

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

**AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ VE KRONİK MYELOİD
LÖSEMİ'DE İMATİNİB MESİLAT İLE “HEDEFLENMİŞ
TEDAVİ”.**

Dr. Ali İbrahim Shorbagi

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2007

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

**AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ VE KRONİK MYELOİD
LÖSEMİ’DE İMATİNİB MESİLAT İLE “HEDEFLENMİŞ
TEDAVİ”.**

Dr. Ali İbrahim Shorbagi

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İbrahim C. HAZNEDAROĞLU

ANKARA

2007

TEŞEKKÜRLER

Tezin her aşamasındaki değerli katkılarından dolayı tez yöneticisi Prof. Dr. İbrahim C. Haznedaroğlu'na ve yardımcıları için Prof. Dr. Yahya Büyükaşık' a teşekkür ederim. Ayrıca Dr. Ebru Koca ve Dr. Meltem Halil'e katkılarından dolayı, ve sevgili Şafak Çavuş'a yaşattığı güzel günler için teşekkür ederim.

ÖZET

Ali İbrahim Shorbagi, Akut Lenfoblastik Lösemi ve Kronik Myeloid Lösemi’de imatinib mesilat ile “hedeflenmiş tedavi”, İç Hastalıkları uzmanlık tezi olarak hazırlanmıştır, Ankara 2007. Sinyal iletim inhibitörü İmatinib’in Kronik Myeloid Lösemi (KML) tedavisine girişi bir devrim olmuştur. Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) hastalarında yapılan birçok çalışmada “Philadelphia” kromozomun (Ph*) varlığı kötü prognostik faktör olarak belirlenmesi ile, bu tür hastalarda imatinibin konvansiyonel tedaviye göre ek yarar sağladığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı hastanemize başvuran erişkin ALL ve KML hastalarda imatinibin etkinliğini değerlendirmektir. Ocak 1970-Eylül 2005 tarihleri arasında KML, Temmuz 2002 ile Şubat 2007 tarihleri arasında ALL tanıları ile izlenmiş ve halen izlenmekte olan hastaların kayıtları incelendi. ALL hastaları prekürser-B, prekürser-T ve Burkitt-tip ALL olarak, ve prekürser-B hastalar ayrıca Ph* pozitif veya negatif olarak sınıflandırıldı. ALL tanısı alan 72 hastanın ortalama yaşı 30 yıl (16-74) olup %65.3 erkek idi. 52 hasta prekürser-B, 15 hasta prekürser-T ve 5 hasta Burkitt-tip ALL olarak sınıflandırıldı. Prekürser-T tanısı alan hastaların tanı anında anlamlı olarak daha genç oldukları gözlemlendi ($p=0.016$). Ruhsatlandırma ile ilgili sorunlardan ötürü sadece 3 hasta İmatinibi düzensiz olarak aldığı gözlemlendi. H-CVAD ve CALGB alan hastaların CR oranları %73.3 ve %57.9 ($p=0.261$), ortalama hastalıksız sağ kalım 14.64 ve 10.37 ay idi ($p=0.5$). Her iki tedavi grubunda genel sağ kalım %50 idi. Prekürser-T, Ph* pozitif ve negatif prekürser-B hastaların ortalama hastalıksız sağkalımları sırasıyla 3.57, 12.3 ve 22.97 ay idi ($p=0.0316$). Ph* negatif hastalarda sağ kalımın T-ALL ve Ph* pozitif hastalara nazaran daha iyi olduğu gözlemlendi. KML hastalar için interferon alfa (α IFN), α IFN + düşük doz sitarabin, hidrokiüre ve busulfan için tam hematolojik yanıt oranları sırasıyla %50, %65.2, %13.3 ve %19 iken, imatinib ile bu oran %83.8 idi. Ayrıca imatinib ile tam sitogenetik ve moleküler yanıt oranları %54.5 ve %48.5 olarak hesaplandı. Ph* ALL ve KML hastalarında İmatinib’in öncelikli olarak ele alınmalıdır. Başta genç hastalar olmak üzere seçilmiş hasta gruplarında ise küratif potansiyeli bildirilmiş olan HSCT gündeme gelmelidir.

Anahtar kelimeler: kronik myeloid lösemi, akut lenfoblastik lösemi, imatinib, philadelphia kromozomu.

ABSTRACT

Ali Ibrahim Shorbagi, “Targeted therapy” with imatinib mesylate in Acute Lymphoblastic Leukemia and Chronic Myeloid Leukemia. Prepared as an Internal Medicine thesis, Ankara 2007. The introduction of Imatinib, a signal transduction inhibitor, for the treatment of Chronic Myeloid Leukemia (CML) has been revolutionary. Several studies on Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) patients have reported the presence of the “Philadelphia” chromosome (Ph*) as a poor prognostic factor, and the addition of imatinib to standard therapy has shown promising results. The aim of this study was to evaluate the effects of imatinib in our ALL and CML patient population. The records of CML patients between January 1970 and September 2005, and ALL patients between July 2002 and February 2007 were evaluated. ALL patients were classified as precursor-B, precursor-T ve Burkitt-type ALL, and precursor-B patients were further classified as either Ph* positive or negative. Seventy-two patients with ALL had a median age of 30 years and 65.3% were male. Fifty-two patients had precursor-B, 15 patients precursor-T and 5 patients Burkitt-type ALL. Precursor-T patients were significantly younger at the time of diagnosis ($p=0.016$). Due to licensing issues regarding imatinib, only 3 patients managed to receive this treatment, albeit irregularly. CR rates with H-CVAD and CALGB were 73.3% and 57.9%, respectively ($p=0.261$), while median disease survival were 14.64 and 10.37 months ($p=0.5$). Both treatments had an overall survival of 50%. The median disease free survival for precursor-T, and Ph* positive and negative precursor-B patients was 3.57, 12.3, and 22.97 months, respectively ($p=0.0316$). Ph* negative patients had more favorable outcome when compared to T-ALL and Ph* positive patients. For CML patients, complete hematological response rates with interferon alpha (α IFN), α IFN + low dose cytarabine, hydroxyurea and busulfan were 50%, 65.2%, 13.3% and 19%, respectively, while for imatinib it was 83.8%. Imatinib was also associated with a complete cytogenetic response rate of 54.5% and a molecular response rate of 48.5%. For Ph* ALL and CML patients, imatinib should always be considered as a treatment option at the onset. Especially for young and specific groups, the curative potential of HCST should be utilized.

Keywords: chronic myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia, imatinib mesylate, philadelphia chromosome.

İÇİNDEKİLER

1.	Teşekkürler	iii
2.	Özet	iv
3.	Abstract	v
4.	İçindekiler	vi
5.	Simgeler ve kısaltmalar	vii
6.	Şekiller	ix
7.	Tablolar	x
8.	Giriş ve Amaç	1
9.	Genel Bilgiler	3
	2-1.ALL - Tanım	3
	2-2.ALL - Sitogenetik	4
	2-3.ALL - Tedavisi	10
	2-4.KML - Tanım	22
	2-5.KML Biyolojisi	25
	2-6.KML’de Minimal Reziduel Hastalığın sitogenetik ve moleküler monitorizasyonu	33
	2-7.KML Tedavisi	36
	2-8.İmatinib.....	52
10.	Hastalar ve yöntem	64
11.	Bulgular	68
	4-1.ALL - Tanı anında hasta özellikleri.....	68
	4-2.ALL - Tedaviler.....	69
	4-3.ALL - Alt tipe göre sağ kalım oranları.....	70
	4-4.KML - İmatinib öncesi dönem.....	70
	4-5. KML - İmatinib-sonrası dönem.....	73
12.	Tartışma	75
13.	Sonuç ve öneriler	80
14.	Kaynaklar	81

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
H-CVAD	: Hiper-CVAD kemoterapisi
CALGB	: Cancer and Leukemia Group B
KML	: Kronik Myeloid Lösemi
LAP	: Lökosit Alkalen Fosfataz
Ph*	: “Philadelphia” kromozomu
AML	: Akut Myeloid Lösemi
M-bcr	: Major breakpoint cluster region
m-bcr	: Minor breakpoint cluster region
SAPK	: Stress-Activated Protein Kinase
KMH	: Kronik Myeloproliferatif Hastalıklar
SCLL	: Stem Cell Lösemi Lenfoma Sendromu
EMS	: Myeloproliferatif Sendrom
PDGFB	: Platelet-Derived Growth Factor B
FGFR	: Fibroblast Growth Factor Receptor
MRH	: Minimal Rezidüel Hastalık
FISH	: Floresan in Situ Hibridizasyon
RT-PCR	: Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction
HCST	: Hematopoeitic kök hücre transplantasyonu
HCT	: Hematopoeitic hücre transplantasyonu
IFN- α	: Interferon-alfa
HU	: Hidroksiüre
HHT	: Homoharringtonin
MDS	: Myelodisplastik Sendrom
Ara-c	: Sitozin Arabinosid
THY	: Tam Hematolojik Yanıt
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
IRF	: İnterferon Düzenleyici Faktör
RE	: Rapor Edilmemiş
GVHD	: Graft Versus Host Hastalığı

ATG	: Anti Timosit Globulin
MMF	: Mikofenolat Mofetil
MTX	: Metotreksat
DDS	: Düşük doz sitarabin
MS	: Ortanca sağ kalım
DFS	: Hastalıksız sağ kalım

ŞEKİLLER

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. KML’de t(9;22)-(q34;q11) translokasyonu	27
Şekil 2.2. p210 ^{BCR-ABL} ’nin sinyal yolları	29
Şekil 2.3. KML-Tedavi algoritması	51
Şekil 2.4. BCR-ABL’nin etki mekanizması ve İmatinib tarafından inhibisyonu	53
Şekil 2.5. “Philedelphia” kromozomu (Ph [*]).....	53
Şekil 4.1. ALL hastalarda H-CVAD ve CALGB tedavilerine göre sağ kalım.....	69
Şekil 4.2. ALL alt tiplerine göre sağ kalım.....	70
Şekil 4.3. KML hastalarında Hasford risk grubuna göre sağkalım	72
Şekil 4.4. KML hastalarında Sentez Evresine göre sağkalım.....	72
Şekil 4.5. KML hastalarında tedavi tipine göre sağkalım.....	73

TABLÖLAR

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1. Erişkin ALL tedavisi ile ilgili çalışmalar.....	13
Tablo 2.2. ALL’de kemik iliği transplantasyonu – LALA-87 çalışması.....	18
Tablo 2.3. En çok önerilen erişkin ALL tedavi şeması – CALGB.....	22
Tablo 2.4. KML onkogeneizde rol aldığı düşünülen bazı füzyon genleri.....	32
Tablo 2.5. HHT+IFN- α +Ara-c ile 6 aylık yanıt oranları	39
Tablo 2.6. IFN- α ’nın tek başına veya düşük doz Ara-c (DDS) ile kombine olarak kullanıldığı önemli çalışmalar.....	43
Tablo 2.7. Allojeneik KHT öncesi verilen IFN- α ’nın zıt etkilerini özetleyen tablo	44
Tablo 2.8. IFN- α ’nın tek ajan kemoterapilerle karşılaştırıldığı beş randomize çalışmanın sonuçları ve onların meta-analizleri.....	44
Tablo 2.9. Tek başına IFN- α ’nın, IFN- α +DDAC ile karşılaştırıldığı İtalyan ve Fransız çalışmalarının sonuçlarının karşılaştırılması	45
Tablo 2.10. Tanı anında risk profilini gösteren Sokal ve Avrupa sınıflaması ...	46
Tablo 2.11. Düşük ve yüksek riskli vakaların IFN- α tedavisine yanıt oranları..	46
Tablo 2.12. Transplantasyon için risk sınıflaması	47
Tablo 2.13. Azaltılmış yoğunluktaki hazırlayıcı rejimler	48
Tablo 2.14. 83 hastanın özellikleri	54
Tablo 2.15. İmatinib ile doza bağlı görünen yan etkiler	55
Tablo 2.16. 58 hastanın özellikleri.	56
Tablo 2.17. KML nedeniyle imatinib tedavisi alan hastalardaki yan etkilerin sıklığı ve hematolojik ve sitogenetik yanıt oranları	58
Tablo 2.18. Gözlenen en iyi hematolojik ve sitogenetik yanıt oranları.	59
Tablo 2.19. KML tedavisinde Hidroksiüre (HU), Interferon alfa (IFN- α) ve imatinibin karşılaştırılması	61
Tablo 3.1. KML’de sentez evreleme modeli	65
Tablo 3.2. Hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıt kriterleri	67
Tablo 4.1. Prekürser-B ve prekürser-T tanısı alan hastaların ilk başvuruındaki bazı özellikleri.....	68

Tablo 4.2. Prekürser B-ALL hastalarında çeşitli immünofenotip ve “Philadelphia” pozitiflik oranları.....	68
Tablo 4.3. KML hastalarında evreleme ve risk profilleri belirlemek için kullanılan klinik ve laboratuvar parametreleri.....	71
Tablo 4.4. KML hastalarının tanı anında Sentez Evreleme modeline ve Hasford risk gruplara göre dağılımları	71
Tablo 4.5. KML hastalarında ilk-basamak tedavi sonrası hematolojik yanıt oranları.....	71
Tablo 4.6. İmatinib ile tedavi edilen 48 KML hastanın özellikleri.....	74
Tablo 4.7. İmatinib ile tedeevi edilen 48 KML hastanın tedaviye yanıtları.....	74
Tablo 5.1. ALL çalışmalarda “Philadelphia” pozitif hastalar.	75
Tablo 5.2. Japon Erişkin Lösemi Çalışma Grubu ALL202 çalışmasında kullanılan Hiper-CVAD ve İmatinib kombinasyonlu tedavi şeması.....	76

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) kemik iliğinin malign klonal hastalığıdır, ve erken lenfoid öncüllerin aşırı çoğalması ile kemik iliği normal hematopoietik fonksiyonunu kaybeder. İmmünokimyasal, sitokimyasal ve sitogenetik belirteçler malign lenfoid klonu belirlemek için yardımcı olurlar. ALL için en fazla prognostik değer taşıyan özellikler yaş, beyaz hücre sayımı, immünofenotip ve karyotipidir. Birçok çalışmada genç yaş (<30y), BK sayısı <30000/mm³, mediastinal kitle varlığı, T-hücre veya TMy immünofenotipi ve “Philadelphia” kromozom (Ph*) yokluğunun iyi prognostik değeri üzerinde durulmuştur.

Kronik myeloid lösemi (KML), malign klonal bir neoplastik hematopoietik kök hücre hastalığıdır. KML, erişkin lösemilerin % 15-20’sini oluşturur. Genellikle iyonize radyasyon dışında etyopatogeneizde suçlanan bir ajan yoktur. Philadelphia kromozomu KML’nin en belirleyici özelliğidir ve hastaların % 90-95’inde bulunur. Hastalığın kendine özgü bir seyri vardır. Bu patobiyolojik süreç; stabil veya kronik faz, akselere faz ve blastik faz olmak üzere başlıca üç evreye ayrılabilir. KML tanısından ortalama 3-5 yıl sonra hastalık akselere veya blastik faza ilerler.

Sinyal iletim inhibitörü STI571’in ‘İmatinib’ farmakolojik adıyla tedaviye girişi KML tedavisinde bir ‘milad’ niteliğinde oluşmuştur. Bu nedenle, güncel literatür KML tedavisindeki dönemleri İmatinib-öncesi ve İmatinib-sonrası olarak ayırmak eğilimindedir. İmatinib-öncesi dönemde KML tedavisine yaklaşımda sitotoksik/sitoredüktif kemoterapötikler, biyolojik yanıt düzenleyicileri ve kök hücre transplantasyonu değişik kombinasyonlar şeklinde kullanılmıştır. İmatinib, ABL, c-kit ve platelet derived growth factor (PDGF) reseptörüyle ilişkili sinyal iletim molekülleri olan tirozin kinazların potent kompetitif inhibitörüdür. İmatinib, fosfatın substrata BCR-ABL bağımlı transferini bozar. Yapılan çalışmalarda imatinibin KML’de hematolojik ve sitogenetik yanıtı etkin biçimde indüklediği gösterilmiştir. Bu veriler KML tedavisinde yeni tedavi algoritmaları oluşturmak konusunda bir dönüm noktası olmuştur.

İmatinib esas olarak KML tedavisindeki rolü ile bilinse de kötü prognoza sahip olduğu bilinen Ph* pozitif ALL hastalarda da faydalı olabileceği düşünülmüyordu. Yapılan ilk pilot çalışmada standart indüksiyon ve konsolidasyon tedavisi ile yanıt vermeyen veya relaps olan Ph* pozitif hastalara monoterapi olarak

imatinib mesilat verilmiş. Hastaların %20'sinde tam remisyon sağlanırken, bu hastalarda bildirilen ortalama remisyon süresi sadece 58 gün idi. Buna benzer çalışmaların sonuçları ile imatinibin dirençli veya relaps vakalarda hızlı ancak geçici hastalık kontrolünü sağlayarak bu tür hastalarda allojenik hematopoetik hücre nakil şansını artırabileceği düşünülebilir. Diğer yandan Ph* pozitif ALL hastalarda imatinibin standart kemoterapi ile kombine edilmesi daha yüksek tam remisyon oranları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Bu tezin amacı hastanemize imatinib-sonrası dönemde başvuran ALL hastaları ve imatinib-öncesi ve imatinib-sonrası dönemde başvuran KML hastalarının klinik özellikleri, hastalıklarının biyolojik seyri, kullandıkları tedavi modaliteleri ve prognozları hakkında bilgiler toplamak ve bunları literatürle karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2-1. ALL - Tanım

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) kemik iliğinin klonal, malign hastalığıdır. ALL'deki malign hücreler gelişimlerin erken safasında duraklayan lenfoid öncül hücreleridir, ve çoğalarak kemik iliğindeki normal hematopoeitik hücrelerin yerini alarak normal kan hücrelerin üretimini önlerler. Bu duraksama çoğu zaman kromozomal translokasyonlarına ikincil anormal gen ekspresyonundan dolayı meydana gelmektedir (1-5). Bunun sonucunda değişik boyutlarda anemi, trombositopeni ve nötropeni gelişebilir. Lenfoblastlar karaciğer, dalak ve lenf nodları gibi kemik iliği dışındaki organlarda da çoğalabilirler. Esas olarak, ALL diğer malign lenfoid hastalıklardan, immünofenotiplendirme yöntemi ile, B- veya T-hücreli olarak ayırt edilebilir. Malign lenfoid klonu berilemekte yardımcı diğer yöntemler arasında ise immünokimyasal, sitokimyasal ve sitogenetik belirteçler gelmektedir.

ABD rakamlarına göre, ALL çocukluk çağında görülen en sık lösemi tipidir. Erişkenlerde ise, akut myeloid lösemiye (AML) nazaran daha az sıklıkta görülüp, erkeklerde kadınları göre daha çok gelişir. ABD'de erişkinlerde bildirilen yıllık insidans 1000'dir, ve ABD'nin yanında en yüksek insidans İtalya, İsviçre ve Kosta Rika gibi ülkelerden bildirilmiştir.

ALL hastaları 2 ana mekanizmaya ikincil gelişen semptomlara bağlı sağlık merkeze başvurmaktadırlar: 1. Kemik iliği veya diğer organlarının lösemik hücreler ile direkt olarak infiltre olmasına bağlı semptomlar; 2. Normal kemik iliği elemenların üretimindeki azalmaya bağlı semptomlar. Kemik iliği infiltrasyonu sıklıkla kemik ağrılara neden olmaktadır. Bu ağrı çok şiddetli olabilirdiği gibi, atipik prezentasyonlara neden olabilmekte. Daha nadir olarak (%10-20) splenomegaliye sekonder olarak hastalar sol üst kadranda dolgunluk ve erken doyma hissi ile başvurabilirler. Diğer yandan, özellikle T-hücreli ALL olguları büyük mediastinal kitleye bağlı bası semptomları ile başvurabilirler.

Lenfoblastların aşırı sayılarda periferik dolaşıma katılmaları ile lökostatiz belirti (solunum sıkıntısı, zihin durumunda değişiklik) ile başvurabilirler, ancak bu tablo AML hastalarındaki kadar sık değildir, ve hücre sayımının mililitrede birkaç yüz bine ulaşana dek genelde gelişmez.

Normal kemik iliği elemanların tükenmesine bağlı anemi (çabuk yorulma, baş dönmesi, çarpıntı, efor dispnesi), nötropeni (artmış infeksiyon riski) ve trombositopeni gelişebilmektedir. ALL hastaların infeksiyon insidansı ve prevelansı mutlak nötrofil sayısı ile ters orantılıdır, ve bu sayı 500/mL, ve özellikle 100/mL'nin altına indiğinde infeksiyon riski artmaktadır. ALL hastalarında aksi ispat edilene kadar infeksiyon en sık ateş nedeni olsa da, ateş primer hastalığın kendisine bağlı olarak ortaya çıkabildiği akılda tutulmalıdır. ALL'de trombositopeni AML'ye göre daha hafiftir, ve özellikle alt ekstremitelerde peteşi gelişmesine neden olur (6-10). Hastaların %10'unda dissemine intravaküler koagülasyon (DİK) tablosu tanı anında olabilmektedir, ve çoğunlukla sepsise sekonder olarak gelişebilmektedir (11).

Erişkin ALL etyolojisi ile ilgili bilgi birikimi AML kadar değildir, ve erişkin hastaların çoğunda risk faktörü saptanmayabilir. Hiroşima atom bombasından kurtulanlarda artmış ALL prevalansı gözlenirken, benzer tablo Nagasaki bombasından sağ kurtulanlarda görülmemiştir. Zaten radyasona maruziyeti ile ilişkili olan lösemi AML'dir. Nadir olgularda, ALL myelodisplastik sendromu (MDS) gibi altta yatan hematolojik hastalıklar zemininde gelişebilmektedir. Ancak MDS sonrası gelişen akut lösemilerin büyük çoğunluğu AML'dir. Benzer şekilde, kemoterapi sonrası gelişebildiği bilinse da, sekonder ALL sıklığı AML kadar değildir.

2-2. ALL - Sitogenetik

ALL için en fazla prognostik değer taşıyan özellikler yaş, beyaz küre sayımı, immünofenotip ve karyotipidir. Birkaç sitogenetik bozukluğunun dikkat çekici immünolojik fenotipleri taşıyan ALL ile ilişkili oldukları gösterilmiştir (15-17).

ALL hastaların çoğunda anormal karyotipi söz konusudur – kromozom sayısı (ploidi) veya yapısal değişiklik (translokasyon, inversiyon, delesyon) olarak kendini gösterir (15,18,19). Çocukluk çağı ve erişkinlerdeki ALL arasında belirgin farklılıklar var, özellikle t(9:22) ve hiperploidi (>50 kromosom) sıklıkları ile ilgili. Örneğin, t(9:22) çocuklarda %5 oranında görülürken (20-21), erişkin yaş grubunda bu oran %20-30 arasında bildirilmiştir (19,22,23). Öte yandan, çocukların %30'ünde hiperploidiye görülürken, erişkinlerde bu oran %2-5 arasındadır. Aşağıdaki sitogenetik verileri ALL ile ilgili en geniş serilerden elde edilmiştir (16,24-26).

i-Translokasyonlar

8:14 translokasyonu

8. ve 14. kromozomların uzun kollarında gelişen ters translokasyondur [t(8;14)(q24;q32)], ve Afrika-kökenli olan ve olmayan Burkitt hücre kanserleri ile ilişkilidir. Aynı translokasyon özellik FAB L3-tipi hücreleri ile karakterize ALL da görülebilir. Bu yüzden Burkitt lenfoma ve B-hücre kökenli FAB-L3 ALL'nın aynı hastalığının farklı prezentasyonu oldukları söylenebilir. Üçüncü Uluslararası "Workshop"ta (4) bu translokasyon vakaların %7'sini oluşturan 16 hastada saptanmış, ve bir vaka hariç bütün hastalarda FAB-L3 ALL tespit edilmiş. Bu hastalarda santral sinir sistemi tutulumunun insidansı yüksek olup diğer kromozomal bozukluklarına göre prognozları daha kötü. Tam remisyon oranları çocuklarda %83 iken erişkinlerde bu oran %44, ve ortalama yaşam süresi 5 ay olarak bildirilmiş. Bir diğer seride (16) B-hücreli ALL'si olan 21 hastada t(8;14) saptanarak, tam remisyon oranı %62, ortalama olaysız yaşam süresi ise sadece 2 ay.

4;11 translokasyonu

Bu translokasyon ALL vakaların %5-7 arasında görülür (16,24,25). Bu translokasyonu taşıyan vakaların dikkat çekici bulguları arasında yüksek beyaz küre sayımı (ortalama $183000/\text{mm}^3$), L1 veya L2 morfolojisi, immatür/projenitor B-hücre immünofenotipi (CD10-, CD19+, HLA-DR+), ve myeloid antijen ko-ekspresyonu (CD15+, CDw65+) sayılabilir. FAB sınıflamasına göre L1 veya L2 özelliklerine sahip olmalarına rağmen myeloperoksidaz veya non-spesif esterase gibi myeloid enzimlerin de eksprese olduğu vakalar bildirilmiştir (27,28). Bu yüzden blastlar bazen monositik niteliğindedir, ve bazı hastalarda ise lenfoid ve monositoid blastlar eşit oranda görülebilmektedir. Bu blastlar çoğunlukla terminal deoksinnukleotidil transferaz (Tdt) için pozitifdir, ve B-hücreli antijenler eksprese olurken, T-hücre belirteçlerine görülmemektedir. Bu translokasyon sonucunda kromozom 11 band q23 hizasındaki MLL geni (diğer adı ALL1) kromozom 4 band q21 hizasındaki AF4 geni ile birleşerek MLL/AF4 birleşme geni oluşmaktadır (29). Bu genin mRNA'sini hedef alan revers-transkriptaz PCR teknikleri geliştirilerek rezidüe hastalığı taramasında kullanılmaktadır. Bu translokasyon hem erişkinlerde hem de çocuklarda kötü prognoz ile ilişkilidir. Remisyon oranları %75 civarında iken, ortalama olaysız yaşam süresi erişkinlerde sadece 7 ay (16, 26).

9;22 translokasyonu:

“Philadelphia” kromozomu çocukluk çağı ALL’lerin %5’inde (20,21), erişkinlerde ise %20-30 oranında görülmektedir (22,25,26). B-hücreli ALL’lerde bu oran %50’ye kadar çıkmaktadır (22). Lösemik transformasyonu için hedef olan hücre lenfoid değişimi gösteren progenitor hücreden ziyade, normal kök hücresi olarak tanımlanmıştır (30). Ph* erişkin ALL’de görülen en sık translokasyondur. Bir vaka serisinde 141 ALL hastanın %26’sinde bu translokasyona saptanmış. BCR/ABL’nin yüksek insidansı, ve onunla ilişkili kötü prognozu göz önüne alındığında, RT-PCR kullanan moleküler çalışmalar bütün ALL hastalarında uygulanması önerilmektedir (31). Üçüncü Uluslararası “Workshop” serisinde 36 hastada tipik t(9;22) saptanırken, 3 hastada bunun variantı saptanmıştır (24,25). Bu çalışmanın yanında, CALGB çalışmasında da vakaların %50-70’inde “Philadelphia” kromozomun yanında ikinci bir kromozomal bozukluğunun varlığı dikkati çekmiş. En sık olanı monosomi 7, ve daha kötü prognoz ile ilişkili bulunmuş (21,32). Bu bozukluklar KML’nin akselere ve blastik fazda görmeye beklediklerimizden daha farklıdır. Bir diğer husus, Ph* taşıyan ALL hastaların yaklaşık %70’inde tanı anındaki kemik iliklerinde normal kromozomlu hücreler saptanabilirken, tedavi edilmemiş KML’de bu çok nadir bir bulgudur. Ph* pozitif ALL hastaların üzerindeki moleküler çalışmalar sonucunda 2 ayrı alt grup belirlenmiştir (33, 34): erişkinlerin %30-50’sinde KML’ye benzer moleküler diziliş görülebilmektedir. Kırılma ABL geni ve BCR-genin major bcr bölgesinde (M-bcr) gelişerek, 210 kilodaltonlu füzyon proteini kodlayan kimerik bir gen ortaya çıkmaktadır. Ph* olan hastaların çoğunda kemoterapi sonrası hematolojik remisyon görülürken, metafaz hücreleri sebat etmektedir. Ayrıca, bu kromozomu myeloid hücrelerinde de taşıdıklarından dolayı, bu hastaların aslında gizli kronik faz sonrası gelişen lenfoblastik kriz sırasında yakalanan KML hastaları oldukları düşünülmektedir. Diğer alt grupta ise, kırılma BCR genin farklı yerinde oluşarak (m-BCR) daha küçük (185-190 kilodalton) füzyon proteinlerine neden olmaktadır (35-37). Bu grupta KML blastik krizinde görülen diğer sitogentik bozukluklar bulunmadıklarından dolayı, myeloid hücrelerinde Ph* bulunmaz, ve bu yüzden Ph* negatif hemtolojik remisyonlara ulaşılabilir. Bu bulgular ışığında, bu translokasyonun kısıtlı değişim kabiliyeti olan B-lenfoid öncül hücrelerde geliştiği öne sürülmektedir. Hem 210 hem de 185 kilodaltonlu füzyon proteinleri RAS

yolundaki sinyal transdüksyonunda rol oynayarak lösemogenezini tetikler (38-41). Bir fare modelinde, p185 bcr/abl'i taşıyan hücreler ile enjekte edilmiş hayvanlarda tümörlerin p210 bcr/abl'ye nazaran daha hızlı geliştikleri gözlenmiştir (38). Ph* varlığı kötü prognozludur. İlk kemoterapi çalışmalarında bu bozukluğu taşıyan erişkinlerden 5. yılın sonunda sağ kalan olmamış (42,43). İntansif rejimenler ile başlangıçta iyi yanıtları alınırken, remisyona sürdürme olasılığı bu translokasyonu taşımayanlara göre daha düşük bulunmuş (25). Bir diğer prospektif çalışmada Ph* pozitif ve negatif hastalarda benzer remisyona oranları saptanırken (%71 ve 77), bu kromozomu taşıyanlarda remisyonda kalma (10 ve 18 ay) ve yaşam süreleri (11 ve 22 ay) anlamlı olarak daha kısa (22). Aynı çalışmadan yapılan bir diğer analizde (22,44), 3. senenin sonunda halen remisyonda olma olasılığı Ph* taşıyanlarda taşımayanlara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuş (%17 ve %48).

1;19 translokasyonu.

Pre-B hücreli ALL önem arz eden, ve null-hücreli veya sıradan B-hücreli ALL'den sitoplazmik immunoglobulin mu-zincir (Cμ) varlığı ile ayırt edilebilen bir alt-tiptir. Bu ALL tipinde immünoglobulin ağır zincir, bazen de hafif zincir genlerinde yeniden yapılanma söz konusu olabilir. Çocukluk çağı ALL'lerin %30'ünde görülürken, erişkinlerde çok nadir. Pre-B hücreli ALL'de sık görülürken, prekürser B hücre, null hücre ve matür B-hücre ALL'li vakalar bildirilmiş (45,46). Bu hastalarda erken tedaviye yanıtızlık dikkati çekmektedir, ve bu translokasyonun varlığı kötü prognozludur, hatta bir çalışma sonucunda bağımsız risk faktörü olarak öne sürülmüş (47). Bu ALL'de beyaz küre sayımı genelde 20000/mm³'nin üzerinde olup yüzey antijenlerin arasında CD19, CD10 (CALLA) ve CD 22 pozitifliği dikkati çekmiştir (49,50). t(1;19) iki formda bulunur: ters translokasyon t(1;19)(q23;p13) veya daha sık rastlanan, normal 1. ve 19. kromozomun yanında yeniden yapılanmaya uğramış 19. kromozomun birleşmesi ile ortaya çıkan dengesiz form, der(19)t(1;19)(q23;p13) (49). Ancak her iki alt tip için klinik seyir ve olaysız yaşam süreleri benzer. Bu translokasyon 19p13 lokalizasyonunda E2A geni ilgilendirir. Bu gen 2 transkripsiyon faktörünün kodunu taşıyor (E12 ve E47), ve bu faktörler IGK ve başka genlerin enhansör ve regülatör elemanlarına bağlanmaktadır (50,51). Bu translokasyon sonucunda E2A geni kromozom 1'de bulunan, ve "homeobox" (HOX) geni olan PBX1 geni ile birleşir. HOX genleri önemli DNA-bağlayıcı transkripsiyon

faktörlerini kodlarlar, ve E2A/PBX1 füzyonu sonucunda her 2 genin DNA-bağlayıcı ve transkripsiyon aktive edici özelliklerini taşıyan kimerik proteinler oluşmaktadır. Normalde E2A geni bütün dokularda eksprese olurken, PBX1 geni lenfoid hücreleri dışında diğer fetal ve erişkin dokularda eksprese olur. E2A/PBX1 füzyon proteinin tam olarak lösemogeneze nasıl yol açtığı bilinmese de, E2A/PBX/HOX kompleksin lenfoid hücrelerinde normalde aktif olmayan genlerin transkripsiyonunu endükler ki normal PBX-HOX kompleksleri transkripsiyon üzerinde inhibe edici etkileri ile bilinirler (52,53). Örnek olarak WNT geni verilebilir. Normalde WNT geni sadece periferik lenfoid dokularda görülürken, E2A/PBX1 füzyon genini taşıyan pre-B ALL hastaların kemik iliklerinde WNT-16 gen ürünlerinde artış gösterilmiştir, ve bu artışın E2A/PBX1 füzyon ürününün inhibisyonu ile önlenildiği kanıtlanmıştır (52). Bu translokasyon kötü prognoz ile ilişkilidir, ve hastalarda genelde erken dönemde tedaviye cevapsizlik görülür (47,49,54). Bir çalışmada diğer major risk faktörlere göre düzletme yapıldıktan sonra t(1;19)'un kötü prognoz için bağımsız bir risk faktör olduğu ortaya çıkarılmış (47).

12;21 translokasyonu

t(12;21)(p12;q22) translokasyonu çocukluk yaş grubu B-hücre ALL hastalarında en sık görülen genetik lezyondur, ve %15-25 oranında görülür (55-58). Bu translokasyon erişkinlerde nadirdir, ve yaklaşık %3-4 oranında görülür (59-60). 12p ve 21q'in band paternlerindeki benzerliklerden dolayı, sitogenetik analizi ile t(12;21)'yi saptamak güçtür (55), bu yüzden revers-transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu ve FISH tekniği tercih edilmektedir (56). Bu translokasyon sonucunda 12p12 hizasında TEL geni 21q22 lokalizasyonundaki AML1 proteini ile birleşerek füzyon protein üretimine neden olmaktadır (61). AML1 (diğer adı ile “core binding factor alpha-2”) proteini bir diğer “core-binding factor beta” ile heterodimerizasyona uğrayarak transkripsiyon faktörüne dönüşmektedir. TEL proteini ise transkripsiyon baskılayıcıdır (62), ve iki domainden oluşur – “helix-loop-helix (HLH) ve ETS-DNA bağlayıcı domainleri. t(12;21) translokasyonu sonucunda TEL'in HLH domaini AML1'in transaktivasyon domaini ile birleşerek, diğer kromozomdaki allelin delesyonu ile TEL'in baskılayıcı etkisi kaybolur. Bu translokasyon nispeten daha iyi prognoz ile ilişkilidir (55-58). Bir vaka serisinde prekürser B-ALL tanısı olan 188 hastanın %26'sinde bu translokasyon saptanırken, translokasyonun daha iyi 5-yıllık

sağ kalım oranları (%91 ve %65) ile ilişkili olduğu bildirilmiş (57). Bir diğer çalışmada ise TEL/AML1 füzyonu taşıyan 22 hastanın hiç birinde relaps görülmezken, bu translokasyonu olmayan hastalarda bu oran %30 olarak rapor edilmiş (59). Bu yüzden t(12;21) saptanarak, daha az toksik ve intensif tedaviden yararlanabilecek “yüksek-risk” niteliklerini taşıyan hastalar ayırt edilebilir (57).

50-60 kromozom ile Hiperploidi

Bazı ALL hastaların lösemik hücrelerinde fazla yapısal bozukluk olmaksızın artmış kromozom sayısı söz konusu olabilmektedir. İki alt tip bildirilmiştir – 1-4 daha fazla kromozomu olanlar (toplam 47-50) ve daha sık rastlanan 51-60 kromozomu olan grup. Vakaların %97-100’ünde kromozom fazlalığı 21. kromozomun çoğalması ile meydana gelmektedir. Diğer suçlanmış kromozomlar “X” kromozomu ve kromozom 4, 6, 10, 14, 17, ve 18 (63-65). Hiperploidi olan hastaların yarısı kadarında ayrıca yapısal bozukluk görülebilmekte, en sık görülenleri ise 1q duplikasyonu (%14) ve 17q izokromu (%5) (65). Hastaların %20’sinde ise kromozomal translokasyonlar da bildirilmiştir (9;22 ve 1;19 dahil). Özellikle 50 kromozomun üzerinde olduğunda, hiperploidi-ALL’si olanlar iyi prognoz ile ilişkili özellikler taşırlar; yaş 1-9 arası, düşük beyaz küre sayımı (ortanca 6700/mm³), ve olumlu immünofenotipi (erken pre-B veya pre-B).

