

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

**2017-2021 YILLARI ARASI PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
HEMATOLOJİ BİLİM DALINA BAŞVURAN AKUT
LENFOBLASTİK LÖSEMİ HASTALARIN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. AHMET FARUK BABER

**DANIŞMAN
PROF. DR. NİL GÜLER**

DENİZLİ 2022

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

**2017-2021 YILLARI ARASI PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
HEMATOLOJİ BİLİM DALINA BAŞVURAN AKUT
LENFOBLASTİK LÖSEMİ HASTALARIN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. AHMET FARUK BABER

**DANIŞMAN
PROF. DR. NİL GÜLER**

DENİZLİ 2022

TEŞEKKÜR

Başta tez süreci olmak üzere uzmanlık eğitimim sırasında yanımda olan bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen değerli tez hocam Prof. Dr. Nil GÜLER'e,

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan hocalarıma ve çalışma hayatım boyunca birlikte emek verdiğimiz kıymetli meslektaşlarım ve mesai arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan annem Münevver BABER, babam Özcan BABER ve kardeşim Abdullah BABER'e,

Bu süreçte beni hiç yalnız bırakmayan, desteğini her daim hissettiğim kıymetli eşim Seda YÖNETCİ BABER'e sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
TABLolar DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
KISALTMALAR	VIII
ÖZET.....	X
ABSTRACT.....	XII
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ	2
2.1.1.Epidemiyoloji.....	2
2.1.2. Etyoloji.....	2
2.1.3. Patogenez	3
2.1.4 Klinik Bulgular	4
2.1.5. Laboratuvar Bulguları ve Tanı	4
2.1.6 ALL Sınıflandırma	6
2.1.7 Prognostik Faktörler.....	7
2.1.8 Tedavi.....	8
İndüksiyon Kemoterapisi	9
Konsolidasyon Kemoterapisi	11
İdame Tedavisi	11
Merkezi Sinir Sistemi Tutulumu ve Tedavisi	11
Kök Hücre Nakli	13
Ph+ ALL ve Tedavisi	14
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	16
4.BULGULAR.....	17
5.TARTIŞMA	35
6.SONUÇ	42
7.KAYNAKLAR	43

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1 Akut Lenfolastik Lösemide sitogenetik ve moleküler anormallikler	5
Tablo 2 FAB sınıflandırılması	6
Tablo 3 ALL de İmmünofenotipik Sınıflandırma	6
Tablo 4 Dünya Sağlık Örgütü Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma Sınıflandırması	7
Tablo 5 ALL de Prognostik Faktörler	8
Tablo 6 Akut Lenfoblastik Lösemi İndüksiyon Rejimleri	10
Tablo 7 Hasta Özellikleri-1	18
Tablo 8 Hasta Özellikleri-2	19
Tablo 9 Ex olan ve olmayan hastaların istatistiksel analizi	20
Tablo 10 Ex olan ve olmayan hastaların Laboratuvar değerleri ile ilişkisi	21
Tablo 11 Yaş gruplarına göre İstatistiksel Analizi	23
Tablo 12 Yaş gruplarına göre Laboratuvar değerleri	24
Tablo 13 ALL alt tiplerinde Laboratuvar değerleri	24
Tablo 14 ALL alt tiplerinin İstatistiksel Analizi	25
Tablo 15 İlk 28 gün cevabının İstatistiksel Analizi	26
Tablo 16 İlk 28 gün cevabında Laboratuvar değerleri ile ilişkisi	27
Tablo 17 Allogenik nakil İstatistiksel Analizi	28
Tablo 18 Allogenik nakil Laboratuvar Analizi	29
Tablo 19 Genetik Faktörlerin İstatistiksel Analizi	30
Tablo 20 Genetik Faktörlerin Laboratuvar Değerleri ile ilişkisi	31
Tablo 21 Laboratuvar Değerleri Arasında İlişki	32
Tablo 22 Toplam Sağkalım Analizi	33
Tablo 23 Hastalıksız Sağkalım Analizi	34

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 Yaş gruplarına göre İndüksiyon rejimi dağılımı	22
Şekil 2 Allogenik nakil yaş analizi	27
Şekil 3 Allogenik nakil kaç sıra tedavi aldığı	27
Şekil 4 Ph+/Ph- hastalar-Yaş Analizi.....	29
Şekil 5 Ph+/Ph- hastalar- TKİ Analizi	29



KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri
ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi
AKHN: Allogenik Kök Hücre Nakli
AML: Akut Myeloblastik Lösemi
ARA-C: Sitozin Arabinozid
ATP: Adenozin Trifosfat
BOS: Beyin Omurilik Sıvısı
CALLA: Common Akut Lenfoblastik Lösemi Antijen
CD: Cluster of Differentiation
CRLF2: Sitokin Reseptör Benzeri Faktör 2
CSF1R: Koloni Uyarıcı Faktör 1 Reseptörü
EBF1: Erken B hücresi Faktörü 1
EBV: Ebstein Barr Virus
EPOR: Eritropoetin Reseptörü
ETP-ALL: Erken Timik Öncülü T-ALL
FAB: Fransız-Amerikan-British
FISH: Floresan in Situ Hibridizasyon
FLT3:FMS ilişkili Tirozin Kinaz 3
GVH: Greft Versus Host
HB: Hemoglobin
HCT: Hematokrit
HIV: İnsan İmmünyetmezlik Virüs
HTLV-1:Human T-Lenfotropik Virüs-1
IKZF1:İkaros Ailesi Zink Finger 1
IT: İntratekal
JAK2: Janus Kinaz 2
LDH: Laktat Dehidrogenaz

L-ASP: L- asparaginaz

LYM:Lenfosit

MRD: Minimal Rezidüel Disease

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

MTX: Metotreksat

NEU: Nötrofil

NK:Naturel Killer

NTRK3: Nörotrofik Triozin Kinaz Reseptörü Tip 3

OCT-1: Organik Katyon Taşıyıcı-1

PDGFRB: Platelet-Türetilmiş Büyüme Faktör Reseptörü B

PH: Philadelphia Kromozomu

PLT: Platelet

TdT: Terminal Deoksinükleotidil Transferaz

TKI: Tirozin Kinaz İnhibitörü

TSLP: Timik Stromal Lenfopoetin

WBC: Beyaz Kan Hücresi

WHO: World Health Organization(Dünya Sağlık Örgütü)

ÖZET

2017-2021 Yılları Arası Pamukkale Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalına Başvuran Akut Lenfoblastik Lösemi Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi

Dr. Ahmet Faruk BABER

Giriş ve Amaç: Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL), %85 B-hücre kökenli, %10-15 T-hücre kökenlidir. Vakaların %80'i çocuklarda ve %20'si yetişkinlerde görülür. Çocuklarda 5 yıllık genel sağ kalım %90'a ulaşmış olsa da, 50 yaşından büyük hastaların sadece %25'i tanıdan 5 yıl sonra hayatta kalabilmektedir. Çalışmamızda ALL hastalarımızı geriye dönük olarak değerlendirerek, merkezimizdeki hasta özelliklerini, uygulanan tedavileri ve sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Araç ve yöntemler: Çalışmaya Ocak 2017-Ocak 2021 yılları arasında Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bölümü'nde takip ve tedavileri yapılan 32 ALL hastası dahil edilmiştir. Etik kurul onayı ile yaş, cinsiyet, ALL tipi, gelişim kan değerleri, indüksiyon kemoterapisi sonrası 28. gün kemik iliği cevabı, kemoterapi rejimlerin çeşitliliği, kemoterapiye cevap/direnç durumları, genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım, genetik özellikleri, Philadelphia kromozomu (Ph) pozitiflik durumu, Tirozin Kinaz İnhibitör(TKI) kullanımı, allojenik kök hücre tedavisine erişim durumları incelenmiştir.

Sonuçlar: Çalışmaya alınan 32 hastanın özellikleri: medyan yaş 46 (18-74), 40 yaş altında 12 hasta (%37,5); 40 yaş ve üzeri 20 hasta (%62,5); 12'si kadın (%37,5), 20'si erkek (%62,5); 24'ü (%75,0) B-ALL, 7'si (%22,0) T-ALL idi. Bir hastada alt tip belirlenemedi. Dokuz hasta Ph + (%28,1), 23 hasta (%71,9) Ph negatiftir. Hastaların 18'i (%56,3) tek sıra tedavi almış olup, 8'i (%25) iki sıra tedavi, 3'ü (%9,4) üç sıra tedavi, 3'ü (%9,4) dört sıra tedavi almıştır. Hastaların 22'si (%68,8) allojenik nakile gitmezken, 10 hasta (%31,3) allojenik nakile gitmiştir. HCVAD rejimi 23 hastada (%71,9), Augmented BFM rejimi 5 hastada (%15,6), Linker rejimi, doz ayarlanmış EPOCH, CALBG protokolleri her biri birer hastada (%3,1) uygulanmış, bir hasta ise sadece vincristin prednizolon almıştır. Hastalardan 22'si (%73,3) ilk 28 günde remisyona girerken 8'i remisyona girmemiştir. İki hasta ilk 28 günü tamamlayamadan ölmüştür. Hastaların 22'si (%68,8) ölmüş, 10'u (%31,3) hayattadır. Nüks olan hastaların tanı anı trombosit değerleri, nüks olmayan hastalardan düşük

bulundu ($p=0,01$). Tanı anı nötrofil değeri T-ALL'de yüksek bulunurken ($p=0,016$), tüm hastalara bakıldığında tanı anı hematokrit değeri trombosit sayısı ile ilişkili bulundu ($p=0,033$). HCVAD rejimi daha çok 40 yaş üstü hastalarda, Augmented BFM rejimi daha çok 40 yaş altı hastalarda kullanıldı ($p=0,003$), ($p=0,004$), sırasıyla.

Allojenik nakile gitme oranı ve Tirozin Kinaz İnhibitörü kullanma oranı, B-ALL hastalarında, T-ALL'ye göre yüksekti (14/24'e 0/7) ($p=0,038$), ($p=0,038$), sırasıyla. Allojenik nakle giden ve gitmeyen hastaların yaşlarındaki fark anlamlıydı, median 34.5 ve 56.5 ($p=0,002$), sırasıyla. Ph pozitif ve negatif hastaların median yaşlarındaki fark belirgindi, median 60 yaş ve 40 yaş ($p=0,002$), sırasıyla. İndüksiyonun 28. günündeki remisyon durumu hiçbir değişken ile ilişkili bulunmamıştır. Toplam sağ kalım medyan 9 ay, hastalıksız sağ kalım süresi 20,8 aydır. Tahmini toplam sağ kalım 37.6 ay, hastalıksız sağ kalım 33.2 ay olarak hesaplanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda hiçbir parametrenin, toplam sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım üzerine etkisini göremedik. Bu durum 40 yaş altı ve üstü hastalara farklı kemoterapi rejimleri uygulamamıza bağlı olumlu bir sonuç olarak değerlendirilebilir. Seçilen kemoterapi rejimleri ve hastanın allojenik nakile ulaştırılabilmesi olası kötü prognoz özelliklerini gidermede yardımcı olabilir. Özellikle 40 yaş altı hastalara pediatrik rejimlerden esinlenen kemoterapilerin uygulanması, tedavide başarı oranını arttıracaktır.

Anahtar Kelimeler: Akut Lenfoblastik Lösemi, ALL

ABSTRACT

The Retrospective Evaluation of Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Who Applied to Pamukkale University Hematology Department Between the Years of 2017 and 2021

Dr. Ahmet Faruk BABER

Introduction and Objective: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is mostly originated from B-cells (85%) with small part from T-cell (10-15%). 80% of the cases occur in children and 20% in adults. Only 25% of patients over the age of 50 survive five years following diagnosis, even though that 5-year overall survival in children has reached to 90%. In our study, we aimed to evaluate our patients with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) retrospectively, and to evaluate the patient characteristics, treatments, and outcomes in our center.

Methods: 32 ALL patients who were followed up and treated at Pamukkale University Hospital Hematology Department between January 2017 and January 2021 were included in the study.

With the approval of the ethics committee; age, gender, type of ALL, whole blood values of the patients at the time of the first admission to the hospital, bone marrow response on the 28th day after induction chemotherapy, variety of chemotherapy regimens, response/resistance to chemotherapy, overall survival and disease-free survival, genetic characteristics, Philadelphia chromosome (Ph) positivity status, Tyrosine Kinase usage, access to allogeneic stem cell therapy were examined.

Results: Characteristics of 32 patients included in the study: Median age was 46 years (18-74), 12 patients (37.5%) were under 40 years of age; 20 patients were aged 40 years and older (62.5%); 12 female (37.5%), 20 male (62.5%); 24 of them (75%) were B-ALL and 8 of them (25%) were T-ALL. Subtype could not be determined in one patient. Nine patients were Ph + (28.1%) and 23 (71.9%) were Ph negative. 18 of the patients (56.3%) received single-line therapy, 8 of them (25%) received two-line therapy, 3 of them (9.4%) received three-line therapy, and 3 of them (9.4%) received four-line therapy. While 22 (68.8%) of the patients did not undergo allogeneic transplantation, 10 of the patients (31.3%) underwent allogeneic transplantation. HCVAD regimen in 23 patients (71.9%), Augmented BFM regimen

in 5 patients (15.6%); Linker regimen, dose-adjusted EPOCH, and CALBG protocols were each administered in one patient (3.1%); and one patient received only vincristine and prednisone. While 22 of the patients (73,3%) reached to remission in the first 28 days, 8 of them couldn't. Two patients died before completing the first 28 days of induction chemotherapy phase. 22 of the all patients (68,8%) died; 10 of the patients (31,3%) were alive at the end of follow-up period. Platelet values at the time of diagnosis of patients with relapse were found to be lower than those without recurrence ($p=0,01$). While the neutrophil value at the time of diagnosis was found to be high in T-ALL ($p=0,016$), the hematocrit value at the time of diagnosis was found to be associated with the platelet count in all patients ($p=0,033$). While the HCVAD regimen is mostly used in patients over 40 years of age; the Augmented BFM regimen was mostly used in patients under the age of 40 ($p=0.003$), ($p=0.004$), respectively. The rate of allogeneic transplant and the use of Tyrosine Kinase Inhibitor were higher in B-ALL patients than in T-ALL (14/24 vs 0/7) ($p=0.038$), ($p=0.038$), respectively. The difference in age between the patients who underwent and did not undergo allogeneic transplantation was significant, median of 34.5 and 56.5 ($p=0.002$), respectively. The difference in median ages of Ph positive and negative patients was significant, median of 60 years and 40 years ($p=0.002$), respectively. Remission status on day 28 of the induction was not associated with any of the variables. The median overall survival was 9 months, and the median disease-free survival time was 20.8 months. Estimated overall survival was calculated as mean 37.6 months, and disease-free survival was calculated as mean 33.2 months.

Conclusion: In our study, we could not see the effect of any parameter on overall survival and disease-free survival. This can be considered as a positive result due to the fact that we apply different chemotherapy regimens to patients younger than 40 years of age and older. Selected chemotherapy regimens and to be able to underwent to allogeneic transplantation may help to overcome to possible poor prognosis features. The application of chemotherapies inspired by pediatric regimens, especially to patients under the age of 40, will increase the success rate in treatment.

Keywords: Acute Lymphoblastic Leukemia, ALL

1.GİRİŞ

Akut lenfoblastik lösemi (ALL), lenfoid progenitör hücrelerin malign hastalığıdır (1). ALL nin %85'i B hücre kökenli, %10-15'i T hücre kökenlidir ve %1'in altında natural killer (NK) hücre kökenlidir. ALL yaş dağılımı olarak bimodalite göstermektedir. İlk zirvesini 5 yaş civarında, ikinci zirvesini 50 yaş civarında yapar. Esas olarak pediatrik lösemi olarak kabul edilir ve vakaların %80'i çocuklarda ve %20'si yetişkinlerde görülür (2,3).

