0 - 258.0 | 27.0 | 38.4 ± 34.1 |
| EX | (-) | | | 59 50.4% |
| | (+) | | | 58 49.6% |
| Takip Süresi (Ay) | | 0.0 - 193.0 | 31.0 | 48.9 ± 47.6 |

EX olan grupta hastaların yaşı EX olmayan gruptan **anlamlı** ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. EX olan ve olmayan gruplar arasında cinsiyet dağılımı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 6, Şekil 1)

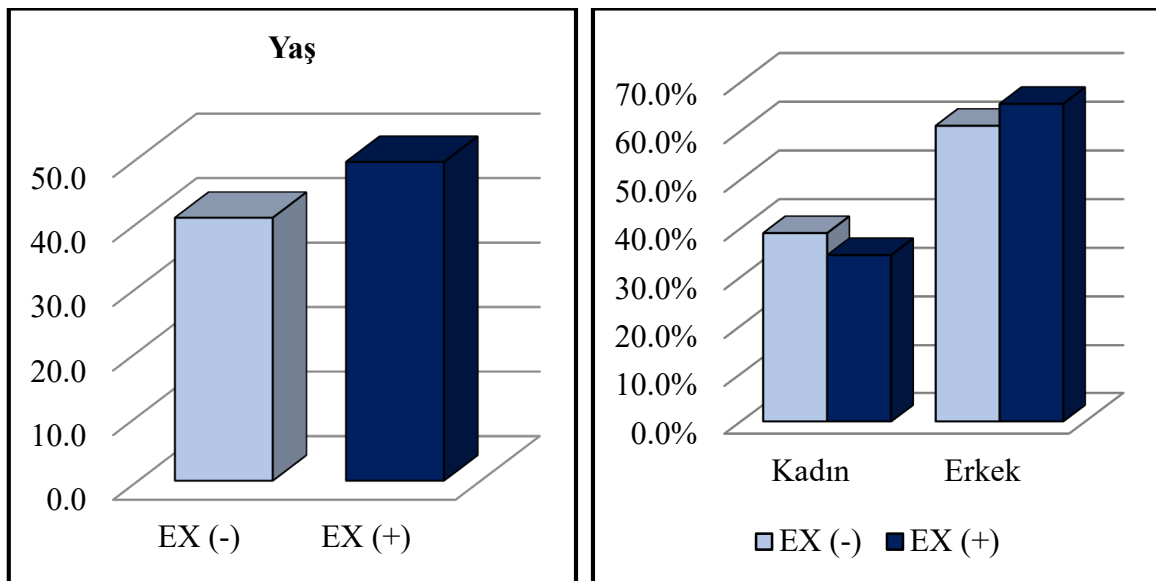
EX olan ve olmayan gruplar arasında ALL türü, tedavi protokolü anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 6, Şekil 1)

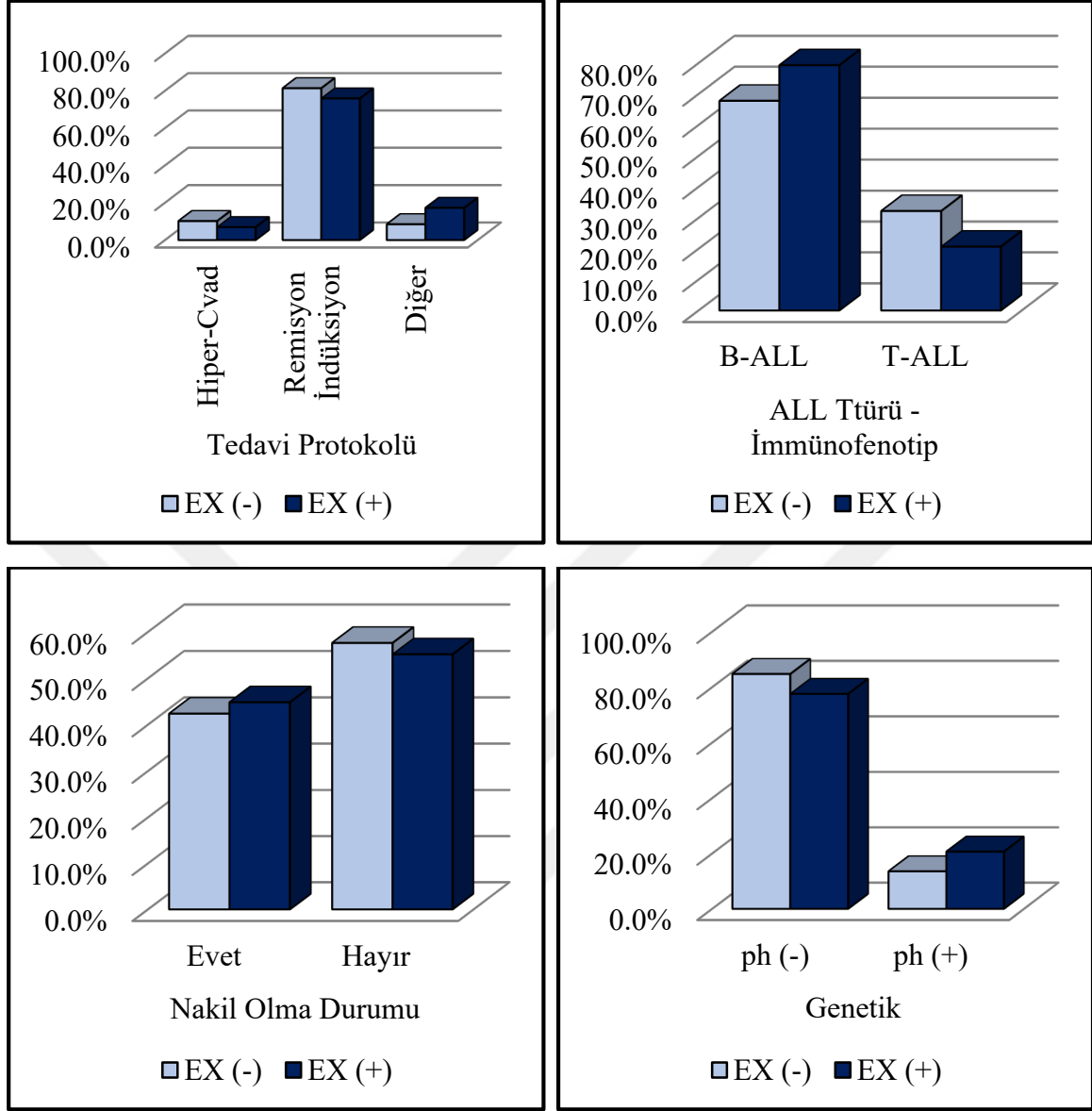
EX olan ve olmayan gruplar arasında nakil olma durumu, genetik anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 6, Şekil 1)

Tablo 6. EX Olan ve Olmayan Grupların Karşılaştırılması (1)

| | | EX (-) (n:59) | | EX (+) (n:58) | | p |
|-------------------------------|--------|---------------|--------|---------------|--------|--------------------------------|
| | | Ort.±ss/n-% | Medyan | Ort.±ss/n-% | Medyan | |
| Yaş | | 40.7 ± 12.6 | 38.0 | 49.4 ± 18.9 | 48.0 | 0.019 ^m |
| Cinsiyet | Kadın | 23 | 39.0% | 20 | 34.5% | 0.614 ^{X²} |
| | Erkek | 36 | 61.0% | 38 | 65.5% | |
| ALL Türü- İmmün fenotip | B-ALL | 40 | 67.8% | 46 | 79.3% | 0.158 ^{X²} |
| | T-ALL | 19 | 32.2% | 12 | 20.7% | |
| Tedavi Protokolü | | | | | | |
| Hiper-Cvad | | 6 | 10.2% | 4 | 6.9% | 0.328 ^{X²} |
| Remisyon İndüksiyon- CALGB | | 48 | 81.4% | 44 | 75.9% | |
| Diğer | | 5 | 8.5% | 10 | 17.2% | |
| Nakil Olma Durumu | Evet | 25 | 42.4% | 26 | 44.8% | 0.789 ^{X²} |
| | Hayır | 34 | 57.6% | 32 | 55.2% | |
| Genetik | Ph (-) | 50 | 84.7% | 45 | 77.6% | 0.304 ^{X²} |
| | Ph (+) | 8 | 13.6% | 12 | 20.7% | |

^mMann-whitney u test / ^{X²}Ki-kare test





Şekil 1. EX Olan ve Olmayan Grupların Karşılaştırılması (1)

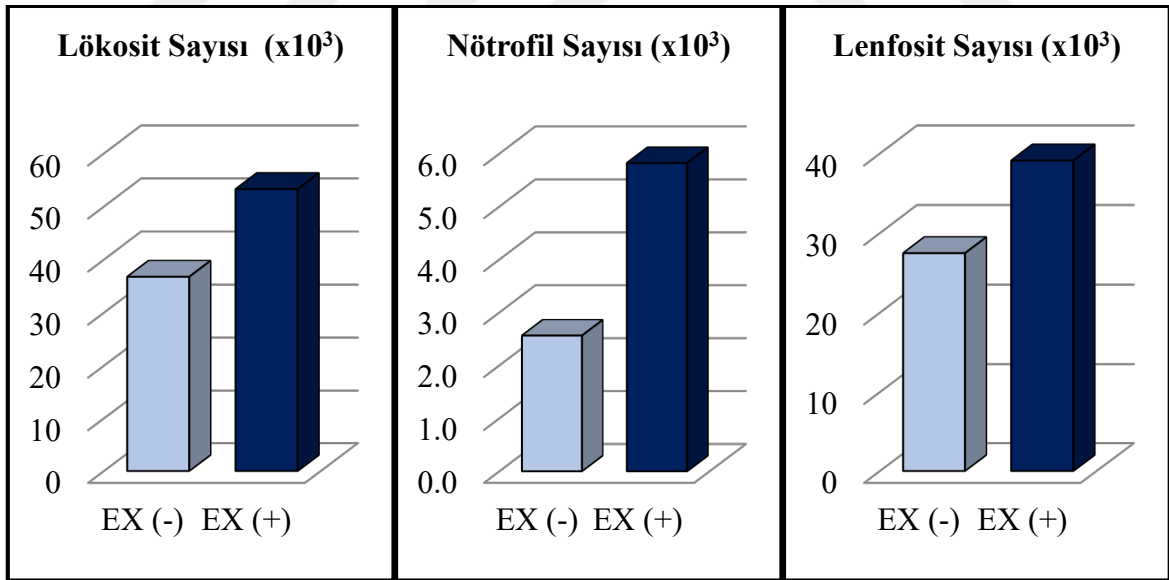
EX olan ve olmayan gruplar arasında lökosit sayısı, nötrofil sayısı, nötrofil yüzdesi, lenfosit sayısı, lenfosit yüzdesi, platelet sayısı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 7, Şekil 2)