T-hücreli akut lenfoblastik lösemi

T-hücreli ALL hastaları çoğunlukla genç erkeklerden oluşur, ve olumsuz özellikler taşırlar - mediastinal kitle, yüksek beyaz küre sayımı (50000/mm³), ve beyin-omur iliği sıvısında lösemik hücre varlığı (66-68). Çocukların %60’ında T-ALL’e öz anormal karyotip görülebilir (67), ve daha çok kromozom 14’ün proksimal bantlarını ilgilendirir (14q11). Diğerleri ise kromozom 7’yi ilgilendirir (7q34-35 ve 7p15). Bu değişiklikler T-hücre reseptör (TCR) genleri üzerindedir – 14q11’de TCR alfa/delta, 7q34-34’te TCR betai 7p15’de TCR beta (69,70). Bu genler genelde transkripsiyon faktör baskılayıcı veya hücre siklusü inhibe eden proteinleri kodlarlar. Diğer bildirilmiş bozukluklar arasında del(6q), 11q23, 14q32, trisomi 8, t(10;11) artmış-fonksiyonlu NOTCH mutasyonları ve HOX11 onkojenik transkripsiyon faktörün aşırı ekspresyonu sayılabilir (67,71-74). Özellikle NOTCH1 mutasyonları T-ALL vakaların %50’si kadarında bildirilmiştir, ancak bu mutasyonun tam rolü

henüz aydınlanmış değil. Bütün yaş gruplarında T-hücre ALL yüksek-riskli protokoller ile tedavi edildiğinde sonuçlar yüz güldürücü olmuştur (67,75).

2-3. ALL tedavisi

Erişkin ALL tedavisinde kullanılan kemoterapi rejimenleri zamanla farklı dozlar, kombinasyonlar ve şemalar ile çok kompleks hale gelmiştir (76-80), ancak bu protokollerin komponentlerini tek tek inceleyen randomize çalışmaların yetersizliğinden dolayı hangi ilacın hangi doz ile ve ne boyutta katkıda bulunduğunu kestirmek güçtür, ve var olan bir kaç randomize olmayan çalışma bu sorulara tatmin edici cevaplar vermiş değil. Güncel ALL tedavi rejimenlerin esas hedefi “kabul edilebilir düzeyde toksisitesi olan multipl kemoterapötik ajanlar ile dirençli klonların ortaya çıkışını önleyerek kemik iliği fonksiyonlarını olabildiği kadar kısa sürede normale döndürmek” olarak bildirilmiştir. Santral sinir sistemi (SSS) gibi “kutsal” sayılabilecek bölgelerde uygun profilaktik tedavi uygulanması önemlidir, çünkü SSS relapsı kötü prognoz ile ilişkilidir (81-83). Saptanamayan rezidüe hastalığı ortadan kaldırmak amacıyla remisyon sonrası konsolidasyon tedavisi verilmeli. Remisyon tedavisinden sonra verilen tedavi klasik olarak “intensifikasyon” veya “konsolidasyon” tedavisi olarak adlandırılır, ve esas verilme amacı remisyonu sürdürmektir.

i. Risk hesaplanması.

Klinik özellikler

ALL tanısını yeni alan hastalar önemli prognostik faktörler ve relaps olasılığı yönünden detaylı bir şekilde incelenmelidirler (84). Şu ana dek yapılan büyük çalışmalarda olumlu uzun-vadeli sonuçlar ile ilişkili olarak genç yaş (<30y), BK sayısı <30000/mm³, Mediastinal kitle varlığı, T-hücre veya TMy immünofenotipi, ve “Philadelphia” kromozomun yokluğu bildirilmiştir (44). Olumsuz özellik taşımayan hastalarda 3-yıllık sağ kalım oranlarının %91’e ulaşabildiği bildirilmiş. Yaşın prognozu ile direkt ilişkili olduğu gösterilmiştir. Otuz yaşın altındakiler için 3-yıllık sağ kalım oranı %66 iken, 30-59 yaşları arasındakiler için bu oran %36 olarak bildirilmiş. Bir, iki ve üç olumsuz faktörü olanlardaki sağ kalım oranları sırasıyla %64, %49 ve %21 olarak bildirilmiştir. Dört faktör birden taşıyan hastaların hiç biri 3 seneden daha fazla yaşayamamış (85-87). Yüksek risk faktörleri çalışmadan

çalışmaya farklılık gösterse de, bu farklılık bir miktar verilen tedavi ile ilişkilidir. Örneğin myeloablatif tedavi ve hematopoeitik kök hücre nakli uygulananlarda.

Genç erişkinler/adölesanlar

15 ve 21 yaşlar arasındaki ALL'liler özel bir grup oluşturur, ve hem pediatrik hem de erişkin hematoloji uzmanlarca tedavi edilebilseler de, retrospektif çalışmalarda pediatrik tedavi protokollerinin olaysız sağ-kalım ve genel sağ-kalım açısından daha başarılı oldukları gösterilmiş (88).

Sitogenetik

Daha önce belirtildiği gibi, erişkin ALL vakaların çoğunda yapısal veya sayısal karyotip bozukluğu söz konusudur, ve bu bozuklukların prognostik değeri tedavi öncesi risk belirlemede çok önemli rol oynamaktadır (89,90). Prognostik değeri en iyi anlaşılanlar t(9;22), t(4;11) ve t(8;14), veya 2 variantı t(2;8) ve t(8;22). Ayrıca, kromozom bandı 14q11-13 ilgilendiren translokasyonlar genelde T-hücre ALL ile ilişkili olup konvansiyonel çoklu ajanlı rejimlerle iyi sonuçlar alınmıştır (44, 76).

Hücre siklusü düzenleyici genler

ALL'de hücre siklusü düzenleyici genlerde bozukluklar bildirilmiştir, ve prognoza katkıda bulunabilirler. Bir vaka serisinde bu tür bozukluklar hastaların %85'inde saptanmış: retinoblastoma %51, p16INK4A (multipl tümör supresör 1) geni %41, ve p53 geni %26 (91). On-üç hastada ise birden fazla gende bozukluk saptanmış. Tam cevap oranı etkilenmemiş olsa da, ortanca sağ kalım süreleri 0 ile 1 bozukluğu olanlarda birden fazla bozukluğu olanlara nazaran daha uzun bulunmuş (25 ve 8 ay). Prekürser B-hücreli ALL tanısı alan 70 hasta üzerinde bir diğer çalışmada p15 ve p16 gen bozuklukları (delesyon, metilasyon) sırasıyla vakaların %69 ve 39%'unda saptanmış (92). Çok-değişkenli analiz sonucunda, p15 genin yokluğu daha uzun hastalıksız sağ kalım için iyi prognostik faktör olduğu ortaya çıkmış. Bir üçüncü çalışmada, 251 ALL hastada kanser-ilişkili genlerin hipermetilasyonu hastalıksız ve genel sağ kalımı belirlemekte iyi prognostik değere sahip olduğu gösterilmiş (93).

ii. Remisyon indüksiyon

ALL tedavisinin esas hedefi tam remisyonu (CR) sağlamaktır, ve bu "tespit edilebilen lösemik hücrelerin kemik iliği ve kandan tamamen yok edilmesi ile

birlikte normal hematopoeizisin sağlanması” olarak tanımlanır. CR sağlanmanın önemi Uluslararası ALL Çalışmasında vurgulanmış, başlangıçta CR sağlanan ve sağlanamayan hastalarda genel sağ kalım oranları sırasıyla %45 ve %5 olarak bildirilmiş (94). Ancak, CR sağlandıktan sonra subklinik hastalığı/minimal rezidü hastalığı yok etmek amacıyla tedavi belli bir süre devam edilmelidir. Vinkristin, steroid (genelde prednizon) ve bir antrasiklin remisyon indüksiyon aşamasında tercih edilen ajanların başında yer almaktadır (Tablo 2.1). Vinkristin ve prednizon ile erişkinlerin %50’sinde CR sağlanabilmekte, ancak bu etki çok kısa sürelidir (3-7 ay). Antrasiklin eklendiğinde CR oranları %70-85’e ulaşabilmektedir (75,85,86,95-100).

CALGB 7612 çalışmasında tedavinin ilk üç gününde antrasiklin olan daunorubisin verildiğinde toksisitede artış olmaksızın CR oranı %47’den %85’e, ortalama remisyon süresi ise 17 aydan 18 aya çıkmış (95). Doksorubisin, zorubisin ve mitoksantron ile benzer sonuçlar elde edilmiş. Bu yüzden, çocuk yaş grubun aksine, erişkin hastalara indüksiyon rejiminin bir parçası olarak bir antrasiklin mutlaka verilmeli.

Koloni-stimüle edici faktörler

Özellikle remisyon indüksiyon ve birinci konsolidasyon tedavileri sonrası gelişen nötropeni süresini kısaltmak için granülosit koloni-stimüle edici faktör (G-CSF) kullanımını destekleyen veriler yetersiz (102). G-CSF’in kullanıldığı çalışmalarda hastalıksız veya genel sağ kalım üzerinde kaydedeğer bir uzama gözlenmemiş.

Daha intansif rejimenler

İlaca direnç gelişmeden lösemik hücreleri öldürmeyi hedefleyen intansif birkaç rejimen oluşturulmuştur. Siklofosfamid, sitarabin, metotreksat ve asparaginaz gibi ajanlar denenmiştir. Ancak erişkinlerde bu ajanların kullanımı ile CR oranlarının anlamlı derecede arttığını gösteren çalışma bulunmamaktadır. Örneğin, İtalyan çalışma olan GIMEMA 0288 çalışmasında 778 erişkin hastaya vinkristin, prednizon,

Tablo 2.1. – Erişkin ALL tedavisi ile ilgili çeşitli çalışmalar.

Çalışma	Hasta sayısı	İndüksiyon	Konsolidasyon	İdame	SSS profilaskisi	CR (%)	MRH (ay)	MS (ay)	DFS (ay)
CALGB 8811 (Larson 1995)	197	V P D A C	C Ara-C MP V A Dox Dex TG	V P MP MTX	IT MTX XRT	85	29	36	46
LALA87 (Fiere 1993)	511	C V P D veya C V P Z	Ara-C A ± D veya Z KİT	V P MP MTX Dox C BCNU	IT MTX	76	17	18	KT 32 Allo KİT 43 Oto KİT 29
GIMEMA 0288 (Annino 2002)	778	V P D A ± C	V P MIT Dex MTX VM-26 Ara-C	V P MP MTX	IT MTX	82	29	26	29
ECOG 3486 (Casilleth 1992)	247	a. V P D	HD Ara-C	--	--	73	--	9	17
		b. V P D Ara-C TG	MTX A C Dox V P	--	--	58	--	11	35
UCSF (Linker 1991)	109	V P D A	V P D A Ara-C VM-26 MTX	MP MTX	IT MTX, XRT	88	--	--	35
MDACC (Kantarjian 1990)	105	V Dox Dex ± C	MTX A Dox Ara-C V P ± allo KİT	MP MTX D P	--	84	22	19	34
SWOG L10M (Hüssein 1989)	168	V P Dox C	Ara-C MTX TG V P A C	V P Dox MP MTX Dac C BCNU	IT MTX	68	23	18	--
GMALL 01 (Hoelzer 1988)	368	V P D A C Ara-C MP	V Dex Dox C Ara-C TG	MP MTX	IT MTX XRT	74	24	28	35

C: siklofosamid; P: prednizon; MP: 6 merkaptopurin; VM-26: teniposid; Z: zorubisin; SSS-P: SSS profilaskisi; CR: tam remisyon; D: daunorubisin; HD Ara-C: yüksek-doz sitarabin; MTX: metotreksat; Dac: daktinomisin; V: vinkristin; Dox: Doksorubin; MIT: mitoksantron; BCNU: karmustin; A: asparaginaz; Dex: deksametazon; TG: 6 tioguanin; IT MTX: intratekal MTX; KİT: kemik iliği transplantasyonu; XRT: kranial radyoterapi; MRD: ortanca remisyon süresi; MS: ortanca sağ kalım; DFS: hastalıksız sağ kalım.

daunorubisin ve asparaginazdan oluşan indüksiyon tedavisi verilmiş. Hastalar ayrıca ek olarak siklofosfamid verilen ve verilmeyen iki gruba rastgele dağıtılmış (97). Başlangıçtaki ve 8. senenin sonundaki CR oranları her iki grupta benzer (başlangıç CR: %81 ve %83 – 8. sene CR %34 ve %31). Ayrıca, ALL'nin alt tipine bakıldığında B-hücre ALL, T-hücre ALL ve myeloid belirteçleri taşıyan ALL'lerde CR oranları sırasıyla %83, %85 ve %71 idi., ve 8. senenin sonunda genel sağ kalım oranları sırasıyla %30, %27 ve %26.

Lösemik hücre yıkım hızı ve CR oranları arasında bir ilişki saptanmasa da, yıkım hızının daha uzun remisyon oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. CALBG tarafından yapılan 2 çalışmada 379 hastaya vinkristin, prednizon, daunorubisin ve asparaginazin yanında siklofosfamid verilmiş, ve CR oranları %85 iken ortalama remisyon süresi 38 ay olarak bildirilmiş (44). Otuz gün içerisinde CR sağlanan 237 hastada ortalama remisyon süresi 34 ay iken, tam remisyona girmek için otuz günden daha fazla süre alan hastalarda ortalama remisyon süresi 20 ay olarak hesaplanmış.

Daha yoğun ve kısaltılmış kemoterapi özellikle yüksek risk taşımayan B-prekürser ALL'de daha iyi sonuçlara yol açabilir. Protokol 8001'den biraz farklı olarak aşıkâr SSS tutulumu olmayan hastalarda kranyal radyoterapi aşaması atlandığında, ve total daunorubisin dozu azaltıldığında %93 civarında CR oranları elde edilebilmiş (103). Ortalama 5.6 yıllık takip sonrasında, yüksek risk taşımadığı düşünülen gruptaki 5-yıllık hastalıksız sağ kalımı %66 iken, bu oran yüksek riskli grupta %34 olarak belirlenmiş. Kemik iliği nakli yapılmadan yüksek risk grubunda hiç bir hasta uzun vadede yaşayamamış.

Vinkristin-prednizon-antrasiklin'den oluşan rejimene eklenen diğer ajanlar arasında yüksek doz sitarabin, yüksek doz metotreksat, 6-merkaptopurin, etoposid ve teniposid sayılabilir (10). Ayrıca, mitoksantronun daunorubisin ile kombine kullanıldığı vakalar bildirilmiş (101). Ancak bu ilaçların hiçbirisi CR oranları açısından fazla fayda sağlamamıştır. Yüksek doz sitarabin çalışmalarında daha fazla toksisite görülmüş (104), fakat bunun yanında 1g/m^2 ve 2g/m^2 kullanıldığı çalışmalarda CR açısından avantaj sağlanmamış (105,106). Öte yandan, daha küçük çaplı tek merkezli çalışmada, vinkristin kullanılmayarak tek doz mitoksantron (3. günde 80 mg/m^2) ile birlikte 5 gün boyunca yüksek doz (3g/m^2) sitarabin verildiğinde %84'lük CR oranı elde edilmiş (107).

Hiper-CVAD

İki yüz seksen sekiz hastalık bir çalışmada, hiperfraksiyone siklofosfamid, vinkristin, doksorubisin ve deksametazon kombinasyonu ile dönüşümlü olarak yüksek doz metotreksat ve sitarabin verilmiş (Hiper-CVAD protokolü). Tam remisyon oranı %92 iken, 60 yaş altı ve 60 yaş üstü hastalarda indüksiyon sonrası mortalite oranları sırasıyla %2 ve %15 olarak bildirilmiş (108-111). Ortanca 63 aylık takip süresinde, 5. yıl CR ve genel sağ kalım oranları %38 idi. Çok değişkenli analiz ile 45 yaş, beyaz küre sayısı $>50000/\text{mm}^3$, ECOG performans skoru 3-4, Ph* varlığı, FAB-L2 blast morfolojisi, CR sağlanması için 1'den fazla tedavi gereksinimi, ve 14. günde alınan kemik iliğinde $>\%5$ blast olması CR süresini kısaltan faktörler olarak bildirilmiştir. Risk gruplara göre bakıldığında - Düşük risk (0-1 faktör); Orta risk (2-3 faktör); Yüksek risk (4+ faktör) – 5. yıl CR oranları sırasıyla %52, %37 ve %10 olarak bildirilmiş.

iii. ALL variantları

Burkitt-tip ALL-L3

Burkitt-tip hücreli ALL ilk 1975'te tanımlanmıştır. 1980'li yılların ortasına kadar prognozu çok kötü idi, ve uzun süre yaşayanların sayısı çok az idi. Tedavi başarısızlığın en önemli nedenleri tanı anında SSS tutulumunun olması veya tedavi sonrası relaps olarak bilinmektedir. Burkitt lenfomanın tedavi rejimenlerine dayanan yoğun tedavilerin kullanımı ile çarpıcı bir düzelme gözlenmeye başlanmış. Ortanca yaşı 34 olan 68 hastalık bir çalışmada 5 aylık süre içinde yüksek doz siklofosfamid, yüksek doz metotreksat ve yüksek doz sitarabin'i kullanan protokoller ile, hastalıksız ve genel sağ kalım oranları sırasıyla %70 ve %50 idi (5), ve başlangıçta SSS tutulumunun artık ekstra bir risk oluşturmadığı belirtilmeye başlanmış. Elli yaşın üzerindeki hastaların da bu tedaviden fayda gördükleri gözlenerek, hastalıksız sağ kalım %56 olarak bildirilmiş. Ayrıca, başlangıçtaki beyaz küre sayımı $<50000/\text{mm}^3$ ve $\geq 50000/\text{mm}^3$ olanlarda hastalıksız sağ kalım oranları sırasıyla %71 ve %29 idi. Bir diğer çalışmada, B-hücreli ALL tanısı alan 26 hasta hiperCVAD ile tedavi edilmiş (112). Ortanca yaş 58 olup, tam remisyon 21 hastada sağlanabilmiş. Diğer 5 hasta indüksiyon tedavisi sırasında ölmüş. Artmış ölüm riski ile ilişkili faktörler yaş >60 , hemoglobin $<10 \text{ gr/dL}$ ve periferde blast olması olarak bildirilmiş. Üçüncü yılın

sonundaki sağ kalım oranları 1 risk faktörü olanlarda %89 iken, 2 ve 3 risk faktörü olanalarda bu oran sırasıyla %47 ve %0 olarak hesaplanmış.

T-hücreli lenfoblastik lenfoma/T-hücreli ALL

Erişkin ALL için Alman Çok-Merkezli Grup tarafından yapılan bir çalışmada T-hücreli lenfoblastik lenfoma/T-hücreli ALL olan 45 hastaya 8 ajandan oluşan indüksiyon rejimeni ve profilaktik kranyal ve mediastinal ışınlama uygulandıktan sonra, konsolidasyon ve reindüksiyon tedavisi verilmiş (113). Toplam tedavi süreleri 6-12 ay arasındaydı, ve bildirilen CR oranı %93 olup tahmin edilen 7 yıllık hastalıksız sağ kalım oranı %62 idi. Relapsların çoğu mediastende gelişmiş (%47), ve bu da yedi hastanın 6'sında 24 Gy dozunda ışınlama uygulanmasına rağmen. Evre, yaş veya LDH'in sonuç üzerinde etkisi gösterilmemiş.

iv. Konsolidasyon/İntensifikasyon

İndüksiyon tedavisinin amacı vücudun toplam lösemi hücre popülasyonunu 10^{12} 'den siotlojik olarak ölçülemeyen 10^9 düzeyin altına indirmektir. Başlangıçta klinik ve morfolojik remisyonu sağlanan hastalarda bile anlamlı sayıda lösemi hücrelerinin ("minimal rezidüe hastalık") bulunduğu, ve ek tedavi verilmezse birkaç hafta veya ay içerisinde relapsa neden olacağı düşünülmekte. Minimal rezidüe hastalığı (MDH) ortadan kaldırarak hematolojik tam remisyona sağlanması konsolidasyon ve intensifikasyon fazların esas hedefidir. Bu yüzden normal hematopoezis sağlandıktan sonra, bütün hastalara agresif eradikasyon tedavisi verilmelidir. Bu tedavinin yoğunluğu ve ilaç direnci önlemek için hangi çoklu ilaç kombinasyonunun verilmesi gerektiği gibi meseleler halen tartışma konusudur.

UCSF çalışmasında, remisyona indüksiyon amacıyla çapraz direnç göstermeyen kemoterapi ajanlarının kombinasyonu kullanılmış (42). Takiben 9 kür konsolidasyon tedavisi verilmiş (indüksiyonda kullanılan 4 ilaca dönüşümlü olarak yüksek doz sitarabin ve teniposid). Son kürde yüksek doz metotreksat verilmiş. İdame kemoterapisi ise 2.5 yıl boyunca verilmiş. Ortanca 77 aylık takip süresi içinde, CR sağlanan vakaların %42'sinin 5 senenin sonunda hastalıksız olacakları tahmin edilmiş. Hastalıksız sağ kalım oranı %35 olarak bildirilmiş. Tedavinin ilk 4 haftasında remisyona sağlanmaması ve Ph* varlığı %100 relaps riski ile ilişkili bulunmuş.

İki “Eastern Cooperation Oncology Group” çalışmasında (ECOG 2483 ve 3486) yüksek doz sitarabinli konsolidasyon tedavisi verilmiş (98). Tam veya kısmi remisyon sağlandığında, hastalara 6 gün boyunca 12 saatte bir $3\text{g}/\text{m}^2$ dozundan sitarabin verildikten sonra, 8 kür MACHO (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon, metotreksat, asparaginaz) uygulanmış. İdame tedavisi verilmemiş. Ortanca hastalıksız sağ kalımı sadece 10 ay idi, ve 4. senenin sonunda bu oranın %13’e düştüğü gözlenmiş. Yazarlar remisyon sağlandıktan sonra intansif tedavi verilmesinin yararlı olmadığı, ancak bunun idame tedavisinin verilmemiş olmasından kaynaklanmış olabileceği belirtmişler. AML tedavisinde da kullanılan myelosüpressif tedavi verilmesinin yararı gösterilmemiş. Randomize olan CALBG 8011 çalışmasında intansif konsolidasyon tedavisi standart tedavi ile karşılaştırılmış (114). CR sağlandıktan sonra 74 hastaya konsolidasyon tedavisi olarak 7 gün sitarabin ve 3 gün daunorubisin verildikten sonra idame tedavisi 6 merkaptopurin ve metotreksat ile devam edilmiş. Diğer 77 hastaya ise konsolidasyon verilmeden idame tedavisine geçilmiş. Çalışma sonucunda, intensifikasyon tedavisinin ek yararı gösterilememiş, ve her iki grubun ortanca remisyon süresi yaklaşık 1.7 yıl olarak hesaplanmış. Benzer şekilde, ECOG 2483/3486 çalışmalarında AML-tipinde kemoterapi (daunorubisin, sitarabin, 6 tioguanin) verilmesi CR oranları artırmamış (98).

“European Organization for Research and Treatment of Cancer” grubu (EORTC) hastalarını rastgele olarak 2 ayrı gruba ayırmış: uzun konsolidasyon (3 ay) ve kısa konsolidasyon (1 ay). Üç ilaçtan oluşan uzun konsolidasyon tedavi protokolü Memorial Sloan-Ketterin Kanser Merkezinde (MSHCC) kullanılmış. Kısa konsolidasyon tedavisinde ise sadece asparaginaz ve siklofosfamid kullanılmış. Beşinci ve yedinci yılların sonunda hastaların CR’de olma olasılıkları her iki grup için %40 olarak hesaplanmış. Birkaç randomize olmayan çalışmada intansif çoklu ilaçla remisyon terapisinin yararlı olabileceği gösterilmiş. CALGB 8811 çalışmasında yoğun dozajlı, çok kürlü, 24 aylık bir tedavi programı ortanca yaşı 32 yaş olan 197 erişkin hasta üzerinde değerlendirilmiş (75). Beş ilaçlı remisyon indüksiyon tedavisinden sonra hastalara 8 ilaçtan oluşan erken ve geç intensifikasyon kürlerin yanında SSS profilaksisi olarak kranyal ışınlama ve intratekal metotreksat uygulanmış. İdame tedavisi tanı tarihinden 24 aya kadar sürdürülmüş. CR oranı %85,

ortanca remisyon süresi 29 ay ve ortanca sağ kalım süresi 36 ay olarak bildirilmiş. CALGB tarafından yapılan diğer çalışmalara göre sonuçlar daha yüz güldürücüdür. CALGB 9311 çalışmasında B-hücreli ALL hastalarına anti-CD19 murin monoklonal antikor (B4) ile konjuge sitotoksik ajan olan “blocked ricin” ek olarak 2 kür şeklinde verilmiş. Genel olarak tolere edilse de, fazla klinik yararı görülmemiş (116).

Alman ALL Çalışma Grubu ortanca yaşı 25 olan 368 hastayı çoklu ilaçlı çalışmaya dahil etmiş (86). İki aşamalı indüksiyondan sonra , konsolidasyon tedavisi indüksiyon tedavisini anıdıran bir kombinasyon olarak verilmiş (vinkristin, doksorubisin, deksametazon, siklofosfamid, sitarabin, ve 6-tioguanin). İdame tedavisi 2.5 yıla tamamlanmış. CR oranı %74, ortanca remisyon süresi 24 ay ve 10. senenin sonunda sağ kalım oranı %35 olarak bildirilmiş.

Hematopoetik hücre nakli

Myeloablatif kemoterapi ve/veya tüm vücut ışınlamanın subklinik hastalığı ortadan kaldırmakta daha etkili olduğu düşünülerek hematopoetik hücre nakli (HCT) da konsolidasyon tedavisi olarak kullanılmıştır. Ancak 1. remisyonundan sonra HCT’ye olan heves özellikle 2 çalışmanın sonucu ile kırılmıştır. Uluslararası Kemik İliği Nakli Kayıtlara (IBMTR) göre allojenik HCT uygulanların 9. yıl sonundaki hastalıksız sağ kalım oranı %34 iken, sadece kemoterapi alanlarda bu oran %32 (117). Bir diğer çalışma olan LALA-87 çalışmasında (96,118) yine benzer şekilde HCT ve kemoterapi arasında 3 yıllık hastalıksız sağ kalım oranları açısından anlamlı fark saptanmamış (Tablo 2.2). Her iki çalışmada allojenik KİT uygulananlarda relaps oranları düşük olmasına karşın, tedavi ile ilişkili mortalite genel sağ kalımı etkilemiştir (119). Günümüz bilgileri ışığında konsolidasyon tedavisi olarak allojenik HCT’nin özellikle standart riskli hastalarda kemoterapiye göre avantaj sağlamadığı söylenebilir. Ancak relaps sonrası 2. CR sağlandığında, ve yüksek riskli hastalarda allojenik HCT önerilmektedir.

Tablo 2.2 ALL’de Kemik iliği transplantasyon (KİT) – LALA-87 çalışması.

Alt grup	Yaş (Ortanca)	Hasta sayısı	3. senenin sonunda %±S.E.	
			DFS	Overall sağ kalım
Allojenik KİT	<40 (26)	116	43 ± 5	55 ± 5
Otolog KİT	<50 (25)	95	39 ± 5	49 ± 5
Kemoterapi	<50 (28)	96	32 ± 5	42 ± 6

v. İdame tedavisi

Erişkinlerdeki yararı tam tespit edilmese de, idame tedavisi ALL tedavisinin vazgeçilmezi olmaya devam ediyor. Standart ayaktan idame tedavisi olarak 1-3 sene boyunca 6-merkaptopurin ve metotreksatin yanında aylık vinkristin ve prednizon tercih edilmektedir. En uygun doz ve tedavi süresi bilinmiyor. Örneğin çocukluk çağı ALL ile ilgili bir randomize çalışmada günlük 6-merkaptopurin akşam verilmesi sabah verilmesinden anlamlı olarak daha iyi olduğu gösterilmiş. Tedavi süresi ve doz konusundaki belirsizlik tedavinin tam olarak nasıl etki ettiğinin bilinmemesinden kaynaklanıyor. Birçok hipotez öne sürülmüş, ve farklı hastalarda birden fazla mekanizmanın sorumlu olabileceği düşünülüyor:

- Vücutta sürekli olarak düşük doz anti-metabolit bulunması yavaş çoğalan veya ilaca dirençli lösemik hücreleri hücre sikluslerine girerken öldürüyor;
- İdame tedavisi konağın immün cevabını modifiye ederek lösemik hücrelere karşı mücadelesini artırıyor;
- İdame tedavisi apoptozis gelişene kadar rezidüe lösemik hücrelerin çoğalmalarını engelliyor.

İdame tedavisinin verilmediği 2 çalışma kısa hastalıklı sağ kalım süreleri ile dikkati çekmektedir. CALGB 8513 çalışmasında, tedavi 29. haftada tamamlanarak ortalama remisyon süresi sadece 11 ay (101). Bu sürenin bir önceki CALGB çalışması olan 8011'deki gözlenen 21 ay'den çok daha kısa olduğu görülüyor ki bu çalışmada tedavi 3 seneye tamamlanmış (114). Öte yandan 8513'te ortalama sağ kalımı süresi 19 iken, bir önceki çalışmada bu süre 16 ay. Benzer şekilde, ECOG 2483 ve 3486 çalışmalarında, 12 aylık yoğun konsolidasyon sonrasında tedavi sonlandırılmış. Bu çalışmalarda hastalıklı sağ kalım süreleri sırasıyla 9 ve 11 ay (98). Bu çalışmaların kötü sonuçları idame tedavisinin kısa olmasına bağlı olabildiği gibi, yetersiz indüksiyon ve konsolidasyon verilmesinden kaynaklanmış olabilir. Şu ana dek erişkinlerde idame tedavisinin etkinliğini değerlendiren randomize çalışma bulunmamaktadır.

vi. Rezidüe hastalık ve relaps riski

Erişkin ALL için standart tedavi rejimenleri 2 ile 2.5 sene sürebilir. Bu sürenin bitiminde tam remisyona giren hastalar 2 sene boyunca 6 aylık süreler ile kemik iliği aspirasyon ve biyopsi ile takip edilmektedirler. Yedi ile sekiz sene

boyunca remisyonda kalmayı başaran hastanın tamamen tedavi olduğu kabul ediliyor, ve takip kemik iliği incelemelere gerek kalmaz. Ancak tanıdan 21 yıl sonra nüks eden erişkin ALL vakası bildirilmiştir (120). Ancak bu olguda hastalığın relapsı mı yoksa ikinci primer olduğu konusunda kesin karara varılamamış. Yapılan bir çalışmada 3 senelik hastalıksız süreyi dolduran erişkin ALL hastaların sonraki dönemdeki relaps oranı %74 olup en geç relaps tanıdan 8 sene sonra görülmüş (121). Öte yandan HCT uygulanan ve 2. senenin sonunda tam remisyonda olan ALL hastaların 9. senedeki CR oranı %82 olarak bildirilmiş (122). Birkaç çalışmada takip süresince minimal rezidüe hastalığın erken tespit edilmesi relaps için önemli bir risk faktör olduğu gösterilmiş. Standart riskli ALL'si olan 196 hasta çeşitli dönemlerde minimal rezidüe hastalık açısından değerlendirilmiş: indüksiyon-ortası (+11. gün), indüksiyon bitiminde (+24. gün), ve 2. konsolidasyon öncesi (+16. hafta). Bu çalışmanın sonucunda 3 ayrı risk grubu tanımlanmış: Düşük risk – +11. ve +24. günlerde MRH <10(-4) olması. Hastaların %10'u bu grubu oluşturarak 3. yılın sonundaki relaps riski 0; Yüksek risk - +24. günde ve +16. haftada MRH >10(-4) olması. Hastaların %23'ü bu gruba düşerken, 3-yıllık relaps oranı %94; Orta risk: düşük veya yüksek risk kriterlerine uymayanlar bu grubu oluşturmuş, ve 3. senenin sonundaki relaps oranı %47 olarak bildirilmiş (123). Benzer sonuçlar 102 adölesan ve genç erişkinde yapılan bir çalışmada elde edilmiş. Bu çalışmada MRH'yi saptamak için çoklu-parametrelili akım sitometre tekniği kullanılmış (124). +35. günde morfolojik olarak tam remisyonda olup MRH'si düşük saptanan hastaların ortanca relapssız sağ kalımı 42 ay iken, yüksek MRH düzeyi olanlarda bu süre anlamlı olarak da kısa bulunmuş (16 ay).

vii. Dirençli veya relaps hastalığın tedavisi

ALL'si olan erişkin hastaların %25'i kadarında primer dirençli hastalık olabilir. Ayrıca başlangıçta tam remisyona sağlanmayan hastaların çoğu relaps olmakta, ve yeniden tedavi genelde başarısız olup çoğu hasta hastalıktan ölmektedir.

Kurtarıcı rejimenler

Eğer relaps ilk indüksiyon tedavisinden 2 sene sonra gelişirse, aynı tedavi tekrar verilebilir (125). Ancak, bu uygulama primer dirençli hastalık veya idame tedavisi verilirken gelişen relaps hastalık için önerilmemektedir. Kurtarıcı rejimenler genelde sitrabin ile kombine edilmiş ajanlardan oluşmaktadır (126-130). Relaps veya

refrakter ALL'si olan 29 hasta sitarabin (5 gün boyunca 3 saatlik IV infüzyon ile 3 g/m²) ve idarabusin (3. günde IV 40mg/m²) ile tedavi edilmiş (129). Orta düzeyde ancak kabul edilebilir boyutta toksisite ile hastaların %38'inde tam remisyon sağlanabilmiş. Tedavi ile ilişkili 1 ölüm gerçekleşmiş. Ancak ortanca CR ve genel sağ kalımı kısa (sırasıyla 3 ve 8 ay) bulunmuş. Bu tür hastalarda myeloablative olan veya olmayan rejimenler ile tedavi verildikten sonra HCT uygulanması uygun bir seçenektir.

Nelarabin

Nelarabin (Arranon) özellikle T-hücrelerde bulunan ara-GTP aracılığı ile aktif metabolitine dönüştürülebilen bir "prodrug", ve tek başına kullanıldığında relaps veya dirençli çocuk ve erişkin yaş grubu T-hücre ALL tedavisindeki etkinliği gösterilmiştir (131-134). %20'lik remisyon oranı ile birkaç hastaya HCT şansı verilebilmiş. Nörotoksisite fatal seyredebilir, ve doz sınırlayıcıdır. Bu ilaç için ABD'de FDA tarafından 2 ayrı kemoterapi protokolüne yanıt vermeyen T-hücre ALL vakalar için onay alınmış durumda.

Klofarabin

Yeni bir deoksiadenosin analogu olan klofarabin ile nelarabinin aksine nörotoksisite bildirilmemiş, ve pediatrik hastalarda (1-21 yaş) 2 farklı kemoterapi rejimine rağmen relaps veya refrakter ALL için FDA onayı alınmış (135).

Tablo 2.3. En çok tercih edilen erişkin ALL tedavi şeması – CALGB.

1. Kür: İndüksiyon tedavisi* (4 hafta)		
60 yaş altı	Uygulama Şekli/Doz	Günler
Siklofosfamid	IV 1200 mg/m ²	1
Daunorubisin	IV 45 mg/m ²	1-3
Vinkristin	IV 2 mg	1,8,15,22
Prednizon	PO/IV 60 mg/m ² /day	1-21
L-asparaginaz (E. coli)	SC/IM 6000 IU/m ²	5,8,11,15,18,22
60 yaş ve üstü		
Siklofosfamid	IV 800 mg/m ²	1
Daunorubisin	IV 30 mg/m ²	1-3
Prednizon	PO/IV 60 mg/m ² /day	1-7
Filgrastim (G-CSF)†	SC 5 ug/kg	
2. kür: Erken instensifikasyon (4 hafta)		
İntratekal metotreksat	IT 15 mg	1
Siklofosfamid	IV 1000 mg/m ²	1
6-merkaptopurin	PO 60 mg/m ² /day	1-14
Sitarabin	SC 75 mg/m ² /day	1-4, 8-11
Vinkristin	IV 2 mg	15, 22
L-asparaginaz (E. coli)	SC/IM 6000 IU/m ²	15, 18, 22, 25
3. kür: SSS profilaksisi ve geçici idame tedavisi		
Kranyal ışınlama	2400 cGy	1-12
İntratekal metotreksat	IT 15 mg	1, 8, 15, 22, 29
6-merkaptopurin	PO 60 mg/m ² /day	1-70
Metotreksat	PO 20 mg/m ²	36, 43, 50, 57,64
4. kür: Geç intensifikasyon (8 hafta)		
Doksorubisin	IV 30 mg/m ²	1, 8, 15
Vinkristin	IV 2 mg	1, 8, 15
Deksametazon	PO 10 mg/m ² /day	1-14
Siklofosfamid	IV 1000 mg/m ²	29
6-tioguanin	PO 60 mg/m ² /day	29-42
Sitarabin	SC 75 mb/m ² /day	29-32, 36-39
5. kür: Esas idame tedavisi (tanıdan 24. aya kadar)		
Vinkristin	IV 2 mg	1 (4 haftada bir)
Prednizon	PO 60 mg/m ² /day	1 (4 haftada bir)
6-mercaptopurin	PO 20 mg/m ² /day	1-28
Metotreksat	PO 20 mg/m ²	1, 8, 15, 22

*Hiper-CVAD bir diğer alternatif

† 4. günden itibaren her gün ; 2 gün üst üste ANC>1000/mm³ olana kadar

2-4. KML-Tanım

KML hematopoetik kök hücresinin malign klonal bir hastalıdır. Myeloid, monositik, eritriod, megakaryositik, B-lenfoid ve nadiren de T-lenfoid serilerinin

tümünü içerir. KML spesifik karyotipik anomalinin saptandığı ilk hastalıktır. Aynı zamanda biyolojik ajan (interferon) kullanılarak lösemik klonun baskılandığı ve sağkalımın uzatıldığı ilk neoplastik hastalıktır. Moleküler düzeyde en iyi karakterize edilmiş lösemi tipidir (136,137).