ALL sınıflandırılmasında Fransız-Amerikan-İngiliz (FAB) sınıflaması morfolojiye dayalı olup prognostik veriler vermemektedir. Daha ileri genom çalışmaları yapıldıkça morfoloji immunfenotipleme, sitogenetik, moleküler biyolojik özellikler göz önüne alınarak daha modern bir sınıflama sistemi olarak Dünya Sağlık Örgütü(WHO) de sınıflaması yapılmıştır (4).

Akut lenfoblastik lösemilerin çoğu sağlıklı kişilerde ortaya çıkmasına rağmen, bazı hastalarda kalıtsal genetik yatkınlık ve çevresel risk faktörleri tanımlanmıştır. Akut lenfoblastik lösemili çocuklarda 5 yıllık genel sağkalım %90'a ulaşmış olsa da, 50 yaşından büyük hastaların sadece %25'i tanıdan 5 yıl sonra hayatta kalabilmektedir, bu da daha yaşlı erişkin hastalarda tedavide daha fazla iyileştirmeye ihtiyaç olduğunu vurgulamaktadır (5).

Çalışmamızda 2017-2021 yılları arasında Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Hematoloji polikliniğine başvuran ALL tanısı alan hastalarda biyokimyasal, morfolojik, immünfenotipik ve genetik özellikleri geriye yönelik tarayarak hastaların aldığı tedaviler, remisyon oranlarını, progresyonsuz sağ kalımlarını ve toplam yaşam sürelerini literatürdeki verilerle değerlendirerek incelemeyi planladık. Geriye dönük hastaların tümünün en az 1 yıllık progresyonsuz sağ kalımı ve toplam yaşam sürelerini de tespit etmeyi amaçladık.

Bu çalışma ile ALL hastalarında bireysel olarak uygun tedavi seçimi ve yönetimine ışık tutulması amaçlanmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ

Akut lenfoblastik lösemi (ALL), morfolojik ve immünofenotipik olarak B ve T prekürsör hücrelerin lenfoid neoplazisidir (6). ALL nin %85'i B hücre kökenli, %10-15'i T hücre kökenlidir ve %1'in altında natural killer (NK) hücre kökenlidir. ALL yaş dağılımı olarak bimodalite gösterir. İlk zirvesini 5 yaş civarında, ikinci zirvesini 50 yaş civarında yapar. Esas olarak pediatrik lösemi olarak kabul edilir ve vakaların %80'i çocuklarda ve %20'si yetişkinlerde görülür (2,3).

2.1.1.Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri'nde(ABD) insidansı 2014 yılında 100.000 kişide 1.57 olarak tahmin edilmiştir ve 2018'de yaklaşık 5960 yeni vaka teşhis edilmiş ve 1470 ölüm gerçekleşmiştir. ALL çocuklarda daha sık bildirilmektedir. Yaşa özgü insidans 1-4 yaş arası çocuklarda en yüksektir, daha sonra çocukluk (5-14 yaş), ergenlik ve genç erişkinlik (15-39 yaş) boyunca keskin bir şekilde düşerek 25 ile 45 yaş arasında en düşük noktaya ulaşır. ALL vakalarının yaklaşık %60'ının 20 yaşından önce tespit edilmekte olduğu görülmüştür. 1975'te %31 olan 5 yıllık genel sağkalım artışı ile son kırk yılda genel sağ kalım önemli ölçüde iyileşmiştir. 2009'da %70 lere ulaşmaktadır. Ancak bu sonuçlarda önemli farklılıklar izlenmektedir. Burada ALL'li çocuklarda genel sağkalım %90'a kadar çıkarken, 50 yaşından büyük hastaların sadece %25'i tanıdan 5 yıl sonra hayatta kalmaktadır. Bu da yaşlı erişkin hastalarda tedavide daha fazla iyileştirmeye duyulan ihtiyacı vurgulamaktadır (5).

2.1.2. Etyoloji

ALL'nin etiyolojisi büyük ölçüde bilinmemektedir. Vakaların %5'inden azı Down sendromu, Klinefelter sendromu, Fanconi anemisi, Bloom sendromu, ataksi-telanjektazi ve Nijmegen yıkım sendromu gibi genetik sendromlara atfedilebilir. Diğer risk faktörleri arasında artan yaş (>70 yıl) ve radyasyona maruz kalma sayılabilir. Olgun B hücreli ALL'de Epstein-Barr virüsü(EBV), yetişkin T

hücreli lösemi/lenfomada insan T-lenfotropik virüs tip 1 (HTLV-1) ve lenfoproliferatif bozukluklarda insan immün yetmezlik virüsü (HIV) arasında ilişki bulunmuştur. Pediatrik ALL gelişiminde fetal ortamın hayati bir rol oynadığı düşünülmektedir. Hipotez, hücreler fetal gelişim sırasında çoğaldıkça, prelösemik bir klon oluşturan rastgele değişikliklerin meydana gelmesidir. Erken çocukluk döneminde patojene maruz kalma arttıkça, ALL'ye yol açan lenfoid proliferasyonda bir artış olur (7).

2.1.3. Patogenezi

ALL, olgunlaşmamış B veya T lenfoid öncüllerinin kontrolsüz çoğalmasının neden olduğu biyolojik ve klinik olarak heterojen bir hastalıktır. Çeşitli genetik değişikliklerin hücre proliferasyonunda etkili olduğu bulunmuştur. Kromozomal yeniden düzenlemeler, delesyonlar, mutasyonlar ve ilgili genlerin promotör bölgelerinin metilasyon-demetilasyonu da dahil olmak üzere farklı mekanizmalar sorumludur (8).

Philadelphia kromozomu (Ph) olarak bilinen t(9;22)(q34;q11) resiprokal translokasyonu, pediatrik B-ALL'nin yaklaşık %3'ü, yetişkin B-ALL'nin yaklaşık %25'inde bulunur. Bu translokasyon, BCR-ABL füzyon gen ürününün yaratılmasına ve ekspresyonuna yol açar. ABL tirozin kinaz, BCR-ABL füzyon proteininde aktive edilir. B-ALL'nin patogenezi merkezi bir rol oynar (9).

Normal T hücresi gelişimini düzenleyen bir transmembran reseptörünü kodlayan gen NOTCH1'i aktive edici mutasyonlar, T-ALL'lerin çoğunda tespit edilmiştir. NOTCH1 genindeki mutasyonlar, T-ALL'de hücre döngüsünü düzenleyen proteinlerin aktivitesi artırır, bu da hücre proliferasyonunun hızlanmasına ve lösemik fenotipin ekspresyonuna yol açar. SMAD aile üyesi 3 (SMAD3), büyüme faktörü (TGF)-beta'ya bağlı sinyal yollarının zincirinin bir parçasıdır; kaybı, T-ALL'li insanlardan alınan örneklerde gösterilmiştir. Bu kaybın sikline bağımlı kinaz inhibitörü B1'in (p27Kip1) kaybıyla birlikte, farelerde T-ALL gelişiminde sinerjistik olarak hareket ettiği bildirilmiştir. B-ALL vakaların %80'inden fazlasının, IKAROS ailesi zink finger1 (IKZF1), transkripsiyon faktörü 3, erken B-hücresi faktörü 1 (EBF1) gibi B-hücresi gelişiminde rol oynayan anahtar transkripsiyon faktörlerinde

delesyonlara sahip olduğunu gösterilmiştir. Yine ALL gelişiminde rol oynayan yaygın mutasyonlar ABL1, ABL2, sitokin reseptörü benzeri faktör 2 (CRLF2), koloni uyarıcı faktör 1 reseptörü (CSF1R), eritropoietin reseptörü (EPOR), Janus kinaz 2 (JAK2), nörotrofik tirozin kinaz reseptörü tip 3 (NTRK3), trombosit-türetilmiş büyüme faktörü reseptörü B (PDGFRB), protein tirozin kinaz 2b, timik stromal lenfopoietin (TSLP) veya tirozin kinaz 2 ve FMS ile ilişkili tirozin kinaz 3 (FLT3), interlökin 7 reseptörü veya SH2B3'ü içeren dizi mutasyonlarıdır (2).

2.1.4 Klinik Bulgular

Başvuru sırasındaki klinik belirtiler ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, peteşi purpura veya kanama, nefes darlığı, baş dönmesi ve enfeksiyonlar olabilir. Tek başvuru semptomu ekstremiteler veya eklem ağrısı olabilir. Matür B hücreli ALL'li hastalarda sıklık daha yüksek olmasına rağmen, hastaların %10'undan azında semptomatik merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu vardır. Mediastinal kiteli T-ALL, stridor ve hırıltılı solunum, perikardiyal efüzyon ve superior vena kava sendromuna neden olabilir (10).

Karında kitle ve ilerlemiş spontan tümör lizis sendromu, olgun B hücreli ALL de daha olasıdır. Lenfadenopati ve hepatosplenomegali, yaklaşık hastaların %20'sinde görülebilir (11). Yaygın ekstramedüller tutulum bölgeleri arasında lenf düğümleri, karaciğer, dalak ve meninksler bulunurken, daha az sıklıkla orbital dokulara, testislere, bademciklere ve adenoidlere infiltre olabilir. ALL'deki en yaygın laboratuvar anormallikleri anemi, trombositopeni, nötropeni ile birlikte lökopeni veya lökositozdur (6).

2.1.5. Laboratuvar Bulguları ve Tanı

Akut Lenfoblastik Lösemi tanısında, kemik iliğinde yapılan aspirasyon biyopsiden alınan örneklemelerde kemik iliğini infiltre eden blast oranının %20 veya daha üzerinde gelmesi tanı için gereklidir.

Tanıda yardımcı olarak yapılan immunhistokimyasal tetkiklerde B-ALL de Cluster of Differentiation 19 (CD19), CD22, CD79a hemen her zaman pozitifdir. Ayrıca yine B-ALL de CD10, PAX5, TdT pozitifliği izlenebilir. Erken evredeki blastlarda CD19, CD79a, CD22, TdT eksprese edilirken CD10 henüz bulunmamaktadır. Ara evre blastlarda CD10 eksprese edilmeye başlanmaktadır.

T-ALL de bilinen yüzey antijenlerinden bazıları CD3, CD2, CD5, CD1a, CD7, CD52, TdT'dir. T-ALL burada 3 alt gruba ayrılmaktadır. Bunlar erken timik öncü T-ALL (ETP-ALL), kortikal/timik T-ALL, Meduller/Matür T-ALL dir. Erken timik öncü T-ALL, ALL vakalarının sadece %2'sini oluşturur, ancak prognoz kötüdür. ETP-ALL'li hastalar CD7 pozitif, CD1a ve CD8 için negatiftir.

Ayrıca ALL de yapılan sitogenetik analizler bireysel prognostik alt kümeleri analiz etmede ve ALL'ye neden olan moleküler olaylar hakkında fikir sağlamada önemlidir (Tablo 1)(7).

Tablo 1.Akut Lenfolastik Lösemide sitogenetik ve moleküler anormallikler

	Sitogenetik	Erişkinde sıklık(%)	İlgili genler
Hiperdiploidi		2-15	BCR-ABL1
Hipodiploidi		5-10	
Ph pozitif	t(9;22)	15-25	BCR-ABL1
Diğerleri	del(11)(q22-23)	25-30	ATM
	del(11)(q22-23)	<5	E2A-HLF
	t(4;11), t(9;11)	5-10	MLL
	t(7;9)(q34;q32)	<1	TAL2
	del(9)(q21-22)	6-30	P15,P16
	del(13)(q14)	<5	miR15,miR16
	t(1;19)	<5	E2A-PBXI
	t(1;14)(p32;q11)	10-15	TAL1
	t(12;21)(p12;q22)	<1	TEL-AML1
	t(10;14)(q24;q11)	5-10	HOX1
	t(5;14)(q35;q32)	1	HOX1 1L2

2.1.6 ALL Sınıflandırma

ALL sınıflandırılmasında ilk etapta Fransız-Amerikan-İngiliz(FAB) kullanılmaktaydı. FAB sınıflandırması sitogenetik ve morfolojiye dayanmaktadır (Tablo 2)(12).

Tablo 2. FAB sınıflandırılması

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

ALL sınıflamasında immünofenotipik tanımlama da teşhis ve tedavide sıklıkla kullanılmaktadır (Tablo 3)(11).

Tablo 3. ALL de İmmünofenotipik Sınıflandırma

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

ALL sınıflandırılmasında Fransız-Amerikan-İngiliz(FAB) sınıflaması morfolojiye dayalı olup, prognostik veriler vermemektedir. ALL'nin modern sınıflamasında immünfenotip, sitogenetik, moleküler biyolojik özellikler göz önüne alınarak Dünya Sağlık Örgütü(WHO) sınıflaması yapılmıştır (Tablo4)(4).

Tablo 4. Dünya Sağlık Örgütü Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma Sınıflandırması

B-Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma
• B-Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma, başka yerde sınıflandırılmayan (NOS) • B-Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma, genetik anormallikleri olan ○ B-Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma t(12;21) (p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1 ○ B-Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma hiperdiploidi ○ B-Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma t(9;22) (q34.1;q11.2); BCR-ABL1 ○ B-Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma t(v;11q23.3); KMT2A-yeniden düzenlenmiş ○ B-Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma hipodiploidi ○ B-Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma BCR-ABL1–benzeri ○ B-Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma iAMP21 ○ B-Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma t(1;19) (q23;p13.3); TCF3-PBX1 ○ B-Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma t(5;14) (q31.1;q32.1); IGH/IL3 • B-Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma yeni tanımlanan onkogenik füzyonlar (resmi olmayan) • B-Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma diğer önemli mutasyonlar (resmi olmayan)
T-Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma
• T-Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma, başka yerde sınıflandırılmayan (NOS) • Erken T hücre öncülü Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma
NK-Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma

2.1.7 Prognostik Faktörler

Klinik ve biyolojik risk faktörlerine bağlı prognoz ALL de tedaviyi şekillendirmede faydalıdır. Prognozu etkileyen faktörler arasında yaş, beyaz kan hücresi (WBC), immünofenotip, tedaviye yanıt, minimal kalıntı hastalık (MRD), sitogenetik gibi faktörler bulunmaktadır (Tablo 5)(13).

Tablo 5. ALL de Prognostik Faktörler

Risk Faktörleri	
Yaş	>60
WBC sayısı	>30.000 B-ALL; >100.000 T-ALL
İmmüfenotip	Pro-B ALL, erken T ALL
Sitogenetik	t(4;11)(q21;q23) ve diğer MLL yeniden düzenlemeler t(9;22)(q34;q11.2) – Philadelphia kromozomu hipodiploidi kompleks düzensizlikler(>5 genetik anormallik)
Tedavi süresi	Remisyona girme süresi>4 hafta
MRD	Tedavi başlangıcından 3-6 ay sonra $\geq 0,01$
Yeni Ortaya Çıkan Risk Faktörleri	
İmmüfenotip	CD20
Moleküler	BAALC FUS ERG IKZF1 Ph-benzeri ALL

2.1.8 Tedavi

ALL tedavisinde, çocuklarda %95 oranında tam remisyona sağlanmış ve 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları %80-85’dir. Ancak yetişkin hastalarda tedavi sonuçları maalesef çocuklardaki düzeyde değildir. Yetişkinlerdeki tam remisyona oranları %85 oranlarına varsa da progresyonsuz sağkalım %45’in altında kalmaktaydı(14).

Pediyatrik ve yetişkin tedavi protokollerindeki indüksiyon tedavileri arasında ciddi farklar bulunmaktadır. Pediyatrik olgularda daha yüksek dozlarda vinkristin, steroidler, L-asparaginaz gibi myelotoksik olmayan ajanlar kullanılırken bu protokollerde iyileşme zamanı kısadır. Bu şekilde daha yüksek dozlarda steroid ve daha fazla L-asparaginaz kullanılır. Bu da daha iyi sonuçlara yol açar. Ancak

yetişkinlerde daha çok Akut Myeloid Lösemi(AML) benzeri tedavilerde daha yüksek dozlarda antrasiklin, sitarabin, siklofosfamid, etoposid gibi myelotoksik tedaviler uygulanır. Buna bağlı olarak tedavilerde uzun nötropeni trombositopeni dönemine sebep olur. Bu nedenle kemoterapi döngüleri arasında uzun aralıklar oluşmaktadır.