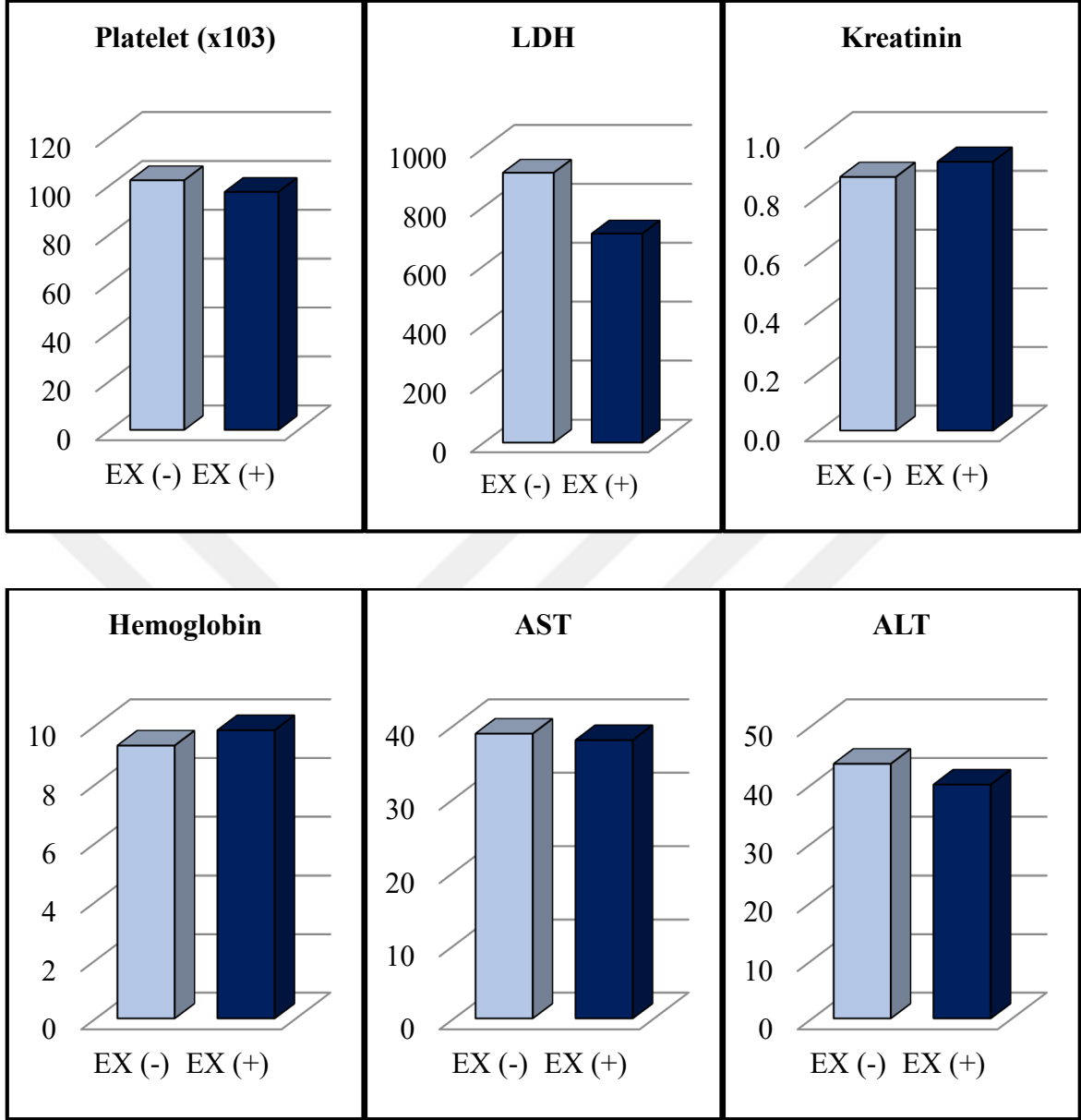
EX olan ve olmayan gruplar arasında LDH, üre, kreatinin, hemogloblin, ALT, AST değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 7, Şekil 2)

Tablo 7. EX Olan ve Olmayan Grupların Karşılaştırılması (2)

| | EX (-) (n:59) | | EX (+) (n:58) | | p |
|-------------------------------------|----------------|--------|---------------|--------|--------------------|
| | Ort.±ss | Medyan | Ort.±ss | Medyan | |
| Lökosit Sayısı (x10 ³) | 36.8 ± 77.8 | 7.8 | 53.3 ± 85.0 | 14.8 | 0.149 ^m |
| Nötrofil Sayısı (x10 ³) | 2.6 ± 3.7 | 1.4 | 5.8 ± 17.1 | 1.9 | 0.268 ^m |
| Nötrofil Yüzdesi | 22.5 ± 21.9 | 14.6 | 25.0 ± 25.6 | 16.0 | 0.841 ^m |
| Lenfosit Sayısı (x10 ³) | 27.5 ± 66.7 | 4.7 | 39.1 ± 65.3 | 5.6 | 0.376 ^m |
| Lenfosit Yüzdesi | 61.6 ± 26.0 | 64.8 | 64.1 ± 29.9 | 73.6 | 0.411 ^m |
| Platelet (x10 ³) | 102.0 ± 85.1 | 88.0 | 97.3 ± 86.2 | 66.6 | 0.874 ^m |
| NLR | 0.66 ± 0.99 | 0.22 | 1.47 ± 3.27 | 0.23 | 0.927 ^m |
| PLR | 52.0 ± 80.8 | 11.4 | 54.6 ± 94.9 | 11.1 | 0.605 ^m |
| LDH | 914.9 ± 1150.1 | 481.0 | 708.4 ± 669.0 | 457.0 | 0.279 ^m |
| Üre | 29.2 ± 11.8 | 26.0 | 33.1 ± 12.8 | 30.0 | 0.058 ^m |
| Kreatinin | 0.86 ± 0.30 | 0.80 | 0.92 ± 0.34 | 0.86 | 0.260 ^m |
| Hematokrit | 27.3 ± 7.0 | 26.7 | 29.3 ± 8.3 | 28.2 | 0.157 ^t |
| Hemoglobin | 9.3 ± 2.4 | 9.0 | 9.8 ± 3.0 | 9.2 | 0.406 ^m |
| ALT | 43.4 ± 49.1 | 28.0 | 39.9 ± 33.3 | 30.0 | 0.722 ^m |
| AST | 38.8 ± 40.3 | 29.0 | 38.0 ± 26.6 | 26.0 | 0.623 ^m |

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test





Şekil 2. EX Olan ve Olmayan Grupların Karşılaştırılması (2)

Tek değişkenli modelde yaşın, lökosit, nötrofil, lenfosit sayısının öngörülen sağkalım süresi üzerine **anlamlı** ($p < 0.05$) etkisi gözlenmiştir. (Tablo 8)

Tek değişkenli modelde cinsiyetin, ALL türünün, tedavi protokolünün, nakil olma durumunun, genetiğin, nötrofil, lenfosit yüzdesinin, platelet sayısının, LDH, üre, kreatinin, hematokrit, hemoglobin, ALT, AST değerinin öngörülen sağkalım süresi üzerine anlamlı ($p > 0.05$) etkisi gözlenmemiştir. (Tablo 8)

Çok değişkenli modelde yaşın, lökosit sayısının öngörülen sağkalım süresi üzerine **anlamlı-bağımsız** ($p<0.05$) etkisi gözlenmiştir. (Tablo 8)

Tablo 8. Genel Sağkalım

| | Tek Değişkenli Model | | | Çok Değişkenli Model | | |
|-----------------------------------|----------------------|---------------|--------------|----------------------|---------------|--------------|
| | HR | % 95 GA | p | HR | % 95 GA | p |
| Yaş | 1.025 | 1.009 - 1.041 | 0.002 | 1.039 | 1.021 - 1.057 | 0.000 |
| Cinsiyet | 1.227 | 0.714 - 2.110 | 0.458 | | | |
| ALL Türü- İmmün fenotip | 1.073 | 0.566 - 2.032 | 0.829 | | | |
| Tedavi Protokolü | 1.657 | 0.922 - 2.978 | 0.091 | | | |
| Nakil Olma Durumu | 1.170 | 0.697 - 1.964 | 0.552 | | | |
| Genetik | 1.432 | 0.756 - 2.711 | 0.270 | | | |
| Lökosit Sayısı ($\times 10^3$) | 1.000 | 1.000 - 1.000 | 0.005 | 1.000 | 1.000 - 1.000 | 0.000 |
| Nötrofil Sayısı ($\times 10^3$) | 1.000 | 1.000 - 1.000 | 0.001 | | | |
| Nötrofil Yüzdesi | 1.001 | 0.990 - 1.012 | 0.893 | | | |
| Lenfosit Sayısı ($\times 10^3$) | 1.000 | 1.000 - 1.000 | 0.039 | | | |
| Lenfosit Yüzdesi | 1.000 | 0.990 - 1.009 | 0.925 | | | |
| Platelet ($\times 10^3$) | 1.000 | 1.000 - 1.000 | 0.523 | | | |
| NLR | 1.114 | 1.012 - 1.227 | 0.028 | | | |
| PLR | 0.999 | 0.996 - 1.003 | 0.750 | | | |
| LDH | 1.000 | 0.999 - 1.000 | 0.439 | | | |
| Üre | 1.020 | 0.999 - 1.041 | 0.061 | | | |
| Kreatinin | 1.317 | 0.727 - 2.386 | 0.363 | | | |
| Hematokrit | 1.039 | 1.003 - 1.076 | 0.034 | | | |
| Hemoglobin | 1.103 | 0.995 - 1.223 | 0.063 | | | |
| ALT | 0.999 | 0.993 - 1.005 | 0.695 | | | |
| AST | 1.000 | 0.993 - 1.007 | 0.965 | | | |