KML erişkin lösemilerinin %15-20'sini oluşturur. İnsidansı 100.000'de 1-2'dir. Hastalık saptandığında ortalama yaş 45-55'tir. Hastaların % 12-30'u ise 60 yaş ve üzerindedir. Cinsiyet farkı olmamakla birlikte erkeklerde hafif bir baskınlık vardır (138-141).

Genellikle etyolojide suçlanmış bir ajan yoktur ve vakaların çoğu sporadik vakalar şeklindedir. İyonizan radyasyona maruziyetin KML riskini artırabileceği bildirilmiştir. Japonya'da 1945'teki atom bombası patlamasından sonra radyasyona maruz kalanlarda artmış KML insidansı saptanmıştır ve maruziyetten 5-12 yıl sonra bu riskin pik yaptığı ve doza bağımlı olduğu görülmüştür. Ankilozan spondilit nedeniyle radyoterapi alanlarda da artmış KML insidansı saptanmıştır. Diğer çevresel faktörlerin etkisi gösterilememiştir (139-141).

Hastalığın klinik seyri stabil veya kronik faz, akselere faz ve blastik faz olmak üzere 3 evreye ayrılabilir. Tanıdan ortalama 3-5 yıl sonra akselere ve blastik faza ilerler (136,142).

Hastaların %40-50'si asemptomatiktir ve rutin testler sırasında saptanır. Vakaların %85'i kronik fazda tanı alır. Kronik fazda en sık görülen semptomlar halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı ve abdominal dolgunluk hissidir, daha nadiren kanama ve tromboz görülür. Baş ağrısı, kemik ağrısı, artralji, splenik enfarkta bağlı ağrı ve ateş KML'nın erken evrelerinde nadir görülmesine rağmen hastalığın ilerlemesiyle birlikte görülme sıklığı artar. Belirgin lökositozu veya trombositozu olanlarda priapizm görülebilir. Dispne, koordinasyon bozukluğu ve konfüzyon gibi pulmoner ve serebral perfüzyon bozukluğunu gösteren lökostatik semptomlar kronik fazda beyaz küre sayısı $400.000/mm^3$ 'i geçse bile az görülür, akselere ve blastik fazda immatür hücrelerin artmasıyla birlikte görülme sıklıkları artar (136,138-141).

En sık saptanan fizik muayene bulgusu splenomegalidir. Tanı anında % 50-60 oranında görülür, ve genellikle kosta kenarından itibaren 10 cm'den fazla palpe edilir, pelvise kadar inebilir. Dalak boyutu lökosit sayısı ile koreledir, genellikle serttir, splenik enfarkt sıktır ve hastalığın ilk prezentasyon şekli olabilir.

Hepatomegali splenomegaliden daha az sıklıkta görülür ve kosta kenarını genellikle 1-3 cm aşar. Lenfadenopati sık görülmez, eğer varsa da çapı genellikle 1 cm'yi aşmaz. Lenfadenopati ve cilt ve diğer dokuların lösemik infiltrasyonu Ph*-negatif KML'de ve KML'nin akselere ve blastik fazında daha sık görülür. Bazı hastalarda sternal hassasiyet saptanabilir (136,138,140).

Akselere ve blastik fazda en sık görülen semptomlar; ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, refrakter splenomegali ve kemik ağrısıdır. Blastik fazda ek olarak lenfadenopatiler ve ekstramedüller blastik kloromalar daha sık görülür (143).

Tam kan sayımında beyaz küre sayısı artmıştır. Genellikle $25000/\text{mm}^3$ 'in üzerindedir. Beyaz küre sayısı mm^3 'te 10.000 ile 1 milyondan fazlaya kadar değişen aralıkta olabilir. Baskın hücreler nötrofil serisine ait olanlardır ve belirgin sola kayma görülür. Eozinofil ve bazofiller de sayıca artmıştır. Monositlerde de hafif artış olabilir. Hem T-helper hem de T-supresor hücrelerinde sayıca artma görülürken B hücrelerinde pek görülmez. Periferik yaymada granülositik diferansiyasyonun tüm evrelerine ait hücreler görülebilir. Tanı anında hastaların 1/3'ünde hemogloblin(Hb) 11g/dl 'den düşük saptanır. Kırmızı hücreler genellikle normokrom normositiktir. Hastaların 1/4'ünde tanı sırasında nükleuslu kırmızı küreler görülebilir. Otoimmün hemolitik anemi ve trombositopeni ($< 100.000/\text{mm}^3$) nadirdir. Fakat tanı sırasında hastaların % 35-50'sinde trombositoz ($>450.000/\text{mm}^3$) saptanır. Lökosit alkalen fosfataz (LAP) aktivitesi belirgin olarak azalmıştır, hastaların % 5-10'unda sıfır olarak ölçülür. KML'nin akselere veya blastik faza ilerlemesiyle birlikte LAP aktivitesi artar. Eşlik eden enfeksiyon durumlarında da LAP değerleri artar. Artan nötrofil sayısı ile birlikte, nötrofiller tarafından üretilen transkobalamin I ve III ve kobalamin bağlayan glikoproteinlerin serum düzeyleri artar, bu da yüksek serum kobalamin düzeylerine neden olur, vitamin B12'nin serum düzeyi normalden 10 kat fazla ölçülebilir. Serum laktat dehidrogenaz, ürik asit ve lizozim düzeyleri genellikle artmıştır. Serum lizozim düzeyleri kronik myelomonositik lösemiye (KMML) göre daha az artmıştır (140,141).

Kemik iliği hiperselülerdir ve yağ oranı azalmıştır. Myeloid: eritriod oranı 15:1-20:1 olacak kadar artmıştır. Megakaryositler sayıca artmıştır (139-141).

Akselere fazı destekleyen ve pratikte sık kullanılan kriterler şunlardır (136,143):

- Kemik iliği veya periferik kanda blastlar $\geq$ %10.
- Kemik iliği veya periferik kanda bazofil ve eozinofiller $\geq$ %20.
- Pelger-Hüet benzeri nötrofiller, nukleuslu kırmızı küreler ve megakaryositik nükleer fragmantların sıklığında artış.
- Anti-lösemik tedavi ile kontrol edilemeyen; lökositoz ($>50.000/\text{mm}^3$), anemi (hematokrit $<$ % 25), trombositopeni ($< 100.000 /\text{mm}^3$).
- Belirgin trombositoz ($> 1000.000 /\text{mm}^3$).
- Tedaviye cevapsız ilerleyici splenomegali.
- Açıklanmayan ateş veya kemik ağrısı.
- Hastalığın kontrolü için ihtiyaç duyulan ilaç düzeyinde artış.

Multivariate analizler sonucu saptanan akselere faz kriterleri ise şunlardır :

- Periferik blastlar $\geq$ % 15.
- Periferik blast ve promyelositler $\geq$ % 30.
- Periferik bazofiller $\geq$ % 20.
- Trombositopeni ($<100.000/\text{mm}^3$)- tedaviden bağımsız.
- Sitogenetik klonal evrim.

Blastik faz ise kemik iliği veya periferik kanda blastların % 30'dan fazla olması veya ekstramedüller blastik infiltrasyonların (kloromaların) varlığı olarak tarif edilir. Blastik fazda 1/3 oranında lenfoid morfoloji görülür ve terminal deoksiniükleotidil transferaz veya CD10 gibi lenfoid belirleyicileri eksprese ederler. Vakaların 2/3'ünde ise akut myeloblastik lösemiye (AML) benzer fenotip görülür ve heterojen bir grup oluştururlar (142-144).

2-5.KML Biyolojisi

i-Moleküler Biyoloji

Philadelphia Kromozomu (Ph*)

Ph* 9. ve 22. kromozomların uzun kolları arasındaki resiprokal translokasyon $t(9;22)(q34;q11)$ sonucu oluşan kısalmış kromozom 22'dir. KML'nin en belirleyici özelliğidir ve hastaların % 90-95'inde bulunur. Aynı zamanda çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemilerinin (ALL) % 5'inde ve erişkin ALL'lerin %15-30'unda, yeni tanı almış AML'lerin ise % 2'sinde saptanır. Ph* translokasyonu kromozom 9q34'teki 3' ABL gen segmentini, kromozom 22q11' deki 5'BCR gen segmentine

ekler. Böylece şimerik BCR-ABL messenger RNA (mRNA)'ya transkripsiyonu olan hibrid BCR-ABL geni oluşur (145-147).

KML'li hastaların % 90'ında sitogenetik çalışmalar ile t(9;22)(q34;q11) yani Ph* kromozomu saptanır. % 5'inde (% 2-10) varyant Ph* translokasyonu saptanır. Varyant Ph* translokasyonu 9q34 ve 22q11 ile birlikte diğer bir veya birkaç genomik bölgeyi içine alır. Bu genomik bölgelerden en sık görülenleri: 1p36, 3p21, 5q13, 6p21,9q22, 11q13, 12p13, 17p13, 17q21, 17q25, 19q13, 21q22, 22q12 ve 22q13'tür. Varyant Ph* translokasyonu içerenlerin fenotipik ve prognostik özellikleri standart Ph* translokasyonu olanlardan farklı değildir. Hastaların kalan kısmında sitogenetik çalışmalar ile karyotip normal saptanır ve bunlar Ph* negatif olarak adlandırılır. Fakat bu hastaların yarısında moleküler çalışmalar ile BCR-ABL füzyon ürünleri saptanır. Ph* negatif KML'lilerin diğer yarısında ise BCR-ABL füzyon geni saptanamaz (148,149).

ABL geni moleküler ağırlığı 145 kilodalton (kd) olan reseptör olmayan tirozin kinazı (p145^{ABL}) kodlar. 11 ekzonu vardır ve 230 kilobazlık (kb) bölgeye yayılır. ABL genindeki kırılma noktası genellikle ABL'nin 2. ekzonunun 5' ucunda oluşur. ABL'nin 2. ila 11. ekzonlarının (aynı zamanda a2 ila a11 olarak da adlandırılır) tamamı 22. kromozomdaki BCR geninin 12.ve 16. ekzonları (aynı zamanda b1 ve b5. ekzonlar olarak da adlandırılır) arasındaki major breakpoint cluster region (M-bcr) olarak adlandırılan bölgeye transpoze olur. BCR'deki kırılma noktasının lokalizasyonu ekzon b2 ve b3 arasındaki 5' veya ekzon b3 ve b4 arasında 3'ucunda olabilir. b2a2 veya b3a2 birleşimi şeklinde oluşan BCR-ABL füzyon geni 8.5 kb mRNA'ya transkribe olur. Bu oluşan mRNA'nın translasyonu 210 kd'luk şimerik bir proteine olur ve bu protein p210^{BCR-ABL} olarak adlandırılır. Vakaların çoğunda KML hücrelerinde b2a2 veya b3a2 transkriptleri olur, fakat % 5 vakada alternatif birleşmeler sonucu farklı füzyon proteinleri oluşur. b2a2 ve b3a2 transkripti olanlarda klinik özellikler, tedaviye cevap ve prognoz benzerdir. Farklı olarak b3a2 transkripti olanlarda daha yüksek trombosit sayısı görülür. Ph* pozitif ALL'li erişkinlerin % 50'sinde ve çocukların % 80'de ve nadiren KML'li vakalarda 22. kromozomdaki kırılma M-bcr'nin 5' ucunda yer alan ve minor breakpoint cluster region (m-bcr) olarak adlandırılan bölgede olur. e1' ve e2' ekzonlarının ABL genindeki ekzonla birleşmesiyle ortaya çıkan BCR-ABL transkriptinin translasyonu

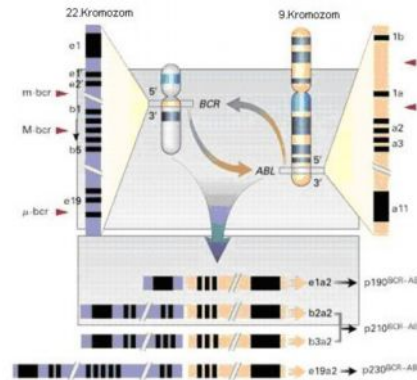
sonucu oluşan 190 kd'luk füzyon proteini $p190^{BCR-ABL}$ olarak adlandırılır. BCR genindeki üçüncü kırılma noktasının lokalizasyonu m-bcr bölgesinin 3' ucunda yer alan ekzonlar olan e19 ve e20 arasında olur ve bu bölge μ -bcr olarak adlandırılır. e19a2 birleşimi ile oluşan transkriptin translasyonu sonucu oluşan 230 kd'luk protein $p230^{BCR-ABL}$ olarak adlandırılır. KML'deki $p190^{BCR-ABL}$ ekspresyonu monositozla ve displastik değişikliklerle, $p230^{BCR-ABL}$ ekspresyonu ise kronik nötrofilik lösemi varyantı ve trombositozla ilişkili olabilir (146,150-154) (Şekil 2.1).

İn vivo deneyler ve in vitro tümör modellerinden yapılan çalışmaların sonucunda BCR-ABL transkriptinin KML'de myeloid proliferasyon için santral mediator rolü oynadığı düşünülmektedir.

BCR-ABL transkriptleri hematopoetik hücre serilerinde faktör–bağımsız ve lökomojenik hücre büyümesine neden olur ve farelerde insan KML'sine benzer bir sendrom oluşmasına neden olabilir (155).

ii-BCR-ABL Sinyal Yolakları

ABL proteinleri sinyal transdüksiyonunda ve hücre büyümesinin regülasyonunda önemli rolleri olan reseptör olmayan tirozin kinazlardır. ABL'nin N-terminal segmentindeki 2 adet SRC homolog bölge (SH2 ve SH3) ABL'nin tirozin kinaz fonksiyonunu regüle eden katalitik bölgelerdir. Yine N-terminal ucundaki myristoylation sekansı ABL'yi plazma membranındaki proteinlere bağlar (156).



Şekil 2.1. KML'de t(9;22)-(q34;q11) translokasyonu (136)

Şekil 2.1'de Ph* kromozomu 9. ve 22. kromozomların uzun kolları arasındaki resiprokal translokasyon t(9;22)-(q34;q11) sonucu oluşan kısalmış kromozom 22'dir. BCR'deki farklı kırılma noktalarına göre farklı boyutlarda BCR-ABL füzyon geni oluşur. Oluşan füzyon mRNA'lar (e1a2, b2a2, b3a2, e19a2) farklı

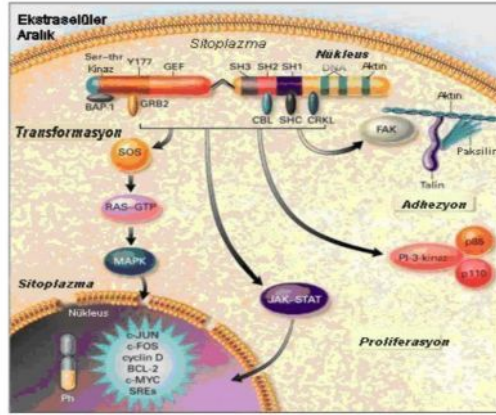
şimerik proteinlere (p190,p210,p230) transkribe olurlar.m-bcr minor breakpoint cluster region'ı, M-bcr major breakpoint cluster region'ı,µ-bcr e19 ve e20 arasındaki üçüncü kırılma noktasını göstermektedir.

SH2'nin fonksiyonel bütünlüğündeki defektler fosfotirozin bağlanmasını ve ABL'nin transforme edici kapasitesini azaltır. Tirozin kinaz fonksiyonu üzerine SH3'ün negatif düzenleyici etkisi vardır. SH3'ün delesyonu ABL'nin transformasyonunu kolaylaştırır. ABL'nin C-terminal kısmında DNA-bağlayıcı bölge, nükleer lokalizasyon sinyalleri ve aktin için bağlanma bölgesi bulunur (157-159).

ABL ve BCR'nin çeşitli yapısal değişimleri BCR-ABL'nin lökomojenik transformasyonunu kolaylaştırır. BCR'nin N-terminalindeki çift sarmal motif tirozin kinaz aktivitesini artırır ve F-aktin'in ABL tarafından bağlanmasını sağlar.BCR'nin serin-treonin kinaz bölgesi, ABL tirozin kinaz ve p210^{BCR-ABL} tarafından düzenlenen sinyal yolaklarını aktive eder. BCR'nin ABL'ye N-terminal füzyonu ABL'nin SH2 segmentine geniş bir aminoasit sekansı ekler. BCR komşu SH3 kinaz düzenleyici bölge ile etkileşerek ABL'nin yapısal olarak aktif bir tirozin fosfokinaza dönüşmesine neden olur (160-162).

P210^{BCR-ABL} ve p190^{BCR-ABL} füzyon proteinlerinin tirozin fosfokinaz aktivitesi normal ABL protieni olan P145^{BCR-ABL}'den daha fazladır. P210^{BCR-ABL}'nin yapısı multipl protein etkileşimine neden olur ve farklı intraselüler sinyal yolaklarının katılımını sağlar. Birçok BCR bölgesi çeşitli adaptör proteinlerin bağlanmasına yardım eder. Bu adaptör proteinlerden bazıları growth factor receptor-bound protein 2 (GRB2), CRK-oncogene like protein (CRKL), casitas B-lineage lymphoma ptotein (CBL) ve SRC homology 2-containing protein (SHC)'dir. GRB2'nin SH2 bölgesi P210^{BCR-ABL}'nin BCR kısmındaki bir tirozin rezidüsüne (Y177) bağlanır, bu olay P210^{BCR-ABL}'nin RAS'a bağlanmasını sağlar. RAS bir guanozin trifosfat bağlayıcı proteindir, hücre proliferasyonu ve diferansiasyonunun düzenlenmesinde rol oynar ve KML patogenezindeki en belirgin sinyal yolaklarının merkezinde yer alır (Şekil 2.2). RAS'tan sonraki sinyal akışı tam olarak karakterize edilememiştir, JUN kinase (JNK) veya yeni adıyla stress-activated protein kinase (SAPK) yolağı gibi mitogen activated protein kinase (MAPKs)'ları içerebilir.

P210^{BCR-ABL}'nin RAS'ı içermeyen sinyal kaskatları, C-Myc gibi, belirlenmiştir ama bunların KML patogeneziindeki rolü belirsizdir (163-166).



Şekil 2.2. p210^{BCR-ABL}'nin sinyal yolakları (136)

Şekil 2.2'de; RAS KML'deki birçok sinyal yolağının merkezinde yer alır. BCR-ABL'deki birçok bölge RAS için kontrol görevi yapar. RAS'ın aktivasyonu GRB2, CBL, SHC ve CRKL gibi adaptör proteinler üzerinden olur. Adaptör proteinler aynı zamanda p210^{BCR-ABL}'yi PI-3 kinaz gibi fokal adhezyon komplekslerine ve JAK-STAT gibi diğer mesajcı sistemlere bağlar. RAS'tan sonraki sinyal akışı tam karakterize edilememiştir. Muhtemelen MAPKs özellikle de JNK yolağını içerir. BAP-1 BCR-associated protein 1, GRB2 growth factor receptor-bound protein 2, CBL casitas B-lineage lymphoma protein, SHC SRC homology 2-containing protein, CRKL CRK-oncogene-like protein, JAK-STAT Janus kinase-signal transducers and activators of transkription, FAK focal adhesion kinase, SOS son-of-sevenless, GDP guanozin difosfat, GTP guanozin trifosfat, SRE stimulated response element, Ser-thr serin-treonin, Y177 bir tirozin rezidüsünü, GEF GDP-GTP exchange factor, SH SRC homology domain'i göstermektedir.

iii-KML'nin Hücresel Biyolojisi

KML myeloproliferatif bir hastalıktır. Myeloid progenitor hücre çeşitli matürasyon evrelerine çoğalarak prematür olarak periferik kana geçer ve çeşitli ekstraselüler bölgelere yerleşir. Myeloid progenitor hücrelerin düzensiz ekspansiyonu proliferatif kapasitedeki değişikliklerin ve kendini yenileme ile diferansiyon arasındaki dengenin diferansiyona doğru kayması sonucu oluşur. Sonuçta progenitor hücrelerin sayısı artarken kök hücre havuzunun sayısı azalır. Kök hücreleri proliferatif kompartmanın parçası haline gelir, bu da neoplastik hücre

populasyonunun daha sonraki mature kompartmanlara ekspansiyonuna, aynı zamanda sitokinler ve kemik iliğindeki mikroçevreden gelen büyümeyi düzenleyici sinyallere daha az duyarlı hale gelmesine yol açar (167,168).

İmmatür hematopoetik KML progenitör hücrelerinin kemik iliğinin stromal elementlerine defektif adhezyonu onların periferel kana geçişini kolaylaştırabilir. Normal hematopoetik progenitor hücreler ekstraselüler matrikse veya immobil büyümeyi-düzenleyici sitokinlere bağlanırlar. Bu bağlanma progenitör hücre yüzeyindeki resptörlerle özellikle de integrinlerle olur. İntegrinler hücre yüzeyindeki glikoproteinlerdir. α ve β olmak üzere 2 kısımdan oluşurlar. α zinciri ligand spesifitesini belirlerken, β zinciri ligand bağlandıktan sonraki sinyal-transdüksiyon yolağını başlatır. Bu sinyaller hücre iskeletindeki adhezyon proteinlerinin ve RAS-MAPK yolağının aktivasyonuna neden olur. Ph-pozitif hücrelerin P210^{BCR-ABL}'ye karşı oluşturulmuş antisense oligonükleotidlerle veya P210^{BCR-ABL}'yi hedef alan tirozin kinaz inhibitorleriyle preinkubasyonu ve interferon alfa ile tedavisi KML hücrelerindeki adhezyon defektinin düzelmesine yol açmıştır (169-172).

Programlanmış hücre ölümü veya apoptozisin supresyonunun da KML patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. P210^{BCR-ABL} sentezleyen hematopoetik progenitör hücreler büyüme faktörlerine bağımlılıktan kaçabilir ve sitotoksik ilaçlara ve radyasyona dayanabilir. Antiapoptotik mekanizmanın aktivasyonu P210^{BCR-ABL}'nin fosfotirozin kinaz aktivitesi başta olmak üzere, aynı zamanda adaptör protein bağlanmasına ve fosforilasyon bölgelerine bağlı gibi görünmektedir. BCR-ABL, BCL_x gibi antiapoptik mitokondriyel proteinlerin ekspresyonunu indükler (173-176).

Spesifik sitokinlerin ekspresyonu KML progenitör hücrelerinin ekspansiyonunu artırabilir. KML'li hastaların serumları hematopoetik hücre proliferasyonunu stimule edebilir. İleri evre hastalığı olan KML'li hastaların kemik iliğinde bol miktarda interlökin 1- β üretildiği gösterilmiştir. İnterlökin 1- β 'nın interlökin-1-reseptör antagonistleriyle veya solubl interlökin-1-reseptörleriyle inhibisyonu KML hücrelerinin proliferasyonunu inhibe etmiştir (177-178).

iiii-BCR-ABL Negatif KML Patogenezi

Az sayıda görülen BCR-ABL negatif kronik myeloproliferatif hastalıkların (KMH) çoğu klinik ve laboratuvar bulguları ile KML'den ayrılamaz. BCR-ABL

negatif KMH'nın moleküler patogenezi çok az anlaşılmıştır ama vakaların az bir kısmında moleküler analizlerle gösterilebilen akkiz resiprokal kromozom translokasyonları ve tirozin kinazları kodlayan BCR-ABL dışında bazı diğer füzyon genleri saptanmıştır (176,179-182).

5q31-33 ve 8p11'i hedef alan translokasyonların incelenmesi ile bir çok bilgi elde edilmiştir. 5q31-33 5.kromozomdaki platelet derived growth factor B (PDGFB) geni, 8p11 8.kromozomdaki fibroblast growth factor receptor 1 (FGRF1) genidir. Her 2 gen de tirozin kinaz kodlayan genlerdir. Bu kromozomlardaki farklı translokasyonlar sonucu BCR-ABL benzeri füzyon proteinleri oluşur (Tablo 2.4). FGRF1 geni ile füzyon yapan partner genler 2NF198, CEP110, FOP ve BCR'dir. PDGFRB ile füzyon yapan partner genler ETV6/TEL ,H1P1, H4/D10S170 ve RAB5'tir. Partner genler dimerizasyon ve oligomerizasyona neden olarak füzyon proteinlerinin aktivasyonuna neden olurlar. Sporadik vakalar halinde bildirilen diğer füzyon genleri ETV6-ABL, ETV6-Jak2, BCR-JAK2, ETV6-SYK2'dir. Ligandla stimule olan tirozin kinazlar STAT, Ras/MAPK, P13K ve PLCy'yi içeren birçok sinyal yolağının aktifleşmesine neden olurlar (183-194).

8p11 myeloproliferatif sendrom (EMS) veya kök hücre lösemi lenfoma sendromu (SCLL), 8p11 translokasyonlarını içeren hastalıkları içine alır. 5q31-33 rearanjmanı olan hastaların çoğu erkektir ve ortalama yaşları 50-60'tır. EMS'li hastaların median yaşı 32'dir ve erkek / kadın oranı 1.5:1'dir. 5q ve 8p rearanjmanlarının her ikisi de splenomegali ve periferik kan veya kemik iliğindeki eozinofili ile ilişkilidir. Trombositoz ve bazofili nadirdir fakat 5q hastalarında değişen oranlarda monositoz olabilir. Akut lösemiye transformasyon 5q hastalarının az bir kısmında görülürken ve dönüşüm süresi 9-12 yıl iken, EMS daha agresif seyreder ve hızla 6-9 ay içinde akut lösemiye transforme olur (179,195,196).

KML onkogenezinde görülen bu füzyon genlerinden bazıları aynı zamanda bazı akut lösemi vakalarında da görülmüştür. KML onkogenezindeki bu gelişmelere rağmen Ph* negatif KML'li vakaların büyük kısmındaki moleküler mekanizma halen bilinmemektedir (176,197,198).

Tablo 2.4. KML onkogenezinde rol aldığı düşünölen bazı füzyon genleri (179)

Füzyon geni	Translokasyon
BCR-ABL	t (9;22)(q34;q11)
ETV6-ABL	t (9;12)(q34;p13)
ZNF198-FGFR1	t (8;13)(p11;q12)
FOP-FGFR1	t (6;8)(q27;p11)
CEP110-FGFR1	t (8;9)(p11;q33)
BCR-FGFR1	t (8;22)(p11;q22)
ETV6-PDGFRB	t (5;12)(q33;p13)
HIP1-PDGFRB	t (5;7)(q33;q11)
H4-PDGFRB	t (5;10)(q33;q21)
RAB5-PDGFRB	t (5;17)(q33;p13)
ETV6-JAK2	t (9;12)(p24;p13)
BCR-JAK2	t (9;22)(p24;q11)
ETV6-SYK2	t (9;12)(q22;p12)

iv-KML'nin Sitogenetik ve Moleküler Evrimi.

Hastalığın ilerlemesi ile birlikte genellikle tedaviye direnç, kan ve kemik iliğindeki blastlarda artma, bazofili, tedaviyle ilişkisiz olarak trombosit sayısında artma veya azalma, açıklanmayan ateş, splenomegali, ekstramedüller hastalık, kilo kaybı, kemik ve eklem ağrısı görülür (136).

Akselere ve blastik faza geçişte hastaların % 60-80'de yeni sitogenetik ve moleküler değışiklikler oluşur. KML'li hastaların % 5'inden fazlasında görölen sekonder değışiklikler major değışiklikler olarak adlandırılır. En sık görölen değışiklikler; +8 (Trizomi 8) (% 34), +Ph* (ek Ph* kromozomu) (% 30), izokromozom i(17q) (% 20), +19 (Trizomi 19) (%13), -Y (monozomi Y) (% 8), +21 (Trizomi 21) (% 7), +17 (Trizomi 17) (% 5)ve -7(monozomi 7) (% 5)'tir. Yapısal yeniden düzenlenmeye en çok katılan kromozom segmentleri 1q, 3q21, 3q26, 7p, 9p, 11q23, 12p13, 13q11-14, 17p11, 17q10, 21q22 ve 22q10'dur. Bu segmentler kırılmaya yatkındır (149,199,200).

i(17) ve onu izleyen +8 genellikle erken değışikliklerdir, trizomi 19 genellikle daha geç görülür. Bazı kombinasyonlar diğerlerinden daha sık görülür. Özellikle +8, +Ph* ve i(17q)genellikle birlikte bulunur. Bazı kombinasyonlar (+8,i(17); +8,+19; +19,+Ph*) arasında pozitif ilişki varken, i(17q),+19 ve i(17q) arasında negatif ilişki vardır. En sık görölen sekonder değışiklikler genellikle belli bir sırayla gerçekleşir, i(17q)ile başlar, bunu +8, + Ph* ve sonra +19 izler (149).

Hastalığın ilerlemesi ile birlikte en sık görülen moleküler genetik anomaliler ise, BCR/ABL transkriptinin artmış ekspresyonu, EVI-1 gen up-regülasyonu, artmış telomeraz aktivitesi ve tümör supresor genleri olan RB1, TP53 ve CDKN2A'daki mutasyonlardır (201-206).

Kronik fazda verilen tedavi ile sitogenetik evölüsyon paterni arasında ilişki gösterilmiştir. +8 busulfan tedavisi sonrası % 44 oranında görülürken, HU tedavisi sonrası % 12 oranında görülür. IFN- α tedavisi ve KHT sonrasında görülen sekonder değişiklikler genellikle daha nadir görülenlerdir ve geçici olabilirler. Diverjan klonlar ve pseudodiploidi busulfan ve HU tedavisine göre KHT sonrası ve IFN- α sonrası daha sık görülür. Busulfan tedavisi sonrası, sık görülen sekonder değişiklikler olan +8, +Ph*, i(17q) ve +19'un görülme sıklığı busulfanın KML tedavisinde artık daha az kullanılması nedeniyle azalabilir. İmatinib tedavisi ile sekonder değişiklikler arasındaki ilişki tam bilinmemektedir (207-210).

AML ve myelodisplazi ile ilişkili translokasyonlar ve inversiyonlar olan inv(3)(q21;q26), t(3;21)(q26;q22) ve t(15;17)(q22;q12-21) hariç myeloid ve lenfoid blastik krizler arasında sitogenetik evölüsyon paterni bakımından birkaç istisna dışında fark yoktur. Myeloid blastik krizde i(17q) ve Tp53 mutasyonu insidansı fazla iken, lenfoid blastik krizde monozomi 7, hipodiploidi ve CDKN2A daha fazla görülür (211-220).

Sekonder değişikliklerin prognoza etkisi konusunda farklı görüşler vardır. Birçok çalışmada sekonder değişikliklerin olmamasının daha iyi prognoz belirtisi olduğu bildirilmesine rağmen diğer çalışmalarda sekonder değişiklik olan ve olmayanlar arasında prognostik fark saptanmamıştır. i(17q) ve 17q kaybıyla sonuçlanan diğer değişikliklerin kötü prognoz göstergesi olabileceği belirtilmiştir. Ek olarak blastik fazda trizomi 8 ve + Ph^{*}'u da kötü prognozu gösterebilir (221-225).

2-6. KML'de Minimal Rezidüel Hastalığın Sitogenetik ve Moleküler Monitorizasyonu

KML tedavisi almakta olan hastaların tedaviye cevaplarının değerlendirilmesinde ve relapsın erken farkına varılmasında minimal rezidüel hastalığın (MRH) monitorizasyonu önemlidir. Sitogenetik relaps genellikle hematolojik relapsa öncülük eder, bu nedenle relapsın erken saptanmasıyla erken

müdahale imkanı doğar. MRH'nin saptanmasında sitogenetik ve moleküler teknikler kullanılır (136,148).

i-Sitogenetik yöntemler:

- Metafaz sitogenetiği: Sensitivitesi düşüktür. 20-50 metafaz incelenir. Eğer sitogenetik anomali hücrelerin en az % 2-5'inde yoksa saptanamaz. Sitogenetik çalışma bölünen hücreleri gerektirdiğinden periferik kanda çalışılmaz, kemik iliği aspirasyon örnekleri gerektirir. Tek avantajı hastalık progresyonu ile birlikte ek olarak oluşan karyotipik anomalilerin de saptanabilmesidir.

- İnterfaz hücrelerinde floresan in situ hibridizasyon (FISH) tekniği: Bu yöntemde kullanılan 3'ABL ve 5'BCR probları kırmızı ve yeşil floresan verir. Normal hücrelerde normal ABL ve BCR genlerini gösteren 2 kırmızı ve 2 yeşil sinyal saptanır. BCR-ABL pozitif hücrelerde normal ABL ve BCR genlerini gösteren 1 kırmızı ve 1 yeşil sinyal, BCR-ABL füzyon geni olanlarda ise birleşik kırmızı-yeşil sinyal saptanır. Yalancı-pozitiflik oranı % 10-15'lerdedir. Avantajı; 100-500 gibi çok sayıda hücre incelendiği için, kemik iliği örnekleme gereği kalmadan periferik kanla çalışılabilmesidir. Dezavantajı; yüksek yalancı-pozitiflik oranı ve uygulanan tekniğe bağımlı olmasıdır (226).

-Hipermetafaz FISH tekniği: 400-500 metafaz incelenir. Böylece yalancı-pozitiflik oranı minimize edilir. Periferik kana uygulanmaz. Kemik iliği aspirasyon örnekleme gerektirir.

ii-Moleküler yöntemler :

- Southern Blot (SB) tekniği: BCR probu kullanılarak genomik DNA düzeyinde BCR genindeki kırılma noktaları saptanabilir. Pahalıdır ve sensitivitesi düşüktür (227-229).

- Western Blot (WB) tekniği: C-terminal ABL'ye karşı oluşturulan anti-ABL antikorları kullanılarak periferik kanda veya kemik iliği aspiratlarında BCR-ABL proteini saptanır. Sensitivitesi düşüktür.

- Reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR): RNA düzeyinde BCR-ABL transkriptlerini saptar. 10^{-5} - 10^{-6} lara ulaşan yüksek sensitivitesi vardır. Periferik kan örneği ile çalışır. Böylece rutin kemik iliği aspirasyon örnekleme gereği kalmaz. Birçok merkezde MRH'nin monitorizasyonunda tercih edilen yöntem haline gelmiştir (230-232).

MRH'nin monitorizasyonu için önerilen yöntemler verilen tedaviye göre farklılık göstermektedir (148,233):

-IFN- α tedavisi alanlar için öncelikle sitogenetik yöntemler önerilmektedir. Metafaz sitogenetiği standart yöntem olmakla birlikte FISH yavaş yavaş onun yerini almaktadır.

KML'li hastanın kemik iliğindeki sitogenetik yanıtın sınıflanmasında şu standart şema kullanılmaktadır:

Yanıt yok : % 100 Ph^{*}-pozitif metafazlar

Minor yanıt : % 35-95 Ph^{*}-pozitif metafazlar

Parsiyel yanıt : % 1-34 Ph^{*}-pozitif metafazlar

Tam yanıt : % 0 Ph^{*}-pozitif metafazlar

Tam ve parsiyel yanıtlar major yanıt olarak da gruplandırılır.

Yapılan birçok çalışmada özellikle erken dönem hastalığı olanlarda oluşan parsiyel veya tam yanıtın artmış sağkalım süresi ile korele olduğu gösterilmiştir. Bu da IFN- α tedavisi alan hastaların monitorizasyonunda sitogenetik analizlerin faydalı olduğu destekler. M.D Anderson kanser merkezinde IFN- α tedavisi alanlara her 6-12 ayda bir kemik iliği aspirasyonunda sitogenetik analiz yapılmaktadır.

% 10'dan az Ph^{*}-pozitif hücre kalana kadar her 3 ayda bir periferik kandan interfaz FISH yapılmakta, daha sonra hipermetafaz FISH yapılmaktadır. IFN- α tedavisi ile tam sitogenetik remisyon sağlayan hastalarda persistan RT-PCR pozitifliği saptanmıştır. Benzer olarak tam sitogenetik remisyon sağlayan ve RT-PCR negatif olan hastaların yapılan kemik iliği kültürlerinde halen BCR-ABL füzyon transkripti eksprese ettikleri görülmüştür. Bu gözlemler şu fikri destekler; tam sitogenetik ve moleküler cevabı olanlar halen MRH ile ilişkili olabilir fakat bu klinik relaps ile sonuçlanmayabilir. IFN- α tedavisi alanlarda kalitatif RT-PCR'nin değeri yoktur. Seri kantitatif RT-PCR ile yüksek veya artmakta olan BCR-ABL düzeyleri relapsı destekler, düşük veya düşmekte olan BCR-ABL düzeyleri ise remisyonla koreledir. Maksimal sitogenetik yanıt sonrası BCR-ABL /ABL oranı < 0.045 olanlarda sitogenetik relaps riski düşük saptanmıştır. Sonuç olarak IFN- α ile tam sitogenetik remisyon sonrası hastaların hem DNA hemde RNA düzeyinde monitorizasyonu önerilmelidir. Sitogenetik ile reziduel hastalık varlığı, RT-PCR ile de relaps riski değerlendirilebilir (126,234-239).