Geçtiğimiz yıllarda ALL tanısı konan yetişkinlerin tedavisi önemli ölçüde iyileştirilmiştir. Yurtdışında çoğu merkezde artık yetişkinlerde pediatrik rejim benzerleri kullanılmaktadır. Pediatrik rejimler kullanılan genç erişkinlerde tam remisyon ve porgresyonsuz sağ kalım açısından daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (15).

ALL tedavisinde amaç normal hematopoezin hızlı bir şekilde restorasyonu, blastların ortaya çıkmasının önlenmesi, Merkezi Sinir Sistemi (MSS) gibi kritik alanların yeterli profilaksisidir. Remisyon sonrası konsolidasyon yoluyla MRD (Minimal Residual Disease)'nin ortadan kaldırılması hedeflenmektedir. Bu nedenle, terapi birkaç aşamaya ayrılır. Bunlar indüksiyon, konsolidasyon ve yoğunlaştırma ve korumadır. ALL'de MSS profilaksisi esastır ve genellikle indüksiyon ve konsolidasyon sırasında verilir (16).

İndüksiyon Kemoterapisi

1960'lardan başlayarak, St.Jude Çocuk Araştırma Hastanesi'ndeki araştırmacılar bir dizi antilösemik ilaçlarından kombinasyon tedaviler tasarladılar. Benzer algoritmalar, indüksiyon tedavisi, erken yoğunlaştırma ve konsolidasyon, MSS profilaksisi ve uzun süreli idame aşamasının temel ilkelerini izleyerek yetişkin ALL hastaları için de tasarlandı. Vinkristin, kortikosteroidler, antrasiklinler ve asparaginaz indüksiyon tedavisinin bel kemiğini oluşturmaya devam etmektedir. L-asparaginaz çocuklarda olumlu sonuçlar vermesine rağmen yetişkinlerde komorbidite ve yan etki profili nedeniyle kullanımı kısıtlıdır. Pre-B ve matür ALL'li hastalarda CD20 ekspresyonu ile daha yüksek nüks oranı arasında bildirilen bir ilişkiye dayalı olarak anti-CD20 kimerik monoklonal antikör Rituksimab'a ilgi artmıştır (16). Bazı indüksiyon rejimleri Tablo 6 da gösterilmiştir (10).

Tablo 6. Akut Lenfoblastik Lösemi İndüksiyon Rejimleri

Rejim	İndüksiyon	Konsolidasyon	Maintance	Tam remisyon	5 yıllık progresyonsuz sağ kalım
LALA-94; Thomas & Fiere 2008	P, V, C, D veya Ida	Ara-C, MTZ, or C, Ara-C, 6-MP	Kök hücre nakli veya MTX/6-MP	84	30
Hyper-CVAD; Kantarjian 2004	Hyper C, V, A, D alternatif olarak MTX ve Ara-C × 8 siklus	İndüksiyon tedavisi protokolü içinde mevcut	Kök hücre nakli veya 6-MP, V, MTX, P	92	38
Linker 2002	P, V, D, L-Asp	V, P, D, A, Ara-C, MTX	6-MP, MTX	93	52
GMALL 05/93	İndüksiyon1:P,V,D, MTX, L-Asp İndüksiyon2:C, Ara-C, 6-MP	Yüksek doz Ara-C, MTZ, HD MTX, L-Asp, 6-MP	6-MP, MTX	83	35-40
CALGB 8811; Larson 1995	P, V, C, D, L-Asp	C, subq Ara-C, 6-MP, V, L-Asp	6-MP, MTX	85	39(30-59 yaşlar arası) 69(30 yaşından küçüklerde)

LALA: yetişkin akut lenfoblastik lösemi P: prednizon; V: vinkristin; C: Siklofosfamid; D:daunorubisin, Ida: idarubisin; Ara-C: sitarabin MTZ: mitoksantron, 6-MP:6-merkaptopürin, Hyper-CVAD: hiperfraksiyone Siklofosfamid, vinkristin , doksorubisin, Deksametazon, L-Asp: L-asparajinaz GMALL, German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia, CALGB: Cancer and Leukemia Group B

Konsolidasyon Kemoterapisi

Yapılan çalışmalarda ve klinik izlemlerde verilen konsolidasyon/intensifikasyon tedavisi tam remisyona giren hastalarda hastalığın remisyonda kalmasına yardımcı olmak, tedavide etkinliği arttırmak adına verilmektedir. ALL de amaç normal hematopezin hızlı bir şekilde normale döndürülmesi remisyon sonrasında da konsolidasyon yoluyla MRD'nin ortadan kaldırılmasıdır (17). Örneğin, Alman Çok Merkezli Yetişkin ALL Grubunun(GMALL) bir çalışmasında, erken konsolidasyon tedavisini takiben MRD saptanması 5 yıllık tam remisyonda %12'lik bir başarı sağlarken, indüksiyon ve konsolidasyon sonrası MRD saptanmaması progresyonsuz sağkalım açısından daha olumlu sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (17).

İdame Tedavisi

ALL tedavisi klasik olarak 5-9 ay yoğun kemoterapi ile başlar ve bunu uzun süreli düşük yoğunluklu idame tedavisi takip eder. İdame tedavisindeki amaç lösemik kalıntıları ortadan kaldırmak ve kemoterapiye dirençli blastların ortaya çıkmasını engellemektir. İdame tedavi rejimlerinin çoğunda günlük merkaptopürin, aylık kortikosteroidler ve vinkristin tedavisi, haftalık metotreksat ve periyodik intratekal kemoterapiden oluşur (18).

Merkezi Sinir Sistemi Tutulumu ve Tedavisi

Merkezi sinir sistemi, akut lenfoblastik löseminin önemli bir tutulum bölgesidir. Hem B-ALL hem de T-ALL'ye bağlı blastlar, beyin omurilik sıvısına (BOS) ve onu çevreleyen meningeal membranlara sızma eğilimi gösterirler. Meninksler lösemi hücrelerini barındırabilir ve kan-beyin bariyeri bu hücreleri sistemik kemoterapiden koruyabilir. Bazı istisnalar dışında oral ve intravenöz kemoterapi ilaçları kandan MSS'ye zayıf bir şekilde geçtiği için bu bölge blastlar için sığınak bir bölge olarak kabul edilir. ALL'de MSS tutulum prevelansı hem yetişkinlerde hem de pediatrik popülasyonda yeterince yüksek olduğundan, MSS'den gelişebilecek nüksleri ortadan kaldırmak için profilaktik tedavi önerilmektedir.

MSS tutulumu tanı anında erişkin hastaların %10'unda bulunur. ALL de remisyona ulaşan hastalarda izole MSS nüksü mevcut standart tedaviler altındayken

yaklaşık %5 görünmektedir. Remisyon ve remisyon sonrası tedavi sırasında MSS'nin önleyici tedavisi tüm yetişkin ALL hastalarının tedavisinin değişmez bir parçası haline gelmiştir. MSS profilaksisini reddeden veya almayan hastalarda MSS nüks oranları profilaksi alanlara göre daha yüksektir (19).

Yetişkinlerde MSS infiltrasyonu ile ilişkili risk faktörleri arasında Matür B-ALL, T hücre immünofenotipi, yüksek beyaz kan hücre (WBC) sayısı, Ph-pozitifliği, yüksek proliferatif indeks ve yüksek laktat dehidrogenaz (LDH) değeri yer alır. Yüksek serum B2-mikroglobulin değerlerinin de MSS tutulumu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (20).

Tanı sırasında MSS tutulumunun tespiti için altın standart, çoğu lösemi kılavuzunda tarif edildiği gibi BOS sitolojisidir. BOS'ta 5 veya daha fazla lökosit görülmesi veya BOS'ta lenfoblastların görülmesi sırasıyla %28 duyarlılık ,%100 özgüllükle tanıda yardımcıdır (21).

ALL'yi tedavi etmek için geleneksel olarak kullanılan ilaçların yetersiz MSS birikimi, yeterli profilaksi yokluğunda, yetişkin hastaların yaklaşık %30'unda bu bölgede nüksün neden gözlemlendiğini açıklar. ALL'de standart MSS profilaksisi, sistemik ve intratekal (IT) kemoterapi veya radyasyon tedavisinin birlikte kullanımına dayanır.

Sistemik kemoterapinin, MSS profilaksisinde etkili olması için kullanılan ilaçların kan-beyin bariyerini geçmesi arasında sıkı bir ilişki bulunmaktadır. Metotreksat(MTX) en yaygın olarak kullanılan hidrofilik kemoterapötik ajandır, ancak MSS'de terapötik ilaç konsantrasyonuna ulaşmak için yüksek dozlar uygulanmalıdır. Bolus intravenöz enjeksiyon, yavaş intravenöz infüzyona kıyasla MTX'in beyne geçişini artırır. Yüksek doz sitarabin(ARA-C) kullanımında MSS profilaksisinde başarıyla kullanılmıştır. BOS'taki ARA-C'nin yarı ömrü plazmadakinden 8 kat daha fazla olduğundan her 12 saatte bir verilen 3 g/m²'lik dozlarla uzun süreli sitotoksik konsantrasyonlara ulaşılabilir. Yapılan bir çalışmada sistemik verilen yüksek doz deksametazonun MSS nüksün oranını %2 azalttığı gösterilmiştir. Etoposid ve 6-merkaptopürin de sistemik dolaşımdan verildiğinde BOS'ta yeterli konsantrasyona ulaşabilirler. Sistemik kemoterapi ile ilgili deneyimler tek başına verildiğinde MSS profilaksisi için yeterli olmadığı görüşündedir. Bu esas olarak BOS'ta etkili

konsantrasyonu sağlamak için kullanılan ilaç dozlarının yüksek olması ve yan etki profili nedeniyle bu dozlara çıkılamamasından kaynaklanmaktadır.

İntratekal tedavi MSS profilaksisinde önerilen tedavi yöntemi olmuştur. Yaygın kullanılan intratekal tedavi araçları MTX, ARA-C, lipozamal ARA-C enjeksiyonlarıdır. MTX, BOS'ta daha uzun süre kaldığı ve meninklere daha iyi nüfus ettiği için ARA-C den üstün kabul edilmektedir.

Kranial radyoterapi pediatrik hastalarda ALL'nin MSS tedavisinde en eski tedavi yöntemlerinden biri olsa da yetişkinlerde profilaktik yönünü sistematik olarak araştıran az sayıda çalışma vardır. Sanders ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 67 hasta üzerinde yapılan kranial radyoterapinin etkinliği gösterilmiştir. Ancak tedavinin yan etki profilinde nörotoksisite, bilişsel bozukluklar, endokrinopati gibi yan etkiler görülmüştür. Bu tedavi yönteminde hangi profilaksi dozu ve hangi tedavi stratejisinin en iyi olduğu açıklığa kavuşturulamamıştır (22).

Kök Hücre Nakli

Mevcut remisyon indüksiyon rejimlerinin yaklaşık yüzde %80'inden fazlası ilk seferde hastaları tam remisyona sokmaktadır. Ancak yetişkin hastalarda nüks oranlarının yüksek olması uzun vadeli olumlu sonuçların önünde en büyük engel olmaya devam etmektedir. Bunun için remisyon sonrası tedavisi gerekmektedir. Remisyon sonrası tedavi için tipik konsolidasyon, idame tedavisi veya allojenik kök hücre nakli (AKHN) ile gidilebilmektedir (23). Allojenik kök hücre nakli, ALL'li hastalarda remisyon sonrası etkili bir tedavidir, ancak önemli toksisite ile ilişkilidir, bu nedenle bu yöntemin optimal zamanlaması ve kullanımı tartışma konusu olmaya devam etmektedir. AKHN'nin potent greft versus host (GVH) etkisi relaps olmayan ölüm oranları ve yüksek toksisite ilişkilidir (24).

ALL'li yetişkin hastalarda otolog kemik iliği naklini inceleyen yeterli sayıda hasta ile yapılan sadece birkaç büyük çalışma bulunmaktadır. Otolog kök hücre nakli (OKHN) ile AKHN arasında karşılaştırmak için yapılan çalışmalarda yüksek riskli hastalarda AKHN'nin OKHN ve kemoterapiye kıyasla üstün progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım sağladığı bildirilmiştir(24).

Yetişkinlerde ilk tam remisyondan sonra hastaların seçimi ve hangi prognostik faktörlerin nakil için devam etme kararına rehberlik etmesi gerektiği konusunda tartışmalar devam etmektedir. Geleneksel olarak yaş, tanı anındaki lökosit, konvensiyonel sitogenetik, ilk tam remisyona kadar geçen süre, MRD gibi risk faktörleri standard veya yüksek riskli hastalığı olanları belirlemek için kullanılmıştır.

Ph⁺’lığı ALL de kötü prognoz olarak kabul edilmektedir. Bu grupta tarihsel olarak kullanılan kemoterapiler sağkalımda istenilen olumlu etkiyi gösterememiştir. Tirozin kinaz inhibitörleri(TKI) kullanılmaya başlamadan önce bu grupta yapılan birkaç çalışmada AKHN’nin konsolidasyon ve otolog kök hücre nakline üstünlüğü gösterilmiştir (25). Ancak Ph⁺ hastalarda tirozin kinaz inhibitörlerindeki son gelişmelerden sonra AKHN Ph⁺ ALL hastalarındaki rolü sorgulanmaya başlanmıştır (23).

Ph⁺ ALL ve Tedavisi

Philadelphia kromozomu yetişkin ALL hastalarında en yaygın kromozomal anomalidir. Ph⁺ ALL insidansı yaşla birlikte artar ve 60 yaşından büyük hastalarda %50’ye ulaşır. Daha öncesinde yalnızca standart kemoterapiler ile Ph⁺ hastalarda iyi sonuçlar elde edilememekteydi. Yüksek remisyon oranlarına rağmen remisyon süresi kısaydı ve 5 yıllık genel sağ kalım %20’yi geçmemekteydi.

Ph⁺ lösemilerinin patofizyolojisinin ve BCR-ABL1 onkoproteinin lösemi gelişim mekanizmasındaki rolünün anlaşılması, adenozin trifosfat (ATP) bağlanma bölgesini bloke eden birinci nesil tirozin kinaz inhibitörü olan Imatinib’in bulunmasına yol açmıştır (26). TKİ’ler reseptör aracılı büyüme sinyallerinde yer alan hücre içi yolların kinaz fonksiyonunu spesifik olarak inhibe ederek etki eden, birçok malign hücrede proliferasyonu sağlayan hücre içi sinyal yollarını bloke eden küçük molekülü ilaçlardır (27).

Klinik onay alan ilk TKİ imatinib mesilattır. Kemoterapi ile kombine imatinib Ph⁺ ALL tedavisinde genellikle birinci basamak tedavi olarak kabul edilir. Yapılan bazı çalışmalarda İmatinibin monoterapisinde %20’lere varan bir tam remisyon görölse de median 58 gün içinde nüksler görölmüştür. Bu nedenle imatinib de kombine tedavi ile gidilmektedir. İmatinib tedavisindeki en büyük engellerden bir

tanesi direnç gelişimidir. İmatinib direnci BCR-ABL bağımlı ve BCR-ABL bağımsız mekanizmalardan oluşmaktadır. BCR-ABL bağımsız faktörlerde ilacın hücre içine girişi, konsantrasyonu gibi etkenler bulunmaktadır. OCT-1 imatinibin hücre içine alımından sorumludur. Yetersiz OCT-1 aktivitesi imatinibin hücre içerisine girişini engelleyip etkisini azaltacaktır. BCR-ABL bağımlı mekanizmalara T315, F317, M351 bölgelerindeki mutasyonlar örnek gösterilebilir. Diğer BCR-ABL mutasyonları ise ATP-bağlanma noktası(P loop) görülebilmektedir. P loop mutasyonları doğal BCR-ABL ile kıyaslandığında imatinibe 70 kat ila 200 kat daha az duyarlıdır ve çalışmalar bu mutasyonlara sahip hastaların daha kötü prognaza sahip olduğunu göstermektedir (28).