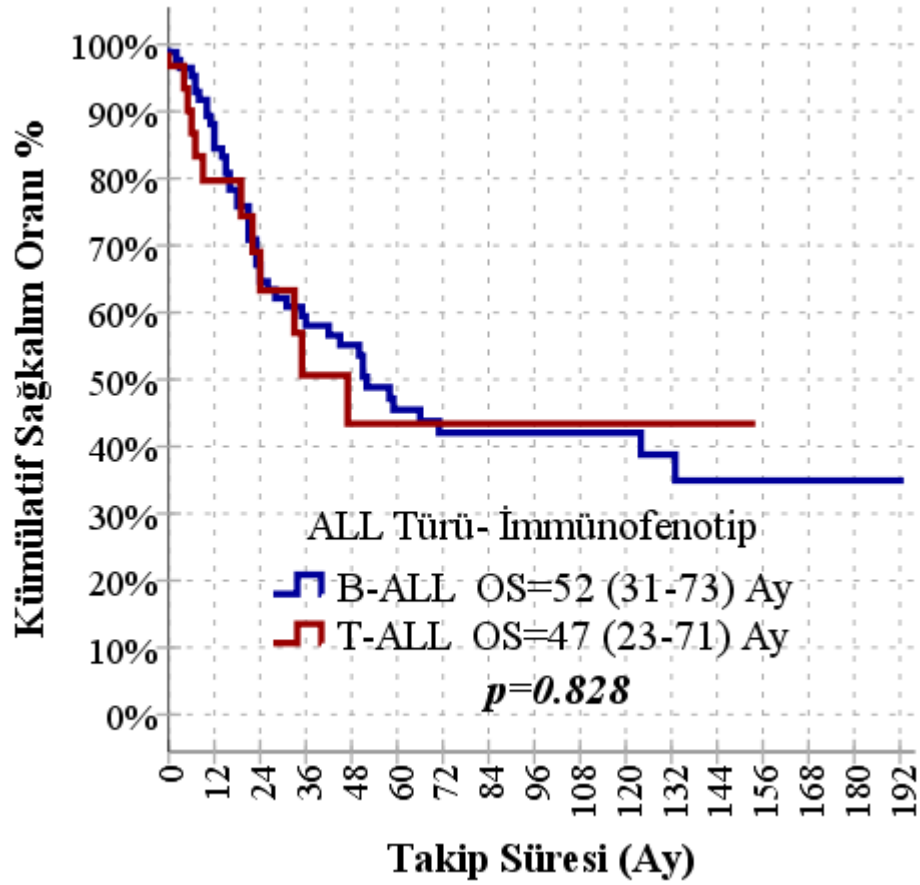
Cox Regresyon (Forward LR)

B-ALL (52,0 ay) ile T-ALL (47,0 ay) arasında öngörülen sağkalım süresi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 9, Şekil 3)

Tablo 9. İmmün fenotipe Göre Genel Sağkalım

| | | Sağkalım Süresi (Ay) | %95 GA | p |
|-------------------------|-------|----------------------|-------------|-------|
| ALL Türü- İmmün fenotip | B-ALL | 52.0 | 31.0 - 73.0 | 0.828 |
| | T-ALL | 47.0 | 22.9 - 71.1 | |
| Toplam | | 51.0 | 30.4 - 71.6 | |

Kaplan Meier (Log Rank)



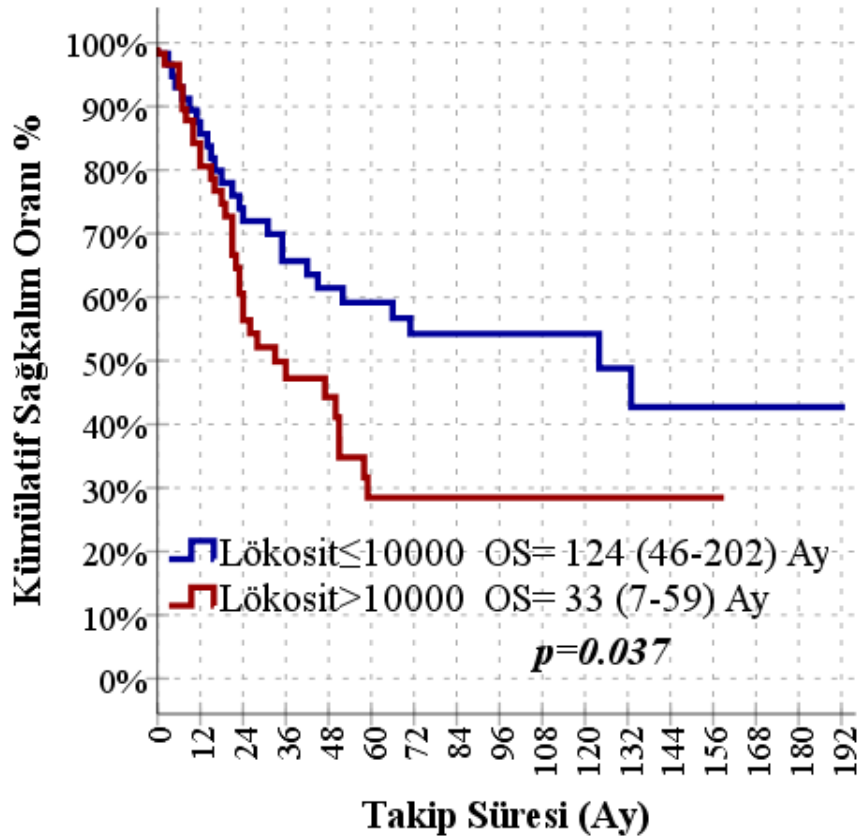
Şekil 3. İmmün fenotipe Göre Genel Sağkalım

Lökosit>10000 olan (33,0 ay) grupta öngörülen sağkalım süresi lökosit ≤10000 olan (124,0 ay) gruptan **anlamlı** ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. (Tablo 10, Şekil 4)

Tablo 10. Lökosit Sayısına Göre Genel Sağkalım

| | | Sağkalım Süresi (Ay) | %95 GA | p |
|---------|--------|----------------------|--------------|--------------|
| Lökosit | ≤10000 | 124.0 | 46.4 - 201.6 | 0.037 |
| | >10000 | 33.0 | 6.7 - 59.3 | |
| Toplam | | 51.0 | 30.4 - 71.6 | |

Kaplan Meier (Log Rank)



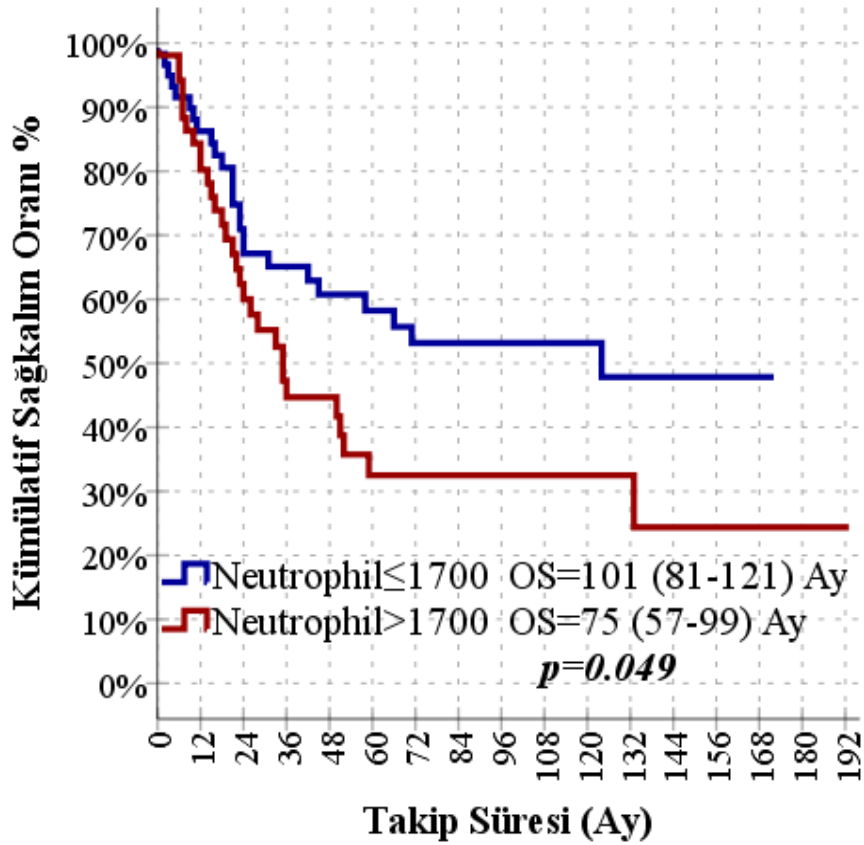
Şekil 4. Lökosit Sayısına Göre Genel Sağkalım

Nötrofil>1700 olan (74,7 ay) grupta öngörülen sağkalım süresi nötrofil ≤1700 olan (101,1 ay) gruptan **anlamlı** ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. (Tablo 11, Şekil 5)

Tablo 11. Nötrofil Sayısına Göre Genel Sağkalım

| | | Sağkalım Süresi (Ay) | %95 GA | p |
|----------|-------|----------------------|--------------|--------------|
| Nötrofil | ≤1700 | 101.1 | 80.7 - 121.4 | 0.049 |
| | >1700 | 74.7 | 50.6 - 98.7 | |
| Toplam | | 94.1 | 76.8 - 111.4 | |

Kaplan Meier (Log Rank)



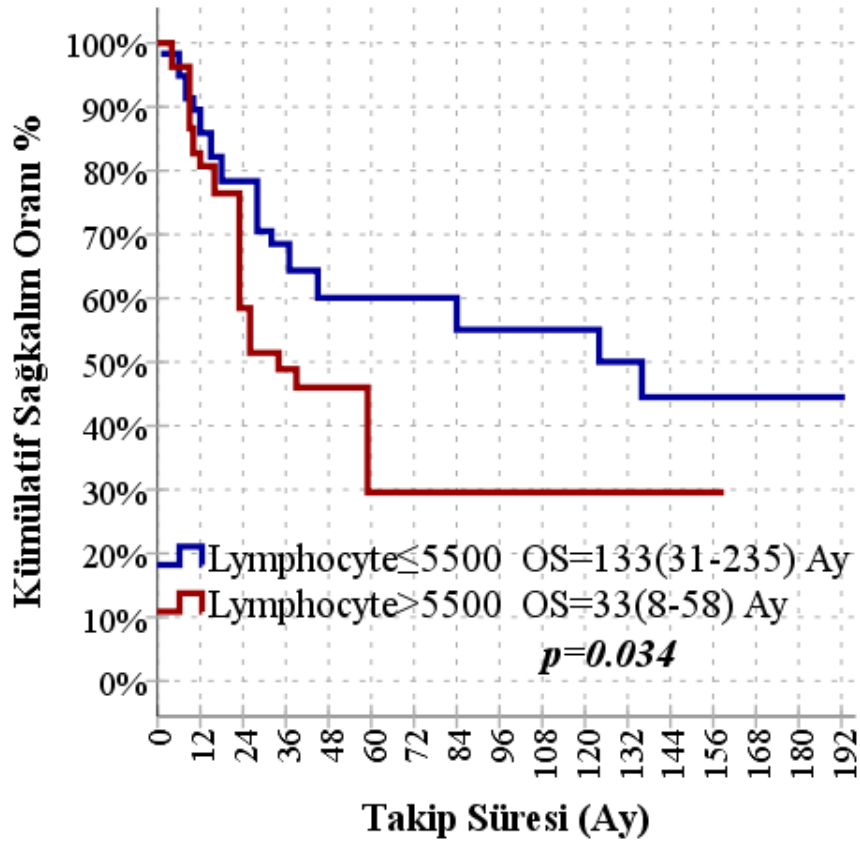
Şekil 5. Nötrofil Sayısına Göre Genel Sağkalım