- KHT sonrası periferik kanda yapılan seri kantitatif RT-PCR analizleri sonrası hastalar relaps için yüksek ve düşük riske ayrılabilirler. KHT sonrası remisyonunda olanlarda persistan olarak düşük, düşme eğiliminde olan veya saptanmayan düzeylerde BCR-ABL gözlenir. KHT'dan 6-12 ay sonra saptanmayan düzeylerde BCR-ABL olanlar bunu genellikle 5 yıla kadar varan sürelerde devam ettirirler ve relaps için düşük risklidir. Bu hastalar için nadiren kemik iliği aspirasyonu endikasyonu olur. Zıt olarak KHT'den 1-5 yıl sonra zayıf PCR pozitifliği olanlarda bile yüksek relaps oranları görülmüştür. BCR-ABL transkript düzeyleri artanlarda veya persistan olarak yüksek kalanlarda aylar içinde Ph* pozitifliği gelişir. RT-PCR ile hastalığın ilerlediği düşünülen hastalarda böylece tümör yükü azken erken müdahale imkanı doğar (240-241).

International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) KHT sonrası periferik kandan RT-PCR örneklenmesini ilk 2 yıl 3-6 ayda bir, sonraki 2-5 yılda 6-12 ayda bir, 5 yıldan sonra ise yılda bir önermektedir. BCR-ABL transkript düzeyleri persistan olarak pozitif kalanlara veya artanlara kemik iliği aspirasyondan sitogenetik analiz önerilmektedir.

KHT sonrası MRH monitorizasyonunda RT-PCR geniş kabul görse de moleküler relaps konusunda halen bir konsensus sağlanmış değildir. Çünkü RT-PCR pozitifliği her zaman hastalığın ilerlediğini göstermez. Moleküler relaps için çeşitli kriterler önerilmektedir. Daha önce negatif veya düşük transkript düzeyi olanlarda BCR-ABL /ABL oranı 0.02 ise moleküler relaps kriteri tam sağlanamaz. Bu vakalarda 2-3 ay içinde analiz 2 kez tekrarlanarak hastalık seyrine bakılmalıdır. Ama eğer birden fazla analizde BCR-ABL/ABL oranı ≥ 0.05 ise moleküler relaps için yeterlidir. Moleküler remisyon için konsensus sağlanmış kriterler yoktur (240).

-İmatinib tedavisi almakta olan hastalarda da hastalık monitorizasyonu için RT-PCR kullanılmaktadır. Fakat çalışmalar halen devam ettiği için yöntemin etkinliği konfirme edilmelidir (242).

Sonuç olarak KML'de kür kavramını moleküler yöntemlerle açıklamak tam olarak mümkün değildir.

2-7.KML Tedavisi

KML tedavisinde son yüzyıl içinde büyük değişiklikler olmuştur. Tedavideki ilk amaç lösemik hücre kitlesini kontrol altına almaktır. Bu tedavi konvansiyonel

tedavi olarak adlandırıldı. Yüzyılın ilk yarısında bu amaçla iyonizan radyasyon ve bazı seçilmiş sitotoksik ajanlar özellikle busulfan, yüzyılın ikinci yarısında ise esas olarak hidroksiüre kullanıldı. Fakat bu tedavilerin hastalığın ilerlemesine etkisinin olmadığı ve sağkalımı uzatmadığı görüldü. Böylece konvansiyonel tedavinin palyatif bir tedavi olduğuna karar verildi.

1980'lerin ortasında tedaviye interferon sunuldu. Interferon esaslı rejimlerin sağkalımı uzattığı, akselere ve blastık faza geçişi yavaşlattığı ve hastaların bir kısmında sitogenetik remisyon sağladığı saptandı. Aynı dönemlerde kullanılmaya başlanan allojeneik kök hücre transplantasyonunun kür sağlayan tek tedavi biçimi olduğu bildirildi. Son dönemlerde otolog kök hücre transplantasyonu ve moleküler tedavi yöntemleri ile ilgili yeni gelişmeler kaydedilmektedir (136,138,243-247).

i-Konvansiyonel sitotoksik sitoredüktif kemoterapi

Kronik faz KML'de başlangıçta, artmış beyaz küre sayısı kontrol altına alınmalı, splenomegaliye bağlı semptomlar azaltılmalı ve metabolik komplikasyonlar tedavi edilmelidir. Metabolik komplikasyonlardan hiperürisemi ve hiperürikozüri sık görülür. Tedavide hidrasyon, allopurinol kullanılır ve sodyum bikarbonat ile idrarın alkalinizasyonu sağlanır. Beyaz küre sayısının kontrol altına alınması için lökorez kullanılabilir. Etkisi geçicidir ve başlıca 2 grup hastada faydalı olabilir (139,248):

Lökostaz bulgusu olan hastalar (249).

Gebe hastalar, özellikle kemoterapinin fetüs için yüksek risk taşıdığı gebeliğin erken dönemlerinde (250,251).

Başlangıçta seçilecek sitotoksik tedavi beyaz küre sayısını düşürmek için gerekli zamana, hastanın tedaviye uyum kabiliyetine, yaşına, ilaç yan etkilerine ve KHT planına göre değişir.

Hidroksiüre (HU)

En sık kullanılan sitotoksik ajandır. Ribonukleotid redüktazı inhibe ederek DNA sentezini etkiler. Dozu beyaz küre sayısına bağlı olarak başlangıç tedavisinde 1-6 g/gün oral olarak başlanır. Beyaz küre sayısını 5000-15000/mm³ arasında tutacak şekilde doz ayarlanmalıdır. Stabil doz sağlanana kadar haftalık beyaz küre sayısı ölçülmelidir. Stabilizasyon sağlandıktan sonra genellikle 0.5-2g/gün dozunda kullanılır, bu dönemde 2-3 ayda bir beyaz küre ölçümü yeterlidir. Beyaz küre sayısı 5000/mm³'in altına düştüğünde geçici olarak kesilmelidir.

IFN- α ile kombine kullanıldığı durumlarda IFN- α 'ya hematolojik cevap sağlandıktan sonra hidroksiüre azaltılarak kesilir (252).

Başlıca yan etkisi sıklıkla megaloblastik eritropoezle birlikte seyreden hematopoezin reversibl supresyonudur, ilaç kesildikten sonra aplazi düzelir. Nadiren allerjik reaksiyonlar görülür. Diğer komplikasyonları oral aftöz ülserasyonlar ve tırnak distrofidir. Yüksek dozlarda bulantı, kusma ve diyare görülebilir. Gebeliğin ilk trimesterinde teratojen olabileceği bildirilse de kabul gören görüş mutajen olmadığı ve gebelikte kullanılabileceği yönündedir (247,248,253).

Hidroksiüre kullanımı ile beyaz küre sayısında etkin kontrol sağlanmasına rağmen, hastaların büyük kısmında Ph^{*} pozitifliğinin devam ettiği görülmüştür. Yüksek doz hidroksiüre ile yapılan bazı çalışmalarda parsiyel veya tam Ph^{*} negatifliği sağlanmıştır (254).

Hidroksiüre ve busulfan tedavisi karşılaştırıldığında median sağkalım süresi 58 aya 45 ay, 5 yıllık sağkalım oranı ise % 44'e karşı % 32 saptanmıştır.

Transplant sonrası dönemde gelişebilen interstisyel pnömoni gibi komplikasyonlar busulfana kıyasla HU ile daha az görülmüştür. Sağkalım süresinin daha uzun olması, yan etkilerinin daha az olması ile HU busulfanın yerini almıştır. HU özellikle ileri yaşta eşlik eden hastalığı olanlarda ve IFN- α tedavisini tolere edemeyenlerde tercih edilebilir.

Busulfan

Alkilleyici bir ajandır. 4-6 haftada beyaz küre sayısını ve dalak boyutunu azaltır. Başlangıç dozu oral olarak 6-8g/gün'dür. Beyaz küre sayısı tedavi öncesi sayının % 50'sine inince busulfan dozu % 50 azaltılmalıdır. Eğer beyaz küre sayısı 20.000/mm³'in altına düşmüşse busulfan kesilir. İlaç kesildikten sonra 2-3 hafta daha beyaz küre sayısı düşmeye devam eder. Beyaz küre sayısı stabil olunca 1-3 mg/gün gibi düşük dozda tekrar başlanabilir veya intermitan doz uygulaması (örneğin haftada bir 2-4 mg) yapılabilir (247).

Ciddi yan etkileri vardır. Uzamış ve bazen irreversibl olabilen aplaziye neden olabilir. Busulfan kesildikten sonra aplazinin düzelmesi haftalar sürebilir. Diğer alkilleyici ajanlarda olduğu gibi uzun süre kullanımında myelodisplazi ve AML'yi indükleyebilir. Diğer yan etkiler azospermi, amenore, döküntü, öksürük, ateş,

pulmoner infiltrasyon ve solunum yetmezliği ile karakterize pulmoner sendrom ve Addison benzeri sendromdur (255).

Hidroksiüreya avantajı beyaz küre sayısını daha yavaş düşürdüğü için daha az sıklıkla beyaz küre sayımı gerektirmesidir. Bu nedenle HU tedavisi için beyaz küre monitorizasyonu yaptıramayan hastalarda tercih edilebilir. KHT planlan hastalarda kullanılmamalıdır.

Homoharringtonin(HHT)

HHT cefhalotaxus fortuneii ağacından elde edilen bir semi-sentetik bitkisel alkaloiddir. İlk çalışmalar AML ve MDS tedavisinde yapılmıştır. Daha sonra KML tedavisindeki etkisi araştırılmıştır.

Geç dönem kronik faz KML tedavisinde tek başına HHT ile HHT+ Sitarabin (Ara-c) karşılaştırılmıştır. Tedavi edilen 173 hastada her iki grupta tam hematolojik yanıt (THY)ve sitogenetik yanıtlar benzerken HHT+ Ara-c ile sağkalım süresi anlamlı olarak daha uzun saptanmıştır (256,257).

Sonraki çalışmalarda HHT erken dönem kronik faz KML tedavisinde denenmiştir. HHT 6 siklus halinde remisyon indüksiyonu olarak verilmiş, daha sonra IFN- α ile idame verilmiştir. 6 ay sonraki sonuçlar HHT'nin IFN- α 'ya üstün olduğu göstermiştir. Bu da HHT'in gelecekteki tedavilerde IFN- α , Ara-c, İmatinib ve diğer ilaçlara eklenebileceğini destekleyebilir (258).

Daha sonra HHT, IFN- α , ve ara-c ile kombinasyon çalışmaları yapılmıştır. HHT + IFN- α + ara-c, IFN- α + ara-c ve tek başına IFN- α 'nın 6 aylık sonuçları değerlendirildiğinde üçlü kombinasyon tedavisinde sitogenetik cevabın daha iyi olduğu gözlenmiştir (259) (Tablo 2.5).

Tablo 2.5 HHT+IFN- α +ara-c ile 6 aylık yanıt oranları

6 aylık yanıt	HHT+IFN- α +ara-c	INF- α + ara-c	INF- α
Hasta sayısı	42	148	274
Tam Hematolojik Yanıt	98	70	67
% sitogenetik yanıt			
-Major yanıt	67	49	39
-Tam yanıt	33	18	12

Kümülatif yan etki olarak anemi saptanmıştır. Doz azaltılması ve haftalık eritropoetin enjeksiyonları ile anemide düzelme sağlanmıştır. Halen HHT'nin

alternatif uygulama yolları (oral veya subkutan), etkinliğini artırma ve toksisiteyi azaltma yolları araştırılmaktadır (259,260).

Diğer sitotoksik ajanlar:

Siklofosfamid, melfelan, klorambusil, 5- tiyoguanin, dibromomannitol ve 6-merkaptopurinin busulfana avantajı gösterilmemiştir. Hidroksiüre veya busulfana cevap vermeyen hastalar genellikle bu ilaçlara da cevap vermez. Splenik radyasyon, total vücut radyasyonu ve radyoaktif fosforun tarihi önemi vardır. Günümüzde nadiren kullanılmaktadır.

Splenomegali genellikle sitotoksik tedavi ile kontrol altına alınır. Eğer kontrol edilemiyorsa splenektomi veya splenik radyasyon denebilir. Yan etkilerinin fazla olmasından dolayı splenik radyasyon eğer hasta splenektomi için uygun değilse düşünülmelidir. Splenektominin hastalık seyrine etkisi yoktur, transplantasyon sonrası sağkalımı da etkilemez, sadece fiziksel şikayetleri azaltır (140).

5-Aza-2'-Deoksisitidin

Birçok solid kanser ve MDS,AML ve KML gibi hematolojik kanserlerde hastalık progresyonunda ve rezistansta DNA metilasyonunun rolü olduğu düşünülmektedir. DNA metilasyonunun önlenmesinin kanser tedavisindeki etkinliği konusunda büyük merak uyanmıştır. 5-azasitidin ve 5-aza-2'-deoksiazasitidin (desitabin) DNA metil-transferaz enzim inhibisyonu yoluyla hipometilasyonu indükleyebilen sitidin analoglarıdır. Her iki ajanın da P15^{INK4b} 'nin metilasyonunu inhibe ederek MDS'de etkili olduğu daha önceden gösterilmiştir. KML'nin ilerlemesinin BCR-ABL'nın Pa promoter bölgesinin hipermetilasyonu ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Yapılan ilk çalışmalarda desitabin kullanımı ile blastik fazda % 25, akselere fazda % 53 oranında cevap elde edilmiştir (261,262).

Desitabinin busulfan veya siklofosfamid ile kombine edilerek allojeneik KHT öncesinde hazırlayıcı rejim olarak veya allojeneik transplant sonrasında relaps tedavisinde kullanımı ile ilgili araştırmalar devam etmektedir (263).

ii-İnterferon-alfa (IFN-α) tedavisi:

IFN-α tedavisi allojeneik KHT yapılamayan KML'li hastalar için tercih edilen tedavi şekli haline gelmiştir. Sitogenetik yanıtı indükler ve konvansiyonel kemoterapiye göre kronik faz süresini ve sağkalım süresini uzatır (264-270).

Etki mekanizması

IFN- α 'nın moleküler ve biyolojik etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. In vitro çalışmalarda IFN- α 'nın antiproliferatif etkisi olduğu, adhezyon ve progenitor hücre/stroma etkileşiminin normalizasyonunu sağladığı ve düzenlediği gösterilmiştir. IFN- α 'nın özellikle β -integrin fonksiyonunun normalizasyonunu sağlayarak adhezyonu artırdığı düşünülmektedir. IFN- α aynı zamanda stromal bölgede bazı lokal parakrin büyüme faktörlerinin sekresyonunu da düzenler. İnterlökin-1 reseptor antagonisti, transforming büyüme faktörü ve MIP-1 α gibi inhibitor sitokinlerin sekresyonunu artırır.

IFN- α 'nın etkisi direk olarak anti-proliferatif bir etki veya immun sistem üzerinden anti-lösemik hücre-aracılı cevabın artırılması şeklinde indirekt bir etki olabilir. IFN- α Ph*-pozitif hücrelerde HLA molekül ekspresyonunu artırabilir, böylece HLA bağlı lösemik peptid antijen sunucu hücreler ve T-lenfositler tarafından daha etkin biçimde tanınabilir (271,272).

IFN- α 'nın direk olarak DNA polimeraz aktivitesini inhibe edebileceği düşünülmektedir. İnterferon regülatuar faktör (IRF) genlerinin ekspresyonunun, özellikle IRF-1/IRF-2 oranının yüksek olmasının iyi sitogenetik ve moleküler cevapla ilişkili olduğu düşünülmektedir. p210^{BCR-ABL} mRNA'nın transkripsiyonunun inhibisyonu da olası etki mekanizmaları arasındadır (273).

IFN- α 'nın membran reseptörüne bağlamasıyla birçok genin transkripsiyonunu düzenleyen bazı sinyal yolları aktive olur. Bu yolların birçoğu aynı zamanda BCR-ABL tirozin kinaz onkoproteini P210 tarafından da aktive edilir. Önemli bir fark ICSBP'dir, BCR-ABL eksprese eden hücrelerde down-regule olurken, IFN- α ile up-regule olur. ICSBP eksprese edemeyen farelerin kronik faz KML benzeri bir myeloproliferatif sendrom geliştirdiği göstermiştir (274).

IFN- α 'nın Fas-aracılı apoptozisi etkilediği de düşünülmektedir. IFN- α Fas-reseptör/Fas-ligand sistemini up-regule ederek apoptozisi indükler (275).

Doz

IFN- α subkütan uygulanır. Yapılan randomize ve randomize olmayan çalışmalarda haftada 3 gün 3 milyon ünite (MIU) (toplam doz) ile 5 MIU/m²/gün arasında değişen dozlar kullanılmıştır. Doz ile verilen yanıt, yanıt süresi ve sağkalım süresi arasında ilişki saptanmamıştır (Tablo 2.6).

Tedavi Süresi

Tedavi süresi ile ilgili kanıta dayalı veriler yetersizdir. İtalyan grubu tarafından önerilen şudur: Eğer 6 ay sonrasında THY oluşmamışsa veya 1 yıl sonunda sitogenetik yanıt belirgin değilse (Ph^* negatif metafaz $> \% 35$ değilse) veya 2 yıl sonunda major yanıt yoksa (Ph^* negatif metafaz $> \% 65$ değilse) IFN- α kesilmesi önerilir. Eğer sitogenetik yanıt kaybolmuşsa yine tedavinin kesilmesi önerilir. Eğer sitogenetik yanıt stabil ise ve parsiyel yanıt varsa (Ph^* negatif metafazlar $\% 66-99$ ise) tedavinin devamı, sitogenetik yanıt stabil ve tam yanıt varsa 2 yıl sonra tedavinin kesilmesi önerilir. Kantitatif moleküler rezidüel hastalık değerlendirmesi tedaviyi kesmek için daha iyi bilgi sağlayabilir (276-279).

Yan Etkiler

IFN- α ile erken dönemde en sık grip benzeri semptomlar; ateş, halsizlik, bulantı, terleme, anoreksi, miyalji, artralji, baş ağrısı görülür. Bunlar hastaların yaklaşık $\% 50$ 'sinde görülür. Daha geç dönemde apati, ajitasyon, insomni, depresyon, kemik ve kas ağrısı, hepatotoksisite, böbrek fonksiyon bozukluğu, proteinuri, kardiyopulmoner semptomlar (perikardit, öksürük), immunhemolitik anemi, trombositopeni ve hipotiroidizm görülebilir. Karaciğer enzimlerinde yükselme ve hipertrigliseridemi oldukça sıktır. Toksisite nedeniyle doz azaltımı veya IFN- α 'nın kesilmesi gerekebilir. Akut dönemdeki yan etkiler asetaminofen ve/veya difenhidraminle premedikasyonla ve dozun gece uygulamasıyla azaltılabilir. Tedavi süresince nötralizan anti-interferon antikoru oluşabilir. Antikor nedeniyle rekombinant IFN- α 'ye rezistan olan bazı vakalar lenfoblastoid IFN- α 'ye yanıt verebilir. Kemik iliği fibrozisi olan hastalarda IFN- α kullanımının etkisi belirsizdir. Bazı raporlarda tedaviye yanıt veren hastalarda fibrozisin önlendiği belirtilmiş, diğerlerinde ise fibrozisi hızlandırdığı söylenmiştir (280-284).

Bazı araştırmalarda IFN- α tedavisinin daha sonraki dönemde yapılan allojenik KHT sonuçlarını negatif yönde etkilediği bildirilmiştir. Nedeni belli değildir, fakat IFN- α sınıf I ve II HLA molekülerinin ekspresyonu artırarak Graft-versus-host disease (GVHD)'yi artırıyor olabilir. Fakat diğer çalışmalarda sadece allojeneik KHT'den hemen önce verilen IFN- α tedavisinin transplantta bağlı mortaliteyi olumsuz etkilediği gösterilmiştir (285-287) (Tablo 2.7).

Tolerans

Tedavi süresince bazı Ph⁺ pozitif hücreler IFN- α 'ya rezistan hale gelir. Mekanizması bilinmemektedir. Klinik gözlemlerde IFN- α 'nın terapötik etkisinin zamanla azaldığı; kronik faz KML'nin erken dönemlerinde geç dönemlerine göre daha etkin olduğu, hastalığın akselere veya blastik faza ilerlemesi ile etkinin minimal olduğu saptanmıştır. Hastalığın ilerlemesi ile birlikte ortaya çıkan diğer genomik anomalilerin buna katkısı olabilir. IFN- α duyarlılığı, primer olarak P210 miktarına da bağlı olabilir (290).

Tablo 2.6. IFN- α 'nın tek başına veya düşük doz ara-c (DDAC) ile kombine olarak kullanıldığı önemli çalışmalar (276).

		IFN- α Doz MIU/G ün	Vaka sayısı	Major sitogenetik Yanıt *	5 yıllık sağkalım
Ozer ve ark., 1993	IFN- α ¹	5/m ²	128	% 24	% 52
KML İtalyan Grubu, 1994	IFN- α ²	5/m ²	218	% 19	% 60
Schofield ve ark., 1994	IFN- α ³	2/m ²	41	% 17	% 62
Hehlmann ve ark., 1994	IFN- α ²	5/m ²	133	% 6	% 58
Kantarjian ve ark., 1995	IFN- α ³	5/m ²	274	% 38	% 62
Allan ve ark., 1995	IFN- α ²	5/m ²	293	% 10	% 50
Ohnishi ve ark., 1995	IFN- α ²	5/m ²	85	% 15	% 63
Thaler ve ark., 1996	IFN- α ¹	3.5	80	% 12	% 50
Guilhot ve ark., 1997	IFN- α ⁴	5/m ²	361	% 21	% 62
Guilhot ve ark., 1997	IFN- α + DDS ⁴	5/m ²	360	% 35	% 70
Benelux, 1998	IFN- α ²	3 total	100	% 16	% 54
Mahon ve ark., 1998	IFN- α ³	5/m ²	116	% 43	% 68
Kantarjian ve ark., 1999	IFN- α + DDS ³	5/m ²	186	% 45	% 68
KML İtalyan grubu, 1999	IFN- α ¹	5/m ²	272	% 22	% 63
Lindauer ve ark., 1999	IFN- α + DDS ¹	5 total	65	% 11	% 56
Kloke ve ark., 2000	IFN- α ³	4/m ²	71	% 30	% 60
KML İtalyan grubu, 2001	IFN- α ⁴	5/m ²	263	% 18	% 65
KML İtalyan grubu, 2001	IFN- α + DDS ⁴	5/m ²	275	% 28	% 68

* Major sitogenetik yanıt (Ph⁺ negatif % 66-100).

1 Çok merkezli randomize olmayan çalışma, 2 IFN- α 'nın konvansiyonel kemoterapi ile karşılaştırıldığı tek merkezli randomize çalışma, 3 Çok merkezli randomize olmayan çalışma, 4 IFN- α ile IFN- α +DADC'nin karşılaştırıldığı çok merkezli randomize çalışma.

Tablo 2.7. Allojeneik HCST öncesi verilen IFN- α 'nın zıt etkilerini özetleyen tablo (276).

	Vaka sayısı	İlik donörler	Kaydedilen yan etkiler
Giralt ve ark, 1993	23	K	Yok
Beelen ve ark, 1995	50	K/GD	Eğer tedavi 1 yıldan uzunsa zıt etki
Shepherd ve ark, 1995	53	K/GD	Yok
Zuffa ve ark, 1998	16	K	Yok
Tormas ve ark, 1998	30	K	Yok
Beelen ve ark, 1999	94	K/GD	Eğer tedavi 1 yıldan uzunsa ve allo-KHT'dan 3 aydan öncesinde kesilmemişse zıt etki
Hehlmann ve ark, 1999	86	K/GD	Eğer allo-KHT'den 3 aydan öncesinde kesilmemişse zıt etki
Girat ve ark (IBMTR), 2000	209	K	Yok

K: kardeş GD: Gönüllü akraba olmayan donör

Interferon etkinliği

Yapılan bir çok çalışmada IFN- α 'nın diğer konvansiyonel tek ajan kemoterapilere üstün olduğu gösterilmiştir (289-292) (Tablo 2.8).

Tablo 2.8. IFN- α 'nın tek ajan kemoterapilerle karşılaştırıldığı beş randomize çalışmanın sonuçları ve onların meta-analizleri (276).

	Vaka sayısı		IFN- α MIU/gün	Major sitogenetik yanıt		5-yıllık sağkalım	
	IFN- α	HU/BUS		IFN- α	HU/BUS	IFN- α	HU/BUS
KML İtalyan grubu, 1994	218	94/10	5/m ²	% 19	% 1	% 60	% 45
Hehlman ve ark, 1994	133	194/186	5/m ²	% 6	% 1/ % 1	% 58	% 48/ % 33
Allan ve ark, 1995	293	142/152	5/m ²	% 10	% 2	% 50	% 32
Ohnishi ve ark, 1995	85	0/85	5/m ²	% 15	% 5	% 63	% 37
Benelux grubu, 1998	100	95/0	3 total	% 16	% 2	% 54	% 54
KML Çalışma grubu 1997	640	286/345		RE	RE	% 57	% 49/ % 34

RE: Rapor edilmemiş

Tedaviye yanıt hızını, kalitesini ve süresini artırmak ve sağkalımı uzatmak için IFN- α konvansiyonel sitotoksik ajanlar, HHT, konvansiyonel olmayan kemoterapi ve olog kök hücre nakli ile kombine edilmiştir, fakat sadece sitozin arabinozid (Ara-c) ile yapılan kombinasyon kontrollü randomize çalışmalarda test edilmiştir. Bunun açıklayıcı temeli şudur: 1987'de yayınlanan bir çalışmada Ph^{*} pozitif hücrelerin normal hücrelere göre daha fazla Ara-c ile inhibe edildikleri gösterilmiştir. IFN- α 'nın düşük doz Ara-c (DDAC;20mg/m²/gün) ile kombine

edildiği çalışmalarda bu kombinasyonun tek başına IFN- α 'ye dirençli olan vakalarda, geç dönem kronik faz KML'de ve bazı ileri evrelerdeki hastalarda bile etkin olduğu gösterilmiştir. IFN- α ile IFN- α +DDAC'ın karşılaştırıldığı Fransız çalışmasında sitogenetik yanıt ve sağkalım yönünden kombinasyonun daha iyi olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde yapılan İtalyen çalışmasında ise sitogenetik yanıt yönünden kombinasyon daha iyi olduğu fakat sağkalım yönünden farklılık göstermediği saptanmıştır (295-305).

IFN- α – Yanıt- Prognoz

IFN- α 'nın rasyonel kullanımında 2 seçim önemlidir. Birincisi tanı anında Sokal formülü veya Avrupa formülü ile hesaplanan risktir (Tablo 2.10). Düşük riskli vakalar, KML vakalarının yaklaşık % 50'sini oluşturur ve bunlar IFN- α için iyi adaydırlar (Tablo 2.11) (304).

Tablo 2.9. Tek başına IFN- α 'nın, IFN- α +DDAC ile karşılaştırıldığı İtalyan ve Fransız çalışmalarının sonuçlarının karşılaştırılması (276).

	Fransız grubu (n= 721)			İtalyan grubu (n=538)		
	IFN- α +DDAC	IFN- α	P	IFN- α +DDAC	IFN- α	P
6. ayda THY	% 66	% 55	0.003	% 62	% 55	0.11
12. ayda major sitogenetik yanıt (Ph* neg. % 66-100)	% 35	% 21	0.001	% 21	% 13	0.012
24. ayda major sitogenetik yanıt (Ph* neg. % 66-100)	RE	RE		% 28	% 18	0.003
5 yıllık sağkalım	% 70	% 62	0.02	% 68	% 65	0.77

RE : Rapor edilmemiş

İkinci seçim tedavi süresince yapılır. Tedavinin 6. ayında komplet hematolojik yanıtı olanlar, 12. ayında parsiyel sitogenetik yanıtı olanlar ve 2. yılda tam sitogenetik yanıtı olanlar IFN- α tedavisinden maksimum fayda görecektir (303-305).

Tablo 2.10. Tanı anında risk profilini gösteren Sokal ve Avrupa sınıflaması (276). Sokal formülü konvansiyonel tedavi (tek ajan) alan vakalardan, Avrupa formülü IFN- α alan vakalardan geliştirilmiştir. Relatif risk (RR) düşük riskli hastalarda Sokal ile $< 0,8$, Avrupa ile < 781 ; orta risklilerde Sokal ile $0,8-1,2$, Avrupa ile $781-1479$; yüksek risklilerde Sokal ile $\geq 1,2$, Avrupa ile ≥ 1480 'dir.

	<u>SOKAL</u>	<u>AVRUPA (HASFORD)</u>
Yaş (yıl)	0.0116 (Yaş – 43.4)	0.6666 (yaş ≥ 50)
Dalak (cm)-kosta altı	0.0345 (dalak- 7.51)	0.042 x dalak
Trombosit ($10^9/L$)-	0.188[(Trombosit) 2 - 0.563]	1.0956 , ≥ 1500 ise
periferik kanda (pk)	700	
Myeloblast (%) -pk	0.887(myeloblast – 2.10)	0.584 x myeloblast sayısı
Ezonofil (%) -pk	-	0.0413 x ezonofil sayısı
Bazofil (%) -pk	-	0.2039 bazofil $\geq \% 3$ ise
Relatif risk (RR)	Toplam	Toplamx1000

Tablo 2.11. Düşük ve yüksek riskli vakaların IFN- α tedavisine yanıt oranları (276).

	<u>Düşük riskli</u>	<u>Yüksek riskli</u>
Hematolojik yanıt	$\geq \% 90$	$\% 40-60$
Sitogenetik yanıt	$\geq \% 50$	$\% 10-20$
Sağkalım	≥ 10 yıl	5-8 yıl
Relatif yarar	Evet	Evet
Absolü yarar	daha fazla	Daha az

IFN- α ile KML kür edebilir mi sorusu önemlidir. IFN- α ile tam moleküler remisyon nadir görülür ve bu remisyonun stabil olup olmadığı bilinmemektedir. Fakat IFN- α hastaların $\% 10-30$ 'unda tam sitogenetik remisyon sağlar ve bu hastaların sağkalım süresi uzundur. Bir Avrupa çalışmasında tam sitogenetik yanıt sağlanan 317 hastada yıllık sağkalım $\% 72$ saptanmıştır ve bu hastalardan yaşayanların $\% 75$ 'inde halen tam remisyon devam etmektedir (306).

iii-Kök hücre transplantasyonu (KHT) ve tedavi algoritmasındaki yeri

Bugünkü bilgilerimizle allojenik KHT'nun (allo-KHT) KML vakalarında kür sağladığı ve küre henüz tam açıklanamamış olan graft-versus-leukemia etkisinin katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Fakat halen allo-KHT için optimal endikasyonlar ve transplant prosedürü hakkında kesin fikir birliği sağlanamamıştır (307).

Sağkalım için prognostik faktörler

European Group for Blood and Marrow transplantation tarafından allo-KHT sonrası sağkalımı etkileyen 5 ana prognostik faktör belirlenmiştir. Her faktör 0,1,2 olarak skorlanmıştır ve her faktör için tercih edilen skor 0, edilmeyen 2'dir. Her

faktör için skora yapıldıktan sonra saptanan toplam skorun sağkalım ile korele olduğu gözlenmiştir (308).

Donör Tipleri

Donör tipi olarak en uygun olanlar HLA-aynı kardeş donörlerdir. Diğer alternatif donörler HLA-uygun aile üyeleri, akraba olmayan gönüllüler ve kord kanı kök hücreleridir. HLA uygunluğu DNA-bağlı tekniklerle araştırılır ve hem klas I hem klas II (HLA A,B,C,DR,DQ ve DP) genleri karakterize edilir. Birden fazla uygun donör olduğunda donör seçimini etkileyen donör kanındaki alloreaktif sitogenetik T-lenfosit prekürsörleridir. Genel olarak HLA-uygun kardeş donörlerle yapılan allo-KHT sonuçları alternatif donörlere göre daha iyidir. Bunda alternatif donörlerle yapılan allo-KHT sonrası CMV reaktivasyonun daha fazla olması etken olabilir. 1998’de Seattle grubunun yayınladığı sonuçlarda alternatif donörlerle yapılan allo-KHT sonrası 5 yıllık sağkalım % 57 olarak bildirilmiştir. Fakat GVHD insidansı HLA-uygun kardeş donörlerle yapılan allo-KHT’ye göre daha fazla saptanmıştır (309-311).

Tablo 2.12. Transplantasyon için risk sınıflaması (176).

Faktör	Skor
Donör tipi	
HLA –uygun kardeş	0
Akraba olmayan / kardeş olmayan	1
Hastalık evresi	
Kronik faz	0
Akselere faz	1
Blastik faz	2
Yaş	
< 20 yıl	0
20-40 yıl	1
> 40 yıl	2
Donör/alıcı cinsiyet kombinasyonu	
Diğer	0
Erkek alıcı için kadın donör	1
Tanı – transplant süre	
< 12 ay	0
> 12 ay	1

Allo-KHT öncesi hazırlayıcı rejimler:

1980’lerden itibaren KHT öncesi yeterli immün supresyonu sağlamak ve maksimum lösemi hücrelerini öldürmek amacıyla hazırlayıcı rejimler olarak genellikle yüksek doz kemoterapi (genellikle busulfan ve siklofosfamid) kullanılmıştır. Fakat allo-KHT sonrası lösemi eradikasyonun büyük oranda lenfosit-bağımlı graft versus

leukemia etkisine bağlı olduğu farkedildikten sonra düşük doz hazırlayıcı rejimler kullanılmaya başlamıştır. Böylece hasta donörün lenfositlerini tolere edebilmekte ve muhtemelen GVHD şiddeti de azalmaktadır. Persistan lösemi daha sonraki dönemde donör lenfosit infüzyonu ile elimine edilebilmektedir. Azaltılmış yoğunluktaki hazırlayıcı rejimler (diğer adıyla miyeloablative olmayan transplantlar veya mini allografting) adıyla birçok rejim kullanılmaktadır (312,313) (Tablo 2.13).

Tablo 2.13. Azaltılmış yoğunluktaki hazırlayıcı rejimler (276).

Hazırlayıcı rejimler	GVHD profilaksisi
Siklofosfamid , Fludarabin	Siklosporin
Siklofosfamid , Fludarabin , ATG	Siklosporin , ATG
Fludarabin , Busulfan, ATG	Siklosporin
Fludarabin , Melfalan	MTX , FK506
Total vucüt radyasyonu	Siklosporin , MMF
Siklofosfamid , ATG , Timus radyasyonu	Siklosporin
GVHD : graft versus host disease	ATG : Antitimosit globulin
MTX : Metotreksat	MMF : Mikofenolat mofetil

Kök hücre kaynağı

G-CSF'in klinik uygulamaya sokulmasıyla birlikte kök hücreleri veya CD34+ hücreleri periferik kana mobilize etmek mümkün olmuştur. Genel olarak periferik kandan kemik iliğine göre daha fazla sayıda CD34+ hücre ve 10 kat fazla sayıda lenfosit toplanabilir. Bir çalışmada periferik kandan elde edilen kök hücreleri ile yapılan allo-KHT sonrası nötrofil ve platelet sayısının düzelmesi daha hızlı olmuş, relaps daha az görülmüştür. Fakat zıt olarak kronik GVHD insidansı ve şiddeti daha fazla olmuştur. Başka bir çalışmada kronik faz lösemi hastalarında HLA-uygun akraba olmayan donörlerden periferik kök hücresi ve kemik iliği kök hücresi ile yapılan allo-KHT karşılaştırılmış; periferik kök hücresi ile yapılan allo-KHT sonrası hematopoetik düzelme daha hızlı, daha iyi immun rekonstrüksiyon, daha iyi sağkalım, düşük moleküler ve sitogenetik relaps (istatistiksel olarak anlamlı değil) ve daha düşük oranda grade III-IV GVHD görülmüştür. Diğer bir çalışmada hematolojik kanserli hastalarda HLA-uygun akraba donörlerden periferik kök hücreleri ile yapılan allo-KHT sonrası kan sayımının düzelmesi daha hızlı, sağkalım daha uzun saptanmış, buna rağmen GVHD'de artış saptanmamıştır. Bu etki ileri dönem hematolojik kanserli hastalarda daha belirgin saptanmıştır. İleri faz KML'de

allo-KHT için periferik kök hücresi kullanmak daha uygun gibi görülebilir, çünkü bu dönemde bu hücrelerle daha fazla graft versus leukemia etkisi görülebilir (314-316).

GVHD'nin önlenmesi

Allojeneik kemik iliğinde veya kanda T-lenfosit deplesyonu GVHD'yi önlemenin etkili yollarından biridir. Bu deplesyon kan veya kemik iliğini anti-T veya anti-lenfosit monoklonal antikorları ile inkube ederek veya transplantasyon esnasında bu antikorları intravenöz olarak hastaya uygulayarak sağlanabilir. Fakat T hücre deplesyonunun birçok dezavantajı vardır. Kemik iliği tutmama riskini artırır, immün rekonstriksiyonu geciktirir ve en önemlisi relaps riskini artırır. Bu son komplikasyon transplant prosedüründen hemen sonra başlayan profilaktik donör T-lenfosit infüzyonu ile önlenabilir (317,318).