Dasatinib ikinci kuşak TKİ'lerden olup, hem BCR-ABL hem SRC kinaz inhibitörüdür. BCR-ABL'ye karşı imatinib'den yaklaşık 325 kat daha potent olup T315 dışında imatinibe dirençli olgularda aktiviteye sahiptir. İmatinib'den farklı olarak dasatinib OCT-1 proteinin aktivitesindeki azalmalardan etkilenmez. Ayrıca dasatinib imatinib ile karşılaştırıldığında MSS geçişi daha iyi olduğu bildirilmiştir. Nilotinib de yine ikinci kuşak TKİ olup imatinibe göre afinitesi daha yüksektir (29).

İmatinib ile tedaviden sonra nükseden hastalıkların sıklıkla imatinibe direnç kazandıran kinaz alanı mutasyonları elde ettiği ortaya çıkmıştır. Nüks sırasında mutasyonların yaklaşık %75'ini temsil eden T315I mutasyonunun, tüm birinci ve ikinci nesil TKİ'lerine karşı daha az duyarlı olduğu raporlanmıştır. Ponatinib, T315I de dahil olmak üzere direnç mutasyonlarının çoğunun üstesinde gelmek üzere tasarlanmış yüksek potensli üçüncü kuşak bir pan-BCR-ABL inhibitörüdür (26).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza 2017-2021 yılları arasında ALL tanısı ile Pamukkale Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilen erişkin hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri, tanı, tedavi, takip özellikleri Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Probel Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (Probel HBYS) yazılım programındaki kayıtlardan ve hasta dosyalarından elde edilmiştir. Tanı anında yapılan kemik iliği aspirasyon biyopsi sonuçları Probel HBYS'den alınmıştır.

Çalışmamızda genetik materyaller (FISH, Konvansiyonel Sitogenetik) Pamukkale Üniversitesi Genetik Anabilim Dalı'ndan hastaların tanı anındaki sonuçlarından elde edilmiştir.

Hastaların laboratuvar değerlendirmesinde beyaz kan hücresi, nötrofil, lenfosit, hemoglobin, trombosit düzeyleri incelenmiştir.

Çalışmamızda yer alan hastaların yaş, cinsiyet, ALL alt tipinin ilişkisi, aldıkları kemoterapi rejimlerin remisyon/refrakter cevaplarının genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım ile ilişkisi, Ph+/- durumu genel sağ kalım ve hastalıksız sağkalım ile ilişkisi, TKİ kullanım durumu, hangi hastaların allojenik kök hücre tedavisine gidip gitmediği incelenmiştir. Sonuçların genel sağ kalım ve hastalıksız sağkalım üzerindeki etkileri incelenmiştir.

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan çalışmamız için, 60116787-020-185001 sayılı 15.03.2022 tarih ve 05 sayılı kurul toplantısından onay alındı. Çalışmamız retrospektif olarak yapılmıştır.

İstatistiksel yöntem: Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-kare test, Ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Korelasyon analizinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Sağkalım analizinde Cox-regresyon kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.

4.BULGULAR

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Hematoloji Bilim Dalına 2017-2021 yılları arasında gelen ALL tanılı 32 hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınan hastalarda yaşın medyan değeri 46 (18-74) idi. Bu hastalardan 40 yaş altında 12 hasta (%37,5) 40 yaş ve üstünde 20 hasta (%62,5) bulunmaktadır. Çalışmaya katılan hastaların 12'si kadın (%37,5) 20'si erkek (%62,5) idi. Hastaların 24'ü (%75,0) B ALL iken 8'si (%25,0) T ALL idi. 1 hastanın ALL alt tipi belirlenememiştir. Çalışmaya katılan hastaların 22'si (%68,8) allojenik nakile gitmezken 10 hasta (%31,2) allojenik nakile gitmiştir. Hastalardan Ph+ 9 hasta (%28,1) bulunmakta iken, 23 hasta (%71,9) Ph- bulunmuştur. Hastaların 18'i (%56,3) tek sıra tedavi almış olup, 8'i (%25) iki sıra tedavi, 3'ü (%9,4) üç sıra tedavi, 3'ü (%9,4) dört sıra tedavi almıştır. Sıra tedaviler içinde allojenik nakiller de sayılmıştır. Hastaların aldıkları tedavilerde, 23 hasta (%71,9) Hiperfraksiyone siklofosamid-vinkristin-adriamisin-deksametazon(HCVAD) rejimi alırken, 5 hasta(%15,6) doz arttırılmış Berlin-Frankfurt-Münster (Augmented BFM) almış, 1 hasta (%3,1) linker protokolü, 1 hasta (%3,1) doz ayarlanmış EPOCH protokolü almış, 1 hasta (%3,1) CALBG protokolü, 1 hasta(%3,1) doz azaltılmış ALL protokolü almıştır. Çalışmaya katılan hastalardan 22'si (%73,3) ilk 28 günde remisyona girerken 8'i bu süre içinde remisyona girmemiştir. 2 hasta ilk 28 günü tamamlayamadan ex olduğu için değerlendirmeye alınmamıştır. Hastalardan 22'si (%68,8) exitus olurken 10'u (%31,2) yaşamaya devam etmektedir. Exitus olan hastalardan 17'si (%77,3) septik şok sebebiyle ölmüş olup 5'i (%22,7) solunum yetmezliği ile ölmüştür. Hastaların bu süreçteki sağkalım medyan değeri 9 ay iken ortalama sağkalım süresi 20,8 aydır. Tahmini ortalama toplam sağ kalım 37.6 ay, hastalıksız sağ kalım 33.2 ay olarak hesaplanmıştır. Hastaların genel özellikleri ve sonuçları Tablo.7 ve Tablo.8 de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hasta Özellikleri-1

		Min-Maks	Medyan	Ort.±ss/n-%
Yaş		18.0 - 74.0	46.0	45.7 ± 18.6
Yaş	< 40 Yaş			12 37.5%
	≥ 40 Yaş			20 62.5%
Cinsiyet	Kadın			12 37.5%
	Erkek			20 62.5%
All Tipi	B All			24 77.4%
	T All			7 22.6%
	Bilgi Yok			1
Alogenik Nakil	(-)			22 68.8%
	(+)			10 31.3%
Genetik	PH-			23 71.9%
	PH+			9 28.1%
TK Kullanımı	(-)			22 68.8%
	(+)			10 31.3%
Kaç Sıra Tedavi	I			18 56.3%
	II			8 25.0%
	III			3 9.4%
	IV			3 9.4%
<i>İndüksiyon Rejimi</i>				
HCVAD				23 71.9%
Augmented BFM				5 15.6%
Linker				1 3.1%
DA Epoch				1 3.1%
Low Dose all				1 3.1%
CALBG				1 3.1%
WBC (x10 ³)		1.8 - 493.5	18.6	50.6 ± 100.0
NEU (x10 ³)		0.1 - 28.7	2.3	5.3 ± 7.9
LYM (x10 ³)		0.7 - 467.3	12.6	43.8 ± 95.5
HB		4.3 - 15.0	10.2	9.9 ± 2.7
HCT		13.0 - 44.1	30.3	29.8 ± 8.1
PLT (x10 ³)		5.0 - 394.0	38.0	102.9 ± 116.3

HCVAD: Hiperfraksiyone siklofosamid-vinkristin-adriamisin-deksametazon, Augmented BFM:Berlin-Frankfurt-Münster, DA Epoch: Dose Adjusted Epoch, Low Dose ALL:Vinkristin, Prednizolon CALGB:Kanser ve Lösemi Grup B rejimi WBC: Beyaz kan hücresi NEU:Nötrofil, LYM: Lenfosit, HB: Hemoglobin, HCT: Hematokrit, PLT: Trombosit

Tablo 8. Hasta Özellikleri-2

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
İlk 28 Gün Cevabı	Remisyon			22 73.3%
	Refrakter			8 26.7%
	Bilgi Yok			2
Nüks	(-)			6 42.9%
	(+)			8 57.1%
	EX			10
Ex	(-)			10 31.3%
	(+)			22 68.8%
EX Sebebi	Septik Şok			17 77.3%
	Solunum Yetmezliği			5 22.7%
Takip Süresi		-		±
		1.0	97.0	9.0 20.8 23.1

Çalışmamızda ex olan ve olmayan hastaların özelliklerini değerlendirdiğimizde hastaların 40 yaş altı ve 40 yaş üstü ($p > 0.05$) erkek veya kadın ($p > 0.05$) ALL Tipi dağılımı ($p > 0.05$) Alogenik Nakil oranı ($p > 0.05$) genetik dağılımı ($p > 0.05$) uygulanan tedavi sırası ($p > 0.05$) İndüksiyon Rejimlerinin çeşitliliğinin ($p > 0.05$) ve İlk 28 gün cevabında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Ex olan ve olmayan hastaların istatistiksel analizi

		Ex (-)		Ex (+)		P
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş		41.6 ± 18.4	39.0	47.5 ± 18.9	48.5	0.412 ^t
Yaş	< 40	5	50.0%	7	31.8%	0.325 ^{X²}
	≥ 40	5	50.0%	15	68.2%	
Cinsiyet	Kadın	6	60.0%	6	27.3%	0.076 ^{X²}
	Erkek	4	40.0%	16	72.7%	
All Tipi	B All	8	80.0%	16	76.2%	0.813 ^{X²}
	T All	2	20.0%	5	23.8%	
Alogenik Nakil	(-)	5	50.0%	17	77.3%	0.123 ^{X²}
	(+)	5	50.0%	5	22.7%	
Genetik	PH-	7	70.0%	16	72.7%	0.874 ^{X²}
	PH+	3	30.0%	6	27.3%	
TK Kullanımı	(-)	6	60.0%	16	72.7%	0.472 ^{X²}
	(+)	4	40.0%	6	27.3%	
Kaç Sıra Tedavi	I	6	60.0%	12	54.5%	0.773 ^{X²}
	II	2	20.0%	6	27.3%	
	III	2	20.0%	1	4.5%	
	IV	0	0.0%	3	13.6%	
<i>İndüksiyon Rejimi</i>						
HCVAD		7	70.0%	16	72.7%	0.874 ^{X²}
Augmented BFM		2	20.0%	3	13.6%	0.637 ^{X²}
Linker		1	10.0%	0	0.0%	0.313 ^{X²}
DA Epoch		0	0.0%	1	4.5%	1.000 ^{X²}
Low Dose ALL		0	0.0%	1	4.5%	1.000 ^{X²}
CALGB		0	0.0%	1	4.5%	1.000 ^{X²}
<i>İlk 28 Gün Cevabı</i>						
Remisyon		9	90.0%	13	65.0%	0.144 ^{X²}
Refrakter		1	10.0%	7	35.0%	
Nüks	(-)	6	60.0%	0	0.0%	0.085 ^{X²}
	(+)	4	40.0%	4	100.0%	

^t t test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

HCVAD: Hiperfraksiyone siklofosamid-vinkristin-adriamisin-deksametazon, Augmented BFM:Berlin-Frankfurt-Münster, DA Epoch: Dose Adjusted Epoch, Low Dose ALL:Vinkristin, Prednizolon, CALGB:Kanser ve Lösemi Grup B rejimi

Çalışmada ex olan ve olmayan hastalarda bakılan laboratuvar değerlerinde; beyaz kan hücresi (WBC), nötrofil (NEU), lenfosit (LYM), hemoglobin (HB), hemotokrit (HCT), trombosit (PLT) değerlerinin ex olup olmaması üzerine anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 10).

Tablo10. Ex olan ve olmayan hastaların Laboratuvar değerleri ile ilişkisi

	Ex (-)		Ex (+)		P
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
WBC (x10 ³)	22.4 ± 26.5	11.9	63.5 ± 118.0	22.0	0.416 ^m
NEU (x10 ³)	7.6 ± 11.3	1.3	4.3 ± 5.8	2.8	0.951 ^m
LYM (x10 ³)	14.3 ± 15.4	10.4	57.2 ± 113.0	18.4	0.440 ^m
HB	10.5 ± 3.2	10.6	9.7 ± 2.5	10.2	0.445 ^t
HCT	31.3 ± 9.4	32.1	29.1 ± 7.6	30.3	0.484 ^t
PLT (x10 ³)	116.5 ± 101.8	86.0	96.8 ± 124.1	23.0	0.113 ^m

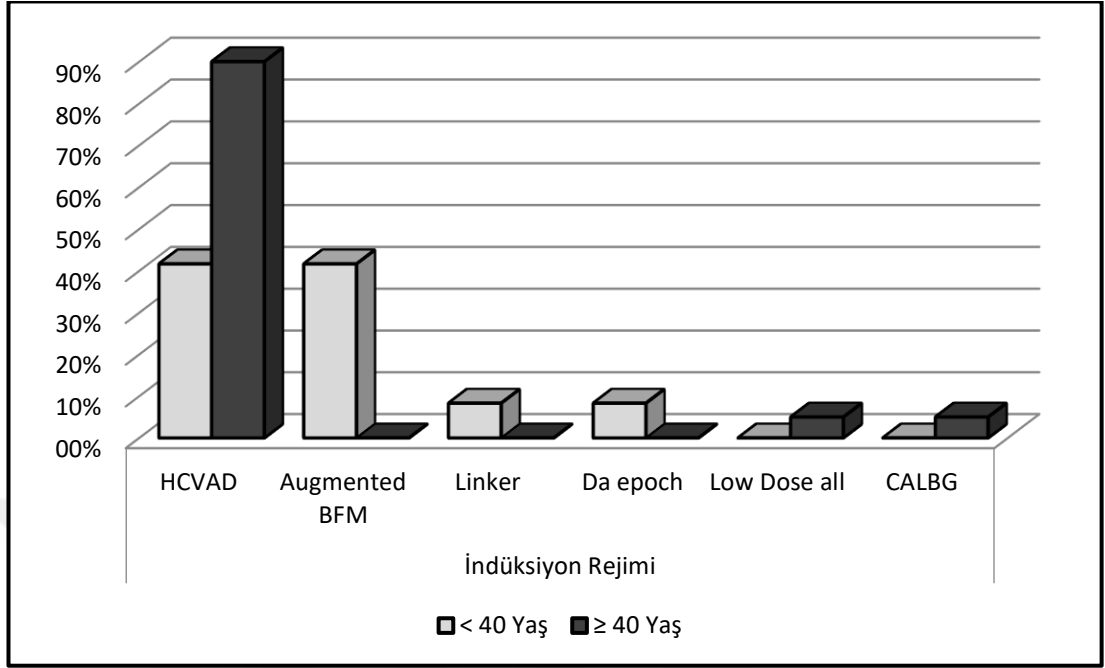
^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test

WBC: Beyaz kan hücresi NEU: Nötrofil, LYM: Lenfosit, HB: Hemoglobin, HCT: Hematokrit, PLT: Trombosit

40 yaş altı ve 40 yaş üstü gruplar arasında cinsiyet dağılımı, ALL alt tipi, Allogenik nakile gidiş, Ph+/Ph- olması ve kaç sıra tedavi aldığıyla ilgili anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

40 yaş ve üstü grupta HCVAD rejimi anlamlı olarak daha yüksek oranda kullanılmıştır ($p < 0.05$). 40 yaş altı grupta Augmented BFM rejimi anlamlı olarak daha yüksek oranda kullanılmıştır ($p < 0.05$). (Şekil 1)

