

YENİ TANILI ERİŞKİN AKUT LENFOBLOASTİK LÖSEMİ HASTALARINDA TOTAL SAĞKALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

THE FACTORS INFLUENCING OVERALL SURVIVAL IN NEWLY DIAGNOSED ADULT ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA PATIENTS

Songül ŞEREFHANOĞLU, Yahya BÜYÜKAŞIK, Salih AKSU, Hakan GÖKER, Nilgün SAYINALP, Deniz ÇETİNER,
İbrahim Celalettin HAZNEDAROĞLU, Osman İlhami ÖZCEBE*

ÖZET

Giriş: Modern kemoterapi protokolleri ile tedavi edilen akut lenfoblastik lösemili (ALL) hastaların prognozu çeşitli değişkenlere bağlıdır. Bu risk faktörlerinin belirlenmesi remisyondan sonraki dönemde tedavinin belirlenmesi için oldukça önemlidir. Biz burada, erişkin ALL hastalarındaki klinik özellikleri ve prognostik faktörleri belirlemeye çalıştık.

Gereç ve yöntem: Merkezimizde Ocak 2003 ile Aralık 2008 tarihleri arasında yeni tanı konulan 65 erişkin ALL hastasının retrospektif değerlendirmesi yapılmıştır. Median yaş 35,6 (dağılım 16–72) ve hastaların %70'i B-ALL, %20'si T-ALL ve %10'unu da Burkitt ALL idi. 32 hasta Hiper-CVAD, 25 hasta CALGB-8811, 3 hasta HAM (yüksek doz sitarabin + mitoksantron) ve birer hasta MOPP, St Jude Total XIII ve CHOP21 protokolleri almışlardı. Bir hasta CALGB8811 protokolü alıp remisyona girdiği halde karaciğer toksisitesi nedeni ile tedavisine Hiper-CVAD protokolü ile devam edilmişti. Bir hastaya beyaz küre yüksekliği nedeni ile lökoferez ve hidroksiüre verilmiş, fakat kemoterapi başlanmadan kaybedilmişti.

Bulgular: Hastaların ortalama izlem süresi 407 (0–1706) gün idi. Sitogenetik/moleküler genetik incelemelerde 1 hastada myc-oncogeni ile ilgili bozukluk, 9 hastada t(9;22), 2 hastada t(4;11) bulunmuştu. Hastaların indüksiyon kemoterapisine yanıt oranları; %60 (n=39) tam yanıt, %32 (n=21) eks, %8 (n=5) yanıtsız hastalık olarak belirlendi. 4,6 yıllık total sağkalım oranı %19 idi. 4,5 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %28 idi.

Sonuç: Tek değişkenli analizlerde total sağkalım ile ilişkili bulunan parametreler hastalığın tipi (Burkitt, B- ya da T-ALL), ECOG performans durumu (≤ 1 ya da > 1) ve yaş (≤ 30 ve diğer) idi. Çok değişkenli analiz yapıldığında yaş ($p=0.018$) ve ECOG performans durumu ($p=0.010$) total sağkalımı etkileyen değişkenler olarak bulundu.

Anahtar kelimeler: Erişkin akut lenfoblastik lösemi, total sağkalım, hastaliksız sağkalım

ABSTRACT

Objective: The prognosis of patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL), treated with modern chemotherapeutic regimens, is dependent on a number of variables. Determination of these factors is crucial for adapting post remission therapy in adult ALL. We herein, stutried to explore the clinical characteristics of adult ALL and analyze the prognostic factors.

Materials and methods: Data of 65 newly diagnosed adult ALL patients hospitalized in our institute between January 2003 and December 2008 were retrospectively reviewed. Median age was 35, 6 (range 16-74) and, 70% had B-lineage ALL, 20% had T-lineage ALL and 10% had Burkitt ALL. Thirty-two patients received Hyper-CVAD, 25 received CALGB-881, 3 received HAM (High dose ARA-C and Mithoxantrone), one received MOPP, one received St Jude Total XIII and one received CHOP-21. One patient had complete remission with CLAGB-881 but due to liver toxicity was maintained with Hyper-CVAD regimen. One patient died before treatment.

Results: The mean follow-up time was 407 (0-1706) days. Cytogenetic analysis was performed in all patients, 9 cases of them had t(9;22), 2 had t(4;11) and one had myc-oncogen. The response rates in patients after the induction regimens; 60% (n=39) achieved complete remission (CR), 32% (N=21) died during induction (induction mortality) and 8% (n=5) had resistant disease. The OS rate at 4, 6 years was 19%. DFS rate at 4, 5 years was 28%.