Relapsın farkedilmesi ve değerlendirilmesi

Kronik faz KML'de allo-KHT sonrası ilk 5 yıl içindeki relaps insidansı % 0-30'dur ve transplant prosedürünün detaylarına ve GVHD'yi önlemek için uygulanan metoda bağlıdır. T-hücre deplesyonu ile relaps riski artmaktadır. Transplantasyon sonrası dönemde siklosporinle birlikte metotreksat alanlarda relaps insidansı tek başına siklosporin alanlardan daha fazladır fakat bu sağkalımı etkilememektedir. İleri evre KML'de yapılan allo-KHT sonrası relaps kronik faza göre daha fazladır. Allo-KHT sonrası relapsların büyük kısmı ilk 4 yılda olmaktadır. Relaps olduğu zaman genellikle önce moleküler relapsla başlamakta bunu sitogenetik ve hematolojik relaps izlemektedir. Tüm bu süreç aylar veya yıllar alabilir. Nadiren moleküler veya sitogenetik relaps geriye döner ve nadiren tam remisyondaki hasta direk blastik faza ilerler. Bu nedenle hastalar moleküler metodlarla veya FISH ile monitorize edilmeli, relaps kriterlerine uyanlar ileri tedaviye alınmalıdır. Relaps için tedavi seçenekleri arasında imatinib veya IFN- α uygulaması, donör lenfosit infüzyonu (DLI) veya aynı donörden yapılan ikinci allo-KHT yer alır. İmatinib ile tecrübeler artana kadar en iyi seçenek aynı donörden toplanan T-lenfositlerin uygulanması gibi görünmektedir. DLI tek dozda toptan uygulandığı zaman GVHD'yi veya kemik iliği aplazisini indüklenme riski fazla olmaktadır. Fakat bölünmüş arttırılan doz şemasına (escalating doz schedule) göre verilince aynı oranda tam remisyona sağlanmakta ve GVHD daha az olmaktadır. Bu nedenle imatinibin rolü daha iyi değerlendirilene kadar modifiye

edilmiş DLI uygulaması allo-KHT sonrası relaps için en uygun uygulama gibi görünmektedir (276, 319-323).

Allo-KHT'nın KML'de uygulanılabilirliği

Batı ülkelerinde araştırıldığı zaman yeni tanı KML hastalarının sadece % 40-50'sinin yaş olarak allo-KHT'ye uygun olduğu saptanmıştır. Bunların % 30'unun HLA-uygun kardeş donörü vardır ve bunlarda % 65 oranında kür sağlanmaktadır. Kardeş donörü olmayan yaşı uygun hastaların yarısı için akraba olmayan donör bulunabilir ve bunlarda kür oranı % 50'dir. Tüm bu bilgiler ışığında hastaların % 22'sine transplant önerilebilir ve % 18 hastada kür sağlanabilir.

Yeni tanı almış hastada tedavi seçimi

Yeni tanı almış kronik faz KML hastasına iki farklı yaklaşım sunulabilir.

1. Yaklaşım: Yeni tanı almış her hastaya imatinib, IFN- α veya kombinasyonları önerilir. Bu tedaviye uygun yanıt alınamayan, yaşı uygun ve HLA-uygun donörü olanlara allo-KHT önerilir. Bu yaklaşımdaki problem imatinib ile tedaviye yanıtların net olarak bilinmemesi ve allo-KHT'ye kadar olan gecikme nedeniyle hastalık progresyon riskidir. İmatinib tedavisinin daha sonra yapılacak olan allo-KHT üzerine olumsuz etkisi bildirilmemesine rağmen, tanı ile transplantasyon zamanı arasındaki süre uzadıkça transplantasyona ait mortalitenin arttığı bilinmektedir.

2. Yaklaşım: Bu yaklaşıma göre hastalar tanı aldıktan sonra birkaç hafta içinde transplantasyona uygunluk açısından değerlendirilirler. Hastalar 3 gruba ayrılır:

(1) Erken transplantasyon için uygun olanlar; bu gruptaki hastalar tanıdan hemen sonra transplantasyona verilmelidir. Bu gruba giren hastalar şunlardır:

- Orta veya yüksek riskli (Avrupa skoruna göre) hastalar

HLA-aynı kardeş donörü olmalı.

Yaşı 45'ten küçük olmalı.

- Düşük riskli (Avrupa skoruna göre) hastalar

HLA-aynı kardeş donörü olmalı.

Yaşı 35'ten küçük olmalı.

- Orta veya yüksek riskli (Avrupa skoruna göre) hastalar

HLA-uygun aile üyesi veya akraba olmayan donör olmalı.

Yaşı 35'ten küçük olmalı.

- Düşük riskli (Avrupa skoruna göre) hastalar

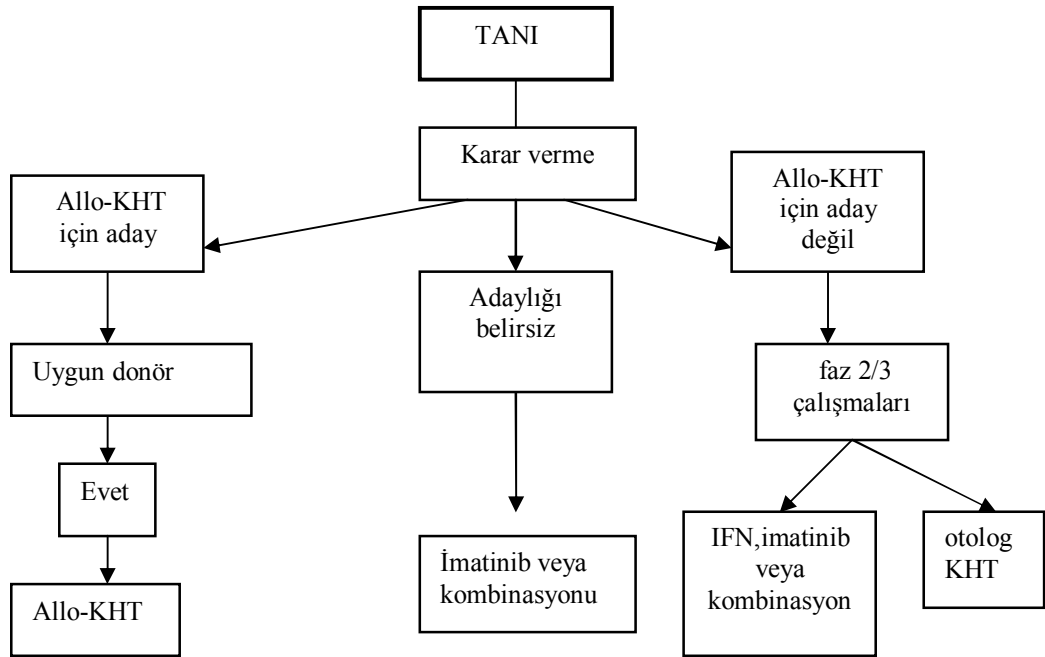
HLA-uygun aile üyesi veya akraba olmayan donör olmalı.

Yaşı 25'ten küçük olmalı.

(2) Transplantasyon için riski daha yüksek olanlar; bu gruba imatinib veya IFN- α ile tedavi önerilir. 6. veya 12. ayda yanıt değerlendirilir. Belirgin sitogenetik yanıtı olmayanlara allo-KHT önerilir.

(3) Transplantasyon için uygun olmayanlar; primer tedavi olarak imatinib veya IFN- α veya sitarabin ile kombinasyonu önerilir.

Bugünkü bilgiler ışığında 2. yaklaşım daha uygun görülmektedir. İmatinib ile yeni gelişmelerin sonucuna göre 1.yaklaşım daha uygun hale gelebilir.



Şekil 2.3. Tedavi algoritması

2-8. İmatinib (Glivec, STI571)

İmatinib (Glivec, Novartis) eski adıyla STI-571 Platelet-derived growth factor (PDGF) reseptörünü hedef alan spesifik bir tirozin kinaz inhibitorüdür. Ph⁺ pozitif KML'li hastaların füzyon ürünlerini ve gastrointestinal stromal tümörlerde artmış ekspresyonu olan C-Kit (CD117)'i inhibe ettiği bulunmuştur. İmatinibin c-Kit

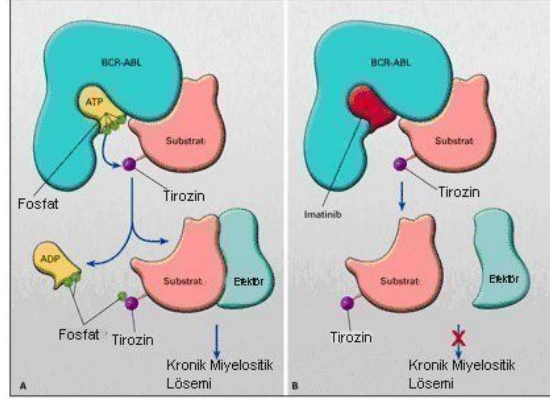
veya PDGF reseptör eksprese eden diğer tümörlerdeki etkisi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Food and Drug Administration (FDA) tarafından Mayıs 2001’de IFN tedavisine refrakter KML tedavisi ve Şubat 2002’de gastrointestinal stromal tümörlerin tedavisi için onaylamıştır (324). Şubat 2003’te de primer KML tedavisi için FDA onayı almıştır.

Birçok kanser türündeki düzensiz aktiviteleri anlaşıldıktan sonra BCR-ABL, protein kinaz C ve epidermal growth factor reseptörü selektif inhibisyon için hedef alınan ilk protein kinazlar olmuşlardır. 1988’de epidermal growth factor reseptörünü inhibe eden trifostinler, daha sonra yine tirozin kinaz inhibitör aktivitesi olan 2-fenilaminopirimidin bileşikleri tanımlanmıştır. Bu ilk inhibitörlerin düşük spesifiteleri ve etkinlikleri nedeniyle farklı kinazları hedef alan yeni bileşikler sentezlenmiştir (325).

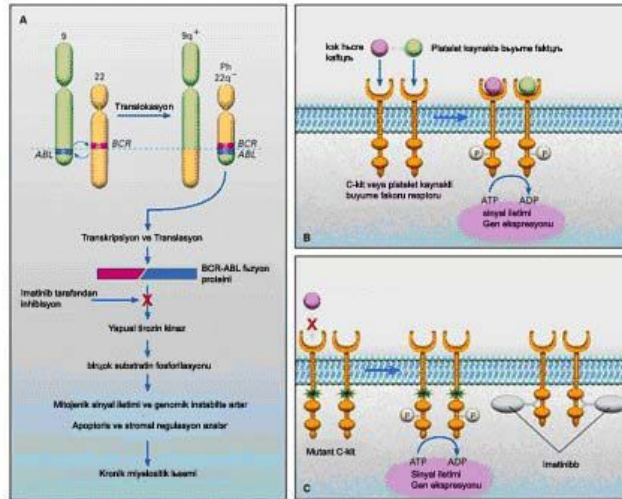
Imatinib, PDGF reseptörünün veya c-kit’in spesifik inhibitörü olarak geliştirilmiştir. Aynı zamanda tüm ABL tirozin kinazların-210 kD BCR-ABL ve 185-190 kD BCR-ABL dahil olmak üzere-güçlü ve relatif olarak selektif inhibitörüdür. İmatinib fosfatın substrata BCR-ABL bağımlı transferini bozar (Şekil 2.4). İmatinib tarafından inhibe edilen diğer tek tirozin kinaz stem cell factor reseptörü olan c-Kit’tir (Şekil 2.5). Epidermal growth factor reseptörü, FLT1 ve FLT3 gibi diğer tirozin kinaz reseptörleri imatinibden etkilenmez (326).

Druker ve arkadaşları BCR-ABL proteininin imatinib için ideal hedef olduğunu farketmişlerdir, çünkü BCR-ABL mutasyonu hemen hemen tüm KML hastalarında bulunur, BCR-ABL proteini lösemik hücrelere hastır ve bu hücrelerde yüksek düzeylerde eksprese edilirler ve lösemiye indüklemek için mutlaka BCR-ABL’nin tirozin kinaz aktivitesi gereklidir. 1996’da Druker ve arkadaşları BCR-ABL içeren ve proliferen olan myeloid hücrelerin imatinib ile spesifik olarak inhibe edildiğini veya öldürüldüğünü ama imatinibin normal hücrelere minimal zarar verdiğini göstermişlerdir. İn vitro çalışmalarda, imatinibin 1µM konsantrasyonunda , BCR-ABL pozitif koloni oluşumunun % 95 oranda azaldığı gösterilmiştir. Diğer laboratuvar çalışmaları da bu gözlemleri doğrulamıştır. 185 ve 190 kD BCR-ABL içeren ALL hastalarında da imatinib ile hücre büyümesinin baskılandığı gösterilmiştir. İmatinib ile in vitro çalışmalarda elde edilen çarpıcı sonuçlar in vivo çalışmaların yapılmasına neden olmuştur. İmatinibe maruz kalma 16 saat veya daha

az olduğunda BCR-ABL eksprese eden hücrelerde apoptozisin eskiye döndüğü gösterildiği için, iyi tolere edilen oral bir ilaçla sürekli BCR-ABL supresyonu yapılması gerektiği düşünülmüştür (324).



Şekil 2.4. BCR-ABL'in etki mekanizması ve İmatinib tarafından inhibisyonu (324). Panel A'da BCR-ABL onkoproteininin kinaz cebindeki adenosin trifosfat (ATP) molekülü görülmektedir. Substratın bir tirozin rezidüsü fosforilasyonla aktive olur, böylece kendisi diğer efektör molekülleri aktive edebilir. İmatinib kinaz cebini kapladığı zaman (Panel B), BCR-ABL'in etkisi inhibe olur, substrat fosforile edilemez. ADP adenosin difosfatı göstermektedir..



Şekil 2.5. Philadelphia(Ph*) kromozomunu oluşturan translokasyon ve KML'de BCR-ABL'in rolü (Panel A). Platelet-Derived Growth Factor ve Gastrointestinal tümörler üzerinde normal (Panel B) ve anormal (Panel C) c-kit'in fonksiyonu (324)

KML’de İmatinib ile Faz I Çalışmaları:

i) Kronik Faz:

Haziran 1998’de Druker ve arkadaşları tarafından kronik faz KML’de imatinibin etkinliğini ve güvenliğini araştırmak amacıyla bir faz I çalışması planlanmıştır. IFN- α ’ya yanıtı olmayan veya ilacı tolere edemeyen 83 hasta çalışmaya alınmıştır. (IFN- α ’ya yanıtı: 3 ay içinde tam hematolojik veya 1 yıl içinde sitogenetik yanıt oluşmaması veya hematolojik veya sitogenetik yanıtın kaybolması; ilacı tolere edememe: $\geq$ grade 3 hematolojik olmayan ve 1 aydan fazla süren IFN- α ’ya bağlı toksisite.) 83 hastanın yaşları 19-76 arasında değişmektedir. Bunların % 44’ünde hematolojik rezistans, % 40’ında sitogenetik rezistans nedeniyle IFN- α ’ya yanıtı yoktur. % 16’sı ise IFN- α ’yı tolere edemeyen hastalardır (327) (tablo 2.14).

Tablo 2.14. 83 hastanın özellikleri (327)

Özellik	Değer
Cinsiyet-no. (%)	
Erkek	55 (66)
Kız	28 (34)
Hastalık hikayesi-no.(%)	
Hematolojik rezistans veya relaps KML	37 (45)
Sitogenetik rezistans veya relaps KML	33 (40)
IFN- α ’yı tolere edemeyenler	13 (16)
Yaş – yıl	
Ortanca	55
Range	19-76
Hastalık süresi- yıl	
Ortanca	3.8
Range	0.8-14
Beyaz küre sayısı- hücre/mm ³	
Ortanca	27,800
Range	9,400-199,000
Platelet sayısı- hücre/mm ³	
Ortanca	430,000
Range	102,000-1,814,000

Hastalara 25-100mg dozlarında imatinib verilmiştir. Hematolojik yanıt beyaz küre sayısında % 50 azalma ve bunun en az 2 hafta süre ile devam ettirilmesi olarak tanımlanmıştır. 140 mg ve üzeri dozlarda tüm hastalarda hematolojik yanıt gözlenmiştir. Tam hematolojik yanıt ise 100.000/mm³’den az beyaz küre ve 450.000/mm³’den az trombosit sayısı ve bunun en az 4 hafta idame ettirilmesi olarak tanımlanmıştır. 300 mg ve üzeri doz alan 54 hastanın 53’ünde (% 98) tedavinin ilk 4

haftasında normal lökosit ve trombosit sayısının elde edildiği görülmüştür, yani tam hematolojik yanıt sağlanmıştır. Sitogenetik yanıtlar 300mg ve üzeri doz alan 54 hastada değerlendirilmiştir. 29 hastada (% 54) sitogenetik yanıt oluşmuştur, bunların 17'si (% 31) major, 7'si (% 13) tam yanıttır. Tedavinin başlangıcından sitogenetik yanıt oluşuncaya kadar geçen süre IFN- α 'ya göre imatinib ile daha kısadır. Major sitogenetik yanıt genellikle 5.ay civarında görülmekle birlikte daha geç dönemlerde de oluşmuştur. IFN- α tedavisi alan hastalarda ise major sitogenetik yanıt genellikle tedavinin 1.-2. yıllarında oluşmaktadır. BCR-ABL kinazın major substratlarından olan CRK oncogene like protein (CRKL)'in fosforilasyonu lösemik hücrelerde belirgin olarak azalmıştır, bu da imatinibin hedefi üzerine etkisini göstermektedir. Yan etkileri hafif ila orta şiddettedir ve doz azaltılması veya tedaviye ara verilmeyle genellikle reversibl olarak saptanmıştır (Tablo 2.15).

Tablo 2.15. İmatinib ile doza bağlı görünen yan etkiler (327).

	25-140 mg (N=14)		200-300mg (N=23)		350-500mg (N=18)		600-1000mg (N=28)		Total (N=83)
Yan Etki	Grade 1 veya 2	Grade 3 veya 4	Grade 1 veya 2	Grade 3 veya 4	Grade 1 veya 2	Grade 3 veya 4	Grade 1 veya 2	Grade 3 veya 4	Grades 1-4
					Hasta %				No. (%)
Bulantı	21	0	30	0	50	0	59	0	36 (43)
Kas ağrısı	21	0	52	0	33	6	28	14	34 (41)
Ödem	21	0	22	0	33	0	55	7	32 (39)
İshal	14	0	4	0	33	0	38	3	21 (25)
Yorgunluk	14	0	22	0	11	0	24	3	17 (20)
Döküntü	7	0	17	0	11	0	28	3	16 (19)
Hazımsızlık	14	0	13	0	28	0	17	0	15 (18)
Kusma	0	0	13	0	11	0	34	0	15 (18)
Trombositopeni	0	0	4	0	11	6	7	24	13 (16)
Nötropeni	0	0	9	4	6	6	0	24	12 (14)
Eklem ağrısı	0	0	4	0	6	0	28	3	11 (13)

Günde tek doz oral olarak verilen 400mg imatinib hızlı absorbe olmuş ve maksimum ortanca plazma konsantrasyonu 2,3 μ g/ml(4,6 μ m) olarak sağlanmıştır. Plazma yarı ömürü 13-16 saat arasında değişmektedir. 300mg veya daha yüksek dozlarla sağlanan plazma düzeyleri efektif in vitro konsantrasyon olan 1 μ m'a eşittir. CKRL'nin fosforilasyonunu inhibe eden minimum doz 400mg'dır ve bu doz daha ileride yapılacak çalışmalar için tavsiye edilmiştir.

Hematolojik yanıt sağlanmayan tek hastadaki düşük plazma imatinib düzeyleri eş zamanlı verilen fenitoin tedavisinde bağlanmıştır. İmatinib sitokrom P-450 enzimlerden olan CYP3A4 ve CYP3A6'nın kompetitif inhibitörüdür ve kendisi de CYP3A4 tarafından metabolize edilmektedir. Fenitoin gibi CYP3A4 aktivitesini artıran ilaçlar subterapötik imatinib düzeylerine neden olmakta ve imatinibin toksisitesini artırmaktadırlar. İmatinib ile varfarinin etkileşimi olup olmadığı bilinmemektedir.

ii) Blastik Faz:

Druker ve arkadaşları eş zamanlı bir çalışmada blastik faz KML'li ve relaps veya refrakter Ph^{*} kromozom pozitif ALL'li olan toplam 58 hastayı 300-1000mg/gün dozunda imatinib ile tedavi etmişlerdir (328) (Tablo 2.16).

Tablo 2.16. 58 hastanın özellikleri (328).

Özellik	Diğer
Cinsiyet- E/K	35/23
Yaş-yıl	
Ortanca	48
Aralık	24-76
Hastalık hikayesi- no. (%)	
Myeloid blastik kriz	38(66)
Lenfoid blastik kriz	10(17)
Ph [*] kromozom pozitif ALL	10(17)
Akut lösemi tedavi öyküsü no (%)	
Myeloid blastik kriz olanlar	16(42)
Lenfoid blastik kriz olanlar	7(70)
Ek sitogenetik anomali-no. (%)	
Myeloid blastik kriz olanlar	22(58)
Lenfoid blastik kriz/veya ALL olanlar	13(65)
Başlangıçtaki Beyaz küre sayısı-hücre/mm ³	
Ortanca	25,200
Aralık	100-171,000
Başlangıçtaki platelet sayısı-hücre/mm ³	
Ortanca	92,000
Aralık	4,000-1,278,000

Hematolojik yanıt oranı myeloblastik krizi olanlarda % 55, lenfoblastik krizi veya Ph^{*} pozitif ALL'si olanlarda % 70'tir. Tedavinin ilk haftasında % 80 hastada periferik blastlarda en az % 50 azalma saptanmıştır. Myeloblastik kriz nedeniyle imatinib tedavisi alan 38 hastanın 17'sinde (% 45) parsiyel hematolojik yanıt (kemik iliği blastlarının % 15 veya daha altında inmesi) ve 4'ünde (% 11) tam hematolojik yanıt (periferik kan ve kemik iliğindeki blastların % 5'in altına inmesi, nötrofil

sayısının 1000/mm³'ten yüksek olması ve trombosit sayısının 100.000/ mm³'ten yüksek olması) elde edilmiştir. 3 hastada major sitogenetik yanıt sağlanmıştır. Çoğu yanıt kısadır, fakat 7 hasta (% 18)tedavi boyunca 3-12 ay süreyle tam veya parsiyel remisyonda kalmıştır. Lenfoblastik transformasyondaki 10 KML'li hasta ve 10 Ph* pozitif ALL'li hastadaki sonuçlar benzerdir, bu nedenle verileri kombine edilmiştir. 20 hastanın 10'unda parsiyel 4'unda tam hematolojik yanıt izlenmiştir. 2 hastada major sitogenetik yanıt oluşmuştur. Bununla birlikte yanıtı olan tüm hastalarda ilk 4 ayda relaps oluşmuştur. Yan etkiler kronik faz KML nedeniyle imatinib alan hastalarinkine benzerdir. Ciddi yan etkiler 13 hastada oluşmuştur. Bunlar 800-1000mg/gün dozunda imatinib alanlardır. 3 hastada febril nötropeni görülmüştür, ilaca bağlı ölüm görülmemiştir.

KML'de İmatinib İle Faz 2 Çalışmaları:

Çok sayıda hasta içeren 3 multi-merkezli Faz 2 çalışmaların sonuçları imatinibin faz 1 çalışmalarında rapor edilen etkinliği ve güvenilirliğini onaylamaktadır. IFN rezistan kronik faz KML'li hastaların % 90'ından fazlasında tam hematolojik yanıt, yaklaşık yarısında ise major sitogenetik yanıt oluşmuştur. Kronik faz KML'li hastaların %40'ından fazlasında oluşan tam sitogenetik yanıt IFN tedavisi alanlardan daha fazladır. Akselere ve blastik faz KML'de elde edilen hematolojik ve sitogenetik yanıtlar kronik faz KML'ya göre daha az olmakla beraber, konvansiyonel tedavi alanlara göre daha iyidir.

İmatinib tedavisi alanlarda görülen hafif–orta şiddetteki yan etkiler faz 1 çalışmalarındakilere benzerdir. Yan etkiler ileri dönem hastalıkta daha sık görülmektedir fakat bunun hastalığın fazına mı yoksa kullanılan daha yüksek imatinib dozlarına mı bağlı olduğu kesin bilinmemektedir. Kemik iliği nekrozu ve ciddi döküntü gibi şiddetli yan etkiler de rapor edilmiştir (329-331) (Tablo 2.17).

KML' de İmatinib ile faz 3 çalışmaları:

BU prospektif, randomize, multimerkezli Faz-3 çalışmasında (IRIS-International Randomised Study of Interferon and ST571) rekombinant IFN- α ve düşük doz sitarabinden oluşan kombinasyon ile imatinibin etkileri yeni tanı kronik faz KML hastalarda karşılaştırılmıştır (332).

İmatinib grubu 400mg/gün dozunda almıştır. Kombinasyon grubu ise IFN- α 5 milyon U/m²/gün ve sitarabin 20mg/m²/gün (maksimum 40 mg)her gün on gün

$p<0.001$). İmatinib grubunda Sokal ve Hasford skorlarına göre yüksek riskli olanlarda bile major sitogenetik yanıt oranları sırayla % 69 ve % 78.9'dur (tam sitogenetik yanıtlar ise % 56.3 ve % 65.8). İmatinib grubuna geçen 318 hastadaki tam hematolojik yanıt oranı % 55.7 ve tam sitogenetik yanıt oranı % 39.6 dır. Kombinasyon grubuna geçen 11 hastanın 3'ünde tam hematolojik yanıt oluşmasına rağmen hiçbirinde sitogenetik yanıt olumamıştır. Hastalığın ilerlemesine bakıldığında 12.ayda imatinib grubundaki hastaların % 96.6'sında, kombinasyon grubundakilerin ise % 79.9'unda progresyon saptanmıştır ($p<0.001$). Bu oranlar 18. ayda % 92.1'e karşı % 73.5'tir. 12. ayda akselere veya blastik faza progresyonu olmayanların imatinib grubunda % 98.5, kombinasyon grubunda % 93.1'dir ($p<0.001$). Bu oranlar 18. ayda % 96.7'ye % 91.5'tir. Tüm Sokal risk gruplarında imatinib anlamlı olarak kombinasyon tedavisinden üstün bulunmuştur ($p<0.001$). 18. ayda beklenen sağkalım oranları imatinib grubunda % 97.2, kombinasyon grubunda % 95.1'dir ($p=0.16$).

Sonuç olarak hematolojik ve sitogenetik yanıt oranları , tolerabilite ve akselere veya blastik faz KML'ye ilerleme bakımından yeni tanı kronik faz KML hastalarında imatinib, interferon ve düşük doz sitarabinden oluşan kombinasyon tedavisine daha üstün bulunmuştur.

Tablo 2.18. Gözlenen en iyi hematolojik ve sitogenetik yanıt oranları (332).

Yanıt	Başlabgeç Tedavi			Karşı Tedaviye Geçenler		
	İmatinib (N= 553)	IFN- α Sitarabine (N= 553)	+	İmatinib den (IFN- α + Sitarabine)'e (N= 11)	(IFN- α Sitarabine)den İmatinib'e (N= 318)	+
Tam	95.3	55.5		27.3	82.4	
Hematolojik	(93.2-96.9)	(51.3-59.7)		(6.0-61.0)	(77.7-86.4)	
Major	85.2	22.1		0	55.7	
sitogenetik	(81.9-88.0)	(18.7-25.8)		(0-28.5)	(50.0-61.2)	
Tam	73.8	8.5		0	39.6	
	(69.9-77.4)	(6.3-11.1)		(0-28.5)	(34.2-45.2)	
Parsiyel	11.4	13.6		0	16.0	
	(8.9-14.3)	(10.8-16.7)		(0-28.5)	(12.2-20.5)	

KML'de imatinib direnci:

Blastik faz KML'de görülen relatif imatinib direnci lösemik klona transformasyonda primer nedenin sekonder mutasyonlar (BCR-ABL'nin kendisi değil) olduğu hipotezi ile uyumludur. Bununla birlikte Gorre ve arkadaşları BCR-

ABL’de oluşan nokta mutasyonların imatinibe karşı kazanılmış dirençte primer mekanizma olabileceğini göstermişlerdir, bu da BCR-ABL’nin tirozin kinaz aktivitesinin ileri dönem hastalıkta da çok önemli olduğunu destekler. Diğer potansiyel direnç mekanizmaları; BCR-ABL gen amplifikasyonu, BCR-ABL proteininin artmış ekspresyonu, multidrug-direnç geninin artmış ekspresyonu ve imatinibin proteine artmış bağlanmasıdır. Mekanizma ne olursa olsun , yüksek direnç insidansı nedeniyle ileri dönemde Ph⁺ pozitif blastik faz hastalığı olanlarda yapılacak çalışmalarda imatinib diğer kemoterapötik ajanlarla kombine edilmelidir. Daha yüksek dozdaki imatinibin (1000 mg/gün’den fazla) direncin üstünden gelip gelemeyeceği değerlendirilmelidir (333-340).

İmatinible ilgili yanıtlanmamış sorular:

Kronik faz KML tedavisinde imatinibin diğer tedavilerle ilişkili olarak nasıl kullanılması gerektiği yanıtlanmamış bir sorudur. KML’li hastaların medyan sağkalım süresinin 5 yıl olduğu ve hastalık seyrinin birçok farklı biçimde olduğu gözününe alınırsa imatinib tedavisi alan hastaların izlem verilerinin kısıtlı olduğu görülür. Kronik faz KML’li hastalarda dramatik yanıtlar görülmesine rağmen yanıtının süresi ve uzun dönem ilaç etkileri bilinmemektedir.

Yeni tanı KML hastalarında IFN tedavisi veya allojenik KHT öncesinde kan sayımını kontrol altına almak amacıyla kısa dönem HU tedavisi uygulanmaktadır. Bu kısa dönem kontrolde imatinibin HU’nin yerini alıp alamayacağı bilinmemektedir. Hem HU hem de imatinib toksik yan etkileri az olan ve günde tek doz alınan oral ajanlardır. İmatinib sitogenetik cevabı indüklediği için daha üstün olabilir.

Hangi KML hastalarına ilk olarak imatinib tedavisi verilmeden potansiyel küratif tedavi olan allojenik SHT yapılmalı sorusunun yanıtı bilinmemektedir. 40 yaşında genç HLA-aynı kardeş donörü olan kronik faz KML’li hastalarda SHT sonrası dönemde lösemisiz sağkalım oranları % 70’e ulaşmaktadır. İmatinibin tek başına veya kombinasyonlu kullanıldığı tedavilerde kronik faz KML’de kür sağlayıp sağlamadığı bilinmemektedir, ama bazı hastalarda PCR ile BCR-ABL’nin negatifleştiği görülmüştür. İmatinibin uzun dönem etkileri konusunda daha fazla bilgi sağlanana kadar HLA-uygun donörü olan genç hastalardaki primer tedavi allojenik SHT’dur (341-343). İmatinib tedavisinin daha sonra yapılacak olan transplantasyon sonuçlarını etkileyip etkilemeyeceği bilinmemektedir. Allojeneik

SHT tanıdan sonraki ilk 1-2 yılda yapılanlarda sonuçlar daha sonraki dönemde yapılanlardan daha iyidir. İmatinib denenmesi için transplantasyonu geciktirmek lösemiye bu küratif yaklaşımın etkisine daha dirençli hale getirebilir. Allojeneik KHT ile ilgili yapılan çalışmalarda daha önce busulfan ve IFN ile tedavi edilenlerdeki sonuçlar HU verilenlere göre daha kötüdür. İmatinibin IFN- α 'ya göre birçok avantajı olmasına rağmen (Tablo 2.19) yaşlı hastalarda veya uygun donörü olmayanlarda IFN- α öncesi imatinib verilmeli mi sorusunun yanıtı bilinmemektedir. Bununla birlikte IFN- α tedavisine yanıtı olmayanlarda seçilecek tedavi kesinlikle imatinibdir.

Tablo 2.19. KML tedavisinde Hidroksiüre (HU), Interferon alfa (IFN- α) ve imatinibin karşılaştırılması (324).

	<u>HU</u>	<u>IFN-α</u>	<u>İmatinib</u>
Etki mekanizması	Ribonükleotid redüktaz inhibitörü	Bilinmiyor	BCR-ABL'nin selektif inhibisyonu
Oral uygulama	Evet	Hayır	Evet
Yüksek ilaç maliyeti	Hayır	Evet	Evet
Hematolojik yanıtın hızlı indüksiyonu	Evet	Hayır	Evet
Sitogenetik yanıt indüksiyonu	Hayır	Evet	Evet
Sıklıkla toksik	Hayır	Evet	Hayır
Blastik fazda aktif	Hayır	Hayır	Biraz
Sağkalımı artırır	Hayır	Evet	Bilinmiyor
Allo-SHT sonuçlarını olumsuz etkileyebilir	Hayır	Belki	Bilinmiyor

Ph* pozitif lösemisi olan hastalarda sitogenetik yanıt oranını artırmak ve sağkalım oranlarını iyileştirmek amacıyla imatinib diğer ajanlarla kombine edilebilir. Kronik faz KML tedavisinde imatinib ve IFN- α kombinasyonu ilgi çekici olabilir. İmatinibi farneziltransferazlar gibi diğer anahtar hücresel enzim inhibitörleri ile kombine etmek başka bir strateji olabilir. İmatinib aynı zamanda in vitro olarak otolog transplantasyon için saklanan kök hücrelerin temizlenmesinde kullanılabilir. Allojeneik transplantasyon sonrası relaps olan KML hastalarında imatinibin potent aktivitesi var gibi görünmektedir (211-215).

“Philadelphia” kromozom pozitif ALL’de İmatinib

Erişkin ALL variantların arasında Ph* pozitif ALL’in kötü prognoz açısından yüksek risk oluşturduğu kabul ediliyor. Tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib mesilatin piyasaya sürülmesi ile bu hastalığın tedavisi ile ilgili önemli ilerlemeler kaydedilmiş.

İmatinib monoterapi

On erişkin Ph* pozitif erişkin ALL hastası üzerinde bir pilot çalışmada imatinib mesilat kullanılmış (328). Çalışmada alınan hastaların tümünde primer dirençli veya relaps hastalık mevcuttu. Bu çalışmada genel cevap oranları %70 iken, tam remisyon oranı %20 olarak bildirilmiş. Ancak ortanca remisyon süresi çok kısa olup 58 gün olarak bildirilmiş. Takibinde yapılan Faz II çalışmasında monoterapi olarak imatinibin Ph* pozitif ALL ve lenfoblastik fazda KML hastalardaki etkinliği araştırılmış (351). Ph* pozitif ALL’si olan 48 hastanın %29’unda hematolojik veya kemik iliği tam remisyonu sağlanırken, vakaların %17’sinde sitogentik remisyon da gözlenmiş. Ama aynı şekilde ortanca progresyona olan süre sadece 2.2 ay idi. Tam remisyon sağlananlarda ortanca sağ kalım süresi 9.2 ay iken, yanıt vermeyenlerde bu süre 3.6 ay idi. İmatinib relaps hastalarda hızlı fakat geçici remisyon sağlayarak allojenik HCT yapılması için zaman kazandırabilir. Ancak bu tür hastalara SSS profilaksisi mutlaka verilmeli (352). İmatinib verilen hastalarda tedaviye yanıtı değerlendirmek için birkaç standart, moleküler ve genetik yöntem bulunmaktadır. Tedavinin 14. Gününde kemik iliğindeki blast sayısı tam hematolojik ve kemik iliği cevabını değerlendirme fırsatı vererek progresyona olan süreyi tahmin etmekte yardımcı olabilir. 68 vakalılık bir çalışmada <%5 blast olanlarda bu rakamlar sırasıyla %92 ve 5.2 ay iken, >%5 blast olanlarda %38 ve 0.9 ay idi (353).

Benzer şekilde minimal rezidüe hastalığı tespit etmek için BCR-ABL’yi hedef alan seri revers-transkriptaz PCR inceleme yapılması imatinibe en iyi yanıt verecek hastaları belirlemekte faydalı olabilir (354). İmatinib ile 2 haftalık tedavi sonrası periferik kan hücrelerinde BCR-ABL/GAPDH transcript oranının 10’un altına düşmesi tedavi sonunda iyi yanıt alınması açısından iyi bir gösterge. Ancak perifer kanda BCR-ABL PCR negatif olan 14 hastanın 10’unda ortanca 3 aylık bir süre sonra kan veya kemik iliği relapsı gerçekleşmiş. Gen ekspresyon “profiling” değerlendirilmesi ile lösemik hücrelerin imatinibe ne kadar duyarlı olduklarını

belirleyebilir (355). BCR-ABL tirozin kinaz domainine yönelik mutasyon analizi relaps olasılığını predikte etmekte yardımcı olabilir (356).