Lenfosit >5500 olan (33,0 ay) grupta öngörülen sağkalım süresi lenfosit ≤5500 olan (133,0 ay) gruptan **anlamlı** ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. (Tablo 12, Şekil 6)

Tablo 12. Lenfosit Sayısına Göre Genel Sağkalım

| | | Sağkalım Süresi (Ay) | %95 GA | p |
|----------|-------|----------------------|--------------|--------------|
| Lenfosit | ≤5500 | 133.0 | 31.0 - 235.0 | 0.034 |
| | >5500 | 33.0 | 8.0 - 58.0 | |
| Toplam | | 52.0 | 22.8 - 81.2 | |

Kaplan Meier (Log Rank)



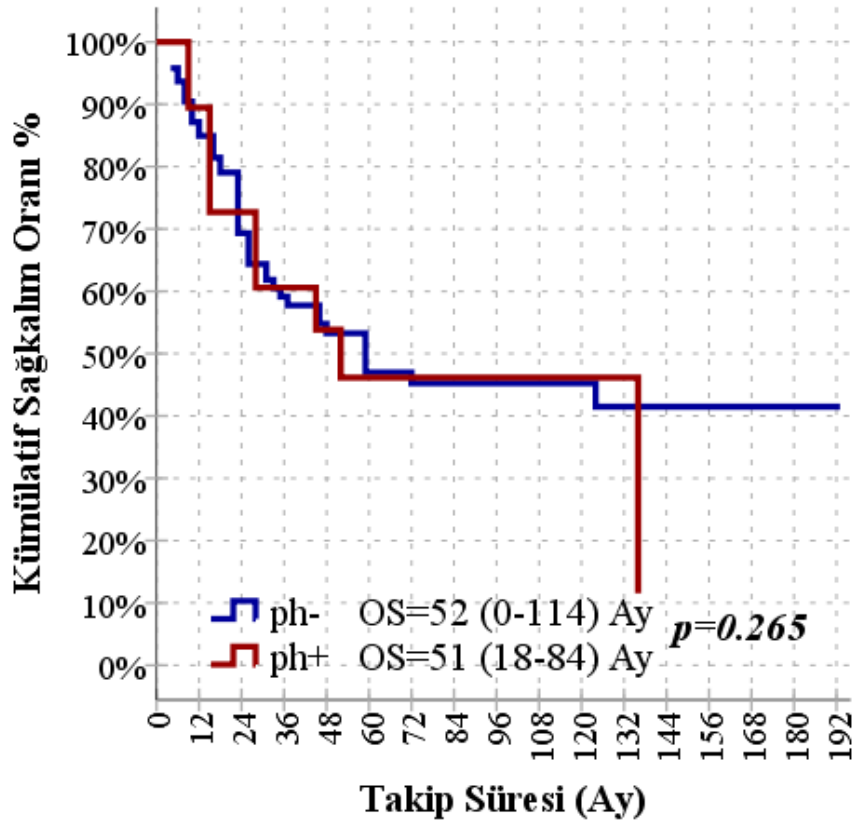
Şekil 6. Lenfosit Sayısına Göre Genel Sağkalım

Ph- olan (52,0 ay) grup ile Ph+ olan (51,0 ay) grup arasında öngörülen sağkalım süresi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 13, Şekil 7)

Tablo 13. Genetik Sonucuna Göre Genel Sağkalım

| | | Sağkalım Süresi (Ay) | %95 GA | p |
|---------|-----|----------------------|-------------|-------|
| Genetik | Ph- | 52.0 | 0.0 - 114.2 | 0.265 |
| | Ph+ | 51.0 | 17.6 - 84.4 | |
| Toplam | | 51.0 | 30.4 - 71.6 | |

Kaplan Meier (Log Rank)



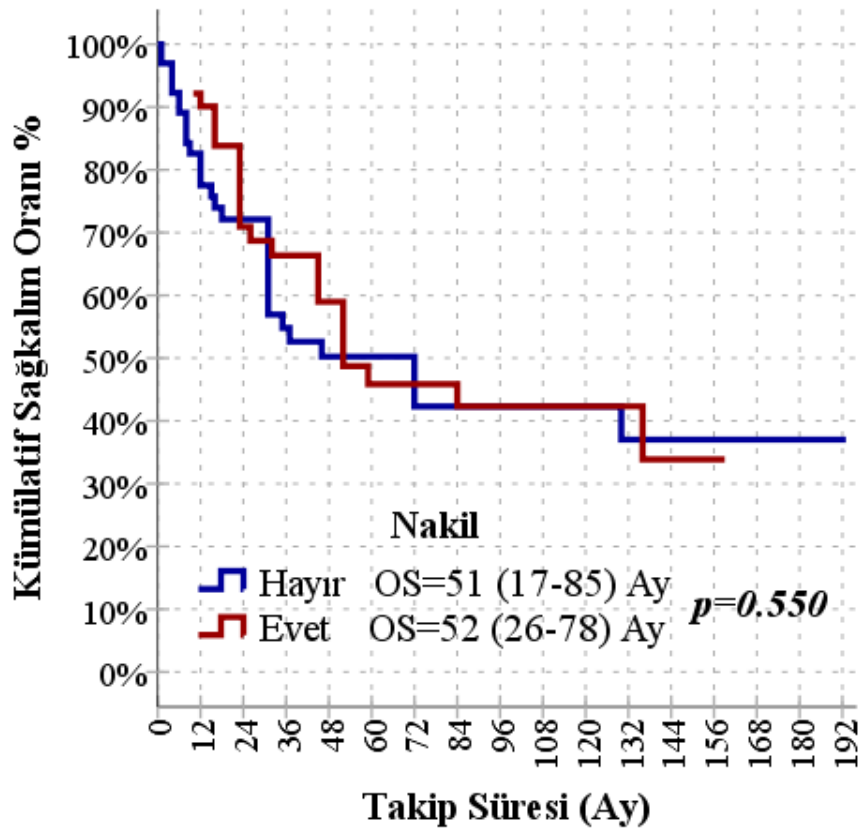
Şekil 7. Genetik Sonucuna Göre Genel Sağkalım

Nakil olmayan (51,0 ay) grup ile nakil olan (52,0 ay) grup arasında öngörülen sağkalım süresi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 14, Şekil 8)

Tablo 14. Nakil Olma Durumuna Göre Genel Sağkalım

| | | Sağkalım Süresi (Ay) | % 95 GA | p |
|--------|-------|----------------------|-------------|-------|
| Nakil | Hayır | 51.0 | 16.7 - 85.3 | 0.550 |
| | Evet | 52.0 | 26.5 - 77.5 | |
| Toplam | | 51.0 | 30.4 - 71.6 | |

Kaplan Meier (Log Rank)



Şekil 8. Nakil Olma Durumuna Göre Genel Sağkalım

5. TARTIŞMA

Akut Lenfoblastik Lösemi, lenfoblast adı verilen olgunlaşmamış lenfoid hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalmasıyla ortaya çıkan, kemik iliği ve kanı etkileyen bir tür kanserdir.¹ ALL, en sık çocuklarda teşhis edilse de farklı yaş gruplarında da görülebilir ve hastalığın görülme sıklığı ile tedaviye yanıt yaşa bağlı olarak değişiklik gösterebilir.² Hastalık en sık 2 ile 5 yaş arasında görülür ve bu dönemde en yüksek seviyeye ulaşır, ardından ergenlik döneminde ikinci bir yükselme gösterir.⁴ Erişkin hastaların prognozunun, çocuk hastalara kıyasla daha kötü olduğu bilinmektedir.⁶

ALL, heterojen bir hastalık grubu olduğu için tek bir standart tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Tedavi planı, hastanın genel durumu (yaş, eşlik eden hastalıklar, performans durumu), risk sınıflaması ve ALL'nin alt tipine göre belirlenir.⁹

Çalışmamıza 18 yaşından büyük 117 ALL hastası dahil edilmiştir. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar, genetik, patolojik özellikleri ve tedavi rejimleri ile sağkalım ilişkisi değerlendirilmiştir. Dahil edilen ALL hastalarının medyan yaşı 41 olarak tespit edilmiştir. Hastaların çoğunluğunun 40 yaş ve üstü gelmiş olması literatürdeki bimodal dağılımın ikinci zirvesini destekler nitelikte benzer bulunmuştur. Literatürde ALL hastalarında erkek ve kadın cinsiyet dağılımı erkek lehine daha yüksektir. Pui ve ark. yayımladığı geniş kapsamlı derlemede, çocukluk çağı ALL hastalarında erkek/kadın oranının 1.3:1 ila 1.5:1 arasında değiştiği ve erkeklerde ALL gelişme olasılığının daha yüksek olduğu belirtilmiştir.⁷⁴ Chiaretti ve ark. yaptığı bir çalışmada, 1995–2009 yılları arasında yürütülen İtalyan AIEOP ve GIMEMA araştırmalarına katılan toplam 5202 pediatrik ve erişkin ALL hastası değerlendirilmiştir. Bu hasta grubunun 2889'u erkek, 2313'ü kadın olup, erkek/kadın oranı 1,25 olarak raporlanmıştır.⁷⁵ Bizim hasta grubumuzda 43'ü (%36,8) kadın ve 74'ü (%63,2) erkek olup literatürü desteklemektedir. Terwilliger ve Abdul-Hay tarafından yapılan 2017 tarihli derlemede ise erişkin ALL hastalarında B-ALL'nin yaklaşık %75, T-ALL'nin ise %25 oranında görüldüğü ifade edilmiştir.⁷⁶ Quiroz ve ark. yaptığı Amerikan SEER verilerinin kullanıldığı bir çalışmada B-ALL'nin insidans oranının T-ALL'den daha yüksek olduğu gösterilmiştir.⁷⁷ Çalışmamızda elde edilen %73,5 B-ALL ve %26,5 T-ALL dağılımı, özellikle erişkin yaş grubuna ait hasta popülasyonlarında bildirilen oranlarla örtüşmektedir. Bu durum, çalışmamızın örneklem yapısının ve sınıflamasının geçerli literatürle uyumlu olduğunu göstermektedir.