Şekil 1. Yaş gruplarına göre İndüksiyon rejimi dağılımı



Bütün yaş gruplarında ise diğer kullanılan kemoterapi rejimlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. ($p > 0.05$) Bütün yaş gruplarında kemoterapi rejimlerinin ilk 28 gün cevabında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$). 40 yaş altı ve 40 yaş üstü yaş gruplarında sağkalım süresinde anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 11. Yaş gruplarına göre İstatistiksel Analizi

		< 40 Yaş		≥ 40 Yaş		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş		25.6 ± 6.6	24.0	57.8 ± 11.5	59.5	
Cinsiyet	Kadın	4	33.3%	8	40.0%	0.706 X²
	Erkek	8	66.7%	12	60.0%	
All Tipi	B All	8	66.7%	16	84.2%	0.255 X²
	T All	4	33.3%	3	15.8%	
Alogenik	(-)	6	50.0%	16	80.0%	0.076 X²
	(+)	6	50.0%	4	20.0%	
Genetik	PH-	11	91.7%	12	60.0%	0.054 X²
	PH+	1	8.3%	8	40.0%	
TK Kullanımı	(-)	10	83.3%	12	60.0%	0.168 X²
	(+)	2	16.7%	8	40.0%	
Kaç Sıra Tedavi	I	6	50.0%	12	60.0%	0.581 X²
	II	3	25.0%	5	25.0%	
	III	2	16.7%	1	5.0%	
	IV	1	8.3%	2	10.0%	
İndüksiyon Rejimi						
HCVAD		5	41.7%	18	90.0%	0.003 X²
Augmented BFM		5	41.7%	0	0.0%	0.004 X²
Linker		1	8.3%	0	0.0%	0.375 X²
DA Epoch		1	8.3%	0	0.0%	0.375 X²
Low Dose		0	0.0%	1	5.0%	1.000 X²
ALL		0	0.0%	1	5.0%	1.000 X²
CALGB		0	0.0%	1	5.0%	1.000 X²
İlk 28 Gün Cevabı						
Remisyon		9	75.0%	13	72.2%	0.866 X²
Refrakter		3	25.0%	5	27.8%	
Nüks	(-)	3	60.0%	3	33.3%	0.580 X²
	(+)	2	40.0%	6	66.7%	
EX Sebebi						
Septik Şok		4	57.1%	13	86.7%	0.274 X²
Solunum Yetmezliği		3	42.9%	2	13.3%	
Takip Süresi		20.2 ± 18.8	11.5	21.2 ± 25.8	8.5	0.626 m

^m Mann-whitney u test / X² Ki-kare test (Fischer test)

HCVAD: Hiperfraksiyone siklofosamid-vinkristin-adriamisin-deksametazon, Augmented BFM:Berlin-Frankfurt-Münster, DA Epoch: Dose Adjusted Epoch, Low Dose ALL:Vinkristin, Prednizolon, CALGB:Kanser ve Lösemi Grup B rejimi

Yaş grupları arasında lökosit, lenfosit, hemoglobin, hematokrit, trombosit değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (p > 0.05).

Tablo 12. Yaş gruplarına göre Laboratuvar değerleri

	< 40 Yaş		≥ 40 Yaş		P
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
WBC (x10 ³)	37.7 ± 62.0	15.6	58.4 ± 118.0	19.2	0.907 ^m
NUE (x10 ³)	5.7 ± 7.9	3.3	5.1 ± 8.1	2.2	0.436 ^m
LYM (x10 ³)	30.4 ± 59.0	12.6	51.8 ± 112.7	13.6	0.697 ^m
HB	10.1 ± 3.9	10.5	9.8 ± 1.9	10.2	0.816 ^t
HCT	30.2 ± 11.6	31.8	29.5 ± 5.5	30.3	0.833 ^t
PLT (x10 ³)	94.0 ± 121.9	24.5	108.3 ± 115.7	46.0	0.448 ^m

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

WBC: Beyaz kan hücresi NEU: Nötrofil, LYM: Lenfosit, HB: Hemoglobin, HCT: Hematokrit, PLT: Trombosit

Çalışmada B-ALL ve T-ALL grupları arasında lökosit, lenfosit, hemoglobin, hematokrit, trombosit değerlerinde anlamlı farklılık izlenmezken ($p > 0.05$), T-ALL grubunda tanı anı nötrofil değerinin B-ALL grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p < 0.05$) (Tablo 13).

B ve T ALL gruplarında Allogenik nakile giden hastalarda B-ALL grubunun nakile gitme oranı T-ALL'ye göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$). Yine B-ALL grubunda tirozin kinaz kullanım oranı T-ALL'ye göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$) (Tablo 14).

B-ALL ve T-ALL alt gruplarında yapılan diğer karşılaştırmalarda yaş, cinsiyet dağılımı, Ph+/Ph- dağılımında, kaç sıra tedavi aldığı, aldığı indüksiyon rejimleri ve tedavi sonrası ilk 28 gün cevabında anlamlı farklılık saptanmadı. B-ALL ve T-ALL gruplarında ölüm sebeplerinde ve sağkalım sürelerinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 14).

Tablo 13. ALL alt tiplerinde Laboratuvar değerleri

	B All		T All		P
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
WBC (x10 ³)	18.6 ± 493.5	2.9	67.5 ± 266.2	1.8	0.277 ^m
NUE (x10 ³)	1.4 ± 28.2	0.1	8.8 ± 28.7	0.1	0.016 ^m
LYM (x10 ³)	12.6 ± 467.3	1.5	38.9 ± 255.2	0.7	0.671 ^m
HB	9.8 ± 13.8	4.3	10.5 ± 15.0	4.7	0.216 ^t
HCT	29.8 ± 40.4	13.0	31.8 ± 44.1	14.3	0.192 ^t
PLT (x10 ³)	29.5 ± 394.0	5.0	134.0 ± 342.0	7.0	0.288 ^m

WBC: Beyaz kan hücresi NEU: Nötrofil, LYM: Lenfosit, HB: Hemoglobin, HCT: Hematokrit,

PLT: Trombosit

Tablo 14. ALL alt tiplerinin İstatiksel Analizi

		B All		T All		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş		48.5 ± 74.0	19.0	36.0 ± 71.0	18.0	0.501 ^t
Yaş	< 40	8	33.3%	4	57.1%	0.255 ^{X²}
	≥ 40	16	66.7%	3	42.9%	
Cinsiyet	Kadın	11	45.8%	1	14.3%	0.132 ^{X²}
	Erkek	13	54.2%	6	85.7%	
Alogenik	(-)	14	58.3%	7	100.0%	0.038 ^{X²}
	(+)	10	41.7%	0	0.0%	
Genetik	PH-	15	62.5%	7	100.0%	0.054 ^{X²}
	PH+	9	37.5%	0	0.0%	
TK Kullanımı	(-)	14	58.3%	7	100.0%	0.038 ^{X²}
	(+)	10	41.7%	0	0.0%	
Kaç Sıra Tedavi	I	12	50.0%	5	71.4%	0.316 ^{X²}
	II	7	29.2%	1	14.3%	
	III	3	12.5%	0	0.0%	
	IV	2	8.3%	1	14.3%	
<i>İndüksiyon Rejimi</i>						
HCVAD		18	75.0%	4	57.1%	0.360 ^{X²}
Augmented BFM		3	12.5%	2	28.6%	0.562 ^{X²}
linker		1	4.2%	0	0.0%	1.000 ^{X²}
DA Epoch		0	0.0%	1	14.3%	0.226 ^{X²}
Low Dose		1	4.2%	0	0.0%	1.000 ^{X²}
ALL		1	4.2%	0	0.0%	1.000 ^{X²}
CALGB		1	4.2%	0	0.0%	1.000 ^{X²}
<i>İlk 28 Gün Cevabı</i>						
Remisyon		18	78.3%	4	57.1%	0.345 ^{X²}
Refrakter		5	21.7%	3	42.9%	
Nüks	(-)	4	36.4%	2	66.7%	0.538 ^{X²}
	(+)	7	63.6%	1	33.3%	
<i>EX Sebebi</i>						
Septik Şok		14	87.5%	2	40.0%	0.063 ^{X²}
Solunum Yetmezliği		2	12.5%	3	60.0%	
Takip Süresi		12.5 ± 97.0	1.0	7.0 ± 55.0	1.0	0.369 ^m

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

HCVAD: Hiperfraksiyone siklofosfamid-vinkristin-adriamisin-deksametazon, Augmented BFM:Berlin-Frankfurt-Münster, DA Epoch: Dose Adjusted Epoch, Low Dose ALL:Vinkristin, Prednizolon, CALGB:Kanser ve Lösemi Grup B rejimi

İlk 28 gün içinde remisyona giren veya refrakter kalan hastalar arasında hastaların yaşları, cinsiyet dağılımı, ALL alt tiplerinin, Allogenik nakile giden hastaların oranında, Ph+/Ph- oranında, kaç sıra tedavi aldığı konusunda anlamlı farklılık izlenmedi ($p > 0.05$).

Çalışmamızda ilk 28 gündeki cevabın, indüksiyon rejimi ve sağkalım ile arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 15).

Tablo 15. İlk 28 gün cevabının İstatiksel Analizi

		28 Gün -Remisyon		28 Gün -Refrakter		P
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş		43.1 ± 18.1	43.0	48.1 ± 20.6	44.0	0.521 ^t
Yaş	< 40	9	40.9%	3	37.5%	0.866 ^{X²}
	≥ 40	13	59.1%	5	62.5%	
Cinsiyet	Kadın	10	45.5%	2	25.0%	0.312 ^{X²}
	Erkek	12	54.5%	6	75.0%	
All Tipi	B All	18	81.8%	5	62.5%	0.345 ^{X²}
	T All	4	18.2%	3	37.5%	
Alogenik	(-)	15	68.2%	5	62.5%	0.770 ^{X²}
	(+)	7	31.8%	3	37.5%	
Genetik	PH-	14	63.6%	7	87.5%	0.207 ^{X²}
	PH+	8	36.4%	1	12.5%	
TK Kullanımı	(-)	14	63.6%	6	75.0%	0.559 ^{X²}
	(+)	8	36.4%	2	25.0%	
Kaç Sıra Tedavi	I	13	59.1%	3	37.5%	0.295 ^{X²}
	II	6	27.3%	2	25.0%	
	III	2	9.1%	1	12.5%	
	IV	1	4.5%	2	25.0%	
<i>İndüksiyon Rejimi</i>						
HCVAD		15	68.2%	6	75.0%	0.719 ^{X²}
Augmented BFM		4	18.2%	1	12.5%	1.000 ^{X²}
Linker		1	4.5%	0	0.0%	1.000 ^{X²}
DA Epoch		1	4.5%	0	0.0%	1.000 ^{X²}
Low Dose ALL		0	0.0%	1	12.5%	0.267 ^{X²}
CALGB		1	4.5%	0	0.0%	1.000 ^{X²}
Nüks	(-)	6	50.0%	0	0.0%	0.473 ^{X²}
	(+)	6	50.0%	2	100.0%	
<i>EX Sebebi</i>						
Septik Şok		10	76.9%	5	71.4%	1.000 ^{X²}
Solunum Yetmezliği		3	23.1%	2	28.6%	
Takip Süresi		23.5 ± 19.7	17.0	18.3 ± 32.7	6.5	0.095 ^m

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

HCVAD: Hiperfraksiyone siklofosamid-vinkristin-adriamisin-deksametazon, Augmented BFM:Berlin-Frankfurt-Münster, DA Epoch: Dose Adjusted Epoch, Low Dose ALL:Vinkristin, Prednizolon, CALGB:Kanser ve Lösemi Grup B rejim

İlk 28 gündeki cevap ile tanı anındaki lökosit, lenfosit, hemoglobin, hematokrit, trombosit değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 16).

Tablo 16. İlk 28 gün cevabında Laboratuvar değerleri ile ilişkisi

	28 Gün -Remisyon		28 Gün -Refrakter		P
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
WBC ($\times 10^3$)	54.5 ± 112.8	18.6	51.4 ± 74.1	29.7	0.888 ^m
NEU ($\times 10^3$)	6.1 ± 9.2	1.9	4.0 ± 3.7	3.6	0.907 ^m
LYM ($\times 10^3$)	47.0 ± 107.8	12.6	45.3 ± 70.7	21.8	0.542 ^m
HB	10.1 ± 3.0	10.3	9.3 ± 2.4	9.5	0.452 ^t
HCT	30.5 ± 8.8	32.5	27.7 ± 7.5	28.1	0.426 ^t
PLT ($\times 10^3$)	106.1 ± 127.8	34.0	112.5 ± 96.1	101.5	0.760 ^m

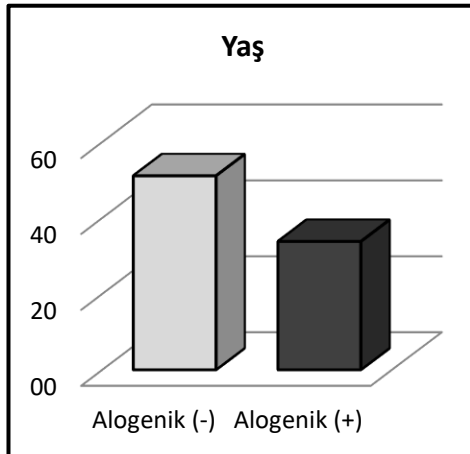
^tBağımsız örneklem t test / ^mMann-whitney u test

WBC: Beyaz kan hücresi NEU: Nötrofil, LYM: Lenfosit, HB: Hemoglobin, HCT: Hematokrit, PLT: Trombosit

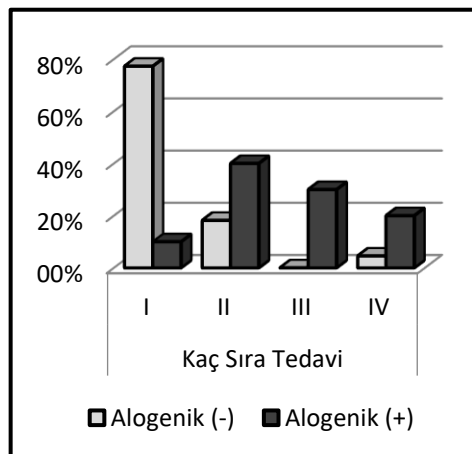
Allogenetik nakil olan grupta hastaların yaşı nakil olmayan gruptan anlamlı olarak daha düşüktür ($p < 0.05$) (Şekil 2). Allogenetik nakil olan grupta B-ALL oranı allogenetik nakil olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$). Allogenetik nakil olan grupta kullanılan tedavi sayısı allogenetik nakil olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$)(Şekil 3). Allogenetik nakil olan grupta sağkalım süresi allogenetik olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$)(Tablo 17).

Çalışmamızda allogenetik nakil olan ve olmayan gruplar arasında cinsiyet dağılımı, Ph+/Ph- dağılımı, ilk 28 gün cevap, verilen indüksiyon rejimi, ölüm sebepleri açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p > 0.05$).