Kemoterapi ile kombine imatinib

İmtainib mesilat kemoterapi ile kombine edildiğinde daha iyi sonuçlar elde edilmiş (357-359). Ph* pozitif ALL'si olan 11'i tedavi almamış, 4'ünde ise primer dirençli hastalık olan toplam 15 hasta, ve indüksiyon tedavisinden sonra CR sağlanan 5 hastaya konsolidasyon/idame tedavisi olarak hiper-CVAD ve imatinib mesilat kombinasyonu verilmiş (357). Aktif hastalığı olan 15 hastanın tümünde CR sağlanmış, ve 10'üne allojenik HCT uygulanarak 9'ünde post-HCT 12. aya kadar bu durum devam etmiş. HCT'yi kabul etmeyen veya HCT için uygun görülmeyen 10 hastanın 5'i ortalama 20 aylık süre ile CR'de ve hayattaymış. İki hasta ise 15. ve 16. aylarında CR'deyken komorbid hastalıklardan dolayı ölmüşler. Bir diğer büyük çalışmada, BCR/ABL pozitif ALL'si olan 80 hastaya imatinib artı kemoterapi (siklofosfamid, daunorubisin, vinkristin, prednisolon) kombinasyonu ile birlikte intratekal metotreksat, sitarabin ve deksametazon verilmiş (358). Çalışmada 2 erken ölüm gerçekleşmiş, bir olguda dirençli hastalık saptanmış. Diğer 77 hastada ortalama 28 günlük süre içerisinde tam remisyon sağlanmış (%96) Moleküler yanıt %71 olarak bildirilirken, 1 yılın sonundaki genel sağ kalım %76 idi. 39 hastaya ilk CR'de iken allojenik HCT uygulanmış.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

ALL – Hastalar

Temmuz 2002 ile Şubat 2007 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Erişkin Hematoloji Kliniğinde ALL tanısı ile izlenmiş ve halen izlenmekte olan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Toplam 72 hastanın kaydına ulaşıldı. Hastalar kemik iliği ve veya periferik kandan yapılan akım sitometre tekniği ile belirlenen immunofenotipleri ve FAB sınıflamasına göre kemik iliği hücre morfolojisine göre prekürser B, prekürser T ve Burkitt ALL olarak sınıflandırıldı. Ayrıca Prekürser B-ALL hastalar alınan kemik iliği veya periferik kan örneklerinden çalışılan BCR-ABL’yi hedefleyen kantitatif “real-time” PCR ve/veya FISH sonuçlarına göre Ph* pozitif veya negatif olarak sınıflandırıldı.

Hastalar yaş, beyaz küre sayımı, immünofenotip ve sitogentik özelliklerini göre iyi, orta ve yüksek risk gruplara sınıflandırıldı (360). Ayrıca her hasta SSS tutulumu açısından BOS sitolojik inceleme ile değerlendirildi, ve genel durumuna bakarak ECOG performans skalasına göre ECOG skoru belirlendi (361).

ALL – Tedaviler

Bu süre içerisinde başvuran her hastada kullanılan tedavi protokolü Hacettepe Üniversitesi Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kliniği konseyinde tartışılarak belirlendi. Yeni tanı ALL ile başvuran hastalara CALGB 8801 (75) veya Hiper-CVAD (108) tedavi protokolü uygulandı, ve hastaların yaşları dikkate alınarak yaşlı hastalarda gerekli doz ayarlamaları yapıldı. Ph* olduğu saptanan hastalara kemoterapinin yanında indüksiyon, 2. konsolidasyon ve idame tedavisinde imatinib verilmesi planlanmıştır, ancak o dönemlerde ALL hastalarda kullanımı ile ilgili ruhsatlandırma sorunlarından dolayı çoğu hastaya bu tedavi etkin bir şekilde verilemedi.

Granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) kemoterapi bitiminden 24 saat sonra başlanarak, periferik kandan mutlak nötrofil sayısı $>1000/\text{mm}^3$ olan dek devam edildi. Relaps veya primer dirençli hastalığı olanlara relapsın gelişme süresi de dikkate alınarak Hiper-CVAD tekrarı veya yüksek doz sitarabin ve idarabusin verildi. Remsiyon sağlandığı ve uygun donör bulunduğu takdirde myeloablative tedavi uygulanarak HCT yapıldı.

ALL – Yanıt kriterleri

Hastalar periferik kanda mutlak nötrofil sayısı $>1000/\text{mm}^3$ ve trombosit sayısı

$>100000/\text{mm}^3$ ’ye kadar ulaştığından yanıt açısından değerlendirildi. Tam remisyon için normosellüler veya hiposellüler kemik iliğinde $<\%5$ blast olması, ve periferik kanda blast olmaması gereklidir. Ayrıca ekstramedüller bulgularının ortadan kaybolması gerekir. İndüksiyon tedavisine rağmen hastalığının sebat etmesi dirençli hastalık olarak tanımlandı. Relaps ise CR sağlandıktan sonra hastalığın herhangi bir lokalizasyonda tekrar görülmesi olarak tanımlandı. Remisyon ve hastalıksız sağ kalım süreleri ilk CR’in saptandığı tarihten hematolojik nüks olana kadar süreden hesaplandı. Genel sağ kalım ilk tanı anından başlayarak hesaplandı.

KML – Hastalar

Ocak 1970-Eylül 2005 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi hastanesinde KML tanısı ile izlenen hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Klinik ve laboratuvar kayıtları yeterli olup KML ile uyumlu değerleri olan 222 hasta çalışmaya dahil edildi. Evreleme için ‘Synthesis Prognostic’ evreleme sistemi kullanıldı.

Tablo 3.1. KML’de sentez evreleme modeli .

KRONİK FAZ	
Yaş ≥ 60	
Dalak $\geq \% 10$	Evre 1 = 0 veya 1 faktör
Kanda Blastlar $\geq \% 3$ yada Kİ’de $\geq \% 5$	Evre 2 = 2 faktör
Kanda Bazofil $\geq \% 7$ yada Kİ’de $\geq \% 3$	Evre 3 ≥ 3 faktör
Trombositler $\geq 700.000/\text{mm}^3$	
AKSELERE FAZ	
Klonal sitogenetik gelişme	
Kanda Blastlar $\geq \% 15$	Evre 4 ≥ 1 akselere faz faktörü
Kanda Blast + promyelosit $\geq \% 30$	(Kronik faz kriterlerine bakılmaksızın)
Kanda Bazofil $\geq \% 20$	
Trombositler $< 100.000/\text{mm}^3$ (Tedaviye İlgisiz)	
BLASTİK FAZ	
Kanda veya kemik iliğinde blastlar $\geq \% 30$	Evre 5 ≥ 1 blastik faz faktörü
Ekstramedüller tutulum	

Bu metod çerçevesinde hastaların yaşları, dalak boyutları, periferik kanda blast, promyelosit ve bazofil oranları, trombosit sayıları, kemik iliğinde blast ve bazofil oranları, sitogenetik klonal evrim varlığı, ve ekstramedüller hastalık varlığı açısından değerlendirme yapıldı. Hastaların tanı anındaki risk profilleri için Hasford risk skorlaması kullanıldı.

KML - Tedaviler

İlk-basamak tedavisi “tanıdan ilk 6 ay içinde” verilen tedavi olarak tanımlandı. Bu tanımlamaya dayanarak 7 ayrı ilk-basamak tedavi şeması belirlendi: tek başına α IFN, α IFN ve düşük doz sitarabin (DDS) kombinasyonu, hidroksikarbamide (hidroksiüre, HU), busulfan, intansif kemoterapi, allojenik HCT ve imatinib mesilat.

KML - Yanıt kriterleri

Tedaviye yanıt hematolojik, sitogenetik ve moleküler bazda değerlendirildi. Hematolojik ve sitogenetik yanıtlar Houston grubu tarafından bildirilen kriterlere göre değerlendirildi. (157). Tam hematolojik yanıt (THY) periferik kanda beyaz küre sayısının $10 \times 10^9/L$ 'nin altına olması, dolaşan immatür hücrelerin (blast, promyelosit, myelosit ve metameyolosit) olmaması, trombosit sayısının normale dönmesi, ve hastalık ilişkili bütün semptomların kaybolması olarak tanımlandı. Kısmi hematolojik yanıt (KHY) normal periferik beyaz küre sayısına ulaşp persisten splenomegali veya immatür periferik hücresi olanları tanımlamak için kullanıldı. Sitogenetik yanıt ise kemik iliğindeki “Philadelphia” metafaz oranlarına göre belirlendi. “Philadelphia” kromozomu metafazların %1-%34'ünde saptandığında kısmi yanıt, hiç saptanmazsa tam yanıt olarak kabul edildi. Kısmi sitogenetik yanıt (KSY) veya tam sitogenetik yanıt (TSY) varlığı major sitogenetik yanıt (MSY) olarak kabul edilerek, bu hastalarda periferik kanda BCR/ABL'yi hedefleyen PCR yöntemi ile minimal rezidüe hastalığı arandı. Moleküler yanıt BCR/ABL'nin tamamen ortadan kalkması olarak tanımlandı.

İstatistik analiz

Veriler veritabanına girildikten sonra bağımsız ikinci kişi tarafından denetlendi. Bütün çalışma değişkenleri için tanımlayıcı istatistikler oluşturuldu (sürekli değişkenler için ortanca ve değer aralığı; kategorik değişkenler için rölatif frekans). Sağ kalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemi ile çizilerek log-rank testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ kullanıldı. İstatistik analiz SPSS 15.0 programı paketi kullanılarak yapıldı.

Tablo 3.2. Hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıt kriterleri.

Hematolojik Yanıt	
Tam Yanıt	-BK < 10.000/mm ³ -Trombosit < 450.000 mm ³ -Periferik kanda myelosit + Metamyelositler < % 5 Periferik kanda bazofil < % 20 Periferik kanda blast ve promyelosit olmaması Ekstrameduller tutulum olmaması Hastalığa ait belirti-bulgu olmaması
Kısmi Yanıt	Beyaz küre sayısının normale gelmesi ancak immatür hücreler veya splenomegali veya trombositlerin yalnızca tedavi öncesi değerin % 50'sinin altına düşmesi
Sitogenetik yanıt	
Tam	Ph (+) hücrelerin kaybolması
Parsiyel	Metafazların % 1-34'ünde Ph (+) olması
Minor	Metafazların % 35-90'ında pozitif olması
Hiç	Tüm metafazların Ph (+) olması
Moleküler Yanıt	
	BCR-ABL'nin negatif olması

4.BULGULAR

4-1.ALL – Tanı anında hasta özellikleri

ALL tanısı alan 72 hastanın ortalama yaşı 30 yıl (16-74) olup %65.3 erkek idi. İmmünofenotiplendirme ve FAB morfolojik sınıflamasına göre 52 hasta Prekürser B, 15 hasta Prekürser T ve 5 hasta Burkitt-tip ALL olarak sınıflandırıldı. Bu sınıflamaya göre Burkitt ALL tanısını alan 5 hastadan geride kalan hastaların özellikleri tabloda özetlenmiştir.

Tablo 4.1 Prekürser B ve prekürser T tanısı alan hastaların ilk başvuruındaki bazı özellikleri.

	Prekürser B	Prekürser T	P değeri
Hasta sayısı	52	15	--
Yaş (yıl)			
Ortanca	33.5	22	0.016
Değer Aralığı	17-74	18-50	
Cinsiyet			
Erkek	32	12	0.185
Kadın	20	3	
ECOG skoru (%)			
0-1	%74.4	%87	0.26
2-3	%25.6	%13	
Risk Grubu (%)			
Düşük	%6	%13	0.19
Orta	%30	%25	
Yüksek	%64	%63	

Hastalar prekürser B ve prekürser T ALL olarak sınıflandırıldıklarında, cinsiyet oranı başvuruda anindeki ECOG skoru ve risk grubu açısından anlamlı bir fark yoktu. Her iki grupta erkek hastaların daha fazla olması dikkati çekti. Ayrıca, prekürser T tanısı alan hastaların anlamlı olarak daha genç yaşta oldukları gözlemlendi ($p=0.016$). Burkitt ALL'liler dışındaki prekürser B hastaların bazı immünofenotip ve "philadelphia" kromozomu varlığı ile ilgili özellikleri tablo 4.2 özetlenmiştir.

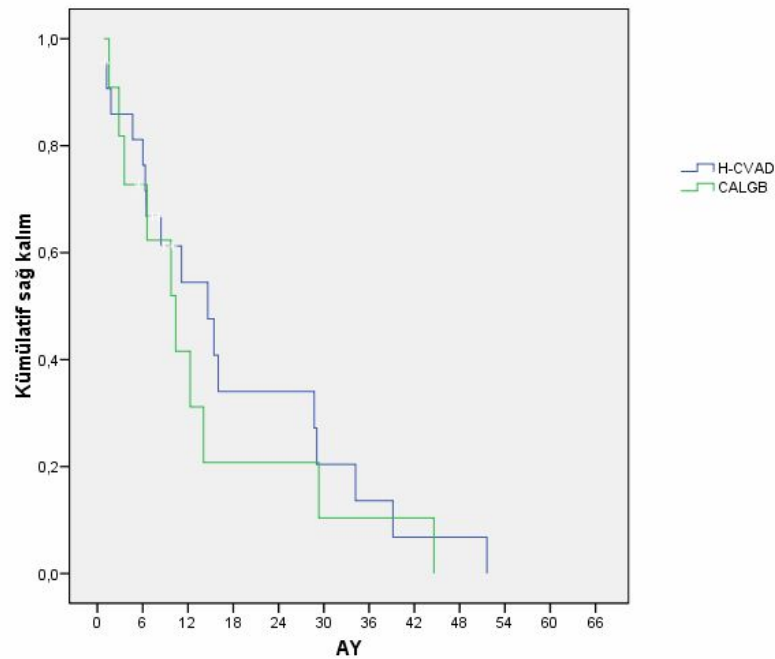
Tablo 4.2. Prekürser B-ALL hastalarında çeşitli immünofenotip ve Philadelphia kromozom oranları.

İmmünofenotip	Pozitif (%)	Negatif (%)
CD19	85.4	14.6
CD10	72.9	27.1
CD13	22.9	77.1
CD34	50	50
Sitogenetik		
"Philadelphia" kromozomu	25.6	74.4

4-2.ALL – Tedaviler

Burkitt ALL tanısı alan 5 hastaya H-CVAD tedavisinin yanında anti-CD20 ile hedeflenmiş tedavi uygulanarak, bu hastalar değerlendirmeye alınmamıştır. Geride kalan 67 hastanın kayıtlarına eksiksiz olarak ulaşılabilen 62 hasta aldıkları tedavi açısından değerlendirildi. 30 hastaya Hiper-CVAD remisyon indüksiyon tedavisi verilmişken, 19 hastaya CALGB tedavi protokolü uygulandı. Dış merkezden dirençli hastalık nedeniyle refere edilen 3 hastaya ilk aşamada MOP kemoterapisi uygulanırken, 2 hastaya HAM protokolü verildi. Dış merkezde remisyonunda olarak izlenen 2 hastaya allojenik HCT uygulanarak takibe alındı. “Philadelphia” pozitif ALL tanısı alan sadece 3 hasta için imatinib temin edilebilmişken, ilaç ruhsatı ile ilgili sorunlardan ötürü düzenli kullanabilen hasta olmadı, ve alanlar sadece remisyon indüksiyon ve/veya 2. konsolidasyon aşamalarında ancak alabilmişler. Geride kalan hastalar tedavi almadan önce vefat edenler, tedaviyi kabul etmeyeneler veya tedavi için başka merkez başvurmayı tercih edenlerden oluşmaktaydı.

İlk remisyon indüksiyon tedavisi olarak H-CVAD alan hastaların CR oranı %73.3 iken, CALGB alanlarda bu oran %57.9 idi, ancak bu gözlenen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.261$). Ortanca hastalıksız sağ kalım H-CVAD alanlar için 14.64 ay iken, CALGB alanlarda bu süre 10.37 ay idi, ve anlamlı fark yoktu ($p=0.5$). Her iki tedavi grubunda genel sağ kalım %50 idi.

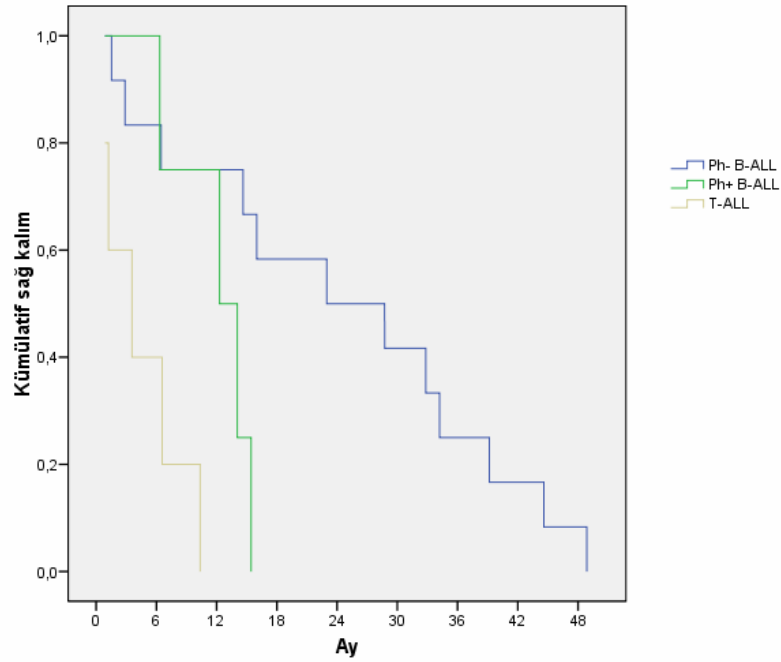


Şekil 4.1. ALL hastalarda H-CVAD ve CALGB tedavilerine göre sağ kalım.

Philadelphia pozitif ALL hasta sayısının az olması nedeniyle HCVAD ve CALGB tedavilerin bu gruptaki etkinlikleri ayrıca değerlendirilemedi.

4-3. ALL- Alt tipe göre sağ kalım oranları

ALL hastaları, verilen tedaviye bakılmaksızın prekürser T , “Philadelphia” pozitif ve negatif prekürser B, 3 ayrı grup olarak ele alındığında, ortanca hastalıksız sağkalım oranları sırasıyla 3.57, 12.3 ve 22.97 ay idi, ve “Philadelphia” negatif hastaların hastalıksız sağ kalımı anlamlı olarak daha uzun idi.



Şekil 4.2. ALL alt tiplerine göre sağ kalım.

4-4.KML-İmatinib-öncesi dönem

Ortanca yaşı 43 (16-85), 98'i erkek (%56) olan toplam 174 hasta KML tanı kriterlerine uyuyordu. Vakaların %60.9'unda ilk-basamak tedavisi olarak busulfan kullanılmışken, %13.2'e IFN- α +düşük doz sitarabin, %10.3'üne sadece IFN- α ve %8.6'sinde HU verilmiş. Allojenik HCT hastaların %5.2'sinde uygulanırken, intensif kemoterapi vakaların sadece %1.7'sinde ilk-basamak tedavisi olarak tercih edilmiş.

Evreleme ve risk profilleri belirlemek için kullanılan klinik ve laboratuvar parametreleri Tablo 4.3.'de özetlenmiştir.

Tablo 4.3. KML hastalarında evreleme ve risk profilleri belirlemek için kullanılan klinik ve laboratuvar parametreleri

Parametre	Ortanca (min.-maks.)
Yaş (yıl)	43 (16-85)
Splenomegali (cm)*	11 (0-30)
Trombosit (mm ⁻³)	294000 (10000-1550000)
Kİ blastları (%)	1 (0-100)
Kİ bazofiller (%)	1.5 (0-27)
Periferik blastlar (%)	2 (0-100)
Periferik bazofiller (%)	3.2 (0-27)
Periferik eosinofiller (%)	1.2 (0-11)
Periferik promyelositler (%)	4 (0-38)

Kİ: kemik iliği

Bu verilere dayanarak “Synthesis Prognostic” evreleme sistemi ve Hasford risk skoruna göre yapılan tanı anındaki evreleme tablo 4.4’te sunulmuştur.

Tablo 4.4. KML hastaların “Synthesis Prognostic” modeline ve Hasford risk gruplara göre dağılımları.

“Synthesis” Evresi	N	(%)
Evre I	33	37.5
Evre II	28	32
Evre III	15	17
Akselere faz	8	9
Blastik faz	4	4.5
Hasford Risk Grubu		
Düşük risk	52	33.5
Orta risk	67	43.2
Yüksek risk	36	23.3

Verilen ilk-basmaka tedaviye göre gözlenen hematolojik yanıtların özeti tablo 4.5’de özetlenmiştir.

Tablo 4.5. KML hastalarında ilk-basamak tedavi sonrası hematolojik yanıt oranları.

İlk-basamak tedavisi	Tam hematolojik yanıt (n. ve %)	Kısmi hematolojik yanıt (n. ve %)	Hematolojik yanıtsız (n. ve %)
αIFN	9 (50.0%)	3 (16.7%)	6 (33.3%)
αIFN + DDS	15 (65.2%)	3 (13.1)	5 (21.7)
HU	2 (13.3%)	2 (13.3%)	11 (73.4%)
Busulfan	20 (19.0%)	36 (34.3%)	49 (46.7)
İntansif kemoterapi	-	-	3 (100%)
SCT	-	1 (11.1%)	8 (88.9%)

αIFN: Alfa interferon

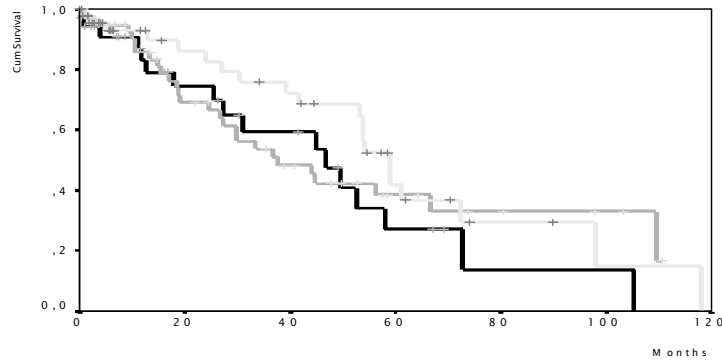
DDS: düşük doz sitarabin

HU: Hidroksiüre

SCT: kök hücre nakli

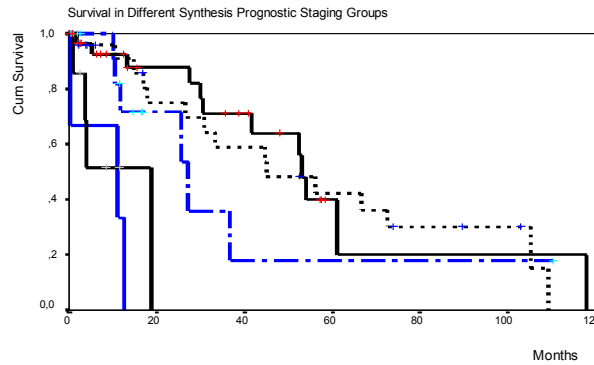
Yüz yetmiş dört hastanın %34.5’inde tedavi sonrası komplikasyon gelişti. Bunlar görülme sıklığına göre enfeksiyonlar (%50), kanama (%21.6), enfeksiyon ve kanama (%5), ve diğerleri (%23.4). Tanı anında akselere veya kronik fazda olan 58 hasta blastik faza geçmiş. Ortanca blastik faza geçiş süresi 32.5 ay idi.

Ortanca genel sağ kalım 46.7 ay idi (95% CI, 36.15-57.38). Hasford risk grupların Kaplan-Meier’e göre sağ kalım analiz sonuçları Şekil 4.3’te özetlenmiştir. Düşük risk için ortanca sağ kalım 58.80 ay (95% CI, 51.96-65.64) iken orta ve yüksek risk için sırasıyla 37.60 (95% CI, 21.13-54.13) ve 46.77 (95% CI, 24.81-68.72) ay idi, ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.32$).



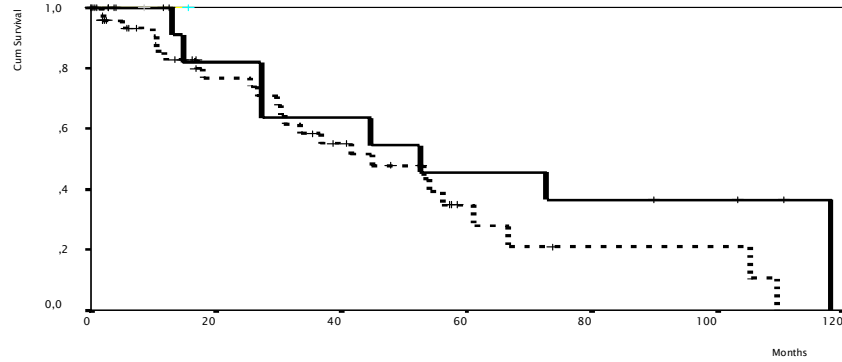
Şekil 4.3. Hasford risk gruplarına göre KMI hastaların sağ kalımı. Ortanca sağ kalım- düşük risk:58.80 ay, orta risk: 37.6 ay, yüksek risk:46.77 ($p=0.32$).

“Synthesis Prognostic” evreleme sisteme göre Evre I olan hastaların ortanca sağ kalımı 53.07 (95% CI, 50.52-55.61) ay iken, evre II ve II için bu süre sırasıyla 44.90 (95% CI, 14.41-75.39) ve 27.20 ay (95% CI, 10.82-43.58) idi. Any şekilde akeslere faz için 18.7 ay iken, blastik faz için 11.13 ay idi ($p<0.001$). Evreleme grupların Kaplan-Meier sağ kalım eğrileri Şekil 4.4’te özetlenmiştir.



Şekil 4.4. “Synthesis Prognostic” evreleme sisteme göre KML hastaların sağ kalımı.

Verilen tedaviye göre sağ kalım analizi yapıldığında, ilk-basamak tedavileri 2 gruba ayrıldı – Birinci grup HU veya busulfan alanlar, ikinci grup ise tekbaşına veya DDS ile kombine α IFN. Grup 1'in ortalama sağ kalımı 52.47 (95% CI, 3.63-101.31) ay iken Grup 2'ninki 44.90 (95% CI, 20.69-69.11) ay idi, ve iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.30$). Kaplan-Meier sağ kalım eğrileri Şekil 4.5.'te görülebilir.



Şekil 4.5. KML'de İnterferone dayalı tedaviler ve hidroksiüre veya busulfan ile sağ kalım. Ortanca sağ kalım- İnterferone dayalı tedaviler 52.4 ay; HU/BU grupta 44.9 ay ($p=0.30$).

4-5. KML-İmatinib-sonrası dönem

Ortanca yaşı 44 yıl (17-75), 20'si (%41.7) erkek olan toplam 48 hastaya imatinib verilmiş. İmtainib 30 hastada ilk-basamak tedavisi olarak verilirken, 18 hasta başka tedavilerden imatinibe geçilmiş. Hastaların demografik bilgileri ve tedaviye yanıtları tablo 4.6 özetlenmiştir.

Table 4.6. İmatinib ile tedavi edilen 48 hastanın özellikleri.

	Kronik faz	Akselere faz	Blastik faz
Hasta sayısı	38	8	2
Yaş (yıl)			
Ortanca	43	48	42
Değer aralığı	17-75	28-66	20-73
Cinsiyet			
Kadın	22	6	-
Erkek	16	2	2
Ekstramedüller hastalık	1	-	2
Beyaz küre sayımı (mm ⁻³)			
Ortanca	65800	125000	195000
Değer aralığı	13500-274000	26700-250000	20700-207100
Hemoglobin (gr/dl)			
Ortanca	12	10,3	10,6
Değer aralığı	6-14,7	8,8-13,4	9,8-12,1
Trombositler (mm ⁻³)			
Ortanca	485000	401500	200000
Değer aralığı	187000-2400000	94000-1150000	121000-1394000
Daha önce tedavi almış	13	4	1
İmatinib ile izlem süresi (ay)			
Ortalama	13,4	14,7	6,3
Değer aralığı	1-60	4-42	3-13

Table 4.7. İmatinib ile tedavi edilen 48 KML hastanın tedaviye yanıtları.

	Kronik faz	Akselere faz	Blastik faz
Hematolojik yanıt			
Pozitif	%83.8	%55.6	-
Negatif	%16.2	%44.4	%100
Hematolojik remisyona olan süre (ay)			
Ortanca	3.1	5.2	-
Değer aralığı	2-14	1-9	-
Sitogenetik yanıt			
Tam yanıt	%54.5	%14.3	-
Kısmi yanıt	%18.2	%14.3	-
Yanıtsız	%27.3	%71.4	%100
Moleküler yanıt			
Pozitif	%48.5	%14.3	-
Negatif	%51.5	%85.7	%100

5.TARTIŞMA

Philadelphia pozitif erişkin ALL hastalarında konvansiyonel kemoterapi rejimenleri ile yetersiz sonuçlar elde edilmiştir. Remisyon oranları %46-90 arasında bildirilerken, ortalanca remisyonunda kalma süresi 6-11 ay olarak değişmektedir. Allojenik HCT'nin uygulanmadığı hastalarda genel 3-yıllık sağ-kalım oranları %20'nin altında olup, HCT'le bu oran %30-40'a ulaşmaktadır. HiperCVAD ile yüksek CR oranları elde edilirken, Ph* pozitif ALL hastaların hastalıksız ve genel sağ kalımları üzerinde önemli katkıda bulunmamış.

Tablo 5.1. ALL çalışmalarda “Philadelphia” pozitif hastalar.

Yazar	Yıl	Hasta sayısı (n)	CR (%)	Ortanca CR'ye süre (ay)	Ortanca sağ kalım, (ay)	Hastalıksız sağ kalım (ay)	Overall sağ kalım (%)
Bloomfield	1989	29	46	7	11	-	-
Secker-Waker	1991	23	64	-	8	-	-
Gotz	1992	25	76	9	13	-	6
Westbrook	1992	12	71	10	11	-	-
Larson	1995	25	70	7	-	11	16
GFCH	1996	127	59	-	5	-	5
Chim	1997	6	83	-	-	-	-
Secker-Walker	1997	40	83	11	-	13	-
Thomas	1998	43	64	6	9	-	-
Wetzler	1999	67	82	11	16	8	11
Faderl	2000	67	90	10	16	-	-
Ko	2001	26	64	-	-	0	7
Thomas	2001	51	-	-	-	13	10
Annino	2002	154	67	9	-	-	-
Dombret	2002	154	67	-	-	-	19
Thomas	2003	20	100	15+	18+	84	64

Çalışmamızda, verilen çeşitli kemoterapiye bakılmadan (HCT uygulananlar dahil edilemedi) Ph* pozitif hastalar için hesaplanan ortalanca hastalıksız sağ kalım süresinin Ph* negatif olanlara göre daha kısa olduğu gözlemlendi. T-ALL hastaların ortalanca hastalıksız sağ kalım süresi Ph* pozitif hastalarinkine benzerdi. Ayrıca H-CVAD alan hastaların CR oranı %73.3 iken, CALGB alanlarda bu oran %57.9, ve bu değerler literatürde bulunan çalışma sonuçları ile uyumlu. Ancak kısa ortalanca hastalıksız sağ kalım süreleri ve takip süresince %50 oranındaki genel sağ kalım oranları ile, her iki tedavinin yetersiz kaldığı söylenebilir.

Erişkinler için tam kür sağlayabilen tek tedavi yönteminin allojenik HCT olduğu inanılıyor. Ancak allojenik HCT'nin başarısı esas hastalığının nakil anındaki durumu ile çok ilişkili; refrakter veya relaps hastalık ile hep kötü sonuçlar elde edilmiştir (37,364-366). Varolan standart tedavilerin bu konuda yetersiz

kalmalarından dolayı, allojenik HCT'ye geçişini güvenli bir şekilde sağlayan yeni tedavilere ihtiyaç duyulmuş. Zaten uygun donor bulunmaması, hastanın yaşı ve komorbid hastalıkların varlığından dolayı hastaların büyük bir kısmı allojenik HCT'ye aday olmaktan çıkmaktadır, ve bu yüzden daha etkili ve kalıcı iyileşmeyi sağlayan nakil-dışı tedavileri bulmak gereklidir. Kabul edilebilir toksik profili ve Faz 1 ve Faz 2 monoterapi çalışmalarda gösterilmiş anti-lösemik aktivitesi ile imatinib bu konuda son zamanların umut ışığı olmuştur (328, 351). Bu çalışmaların sonucunda, tek ajan olarak imatinibin %50'ye varan cevap oranları ile ilişki olduğu gösterilmiş, fakat bu cevap kalıcı değildi. Bundan yola çıkarak standart kemoterapi ile kombine imatinib kullanımı ile ilgili çalışmalar yürütülmeye başlandı. Japon Erişkin Lösemi Çalışma Grubu tarafından yapılan Faz II çalışmada (358) bu tür kombinasyonların etkinliği araştırılmış. ALL202 çalışmasında Philadelphia kromozomu pozitif olduğu saptanan hastaya Tablo 5.2.'de özetlenmiş tedavi şeması verilmiş.

Tablo 5.2. Japon Erişkin Lösemi Çalışma Grubu ALL202 çalışmasında kullanılan Hiper-CVAD ve İmatinib kombinasyonlu tedavi şeması.

Remisyon idnüksiyon		
Siklofosamid	1200 mg/m ² IV (3 saat)	1
Daunorubisin	60mg/m ² IV (1 saat)	1-3
Vinkristin	1.3 mg/m ² IV (puşe)	1, 8, 15, 22
Prenizolon	60mg/m ² PO	1-21
İmatinib	600mg PO	8-63
Metotreksat, Sitarabin, Deksametazon	15, 40 ve 4 mg IT	29
1. Konsolidasyon*		
Metotreksat	1 g/m ² IV (24 saat)	1
Sitarabin	2 g/m ² IV (3 saat - günde 2 kez)	2, 3
Metilprednisolon	50 mg IV (1 saat – günde 2 kez)	1-3
Metotreksat, Sitarabin, Deksametazon	15, 40 ve 4 mg IT	1
2. Konsolidasyon*		
İmatinib	600 mg PO	1-28
Metotreksat, Sitarabin, Deksametazon		
İdame tedavisi (2 sene boyunca 4 haftada bir tekrar edildi. İmatinib bu süre içerisinde sürekli verildi)		
Vinkristin	1.3 mg/m ² IV (puşe)	1
Prednizon	60mg/m ² PO	1-5
İmatinib	600 mg PO	1-28

1. ve 2. Konsolidasyon tedavisi ard ardına 4 kez tekrarlandı.

Bu çalışmada mükemmel sonuçlar elde edilmiş ki CR oranı %96.2 olarak bildirilirken moleküler yanıt (PCR negatifliği) oranı %71.3 bulunmuş. Daha önce tek başına kemoterapi ile ilgili yapılan çalışmalarda %90'a varan CR bildirilmiş olsada (14,22,97,367), bu çalışmadaki CR oranı şu ana kadar bildirmiş en yüksek oran olup diğer çalışmalardan anlamlı olarak daha yüksek. M.D.Anderson Kanser Merkezi ve

Alman Çoklu-merkezli ALL Çalışma grubu tarafından bundan önce yapılan çalışmalarda yine %90'ın üzerinde CR oranları bildirilirken, PCR ile BCR/ABL negatifliği %50 oranında görülmüş.

İlk beklentilerin aksine, standart kemoterapi ile kombine edildiğinde imatinibin yan etki açısından sinerjistik bir katkıda bulunmadığı ortaya çıkarılmış, ve imatinib ile direkt olarak ilişkilendirilebilen yan etkilerinin çoğu (karaciğer disfonksiyonu, sıvı retansiyonu, cilt döküntüsü, bulantı) uygun destek tedavi ile idare edilebilir. Ayrıca, imatinib kullanımı ile hematopoetik fonksiyonların normal dönüşünde gecikme söz konusu değildi.

İmatinibin esas klinik önemi allojenik HCT'yi ilgilendirir. İmatinib ile kombinasyon tedavisinin konvansiyonel tedaviye olan üstünlüğü daha iyi yanıt oranlardan ziyade allojenik HCT olasılığını artırmasıdır.

KML için konvansiyonel sitotoksik kemoterapi HU ve BU'ya dayanmaktadır. HU ağız yoluyla uygulanabilen sitotoksik antiproliferatif bir ajan, ve bu yüzden hastaneye yatış gerektirmemektedir. Aynı zamanda ucuz ve iyi tolere edilebilmekte. Kronik fazda olan vakaların %80'inde hastalığı kontrol altına alabiliyor olsa da, blastik faza geçişini önemediği gösterilmiştir. Günümüzde HU myeloid hiperplazi baskılayarak lökostatik komplisasyonu önlemek veya allojenik HCT öncesi hastalığı için kullanılmakta. İnterferon tedavisi tolere edemeyen hastalar için başka bir tedavi seçeneği idi (21;22).

On seneden fazla süredir α IFN'e dayalı rejimenler tedavi için ilk tercih olurken, randomize prospektif çalışmalarca konvansiyonel kemoterapiye nazaran sağ kalımı uzattığı gösterilmiş (6;23-32).. Bu tedavi ile %80 oranında hematolojik yanıt görülürken, sitogenetik yanıt hastaların %50'sinde bildirilmiş. Sağ kalım süresindeki anlamlı uzamalar sadece sitogenetik yanıt gösterenlerde görülmüş. Bu çalışmada IFN-dayalı tedaviler ve HU/BU arasında önemli bir fark saptanamadı. IFN tedavisi, için ortalama sağ kalım 52.4 ay iken HU/BU bu süre 44.9 ay idi ($p=0.3$) (Resim 1).