Literatürde yaş, ALL'nin seyri ve tedavi yanıtı üzerinde en önemli prognostik belirleyicilerden biri olarak kabul edilmektedir. Genç yaş grubunda sağkalım oranları yüksekken, ileri yaşla birlikte remisyona ulaşma oranı düşmekte, tedaviye bağlı toksisite artmakta ve genel sağkalım anlamlı düzeyde azalmaktadır. Almanya ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ALL tanısı almış 15-69 yaş aralığındaki hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada yaşla birlikte 5 yıllık sağ kalımda azalma olduğu gösterilmiştir.⁷⁸ Aldoss ve ark. yaptığı bir çalışmada ALL ilişkili ölümlerin %51'i >55 yaşındaki hastalarda meydana geldiği gösterilmiştir.⁷⁹ Çalışmamızda yaş değişkeni hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizlerde sağkalım süresiyle anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. EX olan gruptaki hastaların yaş ortalaması EX olmayanlardan anlamlı olarak daha yüksektir (49.4 ± 18.9 vs. 40.7 ± 12.6 ; $p=0.019$). Ayrıca Cox regresyon analizinde yaşın sağkalım üzerine bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (HR: 1.039, $p<0.001$).

Literatürde mevcut kanıtlar, ALL'de erkek cinsiyetin kadınlara kıyasla daha olumsuz bir sağkalım ile ilişkili olabileceğini öne sürmektedir; fakat bu ilişki, hastaya özgü klinik değişkenlere bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir. Cinsiyete özgü biyolojik mekanizmalar, erkek hastalarda gözlenen daha düşük sağkalım oranlarına katkıda bulunabilir. Bazı çalışmalarda erkek bireylerin immün yanıtlarının kadınlara kıyasla farklılık gösterebileceği ve bu durumun tedaviye verilen yanıtı olumsuz yönde etkileyebileceği öne sürülmektedir.⁸⁰ Çalışmamızda cinsiyetin genel sağkalıma katkısı izlenmemiştir.

Verrma ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada B hücreli ALL hastalarının genellikle T hücreli ALL hastalarına kıyasla daha iyi sağkalım oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir.⁶⁰ Dores ve ark. çalışmasındaki epidemiyolojik veriler de B hücreli ALL tanısı almış yetişkinlerde 5 yıllık genel sağkalım oranlarının %30-40 aralığında olduğunu ortaya koymaktadır.⁸¹ Yetişkin ALL olgularının yaklaşık %15-25'ini oluşturan T hücreli ALL, genellikle daha agresif bir klinik tablo ile seyretmekte olup genel sağkalım oranları çoğu zaman %20-30 gibi daha düşük düzeylerde tahmin edilmektedir.⁸² Çalışmamızda immün fenotipe göre sağkalım süresi karşılaştırıldığında, B-ALL hastalarında medyan sağkalım 52 ay, T-ALL hastalarında ise 47 ay olarak saptanmış, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.828$).

ALL tedavisinde temel yaklaşım, birden fazla kemoterapi ajanını içeren kombinasyon protokollerinin uygulanmasıdır. Bu doğrultuda, farklı indüksiyon kemoterapisi rejimleri

geliştirilmiştir. Klinik uygulamada en sık tercih edilen rejimler arasında BFM, Hiper-CVAD, GMALL, GRALL ve CALGB protokolleri yer almaktadır. Zalapa-Soto ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada Hiper-CVAD ve Modifiye CALGB tedavileri alan ALL hastaları karşılaştırılmış olup CALGB protokolüyle tedavi edilen hastalarda, hastalığın tekrarlardan geçen süresi ve genel sağkalım süresi, Hiper-CVAD protokolüne göre daha iyi olduğu görülmüştür. Bu farkın, diğer faktörlerden bağımsız olarak yalnızca tedavi protokolüne bağlı olduğu gösterilmiştir.⁸³ Kantarjian ve ark. yayımladığı prospektif bir çalışmada, Hiper-CVAD rejimi ile tedavi edilen 288 erişkin ALL hastasında tam remisyon oranı %92, medyan sağkalım ise 32 ay olarak rapor edilmiştir.⁸⁴ Alacacıoğlu ve ark. yaptığı çalışmada BFM ve hiper-CVAD tedavi protokollerini alan hastalar karşılaştırılmış olup BFM grubundaki hastaların %45'i, hiper-CVAD grubundaki hastaların %30,3'ü <25 yaşında olduğu ve 5 yıllık sağkalım oranı BFM grubunda hiper-CVAD grubuna göre daha yüksek (%59'a karşı %34) olduğu gösterilmiştir.⁸⁵ Son 10 yılda erişkin hastalarda pediatrik benzeri ALL protokollerinin uygulanması, sağkalımı belirgin şekilde artırmıştır. Yeni tanı almış 18–50 yaş arası ALL hastalarını inceleyen DeAngelo ve ark. pediatrik temelli çoklu ajanlı bir tedavi rejiminin, geleneksel yetişkin tedavi protokollerine göre daha yüksek etkinlik sağlayabileceğini ortaya koymuştur.⁸⁶ Stock ve ark. CALGB 10403 çalışmasında, 30 yaş altı erişkinlerde pediatrik protokollerle sağkalım sonuçlarının anlamlı derecede iyileştiği ve 3 yıllık genel sağkalım oranının %73 olduğu gösterilmiştir.⁸⁷ Gökbuget ve ark. yayımladıkları çalışmada, genç erişkin hastalarda pediatrik benzeri protokollerle tedavi edilen hastalarda 5 yıllık sağkalım oranlarının %60-70'e kadar ulaştığı belirtilmiştir.⁸⁸ Çalışmamızda 92 hastaya (%78,6) remisyon indüksiyon-CALGB, 10 hastaya (%8,5) Hiper-CVAD, 15 hastaya (%12,8) ise diğer protokoller uygulanmıştır. Hiper-CVAD alan hasta oranı nispeten düşük bir orandadır. Bu, hasta popülasyonunun yaş ortalamasının 45 yıl olması ve Hiper-CVAD'in özellikle genç ve iyi performanslı hastalarda tercih edilmesi ile açıklanabilir. Çalışmamızda tedavi protokollerinin genel sağkalıma katkısı izlenmemiştir. Bu bulgular, erişkin ALL'de tedavi seçimlerinin heterojenliğini ve hastaya özgü protokol belirlenmesinin klinik pratiğe yansımaları göstermektedir.

Philadelphia kromozomu, erişkin ALL hastalarında en sık görülen sitogenetik anormalliklerden biridir ve sıklığı erişkinlerde %20–30 arasında bildirilmektedir. Sıklığının yaşla birlikte arttığı, özellikle 60 yaş üstü hastalarda %50'ye kadar ulaşabildiğini gösterilmektedir.⁸⁹ Çalışmamızda 95 hastada (%81,2) Ph-, 20 hastada (%17,1) Ph+ görüldü.

Elde edilen %17,1'lik Ph+ oranı, erişkin hasta popülasyonu ile uyumludur. Ph+ bulunan 20 hastadan 12'si (%60) ex olurken, 8'i (%40) hayatta kalmıştır. Yapılan bir çalışmada Bacher ve ark. Ph+ ALL tanısı almış bireylerde, hastalığın kötü prognozuyla ilişkilendirilen karmaşık kromozomal yapılar bulunduğunu belirtmiştir.⁹⁰ Verrma ve ark. pre-B hücreli ve Ph+ ALL tanısı almış erişkin hastaların, Ph- ALL hastalarına kıyasla anlamlı derecede daha düşük sağkalım oranlarına sahip olduğunu ve bu hastalarda genellikle daha yoğun bir tedavi stratejisine ihtiyaç duyulduğunu bildirmiştir.⁶⁰ Ph+ ALL hastalarında uzun süredir kötü prognozla ilişkilendirilse de tirozin kinaz inhibitörlerinin tedaviye eklenmesiyle birlikte bu olumsuz etkinin belirgin şekilde azaldığı görülmektedir.⁹¹ Kantarjian ve ark. imatinib gibi tirozin kinaz inhibitörlerinin birinci basamak tedavi rejimlerine dahil edilmesinin, Ph+ ALL hastalarında remisyon oranlarını ve sağkalımı anlamlı şekilde artırdığını, bu alt tipin tarihsel olarak kötü seyirli bir hastalık olmaktan çıkarak daha kontrollü bir hale geldiğini ortaya koymuştur.⁹² İmatinibin kemoterapi ile kombinasyonu, yeni tanı almış hastaların %95'inden fazlasında tam remisyon elde edilmesini sağlamıştır. Ancak, birçok hastada gelişen imatinib direnci önemli bir klinik sorun olarak varlığını sürdürmektedir. Bu direncin üstesinden gelmek amacıyla ikinci nesil TKİ'lerin kullanımı yaygınlaşmıştır.⁹³ Ravandi ve ark. dasatinib ile yaptığı bir çalışmada, Ph+ ALL hastalarında dasatinib + steroid tedavisi ile 2 yıllık sağkalım oranı %64 olarak bildirilmiştir. Özellikle ileri yaşlı ve komorbid hastalarda bu kombinasyonun iyi tolere edildiği ve etkin olduğu vurgulanmıştır.⁹⁴ Çalışmamızda genetik özelliklere göre sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Ph+ hastalarda sağkalım farkı görülmemesi, TKİ kullanımının yaygınlaşması ve tedavi etkinliğinin artması ile açıklanabilir.

AKHN, yüksek riskli ALL hastalarında özellikle ilk remisyon sonrası nüks riskini azaltmak ve uzun süreli sağkalımı artırmak amacıyla kullanılan önemli bir tedavi yöntemidir. Ancak bu yöntemin başarısı; hastanın yaşı, risk sınıfı, remisyona ulaşma süresi ve transplant sonrası komplikasyonlarla yakından ilişkilidir. Han ve ark. çalışması, hastaların birinci tam remisyon döneminde AKHN'den belirgin fayda sağladığını ortaya koymuştur. Araştırma, erken dönemde yapılan naklin, diğer tedavi yaklaşımlarına kıyasla sağkalımı anlamlı şekilde artırabileceğini göstermektedir.⁹⁵ Ph+ ALL hastalarında hastalığın agresif seyri nedeniyle geleneksel kemoterapi rejimleriyle sağkalım oranları tarihsel olarak düşüktür ancak AKHN bu hasta grubunda belirgin bir sağkalım avantajı sağlamaktadır. Günümüzde TKİ'lerin AKHN'ye eklenmesiyle birlikte, sağkalım oranlarında belirgin artış sağlanmaktadır.⁹⁶

AKHN ile birlikte morbidite, geç komplikasyonlar ve nakil ile ilişkili mortalite gelişebilmektedir. Her ne kadar nakil ile ilişkili mortalite ileri yaşla birlikte artsa da AKHN uygulamalarında üst yaş sınırı günümüzde 50–55 yaşa kadar çıkarılmıştır.⁹⁷ Çalışmamızda 51 hastaya (%43,6) AKHN uygulanmış, 66 hasta (%56,4) ise nakil dışı tedavi protokolleri ile izlenmiştir. Nakil olan hasta oranı literatürle uyumlu olarak yaklaşık %40–45 civarında görülmüştür. Ancak sağkalım üzerinde anlamlı etki gösterilememiştir. Bunun sebebi, hasta seçiminin heterojenliği, MRD verilerinin eksikliği, transplant zamanlaması, komorbiditeler ve transplant sonrası komplikasyonlara bağlı olabilir.