Conclusion: In univariate analysis, immunophenotype (Burkitt, B- or T-ALL), ECOG performance status (≤ 1 or > 1) and age (≤ 30 or other) found that related to overall survival. In multivariate analysis, age ($p=0.018$) and ECOG performance status ($p=0.010$) found that associated with overall survival.

Key words: Adult acute lymphoblastic leukemia, overall survival, disease-free survival

Date received/Dergiye geldiği tarih: 29.08.2010 - Dergiye kabul edildiği tarih: 25.11.2010

* Hacettepe Üniversitesi, Hacettepe Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara
(İletişim kurulacak yazar: dr.songul1978@yahoo.com)

GİRİŞ

Erişkin ALL hastalarında son tedavi yöntemleri ile tam remisyon oranı %70–90 iken uzun süreli sağkalım oranı %25–50 olarak bulunmuştur (26). Fakat buna rağmen ALL hastalarının büyük bir kısmı relaps olmakta ve ölmektedir.

Modern kemoterapi protokolleri ile tedavi edilen ALL hastalarının prognozu birçok faktöre bağlıdır. Erişkin ALL hastalarında sağkalımı etkileyen en önemli prognostik faktörler; yaş, sitogenetik anormallikler, immünolojik alt tip, beyaz küre sayısı ve tam remisyon elde etme zamanıdır. Erişkin ALL hastalarında bu risk faktörlerinin belirlenmesi remisyon elde edildikten sonra tedavinin devamı açısından önemlidir (22). Bu biyolojik ve klinik özellikleri hedef alan risk uyumlu stratejiler uzun süreli sağkalım sonuçlarını olumlu yönde etkilemektedir.

Erişkin ALL hastalarının %20–25’ni T-ALL, %70–75’ni B-ALL ve %5 kadarını da matür B-ALL (Burkitt ALL, FAB-L₃) oluşturmaktadır. Çok değişkenli analizlerin yapıldığı çalışmalarda; ileri yaş (>60), yüksek lökosit sayısı (>30 000/ μ L), bazı sitogenetik bozukluklar (t(9;22), t(4;11), trizomi 8 veya delesyon 7), tam remisyon elde etme zamanının 4–6 haftadan uzun sürmesi, matür-B ve prekürsör-B immünolojik alt tip ALL prognozu olumsuz etkileyen faktörler olarak bulunmuştur (3,9,14). Yapılan çalışmaların çoğunda 35 yaş sınır olarak kabul edilmiştir (21). Yapılan çalışmalarda, remisyon elde etme zamanı ve blastların temizlenme hızının da indüksiyon sonrası dönemde prognozu belirleyen önemli bir parametre olduğu gösterilmiştir. Fakat AML hastalarında olduğu gibi ALL hastalarında da prognozu belirleyen en önemli faktörün tanı anındaki sitogenetik ve moleküler çalışmalar olduğu kabul edilmektedir (18,20). Yüksek riskli sitogenetik bulgular; t(9;22), t(4;11), t(8;14), düşük hipodiploidi, triploidi ve kompleks karyotip olarak belirlenmiştir. Kötü prognoz ile ilişkili moleküler markerler; T hücreli ALL’de ERG transkripsiyon faktörü (2) veya Hox1 IL2 ekspresyonu (1) olarak bulunmuştur.

Çocukluk çağı ALL hastalarında sağlanan başarılar, erişkin dönem ALL hastalarında elde edilememektedir. 60 yaş altı erişkin ALL hastalarının 2/3’ü ve 60 yaş üstü hastaların %90’nından fazlası hastalıklarına yenilmektedirler. Erişkin ALL hastalarının %80’inden fazlasında remisyon sağlanmasına rağmen hastaların büyük bir kısmı relaps olmaktadır. ALL hastalarında kullanılan remisyon indüksiyon tedavi rejimleri oldukça benzerdir. Rejimlerin çoğu; kortikosteroidler, vinkristin, bir antrasiklin ve genellikle asparajinaz içermektedir. ALL hastalarında remisyon indüksiyon tedavisi ile tam remisyon oranları %80–90 olarak bulunmuştur. Erken mortalite oranı %6–7, yaklaşık 3–5 yıllık toplam sağkalım oranları %35–40 olarak bulunmuştur.