Fenilaminopirimidin olan Imatinib mesilat (STI 571, Glivec®) p210 onkoproteinine bağlandığı yere bağlanarak ve bu yol ile otofosforilasyonu engelleyerek takip eden bütün hadisaları inhibe eder. İnterferon tedavisine yanıt vermeyen veya tolere etmeyen KML akut blastik veya kronik fazlarda olan hastalar üzerinde yapılan ilk Faz II çalışmasında, ve takip eden tedavi almamış hastalar

üzerindeki Faz III çalışmasında (IRIS çalışması) imatinibin etkinliği araştırılmış (37-44). IRIS çalışması monoterapi olarak imatinibin etkinliğini kanıtlayan en önemli çalışmalardan birisi olmuştur (43), ve bu çalışmada interferon tedavisine yanıt vermeyen KF hastalarında imatinib ile çok iyi yanıt oranları elde edilmiş. Araştırmacılar α IFN-düşük doz sitarabin ve imatinibin etkinliklerini birebir karşılaştırmışlar, her iki tedavi 553 hastaya verilmiş. Sıkı kurallara uyarak çapraz geçişe izin verilmiş (tedaviye yanıtı; tolere edilememe). Hastalar hematolojik ve sitogenetik yanıt, toksik etkiler ve progresyon oranları açısından değerlendirilmişler. Ortanca 19 aylık takip süresi sonrası 18. aydaki major sitogenetik yanıt (metafazdaki hücrelerin %0-35'inde Ph*) oranları imatinib grubunda %87.1 iken, α IFN-sitarabin grubunda bu oran %34.7 idi ($p<0.001$). Tam sitogenetik oranları ise her iki grupta sırasıyla %76.2 ve %14.5 idi. Bizim çalışmamızda yine benzer oranlar tespit edildi. Benzer şekilde 18. ayın sonunda akselere veya blastik krize geçmemiş olma oranları imatinib grubu için %96.7 iken, diğer grup için bu oran %91.5 olarak bildirilmiş ($p<0.001$). İmatinib diğer tedaviye göre daha iyi tolere edilmiş. Kısacası araştırılan her konuda imatinibin üstünlüğü gösterilmiş oldu.

İmatinib ile hastaların çoğunda hematolojik olmayan yan etkileri görülürken, by olaylar genellikle hafif ile orta şiddetteydi, ve grade 3 veya 4 olayları hastaların %4'ten daha azında görüldü (368-370). Tedavi kesilmesini gerektiren yan etkiler vakaların %5'den daha azında gelişti. En sık bildirilen yan etki muskuloskeletal şikayetler ve çeşitli yerlerde (periorbital ve alt ekstermite) ödem. Bulantı, kusma, ishal, cilt döküntüsü, yorgunluk ve baş ağrısı sıkça bildirilen diğer yan etkiler. Doz ilişkili hepatotoksisite ve myelosupresyon da görülebilir. Yan etkiler genelde tedavinin ilk 2-4 haftasında ortaya çıkmaktadır, ve yan etki olarak sıvı retansiyonu bütün yapılan çalışmaların en dikkat çeken bulgusu olmuştur. Bazı hastalarda plevral effüzyon ve/veya asit gelişse de, sıvı retansiyonu hastaların çoğunda kilo artışı olarak kendini belli eder. Karaciğer enzimlerde hafif artışlar gözlenmesi ile birlikte, az sayıda hastada bilirubin yüksekliği de eşlik etmiş. Değerler genelde tedavi kesildikten 2 hafta sonra normale dönmektedir. Myelosupresyon hastaların çok azında görülsede, daha çok ağır veya ilerlemiş hastalığı olanlarda görülmektedir. Myelosupresyon kemik iliği toksitesi veya imatinibin esas anti-lösemik etkisi aracılığı ile gelişmektedir.

Özellikle KML hastalarında, imatinib kullanımı ile sıra-dışı ekstramedüller relapslar gözlenebilir (371).

Philadelphia pozitif KML ve ALL için yeni tedaviler

Dasatinib

Dasatinib (BMS-354825, Bristol-Myers Squibb) ağız yoluyla verilebilen bir ABL kinaz inhibitörüdür (372). İmatinibden farklı olarak ABL kinazın aktif ve inkaktif formlarına bağlanabilir. Bunun yanındaki başka özelliklerinden dolayı dasatinib imatinibe dirençli BCR-ABL'e karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada akselere veya blastik faz /veya Ph* pozitif ALL tanısı olan 44 hastanın 31'nde majör hematolojik yanıt gözlenmiş, ve majör sitogenetik yanıt sırasıyla %45 ve %25 idi. Myelosüpresyon sık rastlansa da tedavi kestirecek boyutta gözlenmemiş.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Ph* pozitif ALL ile yapılan son çalışmalarda imatinibin standart kemoterapiye eklenmesi ile alınan sonuçlar göz önüne alındığında, bu tür hastalarda imatinib kombinasyonu mutlaka düşünölmeli. İmatinib yan etki profil düşük, genellikle iyi tolere edilir, etkin bir seçenek sunmaktadır, ve özellikle primer dirençli hastalık veya relapsı olan hastalarda allojenik HCT olasılığını artırdığından tedavideki yeri tartışılmaz hale gelmesi beklenebilir. Bu konudaki bilgi birikimi halen yetersiz olduğundan dolayı, daha geniş çaplı randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

İmatinib-döneminde, KML hastaların tedavisine birkaç önemli noktaya dikkat edilmeli.

- Allojenik HCT'ye yanıt verebilecek hastaların iyi seçilmesi (genç, kronik fazın ilk yıllarında ve uygun donörü olanlar)
- İmitanibe yanıt verecek hastanın seçilmesi.

İmatinib tedavisinin ilk 12 ayında tam sitogenetik yanıtı gözlenen hastalar imitanib cevap veren hastalar olarak kabul edilmektedirler, ve bu hastalarda imatinib ve allojenik HCT kombinasyonu her fırsatta denenmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Charrin C: Cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia: correlations with hematologic findings outcome. A Collaborative Study of the Group Francais de Cytogenetique Hematologique Blood 1996; 87: 3135-42.
2. Czuczman MS, Dodge RK, Stewart CC, et al: Value of immunophenotype in intensively treated adult acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia Group B study 8364. Blood 1999;93: 3931-9.
3. Fiere D, Extra JM, David B, et al: Treatment of 218 adult acute lymphoblastic leukemias. Semin Oncol 1987; 14(Suppl 1): 64-6.
4. Han X: Advances in the pathological diagnosis and biology of acute lymphoblastic leukemia. Ann Diagn Pathol 2005; 9: 239-57.
5. Hoelzer D, Ludwig WD, Thiel E, et al: Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. Blood 1996; 87: 495-508.
6. Ludwig WD, Rieder H, Bartram CR, et al: Immunophenotypic and genotypic features, clinical characteristics, and treatment outcome of adult pro-B acute lymphoblastic leukemia: results of the German multicenter trials GMALL 03/87 and 04/89. Blood 1998; 92: 1898-909.
7. Mancini M: A comprehensive genetic classification of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of the GIMEMA 0496 protocol . Blood 2005; 105: 3434-41.
8. Mandelli F, Annino L, Rotoli B: The GIMEMA ALL 0183 trial: analysis of 10-year follow-up. GIMEMA Cooperative Group, Italy. Br J Haematol 1996; 92: 665-72.
9. Redaelli A: A systematic literature review of the clinical and epidemiological burden of acute lymphoblastic leukaemia (ALL) . Eur J Cancer Care 2005; 14: 53-62.
10. Rowe JM: Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia (ALL): results of over 1,500 patients from the international ALL Trial: MRC UKALL XII / ECOG E2993 . Blood 2005;106:3760-7
11. Sarris A, Cortes J, Kantarjian H, et al: Disseminated intravascular coagulation in adult acute lymphoblastic leukemia: frequent complications with fibrinogen levels less than 100 mg/dl. Leuk Lymphoma 1996; 21: 85-92.
12. Stock W: Outcome of adolescents and young adults with ALL: a comparison of children's cancer group (CCG) and cancer and leukemia group b (CALGB) regimens. Blood 2000; 96: 476a.
13. Thomas X: Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial . J Clin Oncol 2004; 22: 4075-86.
14. Secker-Walker LM, Prentice HG, Durrant J, et al: Cytogenetics adds independent prognostic information in adults with acute lymphoblastic leukaemia on MRC trial UKALL XA. MRC Adult Leukaemia Working Party. Br J Haematol 1997; 96: 601-10.

15. Faderl, S, Kantarjian, HM, Taipaz, M, Estrov, Z. Clinical significance of cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1998; 91:3995-4019.
16. Cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia: Correlations with hematologic findings outcome. A Collaborative Study of the Group Francais de Cytogenetique Hematologique [published erratum appears in *Blood* 1996 Oct 1;88(7):2818]. *Blood* 1996; 87:3135.
17. Pui, CH, Relling, MV, Downing, JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004; 350:1535.
18. Mittelman, F. The Third International Workshop on Chromosomes in Leukemia. Lund, Sweden, July 21-25, 1980. Introduction. *Cancer Genet Cytogenet* 1981; 4:96.
19. Bloomfield, CD, Goldman, AI, Alimena, G, et al. Chromosomal abnormalities identify high-risk and low-risk patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1986; 67:415.
20. Ribeiro, RC, Abromowitch, M, Raimondi, SC, et al. Clinical and biologic hallmarks of the Philadelphia chromosome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1987; 70:948.
21. Russo, C, Carroll, A, Kohler, S, et al. Philadelphia chromosome and monosomy 7 in childhood acute lymphoblastic leukemia: A Pediatric Oncology Group study. *Blood* 1991; 77:1050.
22. Wetzler, M, Dodge, RK, Mrozek, K, et al. Prospective karyotype analysis in adult acute lymphoblastic leukemia: The Cancer and Leukemia Group B experience. *Blood* 1999; 93:3983.
23. Westbrook, CA, Hooberman, AL, Spino, C, et al. Clinical significance of the BCR-ABL fusion gene in adult acute lymphoblastic leukemia. A Cancer and Leukemia Group B Study (8762). *Blood* 1992; 80:2983.
24. Mittelman, F. The Third International Workshop on Chromosomes in Leukemia. Lund, Sweden, July 21-25, 1980. Introduction. *Cancer Genet Cytogenet* 1981; 4:96.
25. Bloomfield, CD, Goldman, AI, Alimena, G, et al. Chromosomal abnormalities identify high-risk and low-risk patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1986; 67:415.
26. Wetzler, M, Dodge, RK, Mrozek, K, et al. Prospective karyotype analysis in adult acute lymphoblastic leukemia: The Cancer and Leukemia Group B experience. *Blood* 1999; 93:3983.
27. Parkin, JL, Arthur, DC, Abramson, CS, et al. Acute leukemia associated with the t(4;11) chromosome rearrangement: Ultrastructural and immunologic characteristics. *Blood* 1982; 60:1321.
28. Bitter, MA, Le Beau, MM, Rowley, JD, et al. Associations between morphology, karyotype, and clinical features in myeloid leukemias. *Hum Pathol* 1987; 18:211.
29. Cimino, G, Elia, L, Rapanotti, MC, et al. A prospective study of residual-disease monitoring of the ALL1/AF4 transcript in patients with t(4;11) acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2000; 95:96.

30. Cobaleda, C, Gutierrez-Cianca, N, Perez-Losada, J, et al. A primitive hematopoietic cell is the target for the leukemic transformation in human philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2000; 95:1007-1013.
31. Campbell, LJ, Martinow, A, Michael, PM, et al. Correlation of cytogenetics, BCR-ABL PCR studies and fluorescence in situ hybridisation (FISH) in adult acute lymphoblastic leukaemia. *Aust N Z J Med* 1999; 29:707-712.
32. Wetzler, M, Dodge, RK, Mrozek, K, et al. Additional cytogenetic abnormalities in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a study of the Cancer and Leukaemia Group B. *Br J Haematol* 2004; 124:275.
33. Secker-Walker, L, Craig, JM. Prognostic implications of breakpoint and lineage heterogeneity in Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: A review. *Leukemia* 1993; 7:147-151.
34. Anastasi, J, Feng, JJ, Dickstein, JD, et al. Lineage involvement by BCR/ABL in Ph+ lymphoblastic leukemias: Chronic myelogenous leukemia presenting in lymphoid blast phase versus Ph+ acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1996; 10:795-802.
35. Hermans, A, Heisterkamp, N, von Linden, M, et al. Unique fusion of bcr and c-abl genes in Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Cell* 1987; 51:33-40.
36. Fainstein, E, Marcelle, C, Rosner, A, et al. A new fused transcript in Philadelphia chromosome positive acute lymphocytic leukaemia. *Nature* 1987; 330:386-88.
37. Clark, SS, McLaughlin, J, Timmons, M, et al. Expression of a distinctive BCR-ABL oncogene in Ph1-positive acute lymphocytic leukemia (ALL). *Science* 1988; 239:775-777.
38. van Etten, RA. Disease progression in a murine model of bcr/abl leukemogenesis. *Leuk Lymphoma* 1993; 11 Suppl 1:239-242-5.
39. Daley, GQ, van Etten, RA, Baltimore, D. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. *Science* 1990; 247:824.
40. Heisterkamp, N, Jenster, G, ten Hoeve, J, et al. Acute leukaemia in bcr/abl transgenic mice. *Nature* 1990; 344:251-5.
41. Castellanos, A, Pintado, B, Weruaga, E, et al. A BCR-ABL(p190) fusion gene made by homologous recombination causes B- cell acute lymphoblastic leukemias in chimeric mice with independence of the endogenous bcr product. *Blood* 1997; 90:2168-9.
42. Linker, CA, Levitt, LJ, O'Donnell, M, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia with intensive cyclical chemotherapy: A follow-up report. *Blood* 1991; 78:2814-7.
43. Gaynor, J, Chapman, D, Little, C, et al. A cause specific hazard rate analysis of prognostic factors among 199 adults with acute lymphoblastic leukemia: The Memorial Hospital experience since 1969. *J Clin Oncol* 1988; 6:1014-7.
44. Larson, RA, Dodge, RK, Bloomfield, CD, Schiffer, CA. Treatment of biologically determined subsets of acute lymphoblastic leukemia in adults: Cancer and Leukemia Group B studies In: *Acute Leukemias VI: Prognostic factors and treatment strategies*, Buchner, T, Hiddeman, W, Wormann, B, et al (Eds), Springer-Verlag, Berlin 1997. p.677-9.

45. Rambaldi, A, Attuati, V, Bassan, R, et al. Molecular diagnosis and clinical relevance of t(9;22), t(4;11) and t(1;19) chromosome abnormalities in a consecutive group of 141 adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1996; 21:457-9.
46. Devaraj, PE, Foroni, L, Janossy, G, et al. Expression of the E2A-PBX1 fusion transcripts in t(1;19)(q23;p13) and der(19)t(1;19) at diagnosis and in remission of acute lymphoblastic leukemia with different B lineage immunophenotypes. *Leukemia* 1995; 9:821-4.
47. Crist, WM, Carroll, AJ, Shuster, JJ, et al. Poor prognosis of children with pre-B acute lymphoblastic leukemia is associated with the t(1;19)(q23;p13): a Pediatric Oncology Group study. *Blood* 1990; 76:117-9.
48. Michael, PM, Levin, MD, Garson, OM. Translocation 1;19--a new cytogenetic abnormality in acute lymphocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1984; 12:333-7.
49. Pui, CH, Raimondi, SC, Hancock, ML, et al. Immunologic, cytogenetic, and clinical characterization of childhood acute lymphoblastic leukemia with the t(1;19) (q23; p13) or its derivative. *J Clin Oncol* 1994; 12:2601-3.
50. Hunger, SP. Chromosomal translocations involving the E2A gene in acute lymphoblastic leukemia: Clinical features and molecular pathogenesis. *Blood* 1996; 87:1211-4.
51. Kamps, MP. E2A-Pbx1 induces growth, blocks differentiation, and interacts with other homeodomain proteins regulating normal differentiation. *Curr Top Microbiol Immunol* 1997; 220:25-8.
52. McWhirter, JR, Neuteboom, ST, Wancewicz, EV, et al. Oncogenic homeodomain transcription factor E2A-Pbx1 activates a novel WNT gene in pre-B acute lymphoblastoid leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96:11464-5.
53. Fu, X, McGrath, S, Pasillas, M, et al. EB-1, a tyrosine kinase signal transduction gene, is transcriptionally activated in the t(1;19) subset of pre-B ALL, which express oncoprotein E2a-Pbx1. *Oncogene* 1999; 18:4920-3.
54. Foa, R, Vitale, A, Mancini, M, et al. E2A-PBX1 fusion in adult acute lymphoblastic leukaemia: biological and clinical features. *Br J Haematol* 2003; 120:484-7.
55. Shurtleff, SA, Buijs, A, Behm, FG, et al. TEL/AML1 fusion resulting from a cryptic t(12;21) is the most common genetic lesion in pediatric ALL and defines a subgroup of patients with an excellent prognosis. *Leukemia* 1995; 9:1985-8.
56. Romana, SP, Poirel, H, Leconiat, M, et al. High frequency of t(12;21) in childhood B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1995; 86:4263-5.
57. Rubnitz, JE, Downing, JR, Pui, CH, et al. TEL gene rearrangement in acute lymphoblastic leukemia: A new genetic marker with prognostic significance. *J Clin Oncol* 1997; 15:1150-2.
58. Borkhardt, A, Cazzaniga, G, Viehmann, S, et al. Incidence and clinical relevance of TEL/AML1 fusion genes in children with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the German and Italian multicenter therapy trials. *Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica and the Berlin-Frankfurt-Munster Study Group. Blood* 1997; 90:571-4.

59. McLean, TW, Ringold, S, Neuberg, D, et al. TEL/AML-1 dimerizes and is associated with a favorable outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1996; 88:4252-5.
60. Aguiar, RC, Sohal, J, van Rhee, F, et al. TEL-AML1 fusion in acute lymphoblastic leukaemia of adults. M.R.C. Adult Leukaemia Working Party. *Br J Haematol* 1996; 95:673-5.
61. Golub, TR, Barker, GF, Bohlander, SK, et al. Fusion of the TEL gene on 12p13 to the AML1 gene on 21q22 in acute lymphoblastic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92:4917-9.
62. Lopez, RG, Carron, C, Oury, C, et al. TEL is a sequence-specific transcriptional repressor. *J Biol Chem* 1999; 274:30132-5.
63. Mertens, F, Johansson, B, Mitelman, F. Dichotomy of hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia on the basis of the distribution of gained chromosomes. *Cancer Genet Cytogenet* 1996; 92:8-10.
64. Moorman, AV, Clark, R, Farrell, DM, et al. Probes for hidden hyperdiploidy in acute lymphoblastic leukaemia. *Genes Chromosomes Cancer* 1996; 16:40-2.
65. Raimondi, SC, Pui, CH, Hancock, ML, et al. Heterogeneity of hyperdiploid (51-67) childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1996; 10:213-5.
66. Uckun, FM, Sensel, MG, Sun, L, et al. Biology and treatment of childhood T-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1998; 91:735-8.
67. Heerema, NA, Sather, HN, Sensel, MG, et al. Frequency and clinical significance of cytogenetic abnormalities in pediatric T-lineage acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1998; 16:1270-2.
68. Garand, R, Vannier, JP, Bene, MC, et al. Comparison of outcome, clinical, laboratory, and immunological features in 164 children and adults with T-ALL. The Groupe d'Etude Immunologique des Leucemies. *Leukemia* 1990; 4:739-41.
69. Erikson, J, Williams, DL, Finan, J, et al. Locus of the alpha-chain of the T-cell receptor is split by chromosome translocation in T-cell leukemias. *Science* 1985; 229:784-7.
70. Smith, SD, Morgan, R, Gemmell, R, et al. Clinical and biologic characterization of T-cell neoplasias with rearrangements of chromosome 7 band q34. *Blood* 1988; 71:395-8.
71. Asnafi, V, Radford-Weiss, I, Dastugue, N, et al. CALM-AF10 is a common fusion transcript in T-ALL and is specific to the TCRgammadelta lineage. *Blood* 2003; 102:1000-3.
72. Weng, AP, Ferrando, AA, Lee, W, et al. Activating mutations of NOTCH1 in human T cell acute lymphoblastic leukemia. *Science* 2004; 306:269-71.
73. Ferrando, AA, Neuberg, DS, Dodge, RK, et al. Prognostic importance of TLX1 (HOX11) oncogene expression in adults with T-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2004; 363:535-8.
74. De Keersmaecker, K, Graux, C, Otero, MD, et al. Fusion of EML1 to ABL1 in T-cell acute lymphoblastic leukemia with cryptic t(9;14)(q34;q32). *Blood* 2005; 105:4849-4851.

75. Larson, RA, Dodge, RK, Burns, CP, et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: CALGB study 8811. *Blood* 1995; 85:2025-8.
76. Laport, GF, Larson, RA. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Semin Oncol* 1997; 24:70-3.
77. Hoelzer, D. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Semin Hematol* 1994; 31:1-3.
78. Preti, A, Kantarjian, HM. Management of adult acute lymphocytic leukemia: Present issues and key challenges. *J Clin Oncol* 1994; 12:1312-15.
79. Copelan, EA, McGuire, EA. The biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood* 1995; 85:1151-3.
80. Hoelzer, D, Gokbuget, N. New approaches to acute lymphoblastic leukemia in adults: where do we go?. *Semin Oncol* 2000; 27:540-3.
81. Lazarus, HM, Richards, SM, Chopra, R, et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2006; 108:465-7.
82. Surapaneni, UR, Cortes, JE, Thomas, D, et al. Central nervous system relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2002; 94:773-6.
83. Sancho, JM, Ribera, JM, Oriol, A, et al. Central nervous system recurrence in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: frequency and prognosis in 467 patients without cranial irradiation for prophylaxis. *Cancer* 2006; 106:2540-3.
84. Pui, CH, Evans, WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2006; 354:166-9.
85. Linker, CA, Levitt, LJ, O'Donnell, M, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia with intensive cyclical chemotherapy: A follow- up report. *Blood* 1991; 78:2814-7.
86. Hoelzer, D, Thiel, E, Loffler, T, et al. Prognostic factors in a multicentric study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood* 1988; 71:123-5.
87. Rowe, JM, Buck, G, Burnett, AK, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2005; 106:3760-3.
88. Nachman, J. Clinical characteristics, biologic features and outcome for young adult patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2005; 130:166-9.
89. Secker-Walker, LM, Prentice, HG, Durrant, J, et al. Cytogenetics adds independent prognostic information in adults with acute lymphoblastic leukaemia on MRC trial UKALL XA. *Br J Haematol* 1997; 96:601-4.
90. Rambaldi, A, Attuati, V, Bassan, R, et al. Molecular diagnosis and clinical relevance of t(9;22, t(4;11) and t(1;19) chromosome abnormalities in a consecutive group of 141 adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1996; 21:457-9.

91. Stock, W, Tsai, T, Golden, C, et al. Cell cycle regulatory gene abnormalities are important determinants of leukemogenesis and biology in adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2000; 95:2364-7.
92. Hoshino, K, Asou, N, Okubo, T, et al. The absence of the p15INK4B gene alterations in adult patients with precursor B-cell acute lymphoblastic leukaemia is a favourable prognostic factor. *Br J Haematol* 2002; 117:531-4.
93. Roman-Gomez, J, Jimenez-Velasco, A, Castillejo, JA, et al. Promoter hypermethylation of cancer-related genes: a strong independent prognostic factor in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2004; 104:2492-5.
94. Rowe, JM, Buck, G, Burnett, AK, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2005; 106:3760-5.
95. Gottlieb, AJ, Weinberg, V, Ellison, RR, et al. Efficacy of daunorubicin in the therapy of adult acute lymphocytic leukemia: A prospective randomized trial by Cancer and Leukemia Group B. *Blood* 1984; 64:267-9.
96. Fiere, D, Lepage, E, Sebban, C, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia: A multicenter randomized trial testing bone marrow transplantation as postremission therapy. *J Clin Oncol* 1993; 11:1990-3.
97. Annino, L, Vegna, ML, Camera, A, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood* 2002; 99:863-5.
98. Cassileth, PA, Andersen, JW, Bennett, JM, et al. Adult acute lymphocytic leukemia: the Eastern Cooperative Oncology Group experience. *Leukemia* 1992; 6 Suppl 2:178-180.
99. Kantarjian, HM, Walters, RS, Keating, MJ, et al. Results of the vincristine, doxorubicin, and dexamethasone regimen in adults with standard and high-risk acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1990; 8:994-7.
100. Hussein, KK, Dahlberg, S, Head, D, et al. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults with intensive induction, consolidation, and maintenance chemotherapy. *Blood* 1989; 73:57-9.
101. Cuttner, J, Mick, R, Budman, DR, et al. Phase III trial of intensive treatment of adult acute lymphocytic leukemia comparing daunorubicin and mitoxantrone: A CALGB study. *Leukemia* 1991; 5:425-8.
102. Smith, TJ, Khatcheressian, J, Lyman, GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24:3187-9.
103. Linker, C, Damon, L, Ries, C, Navarro, W. Intensified and shortened cyclical chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2002; 20:2464-7.
104. Hallbook, H, Simonsson, B, Ahlgren, T, et al. High-dose cytarabine in upfront therapy for adult patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2002; 118:748-751.

105. Willemze, R, Peters, WG, Colly, LP. Short-term intensive treatment (V.A.A.P.) of adult acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma. *Eur J Haematol* 1988; 41:489-491.
106. Rohatiner, AZS, Bassan, R, Battista, R, et al. High dose cytosine arabinoside in the initial treatment of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Br J Cancer* 1990; 62:454-7.
107. Weiss, M, Maslak, P, Feldman, E, et al. Cytarabine with high-dose mitoxantrone induces rapid complete remissions in adult acute lymphoblastic leukemia without the use of vincristine or prednisone. *J Clin Oncol* 1996; 14:2480-4.
108. Kantarjian, HM, O'Brien, S, Smith, TL, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2000; 18:547-9.
109. Weiser, MA, O'Brien, S, Thomas, DA, et al. Comparison of two different schedules of granulocyte-colony-stimulating factor during treatment for acute lymphocytic leukemia with a hyper-CVAD (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and dexamethasone) regimen. *Cancer* 2002; 94:285-7.
110. Weiser, MA, Cabanillas, ME, Konopleva, M, et al. Relation between the duration of remission and hyperglycemia during induction chemotherapy for acute lymphocytic leukemia with a hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone/methotrexate-cytarabine regimen. *Cancer* 2004; 100:1179-1181.
111. 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; 101:2788-2792.
112. Thomas, DA, Cortes, J, O'Brien, S, et al. Hyper-CVAD program in Burkitt's-type adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1999; 17:2461-5.
113. Hoelzer, D, Gokbuget, N, Digel, W, et al. Outcome of adult patients with T-lymphoblastic lymphoma treated according to protocols for acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002; 99:4379-4382.
114. Ellison, RR, Mick, R, Cuttner, J, et al. The effects of postinduction intensification treatment with cytarabine and daunorubicin in adult acute lymphocytic leukemia: A prospective randomized clinical trial by Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 1991; 9:2002-5.
115. Stryckmans, P, De Witte, T, Marie, JP, et al. Therapy of adult ALL: overview of 2 successive EORTC studies: (ALL-2; ALL-3). The EORTC Leukemia Cooperative Study Group. *Leukemia* 1992; 6 Suppl 2:199-201.
116. Szatrowski, TP, Dodge, RK, Reynolds, C, et al. Lineage specific treatment of adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first remission with anti-B4-blocked ricin or high-dose cytarabine. *Cancer* 2003; 97:1471-4.
117. Zhang, MJ, Hoelzer, D, Horowitz, MM, et al. Long-term follow-up of adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission treated with chemotherapy or bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1995; 123:428-432.

118. Boucheix, C, David, B, Sebban, C, et al. Immunophenotype of adult acute lymphoblastic leukemia, clinical parameters and outcomes: An analysis of a prospective trial, including 562 tested patients (LALA87). *Blood* 1994; 84:1603-5.
119. Levine, JE, Harris, RE, Loberiza, FR Jr, et al. A comparison of allogeneic and autologous bone marrow transplantation for lymphoblastic lymphoma. *Blood* 2003; 101:2476-9.
120. Navarro, JL, de Blas Orlando, J, Rios Herranz, E, et al. Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia 16 years after the apparent cure of acute lymphoblastic leukemia. New leukemia or late relapse? *Haematologica* 1998; 83:855-8.
121. Brincker, H, Christensen, BE. Long-term survival and late relapses in acute leukaemia in adults. *Br J Haematol* 1990; 74:156-8.
122. Frassoni, F, Labopin, M, Gluckman, E, et al. Are patients with acute leukaemia, alive and well 2 years post bone marrow transplantation cured? A European survey. Acute Leukaemia Working Party of the European Group for Bone Marrow Transplantation (EBMT). *Leukemia* 1994; 8:924-9.
123. Brüggemann, M, Raff, T, Flohr, T, et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006; 107:1116-9.
124. Mortuza, FY, Papaioannou, M, Moreira, IM, Coyle, LA. Minimal Residual Disease Tests Provide an Independent Predictor of Clinical Outcome in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2002; 20:1094-7.
125. Woodruff, RK, Lister, TA, Paxton, AM, et al. Combination chemotherapy for haematological relapse in adult acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Am J Hematol* 1978; 4:173-5.
126. Rosen, PJ, Rankin, C, Head, DR, et al. A phase II study of high dose ARA-C and mitoxantrone for treatment of relapsed or refractory adult acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 2000; 24:183-6.
127. Giona, F, Annino, L, Rondelli, R, et al. Treatment of adults with acute lymphoblastic leukaemia in first bone marrow relapse: results of the ALL R-87 protocol. *Br J Haematol* 1997; 97:896-9.
128. Koller, CA, Kantarjian, HM, Thomas, D, et al. The hyper-CVAD regimen improves outcome in relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1997; 11:2039-2043.
129. Weiss, MA, Aliff, TB, Tallman, MS, et al. A single, high dose of idarubicin combined with cytarabine as induction therapy for adult patients with recurrent or refractory acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2002; 95:581-5.
130. Karbasian-Esfahani, M, Wiernik, PH, Novik, Y, et al. Idarubicin and standard-dose cytosine arabinoside in adults with recurrent and refractory acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 2004; 101:1414-8.

131. Kurtzberg, J, Ernst, TJ, Keating, MJ, et al. Phase I study of 506U78 administered on a consecutive 5-day schedule in children and adults with refractory hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2005; 23:3396-9.
132. Berg, SL, Blaney, SM, Devidas, M, et al. Phase II study of nelarabine (compound 506U78) in children and young adults with refractory T-cell malignancies: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005; 23:3376-9.
133. Larson, RA. Acute lymphoblastic leukemia: older patients and newer drugs. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2005; :131-3.
134. Nelarabine (Arranon) for T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Med Lett Drugs Ther* 2006; 48:14-5.
135. Jeha, S, Gaynon, PS, Razzouk, BI, et al. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2006; 24:1917-23.
136. Fadrel S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of the chronic leukemias. *N Eng J Med* 1999; 341:164-172.
137. Talpaz M, Kantarjian HM, Mc Credie KB. Clinical investigation of human alpha interferon in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1987; 69:1280-8.
138. Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *N Eng J Med* 1999; 340:1330-1340.
139. Goldman JM. Chronic myeloid leukemia. *BMJ* 1997; 314 657-660.
140. Larson SL , Wolff SN. Chronic myeloid leukemia in Wintrabes ve Maxwell M (Eds). *Clinical Hematology* 10th edition. Philadelphia 1999: p. 2342- 2373.
141. Keating MJ, The chronic leukemias in Goldman L ve Bennet JC (Eds) *Cecil Text Book of Medicine*. 21th edition Philadelphia 2000: p.944-953.
142. Kantarjian H, Dixon D, Keating MJ. Characteristics of accelerated disease in chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 1988; 61:1441-6.
143. Sokal JE, Baccarani M, Russo D Tura S. Staging and prognosis in chronic myelogenous leukemia. *Semin Hematol* 1988; 25:49-61.
144. Griffin JD, Todd RF III, Ritz J. Differentiation patterns in the blastic phase of chronic myeloid leukemia. *Blood* 1983; 1:85-91.
145. Rowley JD. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973; 243:290-293.
146. Kurzrock R, Gutterman JU, Talpaz M. The molecular genetics of Philadelphia chromosome-positive leukemias. *NEJM* 1988; 319: 990-998.
147. Specchia G, Mininni D, Guerrasio A, Palumbo G, Pastore D, Liso V. Ph positive acute lymphoblastic leukemia in adults: molecular and clinical studies. *Leuk Lymphoma* 1995; 18: Suppl 1:37-42.
148. Kaeda J, Chase A, Goldman JM. Cytogenetic and molecular monitoring of residual disease in chronic myeloid leukemia. *Acta Hematologica* 2002; 107:64-75.
149. Johansson B, Fioretos T, Mitelman F. Cytogenetic and molecular genetic evolution of chronic myeloid leukemia. *Acta Hematologica* 2002; 107:76-94.

150. Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukaemia. *Leukemia* 1996; 10:751-6.
151. Shepherd P, Suffolk R, Hasley J, Allan N. Analysis of molecular breakpoint and m-RNA transcripts in a prospective randomized trial of interferon in chronic myeloid leukaemia: no correlation with clinical features, cytogenetic response, duration of chronic phase, or survival. *Br J Haematol* 1995; 89:546-54.
152. Kurzrock R, Shtalrid M, Romero P. A novel c-abl protein product in Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. *Nature* 1987; 325:631-5.
153. Pane F, Frigeri F, Sindona M. Neutrophilic-chronic myeloid leukemia: a distinct disease with a specific molecular marker. *Blood* 1996;88:2410-14
154. Melo JV, Myint H, Galton DAG, Goldman JM. P190 BCR-ABL chronic myeloid leukaemia: the missing link with chronic myelomonocytic leukaemia? *Leukemia* 1994; 8:208-11.
155. Daley GQ, Van Etten RA, Baltimore D. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the p210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. *Science* 1990; 247:824-30.
156. Wang JYJ. Abl tyrosine kinase in signal transduction and cell-cycle regulation. *Curr Opin Genet Dev* 1993; 3:35-43.
157. Gale RP, Grosveld G, Canaani E, Goldman JM. Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. *Leukemia* 1993; 7:653-8.
158. Sawyers CL. The bcr-abl gene in chronic myelogenous leukemia. *Cancer Surv* 1992; 15:37-51.
159. Chung S-W, Daniel R, Wong BY, Wong PM. The ABL genes in normal and abnormal cell development. *Crit Rev Oncog* 1996; 7:33-48.
160. McWhirter JR, Galasso DL, Wang JY. A coiled-coil oligomerization domain of Bcr is essential for the transforming function of Bcr-Abl oncoproteins. *Mol Cell Biol* 1993; 13:7587-95.
161. Reuter GW, Fu H, Cripe LD, Collier RJ, Pendergast AM. Association of the protein kinases c-Bcr and Bcr-Abl with proteins of the 14-3-3 family. *Science* 1994; 266:129-33.
162. Pendergast AM, Muller AJ, Havlik MH, Maru Y, Witte ON. BCR sequences essential for transformation by the BCR-ABL oncogene bind to the ABL SH2 regulatory domain in a non-phosphotyrosine-dependent manner. *Cell* 1991; 66:161-71.
163. Puil L, Liu J, Gish G. Bcr-Abl oncoproteins bind directly to activators of the Ras signalling pathway. *EMBO J* 1994; 13:764-73.
164. Sawyers CL, McLaughlin J, Witte ON. Genetic requirement for Ras in the transformation of fibroblasts and hematopoietic cells by the Bcr-Abl oncogene. *J Exp Med* 1995; 181:307-13.
165. Raitano AB, Halpern JR, Hambuch TM, Sawyers CL. The Bcr-Abl oncogene activates Jun kinase and requires Jun for transformation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:11746-50.
166. Afar DE, Goga A, McLaughlin J, Witte ON. Differential complementation of Bcr-Abl point mutations with c-Myc. *Science* 1994; 264:424-6.
167. Strife A ve Clarkson B. Biology of chronic myelogenous leukemia: is discordant maturation the primary defect? *Semin Hematol* 1988; 25:1-19.

168. Clarkson B, Strife A. Cytokinetic considerations relevant to development of a successful therapeutic strategy in chronic myelogenous leukemia (CML). *Leuk Lymphoma* 1993; 11: Suppl 1:101-7.
169. Gordon MY, Dowding CR, Riley GP, Goldman JM, Greaves MF. Altered adhesive interactions with marrow stroma of hematopoietic progenitor cells in chronic myeloid leukaemia. *Nature* 1984; 328:342-4.
170. Verfaillie CM, Hurley R, Zhao RCH, Prosper F, Delforge M, Bhatia R. Pathophysiology of CML: do defects in integrin function contribute to the premature circulation and massive expansion of the BCR/ABL positive clone? *J Lab Clin Med* 1997; 129:584-91.
171. Schlaepfer DD, Hanks SK, Hunter T, van der Geer P. Integrin-mediated signal transduction linked to Ras pathway by GRB2 binding to focal adhesion kinase. *Nature* 1994; 372:786-9.
172. Verfaillie CM. Biology of chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12:1-29.
173. Sirard C, Laneuville P, Dick JE. Expression of bcr-abl abrogates factor dependent growth of human hematopoietic M07E cells by an autocrine mechanism. *Blood* 1994; 83:1575-85.
174. McGahon A, Bissonnette R, Schmitt M, Cotter KM, Green DR, Cotter TC. BCR-ABL maintains resistance of chronic myelogenous leukemia cells to apoptotic cell death. *Blood* 1994; 83:1179-87.
175. Cortez D, Kadlec L, Pendergast AM. Structural and signaling requirements for BCR-ABL-mediated transformation and inhibition of apoptosis. *Mol Cell Biol* 1995; 15:5531-41.
176. Bain BJ. An overview of translocation – related oncogenesis in the chronic myeloid leukemia. *Acta Hematologica* 2002; 107:57-63.
177. Brown RD, Yuen E, Kronenberg H, Rickard KA. Stimulation of persisting colonies in agar cultures by sera from patients with CML and AML. *Blood* 1986; 68:37-40.
178. Estrov Z, Kurzrock R, Wetzler M. Suppression of chronic myelogenous leukemia colony growth by interleukin-1 (IL-1) receptor antagonist and soluble IL-1 receptors: a novel application for inhibitors of IL-1 activity. *Blood* 1991; 78:1476-84.
179. Cross NCP, Reiter A. Tyrosine kinase fusion genes in chronic myeloproliferative diseases. *Leukemia* 2002; 16:1207-1212.
180. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical Advisory Committee meeting – Airline House Virginia. 1997 *J Clin Oncol* 1999; 17:3835-3849.
181. Sheppherd PC, Ganesan TS, Galton DA. Hematological classification of the chronic myeloid leukemia. *Clin Hematol* 1987; 1: 887-906.
182. Kurzrock R, Bueso-Ramos CE, Kantajian H. BCR rearrangement negative chronic myelogenous leukemia revisited. *J Clin Oncol* 2001; 19:2915-2926.
183. Reiter A, Sohal J, Kulkarni S. Consistent fusion of ZNF 198 to the fibroblast growth factor receptor-1 in the t(8;13)(p11;q12) myeloproliferative syndrome. *Blood* 1998; 92:1735-1742.