ALL’de özellikle tanı anında $100.000/mm^3$ üzerindeki lökosit değerleriyle tanımlanan hiperlökositoz, sıklıkla olumsuz klinik sonuçlarla ilişkilendirilir. Çeşitli çalışmalar, bu düzeyde yüksek lökositözün hem tedaviye direnç hem de nüks riskiyle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Yüksek WBC seviyeleri ile kötü prognoz arasındaki ilişki, Memeh ve ark. çalışmasında da vurgulanmıştır. Araştırma, bu yüksek değerlerin yalnızca zayıf tedavi yanıtlarıyla değil, aynı zamanda lösemnin daha agresif bir formuyla da ilişkili olduğunu göstermiştir.⁹⁸ Çalışmamızda lökosit $>10.000/mm^3$ olan hastalarda sağkalım anlamlı derecede düşük bulunmuştur (33,0 ay vs. 124,0 ay; $p=0.037$). Bu bulgu, yüksek lökosit sayısının kötü prognoz göstergesi olduğunu vurgulayan literatürle uyumludur.

Tanı anında saptanan düşük hemoglobin düzeyleri, çoğu çalışmada kötü sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Anemi, hematolojik malignitelerde sık görülen bir bulgudur ve genellikle hem hastalık yükünü hem de organizmanın lösemiye karşı geliştirdiği inflamatuvar yanıtı yansıtır. Verma ve ark. çalışması da düşük Hb düzeylerinin artmış blast oranlarıyla bağlantılı olduğunu ve bunun daha agresif bir hastalık tablosunu işaret edebileceğini göstermektedir.⁹⁹ Çalışmamızda hemoglobin değerinin sağkalım üzerine etkisi gözlenmemiştir.

Bazı çalışmalar, ALL’de trombositopeninin prognozla ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur. Dai ve ark. tarafından yapılan araştırma indüksiyon fazının sonunda trombosit sayısının prognostik olarak önemli olduğunu ve düşük sayıları doğrudan daha kötü sağkalım sonuçlarıyla ilişkilendirdiğini göstermektedir.¹⁰⁰ Bu bulgular, Srisurapanont ve ark. tedavi öncesi saptanan ileri derecedeki (derece 4) trombositopeninin, erişkin ALL hastalarında genel sağkalım üzerinde bağımsız olarak olumsuz etkiler yarattığını gösteren gözlemleriyle örtüşmektedir.¹⁰¹ Çalışmamızda trombosit sayısının genel sağkalıma katkısı izlenmemiştir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, ALL tanısı alan hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve genetik özelliklerinin sağkalım üzerindeki etkileri retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya toplam 117 hasta dahil edilmiş olup, erkek cinsiyet (%63,2) ve B hücre fenotipi (%73,5) baskın olarak izlenmiştir. Ortalama yaş $45,0 \pm 16,6$ yıl olup, medyan takip süresi 31 ay olarak hesaplanmıştır.

Çalışmada sağkalım üzerinde etkili olan faktörler tek ve çok değişkenli analizlerle değerlendirilmiştir. Tek değişkenli analizde yaş, lökosit, nötrofil ve lenfosit sayısının öngörülen sağkalım süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğu görülmüştür ($p < 0.05$). Çok değişkenli analiz sonucunda ise yaş ve lökosit sayısının bağımsız olarak etkilediği saptanmıştır ($p < 0.05$).

Kaplan-Meier analizleri ile yapılan sağkalım analizlerinde; Lökosit $> 10.000/\text{mm}^3$ olan hastalarda sağkalım anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur (33,0 ay vs. 124,0 ay; $p = 0.037$). Nötrofil $> 1700/\text{mm}^3$ olan hastalarda sağkalım süresi daha kısa saptanmıştır (74,7 ay vs. 101,1 ay; $p = 0.049$). Lenfosit $> 5500/\text{mm}^3$ olan hastalarda sağkalım anlamlı olarak düşük bulunmuştur (33,0 ay vs. 133,0 ay; $p = 0.034$). Buna karşılık; cinsiyet, ALL alt tipi (B-ALL ve T-ALL), tedavi protokolü, kök hücre nakli durumu, genetik özellikler (Ph+/-) gibi değişkenlerin sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Bu bulgular, hastaların risk sınıflandırmasında ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin belirlenmesinde klinik olarak yol gösterici olabilir. Çalışmamızın önemli kısıtlılıklarından biri, kliniğimizde Ph kromozomu (BCR-ABL1) dışındaki moleküler genetik değişikliklerin analiz edilememesidir. Bu durum, özellikle Ph-benzeri ALL gibi klinik açıdan önemli alt tiplerin tespitini ve moleküler düzeyde daha kapsamlı bir değerlendirme yapılmasını sınırlamıştır. Gelecekte yapılacak daha geniş ölçekli ve uzun takip süreli çalışmalar; demografik, klinik, laboratuvar ve genetik özelliklerin prognostik değerini daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır.

7. ÖZET

Giriş ve Amaç:

Akut Lenfoblastik Lösemi, lenfoblastların kontrolsüz çoğalmasıyla karakterize, çocukluk çağında en sık görülen hematolojik malignitedir. ALL; B-ALL ve T-ALL olmak üzere iki ana alt tipe ayrılır ve yaşa bağlı olarak klinik seyir ve tedaviye yanıt değişkenlik gösterir. Çocuklarda sağkalım oranı yüksekken, erişkinlerde prognoz daha kötüdür. Bu çalışmada, 2000-2025 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde takip edilen ALL tanılı erişkin hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve genetik özellikleri retrospektif olarak analiz edilerek bu faktörlerin prognoz ve sağkalım üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem:

Retrospektif olarak tasarlanan bu çalışmada, 2000-2025 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilen ve ALL tanısı almış 117 erişkin hastanın verisi incelendi. Hastalara ait veriler, Kocaeli Üniversitesi Nucleus otomasyon sistemi ve hasta dosyaları taranarak elde edilmiştir. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi ve Cox regresyon (tek ve çok değişkenli modeller) ile yapılmıştır.

Bulgular:

EX olan hastalar daha ileri yaş grubunda görülmüştür ($p<0.05$). Yüksek lökosit, nötrofil, lenfosit sayıları olan gruplarda sağkalım süresi anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Çok değişkenli analizde, yaş ve lökosit sayısı sağkalım üzerinde bağımsız olumsuz prognostik faktörler olarak belirlenmiştir ($p<0.05$).

Sonuç:

Çalışmamızın bulguları, risk sınıflaması ve kişiselleştirilmiş tedavi planlamasında klinik rehberlik sağlayabilir. Ancak çalışmamızda BCR-ABL1 dışı moleküler değişikliklerin analiz edilememesi önemli bir kısıtlılıktır. Bu durum, özellikle Ph-benzeri ALL alt tiplerinin saptanmasını sınırlamıştır. Moleküler düzeyde daha geniş değerlendirme yapılamamıştır. Gelecekteki kapsamlı ve uzun süreli çalışmalar, bu verilerin prognostik değerini daha iyi aydınlatacaktır.

Anahtar Kelimeler: Akut Lenfoblastik Lösemi, ALL

8. ABSTRACT

Introduction and Aim:

Acute Lymphoblastic Leukemia is a hematologic malignancy characterized by the uncontrolled proliferation of lymphoblasts and represents the most common type of leukemia in childhood. ALL is classified into two main subtypes, B-ALL and T-ALL, with clinical course and treatment response varying based on age. While survival rates are high in pediatric patients, the prognosis remains poorer in adults. This study aimed to retrospectively analyze the demographic, clinical, laboratory, and genetic characteristics of adult patients diagnosed with ALL between 2000 and 2025 at Kocaeli University Faculty of Medicine, and to evaluate the impact of these factors on prognosis and survival outcomes.

Materials and Methods:

In this retrospective study, data from 117 adult patients diagnosed with ALL and followed at the Department of Hematology, Kocaeli University Faculty of Medicine, between 2000 and 2025 were reviewed. Patient data were collected through the Kocaeli University Nucleus automation system and patient records. Survival analyses were performed using the Kaplan-Meier method and Cox regression analysis (both univariate and multivariate models).

Results:

Patients in the EX group were found to be of an older age group ($p < 0.05$). Survival time was significantly shorter in patients with high leukocyte, neutrophil, and lymphocyte counts ($p < 0.05$). In multivariate analysis, age and leukocyte count were identified as independent adverse prognostic factors affecting survival ($p < 0.05$).

Conclusion:

The findings of our study may provide clinical guidance in risk stratification and personalized treatment planning. However, the inability to analyze molecular abnormalities other than BCR-ABL1 constitutes a significant limitation. This has restricted the identification of clinically relevant subtypes such as Ph-like ALL and prevented a more comprehensive molecular assessment. Broader molecular evaluations could not be performed. Future large-scale and long-term studies will help to better clarify the prognostic value of these variables.