Şekil 2. Allogenetik nakil yaş analizi



Şekil 3. Allogenetik nakil kaç sıra tedavi aldığı



Tablo 17. Allogenik nakil İstatiksel Analizi

		Alogenik (-)		Alogenik (+)		P
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş		51.1 ± 19.4	56.5	33.8 ± 9.6	34.5	0.002 ^t
Yaş	< 40	6	27.3%	6	60.0%	0.076 ^{X²}
	≥ 40	16	72.7%	4	40.0%	
Cinsiyet	Kadın	7	31.8%	5	50.0%	0.325 ^{X²}
	Erkek	15	68.2%	5	50.0%	
All Tipi	B All	14	66.7%	10	100.0%	0.038 ^{X²}
	T All	7	33.3%	0	0.0%	
Genetik	PH-	15	68.2%	8	80.0%	0.491 ^{X²}
	PH+	7	31.8%	2	20.0%	
TK Kullanımı	(-)	15	68.2%	7	70.0%	0.918 ^{X²}
	(+)	7	31.8%	3	30.0%	
Kaç Sıra Tedavi	I	17	77.3%	1	10.0%	0.000 ^{X²}
	II	4	18.2%	4	40.0%	
	III	0	0.0%	3	30.0%	
	IV	1	4.5%	2	20.0%	
<i>İndüksiyon Rejimi</i>						
HCVAD		15	68.2%	8	80.0%	0.491 ^{X²}
Augmented BFM		4	18.2%	1	10.0%	1.000 ^{X²}
linker		0	0.0%	1	10.0%	0.132 ^{X²}
DA Epoch		1	4.5%	0	0.0%	1.000 ^{X²}
Low Dose		1	4.5%	0	0.0%	1.000 ^{X²}
ALL		1	4.5%	0	0.0%	1.000 ^{X²}
CALGB		1	4.5%	0	0.0%	1.000 ^{X²}
<i>İlk 28 Gün Cevabı</i>						
Remisyon		15	75.0%	7	70.0%	0.770 ^{X²}
Refrakter		5	25.0%	3	30.0%	
Nüks	(-)	4	44.4%	2	40.0%	1.000 ^{X²}
	(+)	5	55.6%	3	60.0%	
<i>EX Sebebi</i>						
Septik Şok		12	70.6%	5	100.0%	0.290 ^{X²}
Solunum Yetmezliği		5	29.4%	0	0.0%	
Takip Süresi		16.5 ± 20.3	7.0	30.1 ± 27.2	24.0	0.044 ^m

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

HCVAD: Hiperfraksiyone siklofosamid-vinkristin-adriamisin-deksametazon, Augmented BFM:Berlin-Frankfurt-Münster, DA Epoch: Dose Adjusted Epoch, Low Dose ALL:Vinkristin, Prednizolon, CALGB:Kanser ve Lösemi Grup B rejimi

Allogenic nakil olan ve olmayan gruplar arasında lökosit, lenfosit, hemoglobin, hematokrit, trombosit değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 18).

Tablo 18. Allogenic nakil Laboratuvar Analizi

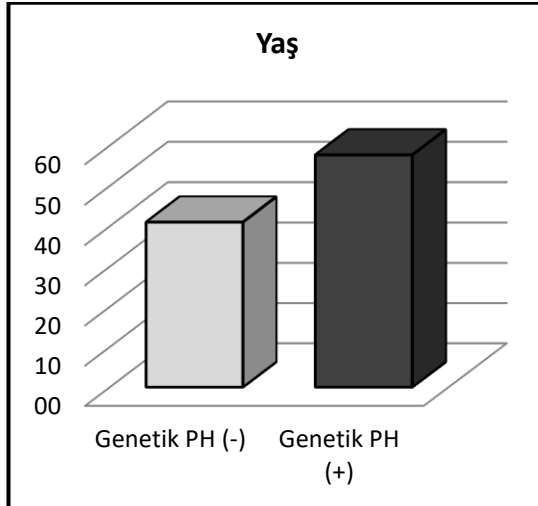
	Alogenic (-)		Alogenic (+)		P
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
WBC ($\times 10^3$)	43.1 ± 70.2	11.3	67.3 ± 150.1	19.0	0.464 ^m
NEU ($\times 10^3$)	5.7 ± 8.1	2.8	4.6 ± 7.8	1.8	0.807 ^m
LYM ($\times 10^3$)	35.9 ± 67.2	6.9	61.2 ± 142.9	17.3	0.290 ^m
HB	10.3 ± 2.3	10.3	9.2 ± 3.5	9.5	0.362 ^t
HCT	31.0 ± 7.0	30.7	27.1 ± 10.2	27.4	0.288 ^t
PLT ($\times 10^3$)	118.7 ± 125.4	68.0	68.2 ± 89.2	34.0	0.489 ^m

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

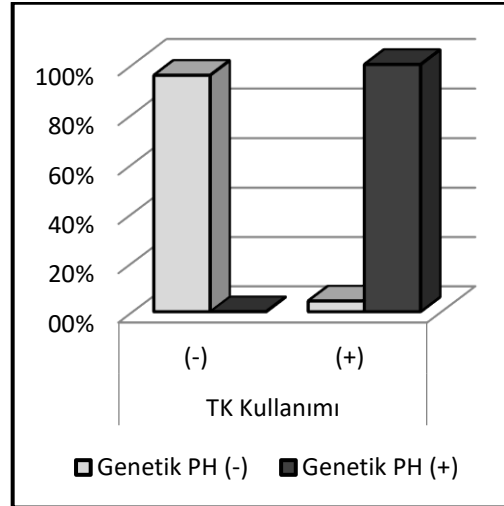
WBC: Beyaz kan hücresi NEU:Nötrofil, LYM: Lenfosit, HB: Hemoglobin, HCT: Hematokrit, PLT: Trombosit

Ph+/Ph- hasta gruplarında cinsiyet dağılımı, ALL alt tipi, allogenic nakil, kaç sıra tedavi aldığı, aldığı indüksiyon rejimi, ilk 28 gün cevabı, ölüm sebebi ve sağkalım süreleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$)(Tablo19).

Şekil 4. Ph+/Ph- hastalar-Yaş Analizi



Şekil 5. Ph+/Ph- hastalar- TKİ Analizi



Tablo 19. Genetik Faktörlerin İstatistiksel Analizi

		Genetik (-)		Genetik (+)		P
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş		41.0 ± 18.5	40.0	57.7 ± 13.5	60.0	0.020 ^t
Yaş	< 40	11	47.8%	1	11.1%	0.054 ^{X²}
	≥ 40	12	52.2%	8	88.9%	
Cinsiyet	Kadın	7	30.4%	5	55.6%	0.187 ^{X²}
	Erkek	16	69.6%	4	44.4%	
All Tipi	I	15	68.2%	9	100.0%	0.054 ^{X²}
	II	7	31.8%	0	0.0%	
Alogenik	(-)	15	65.2%	7	77.8%	0.491 ^{X²}
	(+)	8	34.8%	2	22.2%	
TK Kullanımı	(-)	22	95.7%	0	0.0%	0.000 ^{X²}
	(+)	1	4.3%	9	100.0%	
Kaç Sıra Tedavi	I	12	52.2%	6	66.7%	0.457 ^{X²}
	II	5	21.7%	3	33.3%	
	III	3	13.0%	0	0.0%	
	IV	3	13.0%	0	0.0%	
<i>İndüksiyon Rejimi</i>						
HCVAD		15	65.2%	8	88.9%	0.181 ^{X²}
Augmented BFM		5	21.7%	0	0.0%	0.288 ^{X²}
linker		1	4.3%	0	0.0%	1.000 ^{X²}
da epoch		1	4.3%	0	0.0%	1.000 ^{X²}
Low Dose all		1	4.3%	0	0.0%	1.000 ^{X²}
CALBG		0	0.0%	1	11.1%	0.281 ^{X²}
<i>İlk 28 Gün Cevabı</i>						
Remisyon		14	66.7%	8	88.9%	0.207 ^{X²}
Refrakter		7	33.3%	1	11.1%	
Nüks	(-)	4	44.4%	2	40.0%	0.872 ^{X²}
	(+)	5	55.6%	3	60.0%	
<i>EX Sebebi</i>						
Septik Şok		12	75.0%	5	83.3%	1.000 ^{X²}
Solunum Yetmezliği		4	25.0%	1	16.7%	
Takip Süresi		20.1 ± 23.7	8.0	22.4 ± 23.0	11.0	0.571 ^m

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

HCVAD: Hiperfraksiyone siklofosamid-vinkristin-adriamisin-deksametazon, Augmented BFM:Berlin-Frankfurt-Münster, DA Epoch: Dose Adjusted Epoch, Low Dose ALL:Vinkristin, Prednizolon, CALGB:Kanser ve Lösemi Grup B

Genetik değerlendirmede Ph+ olan hastaların yaşı Ph- olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (p < 0.05)(Şekil 4). Ph+ hastaların tamamında tirozin kinaz inhibitörü kullanılmıştır. 1 hastanın sistemimizde Ph+'lığı belirtilmemiş olmasına

rağmen TKI kullanımı mevcuttur(Şekil 5). TKI kullanan hastalardan 8'i başlangıçta imatinib kullanırken 2 hastada tedavi dasatinib ile başlanmıştır. İmatinib kullanan hastaların 4 tanesinde yetersiz yanıt veya yan etki nedeniyle dasatinibe geçilmiştir. Totalde dasatinib alan 6 hastadan 1 tanesinde perikardiyal efüzyon nedeniyle tekrardan imatinibe dönmüştür. Başta imatinib kullanan 8 hastanın 7'sinde 400 mg dozda tek doz kullanılırken 1 hastada 600 mg dozda prednizolon ile kombine kullanılmıştır.

Ph+ olan ve Ph- olan gruplar arasında lökosit, lenfosit, hemoglobin, hematokrit, trombosit değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$)(Tablo 20).

Tablo 20. Genetik Faktörlerin Laboratuvar Değerleri ile İlişkisi

	Genetik (-)		Genetik (+)		P
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
WBC (x10 ³)	59.1 ± 116.8	11.4	29.1 ± 23.8	20.0	0.572 ^m
NUE (x10 ³)	5.5 ± 7.7	1.8	5.0 ± 8.8	2.7	0.883 ^m
LYM (x10 ³)	52.3 ± 111.7	10.5	22.2 ± 18.2	17.9	0.572 ^m
HB	10.2 ± 3.1	10.4	9.2 ± 1.6	9.5	0.353 ^t
HCT	30.5 ± 9.1	30.8	28.0 ± 5.1	28.8	0.447 ^t
PLT (x10 ³)	104.6 ± 120.8	38.0	98.7 ± 110.6	38.0	0.933 ^m

^tBağımsız örneklem t test / ^mMann-whitney u test

WBC: Beyaz kan hücresi NEU: Nötrofil, LYM: Lenfosit, HB: Hemoglobin, HCT: Hematokrit, PLT: Trombosit

Ayrıca konvansiyonel sitogenetik analizlerde 1 hastada 46,XX t(9;22)(q34;q11) ve 1 hastada da 45,XX, -9del, t(9;22)(q34;q11) bulunmuştur. Yine aynı çalışma grubundan yapılan Floresan in situ hibridizasyon (FISH) analizlerinde 3 hastada t(9;22) 1 hastada del(9q21) (p16 delesyonu), 1 hastada 11q23 kappa artışı, 1 hastada IGH variable segment delesyonu ve 1 hastada IGH constant segment delesyonu izlenmiştir.

Çalışmamızda lökosit, lenfosit, hemoglobin, hematokrit, trombosit değerlerinin birbiriyle ilişkisi tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 21. Laboratuvar Değerleri Arasında İlişki

		WBC	NEU	LYM	HB	HCT
NEU	r	0.707				
	p	0.000				
LYM	r	0.949	0.554			
	p	0.000	0.001			
HB	r	-0.151	0.165	-0.219		
	p	0.408	0.368	0.229		
HCT	r	-0.158	0.142	-0.225	0.984	
	p	0.389	0.438	0.216	0.000	
PLT	r	-0.107	0.181	-0.199	0.345	0.378
	p	0.561	0.321	0.275	0.053	0.033

Spearman Korelasyon

WBC: Beyaz kan hücresi NEU: Nötrofil, LYM: Lenfosit, HB: Hemoglobin, HCT: Hematokrit, PLT: Trombosit

Çalışmamızdan elde edilen verilerle yapılan tek değişkenli modelde yaş, cinsiyet, lökosit, lenfosit, hemoglobin, hematokrit, trombosit, TKI kullanımı, kaç sıra tedavi uygulandığı, indüksiyon rejim türü ve nüksün toplam sağkalım üzerine anlamlı etkinliği gözlenmemiştir ($p > 0.05$) (Tablo 22).

Tablo 22. Toplam Sağkalım Analizi

Sağkalım	Tek Değişkenli Model		
	HR	% 95 GA	p
Yaş	1.012	0.987 - 1.037	0.356
Cinsiyet	2.823	1.028 - 7.754	0.044
WBC	1.003	0.999 - 1.006	0.143
NEU	0.977	0.919 - 1.039	0.457
LYM	1.003	0.999 - 1.007	0.113
HB	0.926	0.797 - 1.076	0.314
HCT	0.974	0.926 - 1.024	0.303
PLT	0.997	0.993 - 1.001	0.208
TK Kullanımı	0.718	0.277 - 1.860	0.495
Kaç Sıra Tedavi	0.804	0.502 - 1.289	0.365
İndüksiyon Rejimi			
HCVAD	1.012	0.899 - 1.140	0.839
Augmented BFM	1.020	0.856 - 1.215	0.827
Linker	1.673	0.386 - 7.249	0.492
da epoch	0.862	0.573 - 1.297	0.477
Low Dose all	0.781	0.396 - 1.543	0.477
CALBG	0.169	0.020 - 1.449	0.105
Nüks	62.506	0.020 - >100	0.315

Cox Regresyon
HCVAD: Hiperfraksiyone siklofosamid-vinkristin-adriamisin-deksametazon, Augmented
BFM:Berlin-Frankfurt-Münster, DA Epoch: Dose Adjusted Epoch, Low Dose ALL:Vinkristin,
Prednizolon, CALGB:Kanser ve Lösemi Grup B

Çalışmamızdan elde edilen verilerle yapılan tek değişkenli modelde yaş, cinsiyet, lökosit, lenfosit, hemogloblin, hematokrit, trombosit, TKI kullanımı, kaç sıra tedavi uygulandığı, indüksiyon rejim türü, nüksün hastalıksız sağkalım üzerine anlamlı etkinliği gözlenmemiştir ($p > 0.05$)(Tablo 23).

Tablo 23. Hastaliksız Sağkalım Analizi

Hastaliksız Sağkalım	Tek Değişkenli Model		
	HR	% 95 GA	p
Yaş	1.016	0.980 - 1.054	0.387
Cinsiyet	1.474	0.363 - 5.982	0.588
WBC	1.014	0.999 - 1.029	0.058
NEU	0.983	0.912 - 1.060	0.653
LYM	1.021	0.997 - 1.045	0.090
HB	1.031	0.801 - 1.327	0.815
HCT	1.005	0.923 - 1.094	0.911
PLT	0.980	0.959 - 1.002	0.076
TK Kullanımı	1.293	0.316 - 5.288	0.721
Kaç Sıra Tedavi	5.288	1.816 - 15.397	0.002
<i>İndüksiyon Rejimi</i>			
HCVAD	0.925	0.748 - 1.142	0.467
Augmented BFM	1.660	0.592 - 4.654	0.335
Linker	0.981	0.688 - 1.399	0.918
Low Dose all	0.551	0.247 - 1.227	0.144

Cox Regresyon

HCVAD: Hiperfraksiyone siklofosamid-vinkristin-adriamisin-deksametazon, Augmented BFM:Berlin-Frankfurt-Münster, DA Epoch: Dose Adjusted Epoch, Low Dose ALL:Vinkristin, Prednizolon, CALGB:Kanser ve Lösemi Grup B

5.TARTIŞMA

Akut lenfoblastik lösemi, lenfoid progenitör hücrelerin malign hastalığıdır (1). ABD’de her yıl 6000’e yakın yeni ALL hastası ortaya çıkmaktadır. Bunlardan yaklaşık 3400’ü erkek iken 2600’ü kadın hastalardır. Vakaların %60’ı 20 yaş altındadır. Çocukluk çağında ALL hayatta kalma oranları %90’a yaklaşırken yetişkinler için hala hayatta kalma oranları istenilen seviyelerde değildir (30).