Biz burada ünitemizde 2003–2008 yılları arasında yeni tanı konulan 65 ALL hastasının tanı sırasındaki demografik özelliklerini, prognozu etkileyen faktörleri ve tedavi sonuçlarını değerlendirdik.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri, İç Hastalıkları A.D. Hematoloji Ünitesi’nde Ocak 2003 ile Aralık 2008 tarihleri arasında takip edilen 97 ALL hastası alındı. Hastalar yatış süresi içinde bir veritabanı programına (Çekirdek v3.1, Dr. Yahya Büyükaşık) prospektif olarak kaydedilmişlerdi. Bu analiz söz konusu kayıtların retrospektif olarak incelenmesi

suretiyle yapılmıştır. Tedaviden önce hastaların anamnezleri alınıp, fizik muayeneleri yapıldı. Tanı aşamasında tam kan sayımı, serum biyokimyasal testleri, koagülasyon testleri, viral belirteçler, kemik iliği mikroskopik incelemeleri, immünofenotipik, sitogenetik ve moleküler genetik incelemeler ve gerektiğinde radyolojik incelemeler yapıldı. ALL hastalarında bazal beyin omurilik sıvı incelemeleri de rutin olarak yapıldı. Hastaların kemik iliği incelemeleri indüksiyon tedavisinin 21. gününde, her konsolidasyon tedavisinin bitiminde ve idame tedavisi sırasında da her 3 ayda bir yapıldı. Akım-sitometri incelemelerinde %20’nin üzerindeki değerler pozitif olarak kabul edildi. ALL hastalarında; T-ALL tanısı için 2 ya da daha fazla T-hücre markeri (CD1-CD8), prekürsör B-ALL için CD19 veya CD20 ekspresyonu, matüre B-ALL için de yüzey immünglobulin ekspresyonu veya klonal kappa veya lambda ekspresyonu varlığı gösterildi. Bütün hastalarda ayrıca miyeloid marker varlığı da araştırıldı. ALL hastalarında başlıca 2 çeşit kemoterapi protokolü uygulanmıştır: Hiper-CVAD/yüksek doz metotreksat-sitarabin ve CALGB-8811 protokolleri (14, 12). Hiper-CVAD/yüksek doz metotreksat-sitarabin tedavi protokolü, toplamda 8 siklus uygulanan ardışık iki tedaviden oluşmaktadır. Hyper-CVAD kolu 1, 3, 5 ve 7. siklularda, yüksek doz methotrexate (MTX) ve sitozin arabinozid (HD-MTX-Ara-C) kolu ise 2, 4, 6 ve 8. siklularda uygulandı. SSS hastalığı için yüksek riskli hastalara (özellikle LDH>600 U/L veya proliferatif index %S+G2M> %14 ise) 16 kez intratekal tedavi (İT) uygulandı. Burkitt ALL (matür B hücre tipi ALL) SSS hastalığı için yüksek riskli gruba dahil edildi. Risk faktörleri yok ise (düşük riskli ise) 4 doz, riski bilinmeyen hastalara ise 8 doz İT tedavi uygulandı. SSS profilaksisi için siklularda 2. günlerinde 12 mg İT metotreksat ve 8. günlerinde 100 mg Ara-C İT uygulandı. Tanıda SSS tutulumu, nörolojik bulguların olması ve/veya serebrospinal sıvıda >5 blast/mm³ saptanması durumunda düşünüldü. Bu durumda blastlar kayboluncaya kadar haftada 2 kez (minimum 4 hafta) İT tedavi verildi. Takiben protokole göre profilaksiye devam edildi. Kranial sinir kökü etkilenen hastalara 10–12 fraksiyon halinde toplam 24–30 Gy radyoterapi kafatası kaidesine ya da tüm beyine uygulandı. Matür B-ALL için idame tedavi önerilmemektedir, bizim hastalarımıza da uygulanmadı. Allojeneik kök hücre nakli yapılmayan tüm hastalara 4 haftada bir POMP idame tedavisi 2 yıl boyunca verildi.