Keywords: Acute Lymphoblastic Leukemia, ALL

9. KAYNAKÇA

1. Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, Botteman MF, Pashos CL. A systematic literature review of the clinical and epidemiological burden of acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2005;14(1):53-62. doi:10.1111/j.1365-2354.2005.00513.x
2. Roberts KG, Morin RD, Zhang J, et al. Genetic Alterations Activating Kinase and Cytokine Receptor Signaling in High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Cell*. 2012;22(2):153-166. doi:10.1016/j.ccr.2012.06.005
3. Sherief LM, Kamal NM, Abdalrahman HM, et al. Psychological Impact of Chemotherapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia on Patients and Their Parents. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(51):e2280. doi:10.1097/MD.0000000000002280
4. Zhang Y, Liu F, Wang X, et al. Transformation of the acute myeloid leukemia to acute B cell lymphoblastic leukemia with CAR-T cell therapy: a case report and review of the literature. Published online November 11, 2021. doi:10.22541/au.163654141.16971866/v2
5. Newman MJ, Benani DJ. A review of blinatumomab, a novel immunotherapy. *J Oncol Pharm Pract*. 2016;22(4):639-645. doi:10.1177/1078155215618770
6. Katz AJ, Chia VM, Schoonen WM, Kelsh MA. Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival, and disease burden. *Cancer Causes Control*. 2015;26(11):1627-1642. doi:10.1007/s10552-015-0657-6
7. Hoelzer D, Thiel E, Löffler H, et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood*. 1988;71(1):123-131.
8. Plesa A, Ciuperca G, Louvet V, et al. Diagnostics of the AML with immunophenotypical data. *Math Model Nat Phenom*. 2006;1(2):104-123. doi:10.1051/mmnp:2008006
9. Ju HY, Lee NH, Yi ES, et al. The Effect of Hematopoietic Stem Cell Transplantation on Treatment Outcome in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Res Treat*. 2025;57(1):240-249. doi:10.4143/crt.2024.155

10. Onciu M. Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23(4):655-674. doi:10.1016/j.hoc.2009.04.009
11. Al-absi B, Noor SM, Saif-Ali R, et al. Association of ARID5B gene variants with acute lymphoblastic leukemia in Yemeni children. *Tumor Biol.* 2017;39(4):101042831769757. doi:10.1177/1010428317697573
12. Drekolias D, Gadela NV, Syeda A, Jacob J. The Hidden Variable: A Case of Dasatinib-Induced Respiratory Failure. *Cureus.* Published online December 4, 2020. doi:10.7759/cureus.11892
13. Nazki FH, Masood A, Banday MA, Bhat A, Ganai BA. Thymidylate synthase enhancer region polymorphism not related to susceptibility to acute lymphoblastic leukemia in the Kashmir population. *Genet Mol Res.* 2012;11(2):906-917. doi:10.4238/2012.April.10.6
14. Toljić B, Stojanović-Ristić S. Acute lymphoblastic leukemia. *Opsta Med.* 2023;29(1-2):27-32. doi:10.5937/opmed29-43121
15. Greaves M. Aetiology of acute leukaemia. *The Lancet.* 1997;349(9048):344-349. doi:10.1016/S0140-6736(96)09412-3
16. Pui CH, Evans WE. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2006;354(2):166-178. doi:10.1056/NEJMra052603
17. Scheijen B, Boer JM, Marke R, et al. Tumor suppressors BTG1 and IKZF1 cooperate during mouse leukemia development and increase relapse risk in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia patients. *Haematologica.* 2017;102(3):541-551. doi:10.3324/haematol.2016.153023
18. Ge Z, Gu Y, Xiao L, et al. Co-existence of IL7R high and SH2B3 low expression distinguishes a novel high-risk acute lymphoblastic leukemia with Ikaros dysfunction. *Oncotarget.* 2016;7(29):46014-46027. doi:10.18632/oncotarget.10014
19. Hurtz C, Wertheim GB, Loftus JP, et al. Oncogene-independent BCR-like signaling adaptation confers drug resistance in Ph-like ALL. *J Clin Invest.* 2020;130(7):3637-3653. doi:10.1172/jci134424

20. Shiraz P, Payne KJ, Muffly L. The Current Genomic and Molecular Landscape of Philadelphia-like Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int J Mol Sci.* 2020;21(6):2193. doi:10.3390/ijms21062193
21. Vitanza NA, Zaky W, Blum R, et al. Ikaros deletions in BCR-ABL-negative childhood acute lymphoblastic leukemia are associated with a distinct gene expression signature but do not result in intrinsic chemoresistance: IKZF1 Deleted B-ALL Gene Expression. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(10):1779-1785. doi:10.1002/pbc.25119
22. Mazloumi Gavvani M, Nargesian M, Ghorbian S. Critical Roles of Non-coding RNAs in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Gene Cell Tissue.* 2018;In Press(In Press). doi:10.5812/gct.83297
23. Jing J, Ma Y, Xie Z, et al. Acute T-cell lymphoblastic leukemia: chimeric antigen receptor technology may offer a new hope. *Front Immunol.* 2024;15:1410519. doi:10.3389/fimmu.2024.1410519
24. Faderl S, O'Brien S, Pui C, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia: Concepts and strategies. *Cancer.* 2010;116(5):1165-1176. doi:10.1002/cncr.24862
25. Paul S, Kantarjian H, Jabbour EJ. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(11):1645-1666. doi:10.1016/j.mayocp.2016.09.010
26. Rani HS, Hui M, Uppin MS, Uppin SG, Sadashivudu G, Paul TR. Utility of Immunohistochemistry on Bone Marrow Trepine Biopsy for the Diagnosis and Classification of Acute Leukemia. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2020;41(05):683-687. doi:10.4103/ijmpo.ijmpo_216_19
27. Raveendran S, Sarojam S, Narayanan G, Sreedharan H. A novel chromosomal abnormality t (9;14)(p24;q13) in B-acute lymphoblastic leukemia. *Indian J Hum Genet.* 2014;20(1):79. doi:10.4103/0971-6866.132763
28. Bain BJ, Estcourt L. FAB Classification of Leukemia. In: *Brenner's Encyclopedia of Genetics.* Elsevier; 2013:5-7. doi:10.1016/B978-0-12-374984-0.00515-5
29. Jabbour EJ, Faderl S, Kantarjian HM. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mayo Clin Proc.* 2005;80(11):1517-1527. doi:10.4065/80.11.1517

30. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200-1228. doi:10.1182/blood.2022015850
31. Dinner S, Gurbuxani S, Jain N, Stock W. Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. In: *Hematology*. Elsevier; 2018:1029-1054.e2. doi:10.1016/B978-0-323-35762-3.00066-4
32. Faderl S, Garcia-Manero G, Thomas DA, Kantarjian HM. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia– current concepts and future perspectives. *Rev Clin Exp Hematol*. 2002;6(2):142-160. doi:10.1046/j.1468-0734.2002.00066.x
33. Rowe JM. 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):3760-3767. doi:10.1182/blood-2005-04-1623
34. Stock W, La M, Sanford B, et al. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children’s Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. *Blood*. 2008;112(5):1646-1654. doi:10.1182/blood-2008-01-130237
35. Park HS, Kim DY, Choi EJ, et al. Blast Percentage of Bone Marrow Aspirate on Day 14 of Induction Chemotherapy Predicts Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment Outcomes. *Acta Haematol*. 2018;139(4):220-227. doi:10.1159/000489025
36. Ibrahim A, Ali A, Mohammed MM. Outcome of Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated by Pediatrics versus Adults Protocols. *Adv Hematol*. 2014;2014:1-7. doi:10.1155/2014/697675
37. Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, et al. Results of NOPHO ALL2008 treatment for patients aged 1–45 years with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2018;32(3):606-615. doi:10.1038/leu.2017.265

38. Aslam S, Ameer S, Shabana NA, Ahmed M. Pharmacogenetics of induction therapy-related toxicities in childhood acute lymphoblastic leukemia patients treated with UKALL 2003 protocol. *Sci Rep.* 2021;11(1):23757. doi:10.1038/s41598-021-03208-9
39. Dantonello TM, Kartal-Kaess M, Aebi C, et al. SARS-CoV-2 Infection During Induction Chemotherapy in a Child With High-risk T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2021;43(6):e804-e807. doi:10.1097/MPH.0000000000001943
40. Sulis ML, Blonquist TM, Stevenson KE, et al. Effectiveness of antibacterial prophylaxis during induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(5):e26952. doi:10.1002/pbc.26952
41. Kloos RQH, Pieters R, Jumelet FMV, De Groot-Kruseman HA, Van Den Bos C, Van Der Sluis IM. Individualized Asparaginase Dosing in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2020;38(7):715-724. doi:10.1200/JCO.19.02292
42. Martin-Guerrero I, Gutierrez-Camino A, Echebarria-Barona A, et al. Variants in vincristine pharmacodynamic genes involved in neurotoxicity at induction phase in the therapy of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J.* 2019;19(6):564-569. doi:10.1038/s41397-019-0081-5
43. Jones B, Freeman AI, Shuster JJ, et al. Lower incidence of meningeal leukemia when prednisone is replaced by dexamethasone in the treatment of acute lymphocytic leukemia. *Med Pediatr Oncol.* 1991;19(4):269-275. doi:10.1002/mpo.2950190411
44. Denton CC, Rawlins YA, Oberley MJ, Bhojwani D, Orgel E. Predictors of hepatotoxicity and pancreatitis in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated according to contemporary regimens. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(3):e26891. doi:10.1002/pbc.26891
45. Cheng Y, Chen Y, Zhao M, Wang M, Liu M, Zhao L. Metabolomic profiling reveals the mechanisms underlying the nephrotoxicity of methotrexate in children with

- acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2023;70(10):e30578.
doi:10.1002/pbc.30578
46. Curran E, Stock W. How I treat acute lymphoblastic leukemia in older adolescents and young adults. *Blood*. 2015;125(24):3702-3710. doi:10.1182/blood-2014-11-551481
 47. Teachey DT, Hunger SP, Loh ML. Optimizing therapy in the modern age: differences in length of maintenance therapy in acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2021;137(2):168-177. doi:10.1182/blood.2020007702
 48. Jost F, Zierk J, Le TTT, et al. Model-Based Simulation of Maintenance Therapy of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Front Physiol*. 2020;11:217. doi:10.3389/fphys.2020.00217
 49. Schmiegelow K, Nielsen SN, Frandsen TL, Nersting J. Mercaptopurine/Methotrexate Maintenance Therapy of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical Facts and Fiction. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014;36(7):503-517. doi:10.1097/MPH.0000000000000206
 50. Acute Lymphoblastic Leukemia with Central Nervous System Relapse: Case series of unusual presentation. *Al-Azhar J Pediatr*. 2024;27(2):3906-3915. doi:10.21608/azjp.2024.354267
 51. Bharucha J, Cao Q, Sachs Z, et al. Prognostic factors for clinical outcomes of patients with central nervous system leukemia. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2021;14(3):240-245. doi:10.1016/j.hemonc.2020.11.004
 52. Shoukat S, Adil M, Tareen N, . A, Ali T, Kumar S. The Incidence Rate of Central Nervous System (CNS) Involvement in Pediatric Patients Diagnosed with Lymphoblastic Leukemia (ACUTE). *Pak J Med Health Sci*. 2021;17(3):455-457. doi:10.53350/pjmhs2023173455
 53. Ranta S, Broman LM, Abrahamsson J, et al. ICU Admission in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia in Sweden: Prevalence, Outcome, and Risk Factors. *Pediatr Crit Care Med*. 2021;22(12):1050-1060. doi:10.1097/PCC.0000000000002787