Bizim çalışmamıza toplam 32 ALL hastası dahil edilmiştir. Dahil edilen ALL hastalarının medyan yaşı 46 olarak tespit edilmiştir. Hastaların çoğunluğunun 40 yaş ve üstü gelmiş olması literatürdeki bimodal dağılımın ikinci zirvesini destekler nitelikte benzer bulunmuştur. Literatürde ALL hastalarında erkek ve kadın cinsiyet dağılımı erkek lehine daha yüksektir. Chiaretti ve ark. yayınladığı bir yayında, 1995 ve 2009 yılları arasında yapılan 5202 pediatrik ve yetişkin hastanın katıldığı İtalyan AIEOP ve GIMEMA çalışmasında hasta grubunun 2889’u erkek 2313’ü kadından oluşuyordu. Erkek/kadın hasta oranı 1.25 olarak bulunmuştur (31). Bizim hasta grubumuzda 12’si (%37,5) kadın ve 20’si (%62,5) erkek olup literatürü desteklemektedir. Literatürde B-ALL insidansı T-ALL’ye göre daha yüksektir. Quiroz ve ark. yaptığı Amerikan SEER verilerinin kullanıldığı bir çalışmada B-ALL’nin 1.3/100000 insidans oranı ile T-ALL den daha yüksektir (32). Bizim çalışmamızda da değerlendirmeye alınan hastalardan 24 hasta (%77,4) B-ALL, 7 hasta (%22,6) T-ALL olup, B-ALL oranı yüksektir. Literatürde 60 yaşından büyük hastalarda B-ALL’nin 60 yaşından küçüklerde daha sıklıkla görülmekte olduğu bulunmuştur (33). Moorman ve ark. yaptığı 349 yetişkin hastanın dahil edildiği bir çalışmada B-ALL olan hastaların belirgin derecede daha yaşlı (medyan yaş 63) olarak bulunduğu, T-ALL hastalarının ise daha genç olduğu, (medyan yaş 25) olarak bulunmuştur(34). Hastaları 40 yaş altı ve üstü olarak ayırdığımız çalışmamızda 24 B-ALL hastasının 16’sı (%66,6) 40 yaş üstü iken 8’i(%33,3) 40 yaş altıdır. T-ALL de ise yaş grubuna göre belirgin bir fark izlenmemiştir. Çalışmamızda cinsiyetin genel sağkalıma ve hastalıksız sağkalıma katkısı izlenmemiştir.

ALL hastalarında ölüm oranları yaşla birlikte artmaktadır. Aldoss ve ark. yaptığı bir çalışmada ALL ilişkili ölümlerin %51’i >55 yaşındaki hastalarda meydana gelmektedir (35). Bizim çalışmamızda da ex olan hastaların 15’i(%68,2) 40 yaş ve

üstü iken, ex olan hastaların 7'si (%31,8) 40 yaş altındadır. İleri yaş hastalarda ölüm oranı daha yüksektir. Çalışmamızda yaşın genel sağkalıma ve hastalıksız sağkalıma katkısı izlenmemiştir. Polanya'da Robak ve ark. tarafından yapılan 60 yaş üzeri ALL hastalarındaki çalışmada kadın cinsiyet ve düşük lökosit değerinin, tam remisyon oranı ve uzun süreli sağkalımda olumlu etkileri bulunurken; erkek cinsiyetin prognoza olumsuz katkı yaptığı görülmüştür (36). Bizde de toplamda ölen 22 hastanın 16'sı (%72,7) erkek cinsiyete sahipti. Tedavi öncesi düşük trombosit sayısı, akut lenfoblastik löseminin belirli alt tiplerinin genel sağkalımı ile negatif ilişkilidir. Srisurapanont ve ark. yaptığı, 90 hastanın dahil edildiği bir çalışmada 71 hastanın trombosit sayısı $<150.000/\mu\text{L}$ olup bunlardan trombosit sayısı $<25.000/\mu\text{L}$ olan 18 hasta bulunmaktadır. Yapılan çalışmada trombosit sayısı $<25.000/\mu\text{L}$ olan hastalarda trombositopeni olmayan hastalara kıyasla genel sağkalımda anlamlı olumsuz prognostik etki izlenmiştir (37). Bizim çalışmamızda da ex olan hastalardaki başvuru zamanı tedavi öncesi trombosit sayısı ex olmayan hastalardaki tedavi öncesi trombosit sayısından belirgin düşük bulunmaktadır.

MRC UKALL çalışmasında ve GMALL06/99 çalışmasında B-ALL için $30.000/\mu\text{L}$ lökosit sayısı, T-ALL için $100.000/\mu\text{L}$ lökosit sayısı kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur (38,48). Bizim çalışmamızda remisyonda olan B-ALL hastaları için tedavi öncesi ortalama lökosit sayısı $19.616/\mu\text{L}$ iken; remisyona girmeyen B-ALL hastalarında tedavi öncesi lökosit sayısı $38.661/\mu\text{L}$ 'dir. T-ALL için remisyonda olan hastalarda tedavi öncesi lökosit sayısı ortalama $72.782/\mu\text{L}$ iken remisyona girmeyen T-ALL hastalarının tedavi öncesi lökosit sayısı $98.453/\mu\text{L}$ 'dir. Ayrıca T-ALL grubunda nötrofil değeri B-ALL grubundan anlamlı olarak daha yüksekti.

Özetle çalışmamızdan elde edilen sonuçlarda B-ALL ve T-ALL de remisyona girmeyen hastalarda tedavi öncesi lökosit sayısı literatür ile uyumlu olacak şekilde yüksek bulunmuştur. Remisyonda takip edilen ALL hastalarında ise lökosit değerleri kötü prognostik değerlerin altında yer almış olup literatürü destekler niteliktedir.

Son yıllarda nötropenik hastaların enfeksiyöz komplikasyonlarında önemli adımlar atılmış olsa da, uzun süreli nötropeni, santral venöz kateterlerin yaygın kullanımı, uzun süreli hastane yatış öyküsü ve benzeri nedenlerle yüksek risk altında olduğu düşünülen akut lösemili hastalarda enfeksiyonlar ana morbidite ve mortalite

nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. M.Offidani ve ark. yaptığı 97 ALL hastasının dahil edildiği bir çalışmada indüksiyon kemoterapisi sonrası enfeksiyona bağlı nedenlerden dolayı 11 hasta ex olurken, 48 hastada enfeksiyona bağlı komplikasyonlar gelişmiştir. Post-indüksiyon kemoterapisi sonrası ise 83 hastadan 13'ü ex olurken 18'inde enfeksiyona bağlı komplikasyonlar gelişmiştir. Totalde 97 hastadan 24'ü (%25) enfeksiyona bağlı nedenlerden dolayı ex olmuştur. Offidani ve ark. çalışmasındaki hastaların 31'i 60 yaş üstü iken 66 hasta 60 yaşın altındadır (38). Bizim çalışmamızda toplam 32 hastadan 22 hasta ex olurken, 22 hastadan 17'si (%77,3) enfeksiyona bağlı sebeplerden ex olmuştur. Beş hasta (%22,7) solunum yetmezliği nedeniyle ex olmuştur. Bizdeki enfeksiyona bağlı ölüm oranları literatüre göre yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızdaki yaşlı hasta oranının yüksek olması, antibiyotiğe zamanında ulaşamama, hastaların tedavisinde kullanılan kemoterapi rejimlerindeki myelosupresyon ve doz farkı, çalışmamızdaki hasta sayısının yetersiz olması gibi faktörlere bağlı olarak yüksek çıktığı düşünülmüştür.

1988'de Hoelzer ve ark. çalışmasında, ilk dört haftada tam remisyona girilip/girilmemesinin prognostik faktörler üzerine etkisi olduğunu bildirmişlerdir. Yine 2004 yılında Kantarjian ve ark, ilk kür sonrası tam remisyona girilip girilmemesinin, prognostik faktörler üzerine etkisi olduğunu bildirmişlerdir. Her iki çalışmada da ilk kür kemoterapi sonrası hastanın tam remisyona girmemesi sağkalım açısından olumsuz prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir(10). MRC UKALL XII/ECOG E2993 adlı yetişkin 1500 hasta üzerinde yapılan çalışma da dört hafta içinde tam remisyon elde edilmesi bağımsız bir prognostik faktör olarak değerlendirilmemiştir (39). Bizim çalışmamızda da hastaların ilk 28 gündeki remisyona girip girmediği ve bu durumun diğer değişkenlerle ilişkisi incelenmiştir. Çalışmamızda hastalardan 22'si (%73,3) ilk 28 günde remisyona girerken 8'i remisyona girmemiştir. İki hasta ilk 28 günü tamamlayamadan ölmüştür. İlk dört hafta içinde remisyona giren hastalardan 13'ü ex olurken 9'u remisyonda yaşamaya devam etmektedir. Çalışmamızda, indüksiyonun 28. günündeki remisyon durumu hiçbir değişken ile ilişkili bulunmamıştır. Ancak ilk 28 günde remisyona giren hastaların takip süresi medyan 17 ay iken, ilk 28 günde remisyona girmeyen hastaların medyan takip süresi 6.5 aydır. Çalışmamızda ilk 28 günde remisyona giren hastaların diğer değişkenlerle anlamlı bir ilişkisi çıkmasa da remisyona girmeyen hastaların yaşam

sürelerinin 2 katından fazla bir süre takip edilmiştir. Bu sonuçta literatürü destekler niteliktedir.

Philadelphia kromozomu(Ph) pozitif ALL yetişkinlerde en yaygın sitogenetik anormalliği temsil etmektedir. Hastaların %15-30'unda bulunur ve insidansı yaşla birlikte artmaktadır (40). Ph+ tarihsel olarak ALL hastasında kötü prognoz olarak bilinmektedir ancak tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanımından itibaren sonuç üzerindeki etkisi azalmıştır (41). Bizim çalışmamızda 23 hasta (%71,9) Ph- iken 9 hasta (%28,1) Ph+ ile literatür uyumlu bulunmuştur. Ph+ bulunan hastalardan 6'sı (%66,6) ex olurken 3'ü (%33,3) hayatta kalmıştır. Ph- bulunan hasta grubunda medyan yaş değeri 40 iken Ph+ olan hasta grubunun medyan yaş değeri 60'dır. Yine Ph+ olan hastalardan 1'inin 40 yaş altı olması 8'inin 40 yaş üstü olması literatür ile uyumludur. Ph+ ALL sıklıkla B-ALL ile beraberdir (42). Bizim çalışmamızda da Ph+ ALL hastalarının tamamı B-ALL'dir. Kemoterapi ile kombine imatinib Ph+ ALL tedavisinde genellikle birinci basamak tedavi olarak kabul edilir. Ph+ hastalar üzerindeki sonuçlar tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanılmaya başlanması ile iyileşmiş ve imatinib kemoterapi ile kombine edildiğinde yeni teşhis edilen Ph+ ALL hastalarının >%95'inde tam remisyona neden olmuştur. Bununla birlikte imatinib direnci Ph+ ALL hastalarının önemli bir kısmında problem olmaya devam etmektedir. İmatinib direnci ile 2. nesil tirozin kinaz inhibitörleri kullanılmaya başlanmıştır (28). Bizim çalışmamızdaki Ph+ olan hastaların tamamında tirozin kinaz inhibitörü kullanımı mevcuttur. TKİ kullanımı olan hastalarda başlangıçta 8 hasta 1. kuşak tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib ile başlarken hastalardan 4 tanesinde yetersiz yanıt veya yan etki nedeniyle 2. kuşak tirozin kinaz inhibitörü olan dasatinibe geçilmiştir. 2 hasta ise doğrudan dasatinib ile tedaviye başlanmıştır. Totalde dasatinib alan 6 hastadan 1'inde perikardiyal efüzyon gelişmesi nedeniyle tekrardan imatinibe dönmüştür. İmatinib ile başlanan 8 hastadan 7 hasta tek doz 400 mg imatinib ile takip edilirken 1 hasta 600 mg imatinib ile takip edilmiştir. Ph+ olan hastalarda takip süresi 11 ay iken Ph- olan hastaların takip süreleri 8 aydır. Ph+ olan hastaların Ph- olan hastalardan takip sürelerinin daha uzun olması TKİ varlığı ile beraber Ph+ hastalığın kötü prognostik etkisini azalttığını destekler niteliktedir. Ayrıca çalışmamızdaki 9 Ph+ ALL hastasından 8'i(%88,9) tam remisyona girerken 1'i(%11,1) refrakter kalmıştır. TKI ile

kombine kemoterapinin, Ph+ ALL hastalarında yüksek remisyon oranlarını sağladığı bulunmuş olup sonuçların literatürü destekler nitelikte olduğu gösterilmiştir.

Kombinasyon kemoterapisi ALL tedavisinde birincil tedavi yöntemidir. Çoklu indüksiyon rejimler geliştirilmiştir. BFM, HCVAD, GMALL, GRALL, CALBG bu rejimlerden en çok kullanılanlarındandır. 2006 ve 2012 yılları arasında takipli olan hastalar üzerinde yapılan BFM ve hiper-CVAD rejimlerinin karşılaştırılması ile yapılan çalışmada BFM alan hastaların %45'i, Hiper-CVAD alanların %30,3'ü <25 yaşın altındaydı (43). Mayo klinikte yapılan çalışmada genç erişkinlerde (15-39 yaş) pediatrik ALL rejimlerinin, yetişkin ALL rejimlerinde (HCVAD hariç) üstün olduğu bulunmuş. Pediatrik rejimler ≥ 40 yaş yetişkinlerde de etkili olabilir ancak tam remisyon oranları o kadar yüksek değildir (7). Bizim çalışmamızda HCVAD rejimi 23 hastada (%71,9), Augmented BFM rejimi 5 hastada (%15,6), Linker rejimi, doz ayarlanmış EPOCH, CALBG protokolleri her biri birer hastada (%3,1) uygulanmış, bir hasta ise sadece vincristin prednizolon almıştır. HCVAD rejimi daha çok 40 yaş üstü hastalarda, BFM rejimi daha çok 40 yaş altı hastalarda kullanılmıştır ($p=0,003$), ($p=0,004$), sırasıyla. Literatürde Alacacioğlu ve ark. yaptığı çalışmada, HCVAD rejimi ile remisyon oranı %96 iken, başka bir çalışmada HCVAD remisyon oranı %91 olarak belirtilmiştir (43). Yine 1992-2000 yılları arasında ortanca yaşı 40 olan 288 hasta üzerinde yapılan HCVAD kullanılan bir çalışmada tam remisyon oranları %92 bulunmuştur(44). Bizim çalışmamızdaki HCVAD alan 21 hastadan 15'i (%71,5) remisyona girerken 6'sı(%28,5) remisyona giremeyerek remisyon oranları literatürdeki oranlardan düşük saptanmıştır. BFM alan 5 hastadan 4 'ü (%80) remisyona girerken 1'i remisyona girmemiştir. Chang ve ark. yaptığı bir çalışmada BFM verilen hastalarda remisyon oranı %93 olarak bulunmuştur (45). Bizim çalışmamızdaki BFM alan gruptaki sayı az olmakla beraber sonuçlar literatür ile yakın bulunmuştur.

AKHN önemli bir remisyon sonrası tedavi stratejisidir. Yetişkin hastalarda Asparajinase, vinkristin gibi ilaçların ALL tedavisinde verilebilmesi sırasında karşılaşılan güçlükler sebebiyle, AKHN yetişkin hastalarda ALL tedavisinde iyi bir alternatiftir (46); ancak AKHN ile birlikte morbidite, geç komplikasyonlar ve nakil ile ilişkili mortalite gelişebilmektedir. Nakil ilişkili mortalite yaşla birlikte artmakla birlikte, AKHN için üst yaş sınırı 50-55'e çıkmıştır (47). Yaşlı hastalarda, özellikle

>60 yaş olan hastalarda AKHN ile sonuçlar olumsuz seyretmektedir. Hastalarda lösemiye karşı greft versus host etkisinden faydalanılabিলse de nakil ilişkili mortalite yüksektir (10). Bizim çalışmamızda 32 hasta içinde 22 (%68,8) hasta allojenik nakile gitmezken, 10(%31,3) hasta allojenik nakile yönlendirilmiştir. Çalışmada çıkan sonuçlarda allojenik nakile gönderilen hastaların medyan yaş değeri 34,5, allojenik nakile gitmeyen hastaların medyan yaş değeri 56,5'dir. Allojenik nakile giden hastalar gitmeyen hastalardan anlamlı olarak daha gençtir. Allojenik nakile giden hastaların tamamı B-ALL idi. AKHN giden hastaların takip süresi medyan 24 ay iken AKHN gitmeyen hastaların medyan takip süresi 7 aydır. Özetle merkezimizde AKHN yönlendirilen hastalar daha genç hastalardı ve nakile yönlendirilen hastalar daha uzun süre hayatta kalmıştır. Bu durum nakilin, ALL tedavisindeki yerinin hala önemini koruduğunu göstermektedir.