184. Popovici C, Zhang B, Greegoire MJ. The t(6;8)(q27;p11) translocation in the stem cell myeloproliferative disorder fuses a novel gene, FOP, to fibroblast growth factor 1. *Blood* 1999; 93:1381-1389.
185. Guasch G, Mack GJ, Popovici C. FGFR1 is fused to the centrosome associated protein CEP110 in the 8p12 stem cell myeloproliferative disorders with t(8;9) (p12,q33). *Blood* 2000; 95:1788-1796.
186. Demiroglu R, Steer EJ, Heath C. The t(8;22) in chronic myeloid leukemia fuses BCR to FGFR1 : transforming activity and specific inhibition of FGFR1 fusion proteins *Blood* 2001;98:3778-3783.
187. Ross TS, Bernard OA, Berger R. Fusion of huntingtin interacting protein 1 to platelet derived growth factor beta receptor (PDGFbeta R) in chronic myelomonocytic leukemia with t(5;7)(q33;q11.2). *Blood* 1998; 91:4419-4426.
188. Schwaller J, Anastasiadou E, Cain D. H4(D10S170) , A gene frequently rearranged in papillary thyroid carcinoma, is fused to the platelet derived growth factor receptor beta gene in atypical in chronic myeloid leukemia with t(5;10) (q33,q22). *Blood* 2001; 97:3910-3918.
189. Magness MK, Meade KE, Brown KE. Rabaptin-5 is a novel fusion partner to platelet derived growth factor beta receptor in chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 2001; 98: 2518-2525.
190. Peeters P, Raynaud SD, Cools J. Fusion of TEL, the ETS-related gene 6 (ETV6), to the receptor associated kinase JAK2 as a result of t(9;12) in a lymphoid and t(9;15;12) in myeloid leukemia . *Blood* 1997; 90: 2535-2540.
191. Griesinger F, Podlesny M, Stefens R. A novel BCR- JAK2 fusion gene is a result of translocation (9; 22)(p24;q11) in a case of CML . *Blood* 2000; 96: 352-356.
192. Kuno Y, Abe A, Emi N. Constitutive kinase activation of the TEL-Syk fusion gene in myelodysplastic syndrome with t(9;12)(q22;p12). *Blood* 2001; 97: 1050-1055.
193. Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of the chronic myeloid leukemia. *Blood* 2000; 96: 3343-3356.
194. Wilbanks AM, Mahajan S, Frank DA. TEL/ PDGFbetaR fusion protein activates STAT1 and STAT 5: A common mechanism for transformation by tyrosine kinase fusion protein. *Exp Hematol* 2000; 28: 584-593.
195. MacDonalds D, Aguiar RC, Mason PJ. A new myeloproliferative disorder associated with chromosomal translocation involving 8p11. *Leukemia* 1995; 9:1628-30.
196. Inhorn RC, Aster JC, Roach SA. A syndrome of lymphoblastic lymphoma, eosinophilia and myeloid hyperplasia/ malignancy associated with t(8;13)(p11;q11): description of a distinctive clinicopathological entity. *Blood* 1995; 85:1881-1887.
197. Cazzaniga G, Tosi S, Aloisi A. The tyrosine kinase ABL related gene ARG is fused to ETV6 in an AML-M4EO patient with t(1;12)(q25)(p13): molecular cloning of both reciprocal transcripts. *Blood* 1999; 94:4370-4373.

198. Lijima Y, Ito T, Oikawa T. A new ETV6/ TEL partner gene ARG (ABL related gene or ABL2) identified in an AML-M3 cell line with a t(1;12)(q25;p13) translocation. *Blood* 2000; 95:2126-2131.
199. Bernstein R. Cytogenetics of chronic myelogenous leukemia. *Semin Hematol* 1988; 25: 20-34.
200. Krulik M, Smadja N, De Gramot A. Sequential karyotype study on Ph positive on chronic myelocytic leukemia. Significance of additional chromosomal abnormalities during disease evolution. *Cancer* 1987; 60: 974-79.
201. Collins SJ ve Groundine MT. chronic myelogenous leukemia: Amplification of a rearrangement c-abl oncogene in both chronic and blast crisis. *Blood* 1987; 69:893-898.
202. Andrews Df, Collins SJ. Heterogeneity in expression of the bcr-abl fusion transcript in CML blast crisis. *Leukemia* 1987; 1:718-24.
203. Gaiger A, Heen T, Hörth E. Increase of BCR-ABL chimeric mRNA expression in tumor cells of patients with chronic myeloid leukemia precedes disease progression. *Blood* 1995; 86: 2371-2378.
204. Nucifora G, Rowley JD. AML1 and 8; 21 and 3; 21 translocation in acute and chronic myeloid leukemia. *Blood* 1995; 86: 1-4.
205. Russel M, Thompson F, Spier C. Expression of the EVII gene in chronic myelogenous leukemia in blastic crisis. *Leukemia* 1993; 7:1654-57.
206. Ogawa S, Kurokawa M, Tanaka T. Increased Evi-i expression is frequently observed in blastic crisis of chronic myelocytic leukemia. *Leukemia* 1996; 10:788-794.
207. Johansson B, Fioretos T, Billström R. Cytologic evolution pattern of Ph positive of chronic myeloid leukemia treated with interferon alpha. *Leukemia*. 1996; 10:1134-1138.
208. Majlis A, Smith TL, Talpaz M. Significance of cytogenetic evolution in chronic myelogenous leukemia. *J Clin Oncol* 1996; 14:196-203.
209. Fayad L, Kantarjian H, O'Brien S. Emergence of new clonal abnormalities following interferon alpha induced complete cytogenetic response in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 1994; 11:767-771.
210. Gorre ME, Mohammad M, Ellwood K. Clinical resistance to STI571 Cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. *Science* 2001; 293: 867-880.
211. O'Malley FM, Garson OM. Chronic granulocytic leukemia correlation of blastic transformation type with karyotypic evolution. *Am J Hematol* 1985; 20: 313-323.
212. Diez Martin JL, Dewald GW, Pierre RV. Possible cytogenetic distinction between lymphoid and myeloid blast crisis in chronic granulocytic leukemia. *Am J Hematol* 1988; 27:194-203
213. Bernstein R, Gale RP. Do chromosomal abnormalities determine the type of acute leukemia that develops in CML? *Leukemia* 1990; 4: 65-68.
214. Kadem PR, Nanjangud GJ, Advani SH. Chromosomal characteristics of chronic and blastic phase of chronic myeloid leukemia. A study of 100 patients in India. *Cancer Genet Cytogenet* 1991; 51:167-181.

215. Chang HJ, Tien HF, Chuang SM. Comparison of clinical and biological features between myeloid and lymphoid transformation of Ph positive chronic myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet.* 1993; 71: 87-93.
216. Hernandez-Boluda JC, Cervantes F, Costa D. Blastic crisis of Ph positive chronic myeloid leukemia with isochromosomes 17q: Report of 12 cases and review of the literature. *Leuk Lymphoma* 2000; 38: 83-90.
217. Anastasi J, Feng J, Le Beau MM. The relationship between chromosomal abnormalities and the blast transformation in chronic myelogenous leukemia. *Leukemia* 1995; 9:628-33.
218. Sill H, Goldman JM, Cross NCP. Homozygous deletion of the p16 tumor suppressor gene are associated with lymphoid transformation of chronic myeloid leukemia. *Blood* 1995; 85:2013-16.
219. Serra A, Gottardi E, Della Ragione F. Involvement of the cyclin dependent kinase-4 inhibitor (CDKN2) gene in the pathogenesis of lymphoid blastic crisis of chronic myelogenous leukemia. *Br J Hematol* 1995; 91: 625-629.
220. Jolascon A, Della Ragione F, Giordani L. Expression of cell cycle regulatory genes in chronic myelogenous leukemia. *Hematologica* 1998; 83: 771-777.
221. Kantarjian H, Keating MJ, Talpaz M and ark. Chronic myelogenous leukemia in blastic crisis. Analysis of 242 patients. *Am J Med* 1987; 83: 445-454.
222. Przeciorka D, Thomas ED. Prognostic significance of cytogenetic abnormalities in patients with chronic myelogenous leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1988; 3:113-119.
223. Sadamori N, Gomez GA, Sandberg AA. Therapeutic and prognostic value of initial chromosomal findings at the blastic phase of Ph1- positive chronic myeloid leukemia. *Blood* 1983; 61:935-939.
224. Sokal JE, Gomez GA, Baccarani M. Prognostic significance of additional cytogenetic abnormalities at diagnosis of Ph positive chronic granulocytic leukemia *Blood* 1988; 72: 294-298.
225. Griesshammer M, Heinze B, Hellman H. Chronic myelogenous leukemia in blastic crisis: Retrospective analysis of prognostic factors in 90 patients. *Ann Hematol* 1996; 73: 225-230.
226. Dewald GW, Wyatt WA, Junea AL, Carlson RA. Highly sensitive fluorescence in situ hybridization method to detect double BCR-ABL fusion and monitor response to therapy in chronic myeloid leukemia. *Blood* 1998; 91: 3357-3365.
227. Reiter A, Skladny H, Hochhaus A, Seifarth W, Hellman R, The German CML Study Group III. Molecular response of CML patients treated with interferon alpha monitored by quantitative southern blot analysis. *Br J Hematol* 1997; 99: 945-950.
228. Vershagen CF, Talpaz M, H-Gensberg CF, Pherwani R. Quantification of the breakpoint cluster region rearrangement for clinical monitoring in Ph positive chronic myeloid leukemia. *Blood* 1995; 85: 2705-2710.

229. Stock W, Westbrook CA, Peterson B, Arthur DC, Silver RT. Value of molecular monitoring during treatment of chronic myeloid leukemia: A cancer and Leukemia group B study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 26-36.
230. Beirnaux C, Loos M, Sels A, Styckmans P. Detection of major BCR-ABL gene expression at a very low level in blood cells of healthy individuals. *Blood* 1995; 88: 3118-3122.
231. Bose S, Deininger M, Gora-Taylor J, Goldman JM. The presence of typical and atypical BCR-ABL fusion gene in leukocytes of normal individuals: Biological significance and implications for the assessment of minimal residual disease. *Blood* 1998; 92: 3362-3367.
232. Cross NCP, Lin F, Chase A, Bungey J. Competitive polymerase chain reaction to estimate the number of BCR-ABL transcripts in chronic myeloid leukemia after bone marrow transplantation. *Blood* 1993; 82: 1929-1936.
233. Bagg A. Chronic myeloid leukemia: A minimalist view of post therapeutic monitoring. *J Mol Diag* 2002; 4: 1-10.
234. Kantarjian HM, Smith TL, O'Brien SO, Beran M, Talpaz M. Prolonged survival in chronic myelogenous leukemia after cytogenetic response to interferon alpha therapy. *Ann Intern Med* 1995; 122: 254-261.
235. Mahon F, Monstard M, Fibers C, Reiffers J. Predicting complete cytogenetic response in chronic myelogenous leukemia in patients treated with recombinant interferon alpha. *Blood* 1994; 84: 3592-94.
236. Hochhaus A, Lin F, Rieter A, Saussele S, Reichert A, Hellman A, Cross NCP, The German CML Study Group vs The UK MRC CML Study Group. Molecular heterogeneity in complete cytogenetic responders after interferon therapy for chronic myeloid leukemia: low levels of minimal residual disease are associated with continuing remission. *Blood* 2000; 95: 62-66.
237. Hochhaus A, Lin F, Reiter A. Variable numbers of BCR-ABL transcripts persist in CML patients who achieve complete cytogenetic remission with interferon- α . *Br J Haematol* 1995; 91: 126-31.
238. Kurzrock R, Estrov Z, Kantarjian H, Talpaz M. Conversion of interferon-induced, long-term cytogenetic remissions in chronic myelogenous leukemia to polymerase chain reaction negativity. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1526-31.
239. Bonifazi F, de Vivo A, Rosti G, Guilhot J, Trabacchi E, Hellman R, Hochhaus A, Sheehy PCA. For the European Study of Interferon in Chronic Myeloid Leukemia. Chronic Myeloid Leukemia. And interferon alpha. A study of complete cytogenetic responders. *Blood* 2001; 98: 3074-3081.
240. Olvarria E, Kanfer E, Szydlo R, Kaeada J, Cross NCP, Goldman JM. Early detection of BCR-ABL transcripts by quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction outcome after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2001; 97: 1560-65.

241. Moghal TI, Yong A, Szydlo R, Dazzi F, Olavarria A, Goldman JM. Molecular studies in patients with chronic myeloid leukemia in remission 5 year after allogeneic stem cell transplant define the risk of subsequent relapse. *Br J Hematol* 2001; 115: 569-574.
242. Goldman JM, Druker BJ. Chronic myeloid leukemia. Current treatment options. *Blood* 2001; 98: 2039-2042.
243. Silver R T, Woolf S H, Hehlmann R. An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology. *Blood* 1999; 94:1536
244. Kantarjian HM, O'Brien S, Anderlini P, Talpaz M. Treatment of chronic myelogenous leukemia: current status and investigational options. *Blood*. 1996; 87: 3069–3081
245. Carella AM, Frasson F, Melo J. New insights in biology and current therapeutic options for patients with chronic myelogenous leukemia. *Haematologica* 1997; 82: 478–495
246. Champlin RE, Goldman JM, Gale RP. Bone marrow transplantation in chronic myelogenous leukemia. *Semin Hematol* 1988; 25: 74–80.
247. Enright H ve Mc Glave P. Chronic myelogenous leukemia in Hoffman R, Edward S, Hematology, Basic Principles and Practice, 3rd Edition, p1155-1171.
248. Lichtman MA, Liesveld JL. Chronic myelogenous leukemia and related disorders, in Williams Hematology, Sentler E, Lichtman MA ve Colle BJ (Eds). Philadelphia 2001: p.1085-1123.
249. Rowe JM, Lichtman MA. Hyperleukocytosis and leukostasis: Common features of childhood chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1984; 63:1230-1237.
250. Fitzgerald D, Rowe JM, Heal J. Leukopheresis for control of chronic myelogenous leukemia during pregnancy. *Am J Hematol* 1986; 22: 213-218
251. Bazarbashi MS, Smith MR, Karanes C. Successful management of Ph chromosomes chronic myelogenous leukemia during pregnancy. *Am J Hematol* 1991, 38: 235-241
252. Kennedy BJ. The evolution of hydroxyurea therapy in chronic myelogenous leukemia. *Sem Oncol* 1992; 19(suppl 9): 21-28.
253. Jackson N, Shukri A, Ali K. Hydroxyurea therapy in chronic myelogenous leukemia during pregnancy. *Br J Hematol* 1993; 85: 203-204.
254. Kolitz GE, Kempin SF, Schluger A. A phase II trial of high dose of hydroxyurea therapy in chronic myelogenous leukemia. *Sem Oncol* 1992 19(suppl 9): 27-34.
255. Shepherd PC, Richards S, Allan NC. Severe cytopenias associated with sequential use of Busulphan and interferon alfa in chronic myeloid leukemia. *Br J Hematol* 1994; 86: 92-96.
256. Kantarjian MH, Melo JV, Tura S, Giralt S, Talpaz M. Chronic myelogenous leukemia: Disease biology and current and future therapeutic strategies. *Hematology* 2000: 90-100.
257. O'Brien SM, Kantarjian H, Keating M. Homoharringtonine therapy induces responses in patients with chronic myelogenous leukemia in late chronic phase. *Blood* 1995; 86: 3322 -6

258. O'Brien S, Kantarjian H, Koller C. Sequential homoharringtonine and interferon- in the treatment of early chronic myelogenous leukemia. *Blood*. 1999; 93: 4149 -4153.
259. Kantarjian HM, Talpaz M, Cortes J. Triple combination therapy with interferon- alpha , low-dose cytarabine and homoharringtonine in Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in early chronic phase. *Blood* 1999; 4 (Suppl 1): 4440.
260. O'Brien S, Talpaz M, Giles FJ. Simultaneous interferon alpha and homoharringtonine is an effective in Philadelphia chromosome Ph-positive chronic myelogenous leukemia. *Blood*. 1999; 94(Suppl 1): 278b.
261. Issa J-P, Kantarjian H, Mohan A. Methylation of the ABLI promoter in chronic myelogenous leukemia: lack of prognostic significance. *Blood* 1999;93: 2075 -80
262. Kantarjian HM, O'Brien SM, Keating M: Results of decitabine therapy in the accelerated and blastic phase of chronic myelogenous leukemia. *Leukemia* 1997; 11:1617-20.
263. Kantarjian HM, O'Brien SM, Estey E. Decitabine studies in chronic and acute myelogenous leukemia. *Leukemia* 1997; 11(Suppl 1): S35 -36.
264. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, Kantarjian HM. Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. *Ann Intern Med* 1999; 131: 207.
265. Talpaz M, Kantarjian H, Kurzrock R. Interferon-alpha produces sustained cytogenetic responses in chronic myelogenous leukemia. *Ann Intern Med* 1991; 114: 532.
266. Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. Interferon Alfa-2a compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukemia. *N Eng J Med* 1994; 330: 820.
267. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J. Randomized comparison of Interferon- a with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1994; 84: 4064.
268. Allan NC, Richards SM, Shepherd PCA: UK Medical Research Council randomised, multicentre trial of interferon-alpha for chronic myeloid leukaemia: improved survival irrespective of cytogenetic response. *Lancet* 1995; 345: 1392.
269. The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia; Long-term follow-up of the Italian trial of Interferon-alpha versus conventional chemotherapy in chronic myeloid leukemia. *Blood* 1998; 92: 1541.
270. Chronic Myeloid Leukemia Trialists' Collaborative Group: Interferon alfa versus chemotherapy for chronic myeloid leukemia: a meta-analysis of seven randomized trials. *J Natl Cancer Inst*. 1997; 89: 1616
271. Bocchia M, Korontsvit T, Xu Q. Specific human cellular immunity to bcr-abl oncogene-derived peptides. *Blood* 1996; 87: 3587.
272. Ten Bosch GJA, Kessler JH, Joosten AM. A BCR-ABL oncoprotein p210b2a2 fusion region sequence is recognized by HLA-DR2a restricted cytotoxic T- lymphocytes and presented by HLA-DR matched cells transfected with an Ii^{b2a2} construct. *Blood*. 1999; 94: 1038.
273. Hochhaus A, Yan XH, Willer A. Expression of interferon regulatory factor (IRF) genes and responses to interferon alpha in chronic myeloid leukemia *Leukemia* 1997; 11: 933-943.

274. Plataniias LC ve Fish EN. Signaling pathways activated by interferons. *Exp Hematol* 1999; 27:1583.
275. Sellieri C, Sato T, Del Vecchio L. Involvement of Fas mediated apoptosis in inhibitory effects of interferon alfa in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1997; 89: 957-963.
276. Druker BJ, Sawyers CL, Capdovelli R, Ford JM, Baccarani M, Goldman JM. Chronic myelogenous leukemia. *Hematol* 2001: 87-112.
277. Faderl S, Talpaz M, Kantarjian HM, Estrov Z. Should polymerase chain reaction analysis to detect minimal residual disease in patients with chronic myelogenous leukemia be used in clinical decision making? *Blood* 1999; 93: 2755–2759.
278. Goldman JM, Kaeda JS, Cross NCP, Hochhaus A, Hehlmann R. Clinical decision making in chronic myeloid leukemia based on polymerase chain reaction analysis of minimal residual disease. *Blood* 1999; 94:1484-1486.
279. Lion T. Monitoring of residual disease in chronic myelogenous leukemia by quantitative polymerase chain reaction and clinical decision making. *Blood*. 1999; 94:1486.
280. Talpaz M, Kantarjian HM, McCredie KB. Clinical investigation of human interferon in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1987; 69:1280-1287.
281. Freund M, Von Wussow P, Diedrich H. Recombinant human interferon alpha 2b in chronic myelogenous leukemia: dose dependency of response and frequency of neutralizing anti interferon antibodies. *Br J Hematol* 1989; 72: 350-55.
282. Russo D, Candoni A, Zuffa E. Neutralizing anti interferon antibodies and response to treatment in Ph positive chronic myeloid leukemia sequentially treated with recombinant and lymphoblastoid interferon alpha. *Br J Hematol* 1996; 94:300-307.
283. Wilhelm M, Bueso Ramos C, O'Brien S. Effect of interferon alpha therapy on bone marrow fibrosis in chronic myelogenous leukemia. *Leukemia* 1998; 12:65-72.
284. Thiele J, Kvaniscka HM, Niederle N. The impact of interferon alpha and busulfan therapy on the reticulin stain measured fibrosis CML- a comparative study on the sequential trephine biopsies. *Ann Hematol* 1995; 70:121-127.
285. Beelen DW, Graeven U, Elmaagacli AH. Prolonged administration of interferon alpha in patients with chronic phase Ph chromosome some positive chronic myeloid leukemia before allogeneic bone marrow transplantation may adversely affect transplant outcome. *Blood* 1995; 85: 2981-87.
286. Beelen DW, Elmaagacli AH ve Schaefer UW. The adverse influence of pretransplant interferon- (IFN-) on transplant outcome after marrow transplantation for chronic phase chronic myelogenous leukemia increases with the duration of IFN- exposure. *Blood* 1999; 93 : 1996-97
287. Hehlmann R, Hochhaus A, Kolb HJ. Interferon- before allogeneic bone marrow transplantation in chronic myelogenous leukemia does not affect outcome adversely, provided it is discontinued at least 90 days before the procedure. *Blood* 1999; 94: 3668–3677.

288. Pane F, Mostarda I, Selleri C. BCR/ABL mRNA and the P210^{BCR/ABL} protein are downmodulated by interferon- in chronic myeloid leukemia patients. *Blood* 1999; 94: 2200
289. The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. Interferon alfa-2a as compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukemia. *N Eng J Med* 1994; 330: 820–825.
290. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J. Randomized comparison of interferon- with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1994; 84: 4064–4077.
291. Allan NC, Richards SM, Shepherd PCA. UK Medical Research Council randomized, multicentre trial of interferon-alpha for chronic myeloid leukaemia: improved survival irrespective of cytogenetic response. *Lancet* 1995; 345: 1392–1397.
292. Ohnishi K, Ohno R, Tomonaga M, ve ark. A randomized trial comparing interferon- with busulfan for newly diagnosed chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Blood* 1995; 86: 906–916
293. Carella AM, Lerma E, Corsetti MT. Autografting with Philadelphia chromosome-negative mobilized hematopoietic progenitor cells in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1999; 93:1534–1539.
294. The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. A prospective study of a-interferon and autologous bone marrow transplantation in chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 1999; 84: 707–715.
295. Guilhot F, Dreyfus B, Brizard A, Huret JL ve Tanzer J. Cytogenetic remission in chronic myelogenous leukemia using interferon alpha-2a and hydroxyurea with or without low-dose cytosine arabinoside. *Leuk Lymphoma* 1990; 4: 49–55.
296. Kantarjian HM, Keating MJ, O'Brien S. Treatment of advanced stages of Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia with interferon- and low-dose cytarabine. *J Clin Oncol.* 1992; 10:772–778.
297. Robertson MJ, Tantravahi R, Griffin JD, Canellos GP, Cannistra SA. Hematologic remission and cytogenetic improvement after treatment of stable-phase chronic myelogenous leukemia with continuous infusion of low-dose cytarabine. *Am J Hematol* 1993; 43:95 –102.
298. O'Brien S, Kantarjian H, Keating M. Homoharringtonine therapy induces responses in patients with chronic myelogenous leukemia in late chronic phase. *Blood.* 1995; 86:3322–3326.
299. Guilhot F, Chastang C, Michallet M. Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. *N Eng J Med* 1997; 337:223–229.
300. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL. Treatment of Philadelphia chromosome-positive early chronic phase chronic myelogenous leukemia with daily doses of interferon alpha and low-dose cytarabine. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 284–292.
301. Lindauer M, Domkin D, Dohner H, ve ark. Efficacy and toxicity of IFN- 2b combined with cytarabine in chronic myelogenous leukemia. *Br J Haematol* 1999; 106:1013–1019.

- 302.Sokal JE, Leong SS, Gomez GA. Preferential inhibition by cytarabine of CFU-GM from patients with chronic granulocytic leukemia. *Cancer*. 1987;59:197–202
- 303.The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. A randomized study of interferon vs. interferon and low dose arabinosyl cytosine in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2001; 99:1527-35
- 304.Sokal JE, Cox EB, Baccarani M. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984;63:789–799
- 305.The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia and Italian Group for Bone Marrow Transplantation. Monitoring treatment and survival in chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 1999;17: 1858–1868
- 306.The European Study Group on Interferon in Chronic Myeloid Leukemia. Chronic myeloid leukemia and –interferon. A study of complete cytogenetic responders. *Blood* 2001; 98: 3074-3081
- 307.Barrett AJ, Malkovska V. Graft-versus-leukaemia: understanding and using the allo-immune response to treat haematological malignancies. *Br J Haematol* 1996; 93: 754–761.
- 308.Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. *Lancet* 1998; 352:1087–1092
- 309.McGlave PB, Shu XU, Wen W. Unrelated donor marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia: 9 years experience of the National Marrow Donor Program. *Blood* 2000;95: 2219–2225
- 310.Craddock C, Szydlo RM, Dazzi F. CMV serostatus is a major determinant of outcome after T-depleted unrelated donor transplant in patients with chronic myeloid leukaemia: the case for tailored GVHD prophylaxis. *Brit J Haematol* 2001; 112: 228–236.
- 311.Hansen JA, Gooley TA, Martin PJ. Bone marrow transplantation from unrelated donors for patients with chronic myeloid leukemia. *N Eng J Med* 1998; 338: 962–968
- 312.Barrett AJ, Childs R. Non myeloablative stem cell transplants. *Br J Haematol*. 2000;111: 6–17
- 313.Champlin RE, Khouri I, Shimoni A. Harnessing graft-versus-malignancy: non-myeloablative preparative regimens for allogeneic haematopoietic transplantation, an evolving strategy for adoptive immunotherapy. *Br J Haematol* 2000;111:18–29
- 314.Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM. Blood stem cells compared with bone marrow as source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. *Blood* 2000; 95: 3702–3709
- 315.Improved disease-free-survival after transplantation of peripheral blood stem cells as compared with bone marrow from HLA-identical unrelated donors in patients with first chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood* 2002; 99: 1130-1135.
- 316.Bensinger WI, Martin PJ, Storer B. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. *N Eng J Med* 2001;344: 175–81

317. Goldman JM, Gale RP, Horowitz MM. Bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase: increased risk of relapse associated with T-cell depletion. *Ann Intern Med* 1988; 108: 806–814
318. Drobyski WR, Hessner MJ, Klein JP, Kabler-Babbitt C, Vesole DH, Keever-Taylor CA. T-cell depletion plus salvage immunotherapy with donor leukocyte infusions as a strategy to treat chronic phase chronic myelogenous leukemia patients undergoing HLA-identical sibling marrow transplantation. *Blood* 1999; 94: 434–441.
319. Cullis JO, Marks DI, Schwarzer AP, et al. Relapse into blast crisis following bone marrow transplantation for chronic phase chronic myeloid leukaemia: a report of five cases. *Br J Haematol* 1992; 81: 378–382
320. Kolb HJ, Mittermüller J, Clemm CH. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood* 1990; 76: 2462–2465
321. Göker H, Haznedaroğlu İC, Chao NJ. Acute graft- vs- host disease: Pathology and management. *Exp Hematol* 2001; 29: 259–277.
322. Mackinnon S, Papadopoulos EP, Carabasi MH. Adoptive immunotherapy evaluating escalating doses of donor leukocytes for relapse of chronic myeloid leukemia following bone marrow transplantation: separation of graft-versus-leukemia responses from graft-versus-host disease. *Blood* 1995; 86: 1261–1267
323. Dazzi F, Szydlo RM, Craddock C. Comparison of single dose and escalating dose regimens of donor lymphocyte infusion for relapse after allografting for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2000; 95: 67–71
324. Savage DG, Antman KH. Imatinib mesylate- A new oral targeted therapy. *N Eng J Med* 2002; 346: 683–693.
325. Yaish P, Gazit A, Gilon C, Levitzki A. Blocking of EGF-dependent cell proliferation by EGF receptor kinase inhibitors. *Science* 1988; 242: 933–5.
326. Heinrich MC, Griffith DJ, Druker BJ, Wait CL, Ott KA, Zigler AJ. Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor. *Blood* 2000; 96: 925–32.
327. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Bin Peng RG, Ford JM, Lydon NB. Efficacy and safety of specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Eng J Med* 2001; 344(14): 1031–37
328. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Eng J Med* 2001; 344: 1038–43
329. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Eng J Med* 2002; 346: 645–52.
330. Talpaz M, Silver RT, Druker B. Gleevec (formerly STI571): an active drug in patients with Ph+ chronic myeloid leukemia in accelerated phase — updated results of a phase II study. *Blood* 2001; 98: 845–852.

- 331.Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E.Gleevec/ Glivec (imatinib mesylate, STI-571) in patients with chronic myeloid leukemia (CML) in myeloid blast crisis: updated results of a phase II study. *Blood* 2001; 98: 845- 852.
- 332.O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathman I, Baccarani M, Gervantes F, Cornelissen JJ, Fisher T. Imatinib compared with interferon and low dose cytarabine for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Eng J Med* 2003; 348: 994-1003.
- 333.Gorre ME, Mohammed M, Ellwood K. Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. *Science* 2001 ; 293 : 876 -90
- 334.Le Coutre P, Tassi E, Varella-Garcia M. Induction of resistance to the Abelson inhibitor STI571 in human leukemic cells through gene amplification. *Blood* 2000; 95:1758-66.
- 335.Mahon FX, Deininger MW, Schultheis B. Selection and characterization of BCR-ABL positive cell lines with differential sensitivity to the tyrosine kinase inhibitor STI571: diverse mechanisms of resistance. *Blood* 2000; 96:1070-9.
- 336.Weisberg E ve Griffin JD. Mechanism of resistance to the ABL tyrosine kinase inhibitor STI571 in BCR/ABL-transformed hematopoietic cell lines. *Blood* 2000 ; 95:3498-505.
- 337.Gambacorti-Passerini C, Barni R, Marchesi E. Sensitivity to the abl inhibitor STI571 in fresh leukaemic cells obtained from chronic myelogenous leukaemia patients in different stages of disease. *Br J Haematol* 2001; 112: 972-4.
- 338.Sawyers CL. Molecular studies in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors. *Semin Hematol* 2001; 38: Suppl 8: 15-21.
- 339.Thiesing JT, Ohno-Jones S, Kolibaba KS, Druker BJ. Efficacy of STI571, an abl tyrosine kinase inhibitor, in conjunction with other antileukemic agents against bcr-abl-positive cells. *Blood* 2000; 96:3195-9.
- 340.Fang G, Kim CN, Perkins CL. CGP57148B (STI-571) induces differentiation and apoptosis and sensitizes Bcr-Abl-positive human leukemia cells to apoptosis due to antileukemic drugs. *Blood* 2000; 96: 2246-53.
- 341.Goldman JM, Druker BJ. Chronic myeloid leukemia: current treatment options. *Blood* 2001; 98: 2039-42.
- 342.Goldman JM, Szydlo R, Horowitz MM. Choice of pretransplant treatment and timing of transplants for chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Blood* 1993; 82: 2235-8.
- 343.Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. *Lancet* 1998; 352:1087-92.
- 344.Horowitz MM, Rowlings PA, Passweg JR. Allogeneic bone marrow transplantation for CML: a report from the International Bone Marrow Transplant Registry. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17: Suppl3:S5-S6.
- 345.Van Rhee F, Szydlo RM, Hermans J. Long-term results after allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase: a report from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 553-60.

346. Rosee PL, Dwyer ME ve Druker BJ. Insights from pre clinical studies for new combination treatment regimens with the BCR-ABL kinase inhibitor imatinib mesylate (Gleevec/ GLivec) in chronic myelogenous leukemia. A translational perspective. *Leukemia* 2002; 16:1213-1219.
347. Talpaz M. Interferon-alfa-based treatment of chronic myeloid leukemia and implications of signal transduction inhibition. *Semin Hematol* 2001; 38: Suppl 8:22-7.
348. Reichert A, Heisterkamp N, Daley GQ, Groffen J. Treatment of Bcr/ Abl-positive acute lymphoblastic leukemia in P190 transgenic mice with the farnesyl transferase inhibitor SCH66336. *Blood* 2001; 97:1399-403.
349. Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes J. Results of imatinib mesylate (STI571) therapy in patients (pts) with chronic myelogenous leukemia (CML) in relapse after allogeneic stem cell transplantation (allo SCT). *Blood* 2001; 98:137-48
350. Olavarria E, Craddock C, Dazzi F. Imatinib mesylate (STI571) in the treatment of relapse of chronic myeloid leukemia after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 2002; 99: 3861-3862.
351. Ottmann OG, Druker BJ, Sawyers CL, et al. A phase 2 study of imatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid leukemias. *Blood* 2002; 100:1965-8.
352. Pfeifer H, Wassmann B, Hofmann WK, et al. Risk and prognosis of central nervous system leukemia in patients with Philadelphia chromosome-positive acute leukemias treated with imatinib mesylate. *Clin Cancer Res* 2003; 9:4674-7.
353. Wassmann B, Pfeifer H, Scheuring UJ, et al. Early prediction of response in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL) treated with imatinib. *Blood* 2004; 103:1495-8.
354. Scheuring UJ, Pfeifer H, Wassmann B, et al. Early minimal residual disease (MRD) analysis during treatment of Philadelphia chromosome/Bcr-Abl-positive acute lymphoblastic leukemia with the Abl-tyrosine kinase inhibitor imatinib (STI571). *Blood* 2003; 101:85-8.
355. Hofmann WK, de Vos S, Elashoff D, et al. Relation between resistance of Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia to the tyrosine kinase inhibitor STI571 and gene-expression profiles: A gene-expression study. *Lancet* 2002; 359:481-4.
356. von Bubnoff N, Schneller F, Peschel C, Duyster J. BCR-ABL gene mutations in relation to clinical resistance of Philadelphia-chromosome-positive leukaemia to STI571: A prospective study. *Lancet* 2002; 359:487-9.
357. Thomas DA, Faderl S, Cortes J, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood* 2004; 103:4396-9.
358. Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, et al. High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-

- positive acute lymphoblastic leukemia: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24:460-3.
359. Wassmann, B, Pfeifer, H, Goekbuget, N, et al. Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as front-line therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Blood* 2006; 108:1469-1472.
360. Stock W. 41. ASH Education Program Book. 1999;87-96.
361. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton D, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *Am J Clin Oncol*. 1982; 5:646-655.
362. Schrappe M, Arico M, Harbott J, et al: Philadelphia chromosome-positive (Ph) lymphoblastic leukemia: Good initial steroid response allows early prediction of a favorable treatment outcome. *Blood* 1998; 92:2730-2741.
363. Roy A, Bradburn M, Moorman AV, et al: Early response to induction is predictive of survival in childhood Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukaemia: Results of the Medical Research Council ALL 97 trial. *Br J Haematol* 2005; 129: 35-44.
364. Sierra J, Radich J, Hansen JA, et al: Marrow transplants from unrelated donors for treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1997; 90:1410-1414.
365. Cornelissen JJ, Carston M, Kollman C, et al: Unrelated marrow transplantation for adult patients with poor-risk acute lymphoblastic leukemia: Strong graft-versus-leukemia effect and risk factors determining outcome. *Blood* 2001. 97:1572-1577.
366. Esperou H, Boiron JM, Cayuela JM, et al: A potential graft-versus-leukemia effect after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Results from the French Bone Marrow Transplantation Society. *Bone Marrow Transplant* 2003, 31:909-918.
367. Faderl S, Kantarjian HM, Thomas DA, et al: Outcome of Philadelphia chromosome-positive adult acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2003; 36:263-273.
368. Baker DE. Imatinib mesylate. *Rev Gastroenterol Disord*. 2002;2:75-86.
369. Capdeville R, Silberman S, Dimitrijevic S. Imatinib: the first 3 years. *Eur J Cancer*. 2002;38 Suppl 5:S77-S82.
370. Druker BJ. Imatinib and chronic myeloid leukemia: validating the promise of molecularly targeted therapy. *Eur J Cancer*. 2002;38 Suppl 5:S70-S76
371. Beyazit Y, Aksu S, Kekilli M, Haznedaroglu IC, Kilickap S, Goker H. Unusual extramedullary relapses under imatinib mesylate treatment in chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2005;79:79-80.
- 372.** Dasatinib in Imatinib-Resistant Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias. *The New England Journal of Medicine*. 2006; 354:2531-4.