54. Hu W, Wang X, Yang R, et al. Expression of CD56 is a risk factor for acute lymphocytic leukemia with central nervous system involvement in adults. *Hematology*. 2017;22(2):81-87. doi:10.1080/10245332.2016.1238183
55. Córdova-Serrano RD, Almanza-Huante E, Fernández-Sánchez E, Hernández-Alcántara A, Espinosa-Bautista K. Central nervous system (CNS) involvement has an adverse impact on survival in newly diagnosed adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) assessed by flow cytometry. *Leuk Lymphoma*. 2021;62(13):3264-3270. doi:10.1080/10428194.2021.1957872
56. Wu SY, Short NJ, Nasr L, Dabaja BS, Fang PQ. Central Nervous System Prophylaxis and Treatment in Acute Leukemias. *Curr Treat Options Oncol*. 2022;23(12):1829-1844. doi:10.1007/s11864-022-01032-5
57. Larson RA. Managing CNS disease in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(1):3-13. doi:10.1080/10428194.2017.1326597
58. Sun Q, Chen W, Wang A, Yang Z, Chen G, Zhu Z. Treatment of a Patient with Acute Promyelocytic Leukemia with Multiple Isolated Relapses in the Central Nervous System: A Case Report and Mini-Review of the Literature. Breccia M, ed. *Case Rep Hematol*. 2024;2024:1-5. doi:10.1155/2024/5593775
59. Sirvent N, Suciú S, De Moerloose B, et al. CNS-3 status remains an independent adverse prognosis factor in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated without cranial irradiation: Results of EORTC Children Leukemia Group study 58951. *Arch Pédiatrie*. 2021;28(5):411-416. doi:10.1016/j.arcped.2021.04.009
60. Verrma SP, Dutta TK, Vinod KV, Dubashi B, Ariga KK. Philadelphia Chromosome Positive Pre-T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Rare Case Report and Short Review. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2014;30(S1):177-179. doi:10.1007/s12288-013-0314-8
61. Wetzler M, Watson D, Stock W, et al. Autologous transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia achieves outcomes similar to allogeneic transplantation: results of CALGB Study 10001 (Alliance). *Haematologica*. 2014;99(1):111-115. doi:10.3324/haematol.2013.085811

62. Yeshurun M, Weisdorf D, Rowe JM, et al. The impact of the graft-versus-leukemia effect on survival in acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv.* 2019;3(4):670-680. doi:10.1182/bloodadvances.2018027003
63. Giebel S, Marks DI, Boissel N, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission: a position statement of the European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (EWALL) and the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(6):798-809. doi:10.1038/s41409-018-0373-4
64. Abematsu T, Nishikawa T, Nakagawa S, Kodama Y, Okamoto Y, Kawano Y. Successful Salvage of Very Early Relapse in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia With Inotuzumab Ozogamicin and HLA-haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation With Posttransplant Cyclophosphamide. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2022;44(2):62-64. doi:10.1097/MPH.0000000000002079
65. Kebraie P, Poon LM. The Role of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Therapy of Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2012;7(2):144-152. doi:10.1007/s11899-012-0116-3
66. Brissot E, Labopin M, Beckers MM, et al. Tyrosine kinase inhibitors improve long-term outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2015;100(3):392-399. doi:10.3324/haematol.2014.116954
67. Ahmed IO, Ochogwu LO, Owojuyigbe TO, Akinola NO, Durosinmi MA. Philadelphia chromosome-positive B-cell acute lymphoblastic leukemia with e1a3 BCR-ABL1 transcript in a Nigerian with sickle cell anemia: a case report. *J Med Case Reports.* 2021;15(1):504. doi:10.1186/s13256-021-03060-5
68. Bakerywala S, Schwarcz MD, Goldberg MD, Valiquette G, Weiss IA. Nilotinib-Associated Destructive Thyroiditis. *Case Rep Endocrinol.* 2015;2015:1-3. doi:10.1155/2015/736092
69. Tamai M, Inukai T, Kojika S, et al. T315I mutation of BCR-ABL1 into human Philadelphia chromosome-positive leukemia cell lines by homologous

- recombination using the CRISPR/Cas9 system. *Sci Rep.* 2018;8(1):9966.
doi:10.1038/s41598-018-27767-6
70. Glamoclija U, Mahmutovic L, Bilajac E, Soljic V, Vukojevic K, Suljagic M. Metformin and Thymoquinone Synergistically Inhibit Proliferation of Imatinib-Resistant Human Leukemic Cells. *Front Pharmacol.* 2022;13:867133.
doi:10.3389/fphar.2022.867133
71. Advani AS, Moseley A, O'Dwyer KM, et al. Dasatinib/prednisone induction followed by blinatumomab/dasatinib in Ph⁺ acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv.* 2023;7(7):1279-1285. doi:10.1182/bloodadvances.2022008216
72. Rousselot P, Coudé MM, Gokbuget N, et al. Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome–positive ALL. *Blood.* 2016;128(6):774-782. doi:10.1182/blood-2016-02-700153
73. Steinberg M, Saleem, Price K, Lee G. Potential of ponatinib to treat chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia. *OncoTargets Ther.* Published online August 2013:1111. doi:10.2147/OTT.S36980
74. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet.* 2008;371(9617):1030-1043. doi:10.1016/S0140-6736(08)60457-2
75. Chiaretti S, Vitale A, Cazzaniga G, 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):1702-1710. doi:10.3324/haematol.2012.080432
76. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J.* 2017;7(6):e577-e577.
doi:10.1038/bcj.2017.53
77. Quiroz E, Venkateswaran AR, Nelson R, et al. Immunophenotype of acute lymphoblastic leukemia in minorities- analysis from the SEER database. *Hematol Oncol.* 2022;40(1):106-111. doi:10.1002/hon.2945

78. Pulte D, Jansen L, Gondos A, et al. Survival of Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia in Germany and the United States. Moerbeek M, ed. *PLoS ONE*. 2014;9(1):e85554. doi:10.1371/journal.pone.0085554
79. Aldoss I, Forman SJ, Pullarkat V. Acute Lymphoblastic Leukemia in the Older Adult. *J Oncol Pract*. 2019;15(2):67-75. doi:10.1200/JOP.18.00271
80. Hassan N, Lee LJ, Tan JH, et al. Expression of Killer Cell Immunoglobulin-like Receptors (KIR) in Sex-associated Malignancies. *Malays J Med Health Sci*. 2022;18(4):96-103. doi:10.47836/mjmhs18.4.14
81. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood*. 2012;119(1):34-43. doi:10.1182/blood-2011-04-347872
82. Shan L, Feng X, Pan J. CAR-T Cell therapy in T-cell malignancies: limitations and solutions. *Hematol Oncol Discov*. 2022;1(1). doi:10.15212/HOD-2022-0002
83. Zalapa-Soto J, Rios-Olais FA, Chacón-Rangel LC, et al. Hyper- CVAD and Modified CALGB -10403 Regimens in Adult Patients With Philadelphia-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia: A Comparative Study. *Eur J Haematol*. 2025;114(5):793-801. doi:10.1111/ejh.14381
84. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2004;101(12):2788-2801. doi:10.1002/cncr.20668
85. 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(4):219-223. doi:10.1159/000375258
86. 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(3):526-534. doi:10.1038/leu.2014.229

87. Stock W, Luger SM, Advani AS, et al. A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: results of CALGB 10403. *Blood*. 2019;133(14):1548-1559. *Blood*. 2019;134(13):1111. doi:10.1182/blood.2019002613
88. Ganesan P, Jain H, Bagal B, et al. Outcomes in adolescent and young adult acute lymphoblastic leukaemia: a report from the Indian Acute Leukaemia Research Database (INWARD) of the Hematology Cancer Consortium (HCC). *Br J Haematol*. 2021;193(1):e1-e4. doi:10.1111/bjh.17268
89. Jabbour E, Haddad FG, Short NJ, Kantarjian H. Treatment of Adults With Philadelphia Chromosome–Positive Acute Lymphoblastic Leukemia—From Intensive Chemotherapy Combinations to Chemotherapy-Free Regimens: A Review. *JAMA Oncol*. 2022;8(9):1340. doi:10.1001/jamaoncol.2022.2398
90. Bacher U, Haferlach T, Alpermann T, et al. Subclones with the t(9;22)/ *BCR-ABL1* rearrangement occur in AML and seem to cooperate with distinct genetic alterations. *Br J Haematol*. 2011;152(6):713-720. doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08472.x
91. Kozłowski P, Lennmyr E, Ahlberg L, et al. Age but not Philadelphia positivity impairs outcome in older/elderly patients with acute lymphoblastic leukemia in Sweden. *Eur J Haematol*. 2017;99(2):141-149. doi:10.1111/ejh.12896
92. Mathisen MS, O'Brien S, Thomas D, Cortes J, Kantarjian H, Ravandi F. Role of Tyrosine Kinase Inhibitors in the Management of Philadelphia Chromosome–Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2011;6(3):187-194. doi:10.1007/s11899-011-0093-y
93. Lee HJ, Thompson JE, Wang ES, Wetzler M. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Current treatment and future perspectives. *Cancer*. 2011;117(8):1583-1594. doi:10.1002/cncr.25690
94. Ravandi F, O'Brien SM, Cortes JE, et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of chemotherapy plus dasatinib for the initial treatment of patients with Philadelphia chromosome–positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2015;121(23):4158-4164. doi:10.1002/cncr.29646

95. Han L, Wang Y, Fan Z, et al. Haploidentical transplantation compared with matched sibling and unrelated donor transplantation for adults with standard-risk acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission. *Br J Haematol*. 2017;179(1):120-130. doi:10.1111/bjh.14854
96. Lussana F, Intermesoli T, Gianni F, et al. Achieving Molecular Remission before Allogeneic Stem Cell Transplantation in Adult Patients with Philadelphia Chromosome–Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Impact on Relapse and Long-Term Outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(11):1983-1987. doi:10.1016/j.bbmt.2016.07.021
97. Bassan R, Hoelzer D. Modern Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2011;29(5):532-543. doi:10.1200/JCO.2010.30.1382
98. Memeh A, Ghriwati A, War IK, Khanji K. Evaluation of conventional karyotyping, lactate dehydrogenase levels, white blood cell count, and bone marrow blast percentage as good prognostic tests in patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Res Pharm*. 2023;27(6)(27(6)):2342-2352. doi:10.29228/jrp.522
99. Verma S, Singh A, Yadav G, et al. Serum Tumor Necrosis Factor-Alpha Levels in Acute Leukemia and Its Prognostic Significance. *Cureus*. Published online May 8, 2022. doi:10.7759/cureus.24835
100. Dai Q, Shi R, Zhang G, et al. Combined use of peripheral blood blast count and platelet count during and after induction therapy to predict prognosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(15):e25548. doi:10.1097/MD.00000000000025548
101. Srisurapanont K, Prakalapakorn W, Sutamworarot C, Siriraksa T, Jinapeng M, Rattanathamthee T. Pretreatment grade 4 thrombocytopenia is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia: an extended analysis of a single-center retrospective study. *Hematology*. 2021;26(1):26-30. doi:10.1080/16078454.2020.1856512