Retrospektif dizayna sahip olan çalışmamızda teknik yetersizlik nedeni ile tüm hastalarımızın genetik risk durumunun belirlenememesi ve minimal kalıntılı hastalık (MRD) düzeyi bakılamaması, araştırmamızın kısıtlamaları arasında yer almaktadır

ALL genç yetişkinlerin prognozu son yıllarda iyileşirken yaşlı hastalar için ise prognoz kötü gitmeye devam etmektedir. 60-69 yaş aralığındaki ALL yetişkinlerin 5 yıllık genel sağkalımı (GS) %18 iken bu oran genç erişkinlerde %42-45, çocuklarda ise %89'dur. ALL yaşlı hastalarda daha düşük sağkalım sonuçları, kısmen çoklu komorbiditelere, yoğun tedavilere karşı azalmış toleransa ve yüksek nüks oranlarına bağlanmaktadır (49). 1995 yılında yayınlanan bir çalışmada 60 yaş üstündeki 49 ALL hastasında median sağkalım süresi 9 ay olarak bulunmuştur (50). Hoelzer ve ark yaptığı 368 hastanın katıldığı 272 hastanın tam remisyona girdiği bir çalışmada ortalama sağkalım süresi 27.5 ay olarak tespit edilmiştir (51). CALGB 8811 çalışmasında hastalara beş ilaçlı indüksiyon rejimi sonrası erken ve geç konsolidasyon tedavileri ardından 2 yıl idame tedavi uygulandı. Ortalama sağkalım 29 ay ve medyan sağ kalım süresi 36 aydır (16). Bizim çalışmamızda ise ortalama sağkalım süresi 37.6 ay, hastalıksız sağ kalım süresi ise 33 ay olarak saptanmıştır. Çalışmamızda hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımın, diğer değişkenlerle anlamlı ilişkisi izlenmemiştir.

ALL hastalarında yüksek tam remisyon oranları olsa da yaklaşık %40-50'sinde relaps gelişebilmektedir (7). Relaps/refrakter ALL hastaları kötü prognoza sahiptir.

Genel olarak tam remisyon oranları %20-40, medyan sağkalım süreleri 6 aydır (52). Relaps/refrakter ALL hastalarını tedavi etme stratejisi; kurtarma rejiminin toksisitesinin kabul edilebilir olması koşuluyla, reindüksiyon kemoterapisini takiben allojenik kök hücre naklidir. Yapılan bir çalışmada 5'i refrakter 18'i relaps olmak üzere toplam 23 hastada kurtarma tedavisi olarak FLAG-IDA (Fludarabin, sitarabin, idarubisin, G-CSF) verilmiştir. 9 hasta kurtarma tedavisini takiben tam remisyona ulaşırken, 13 hasta refrakter kalmıştır ve bir hasta enfeksiyondan ex olmuştur. FLAG-IDA ile tam remisyona ulaşan 9 hastadan 7 si allojenik nakile ulaşmıştır. Bahsi geçen çalışmada FLAG-IDA'nın relaps-refrakter ALL hastalarında iyi tolere edilebilir bir rejim olduğu, toksisitesinin kabul edilebilir olup tam remisyona ulaşan hastaların allojenik nakile gitmesinde etkili olduğu anlaşılmıştır (53). Bizim çalışmamızda; hastaların 18'i (%56,3) tek sıra tedavi almış olup, 8'i (%25) iki sıra tedavi, 3'ü (%9,4) üç sıra tedavi, 3'ü (%9,4) dört sıra tedavi almıştır. Tek sıra tedavi alan hastalar sadece indüksiyon kemoterapisi ve protokolle ilişkili konsolidasyon tedavisi alan hastalar olurken, çok sıra tedavi alan hastalarda indüksiyon kemoterapisi, reindüksiyon kemoterapisi ve allojenik nakil dahil edilmiştir. Tek sıra tedavi alan 18 hastanın 12'si (%66,6) ex olmuş olup 6'sı (%33,3) hayatta kalmıştır. Çoklu tedavi alan 14 hastadan 10'u (%71,5) ex olurken, 4'ü (%28,5) hayatta kalmıştır. Relaps/refrakter olan ALL hastalarında 8 hastada FLAG-IDA kullanılırken, bunlardan 4'ü (%50) remisyona girerken 4'ü (%50) refrakter kalmıştır. FLAG-IDA ile remisyona giren 4 hastadan 3'ü (%75) allojenik nakile ulaşmıştır.

Özetle çalışmamızda ALL hastalarımızın tedavisinde daha genç hastalarda ağırlıklı olarak Augmented BFM daha yaşlı hastalarda ise HCVAD tercih edilmiştir. Relaps/refrakter giden hastalarda ise daha çok FLAG-IDA tercih edilmiştir. Ph+ ALL hastalarının tamamında TKİ kullanılmıştır. TKİ kullanımı olan Ph+ ALL hastalarının yaşam süreleri Ph- ALL hastalarından uzun olduğu izlenmiştir. Ortalama total sağkalım 37,6 ay iken progresyonsuz sağkalım 33,2 ay olarak hesaplanmıştır.

SONUÇ

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz parametrenin, toplam sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım üzerine etkisini göremedik. Bu durum 40 yaş altı ve üstü hastalara farklı kemoterapi rejimleri uygulamamıza bağlı olumlu bir sonuç olarak değerlendirilebilir. Özellikle genç erişkin hastalara pediatrik rejimlere benzer rejimlerin verilmesi, 60 yaş üstü hastalara sitoredüktive özelliği çok yüksek olmayan protokoller kullanılması, ayrıca uygun hastaların allojenik nakile ulaştırılabilmesi, olası kötü prognoz özelliklerini gidermede yardımcı olabilir, tedavide başarı şansını arttırabilir.



KAYNAKLAR

1. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2008 Mar 22;371(9617):1030-43.
2. Jabbour E, O'Brien S, Konopleva M, Kantarjian H. New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2015;121(15):2517-2528.
3. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin*. 2004;54(1):8-29.
4. Luca DC. Update on Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma. *Clin Lab Med*. 2021 Sep;41(3):405-416.
5. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2020 Apr 4;395(10230):1146-1162.
6. Onciu M. Acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009;23(4):655-674.
7. Paul S, Kantarjian H, Jabbour EJ. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mayo Clin Proc*. 2016 Nov;91(11):1645-1666.
8. Agirre X, Novo FJ, Calasanz MJ, Larráyoz MJ, Lahortiga I, Valgañón M, et al. TP53 is frequently altered by methylation, mutation, and/or deletion in acute lymphoblastic leukaemia. *Mol Carcinog*. 2003 Dec;38(4):201-8.
9. Xiao X, Liu P, Li D, Xia Z, Wang P, Zhang X, et al. Combination therapy of BCR-ABL-positive B cell acute lymphoblastic leukemia by tyrosine kinase inhibitor dasatinib and c-JUN N-terminal kinase inhibition. *J Hematol Oncol*. 2020 Jun 18;13(1):80.
10. Faderl S, O'Brien S, Pui CH, Stock W, Wetzler M, Hoelzer D, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia: concepts and strategies. *Cancer*. 2010 Mar 1;116(5):1165-76.
11. Jabbour EJ, Faderl S, Kantarjian HM. Adult acute lymphoblastic leukemia. *Mayo Clin Proc*. 2005 Nov;80(11):1517-27.
12. Bain, B. J., & Estcourt, L. (2013). FAB Classification of Leukemia. *Brenner's Encyclopedia of Genetics*, 5–7.
13. Dinner, S., Gurbuxani, S., Jain, N., & Stock, W. (2018). Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *Hematology*, 1029–1054.e2.

14. DeAngelo DJ, Jabbour E, Advani A. Recent Advances in Managing Acute Lymphoblastic Leukemia. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2020 May;40:330-342.
15. Neaga A, Jimbu L, Mesaros O, Bota M, Lazar D, Cainap S, et al. Why Do Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Fare Better Than Adults? *Cancers (Basel)*. 2021 Aug 2;13(15):3886.
16. Faderl S, Jeha S, Kantarjian HM. The biology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2003 Oct 1;98(7):1337-54.
17. Curran E, Stock W. How I treat acute lymphoblastic leukemia in older adolescents and young adults. *Blood*. 2015 Jun 11;125(24):3702-10.
18. Teachey DT, Hunger SP, Loh ML. Optimizing therapy in the modern age: differences in length of maintenance therapy in acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2021 Jan 14;137(2):168-177.
19. Larson RA. Managing CNS disease in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2018 Jan;59(1):3-13.
20. Thomas X, Le QH. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematology*. 2008 Oct;13(5):293-302.
21. Córdova-Serrano RD, Almanza-Huante E, Fernández-Sánchez E, Hernández-Alcántara A, Espinosa-Bautista K. Central nervous system (CNS) involvement has an adverse impact on survival in newly diagnosed adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) assessed by flow cytometry. *Leuk Lymphoma*. 2021 Dec;62(13):3264-3270.
22. Del Principe MI, Maurillo L, Buccisano F, Sconocchia G, Cefalo M, De Santis G, et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia: diagnostic tools, prophylaxis, and therapy. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014 Nov 1;6(1):e2014075.
23. Speziali C, Paulson K, Seftel M. Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016 Jun;11(3):175-84.
24. Kebriaei P, Poon LM. The role of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of patients with acute lymphoblastic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2012 Jun;7(2):144-52.

25. Saadeh SS, Litzow MR. Hematopoietic stem cell transplant in adults with acute lymphoblastic leukemia: the present state. *Expert Rev Hematol*. 2018 Mar;11(3):195-207.
26. Abou Dalle I, Jabbour E, Short NJ, Ravandi F. Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Treat Options Oncol*. 2019 Jan 24;20(1):4.
27. Korashy HM, Rahman AF, Kassem MG. Dasatinib. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*. 2014;39:205-37.
28. Lee HJ, Thompson JE, Wang ES, Wetzler M. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: current treatment and future perspectives. *Cancer*. 2011 Apr 15;117(8):1583-94.
29. Liu-Dumlao T, Kantarjian H, Thomas DA, O'Brien S, Ravandi F. Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: current treatment options. *Curr Oncol Rep*. 2012 Oct;14(5):387-94.
30. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2013 Jun 1;381(9881):1943-55.
31. Chiaretti S, Vitale A, Cazzaniga G, Orlando SM, Silvestri D, Fazi P, et al. Clinico-biological features of 5202 patients with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the Italian AIEOP and GIMEMA protocols and stratified in age cohorts. *Haematologica*. 2013 Nov;98(11):1702-10.
32. Quiroz E, Venkateswaran AR, Nelson R, Aldoss I, Pullarkat V, Rego E, et al. Immunophenotype of acute lymphoblastic leukemia in minorities- analysis from the SEER database. *Hematol Oncol*. 2022 Feb;40(1):105-110.
33. Gökbuget N. Treatment of older patients with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):573-579.
34. Moorman AV, Chilton L, Wilkinson J, Ensor HM, Bown N, Proctor SJ. A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010 Jan 14;115(2):206-14.
35. Aldoss I, Forman SJ, Pullarkat V. Acute Lymphoblastic Leukemia in the Older Adult. *J Oncol Pract*. 2019 Feb;15(2):67-75.
36. Robak T, Szmigielska-Kapłon A, Wrzesień-Kuś A, Wierzbowska A, Skotnicki AB, Piatkowska-Jakubas B, et al. Acute lymphoblastic leukemia in elderly: the

- Polish Adult Leukemia Group (PALG) experience. *Ann Hematol.* 2004 Apr;83(4):225-31.
37. Srisurapanont K, Prakalapakorn W, Sutamworarot C, Siriraksa T, Jinapeng M, Rattanathammethee T. Pretreatment grade 4 thrombocytopenia is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia: an extended analysis of a single-center retrospective study. *Hematology.* 2021 Dec;26(1):26-30.
 38. Offidani M, Corvatta L, Malerba L, Marconi M, Leoni P. Infectious complications in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): experience at one single center. *Leuk Lymphoma.* 2004 Aug;45(8):1617-21.
 39. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, Richards SM, et al. ECOG; MRC/NCRI Adult Leukemia Working Party. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood.* 2005 Dec 1;106(12):3760-7.
 40. Faderl S, Kantarjian HM, Thomas DA, Cortes J, Giles F, Pierce S, et al. Outcome of Philadelphia chromosome-positive adult acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2000 Jan;36(3-4):263-73.
 41. Kozłowski P, Lennmyr E, Ahlberg L, Bernell P, Hulegårdh E, Karbach H, et al; Swedish Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Group (SVALL). Age but not Philadelphia positivity impairs outcome in older/elderly patients with acute lymphoblastic leukemia in Sweden. *Eur J Haematol.* 2017 Aug;99(2):141-149.
 42. Gönül, OĞUR "Akut Lenfoblastik Lösemi ve Genetik Belirteçler". *Türkiye Klinikleri J Med Genet-Special Topics* 1.1 (2016): 133-40.
 43. Alacacioglu I, Medeni SS, Ozsan GH, Payzin B, Sevindik OG, Acar C, et al. Is the BFM Regimen Feasible for the Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia? A Retrospective Analysis of the Outcomes of BFM and Hyper-CVAD Chemotherapy in Two Centers. *Chemotherapy.* 2014;60(4):219-23.
 44. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Jeha S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer.* 2004 Dec 15;101(12):2788-801.

45. Chang JE, Medlin SC, Kahl BS, Longo WL, Williams EC, Lionberger J, et al. Augmented and standard Berlin-Frankfurt-Munster chemotherapy for treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2008 Dec;49(12):2298-307.
46. Aldoss I, Stein AS. Advances in adult acute lymphoblastic leukemia therapy. *Leuk Lymphoma*. 2018 May;59(5):1033-1050.
47. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 10;29(5):532-43.
48. Gökbuget N, Hoelzer D, Arnold R, Böhme A, Bartram CR, Freund M, Ganser A, Kneba M, Langer W, Lipp T, Ludwig WD, Maschmeyer G, Rieder H, Thiel E, Weiss A, Messerer D. Treatment of Adult ALL according to protocols of the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL). *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000 Dec;14(6):1307-25, ix.
49. Kim C, Molony JT, Chia VM, Kota VK, Katz AJ, Li S. Patient characteristics, treatment patterns, and mortality in elderly patients newly diagnosed with ALL. *Leuk Lymphoma*. 2019 Jun;60(6):1462-1468.
50. Ferrari A, Annino L, Crescenzi S, Romani C, Mandelli F. Acute lymphoblastic leukemia in the elderly: results of two different treatment approaches in 49 patients during a 25-year period. *Leukemia*. 1995 Oct;9(10):1643-7.
51. Hoelzer D, Thiel E, Löffler H, Büchner T, Ganser A, Heil G, et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood*. 1988 Jan;71(1):123-31.
52. Short NJ, Kantarjian H, Jabbour E. Optimizing the treatment of acute lymphoblastic leukemia in younger and older adults: new drugs and evolving paradigms. *Leukemia*. 2021 Nov;35(11):3044-3058.
53. Specchia G, Pastore D, Carluccio P, Liso A, Mestice A, Rizzi R, et al. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed adult acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol*. 2005 Nov;84(12):792-5.