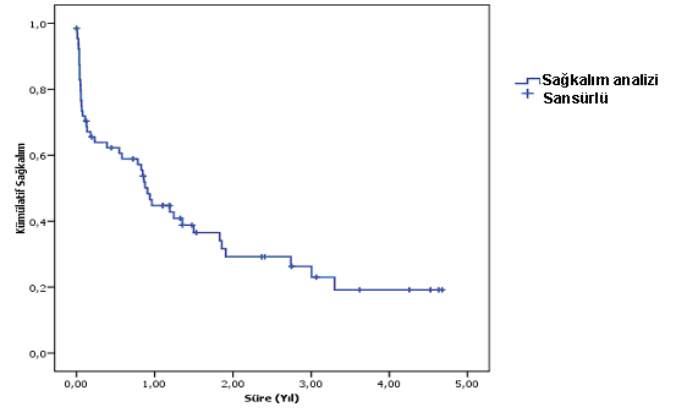
İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 13.0 for Windows kullanılarak yapıldı. Sayısal değerlerin karşılaştırılmasında t-testi, kategorik değerlerin karşılaştırılmasında ise χ^2 (Ki-kare) testi kullanıldı. Toplam sağkalım ve hastaliksız sağkalım hesaplamaları için Kaplan-Meier metodu kullanıldı ve Log-rank testi ile de karşılaştırmalar yapıldı. Sağkalımı belirleyen faktörlerin çok değişkenli analizinde Cox regresyon yöntemi uygulandı. P<0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

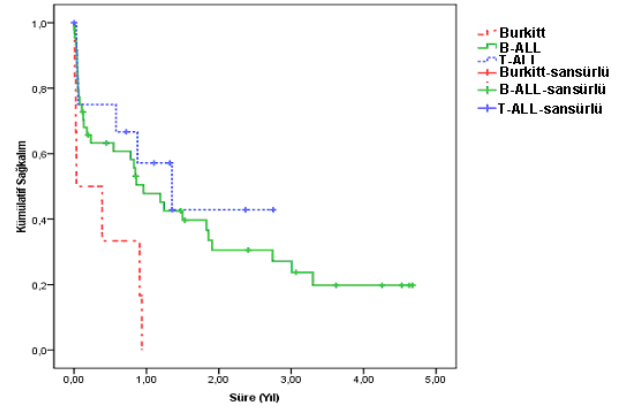
BULGULAR

Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri, İç Hastalıkları A.D. Hematoloji Ünitesi’nde Ocak 2003 ile Aralık 2008 tarihleri arasında takip edilen 97 ALL hastası alındı. Fakat, 97 ALL hastasının 30 tanesi daha önceden başka bir merkezde kemoterapi aldığından ve 2 hasta da yeni tanı olduğu halde kemoterapi almak istemeyip kendi istekleri ile taburcu

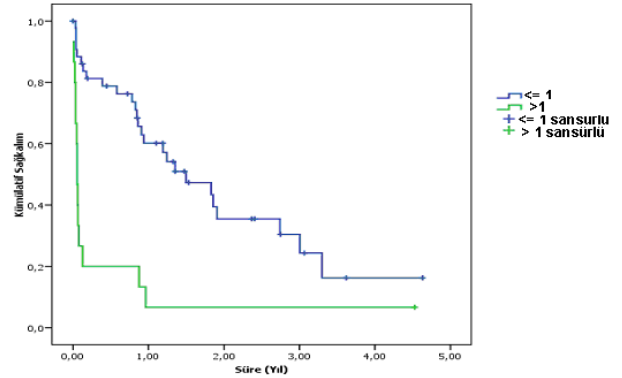
olduklarından çalışmadan çıkarıldı. Dışlama kriterlerinden sonra kalan 65 ALL hastasının analizi yapıldı. Çalışmaya dahil edilen 65 ALL hastasının yaş ortalaması 35,6 yıl (16–74) idi. Erkekler %58,5 oranında idi. 65 hastanın 32 tanesi Hiper-CVAD protokolü, 25 hasta ALL-CALGB–8811 protokolü, 3 hasta HAM (yüksek doz sitarabin + mitoksantron) protokolü, 1 hasta MOPP protokolü, 1 hasta ALL ST JUDE TOTAL XIII indüksiyon protokolü almıştı. Bir hasta CALGB–8811 protokolü alıp remisyona girdiği halde karaciğer toksisitesi nedeni ile tedavisine Hiper-CVAD protokolü ile devam edildi. Bir hastaya beyaz küre yüksekliği nedeni ile lökoferez ve hidrokşiüre verildi. Fakat kemoterapi başlanmadan kaybedildi. Bir hastaya da Burkitt ALL tanısı ile CHOP–21 verildi. Allojeneik kök hücre nakli toplam 8 (%12,3) hastada uygulanmıştı. Hastaların tanı anındaki ortalama performans durumu ECOG skalasına göre 1,3 (0–4) olarak bulunmuştu. Hastaların %75’inde ECOG performans durumu ≤ 1 idi. Hastaların ortalama izlem süresi 407 (0–1706) gün idi. Tanı anında ortalama kan sayımı değerleri hemoglobin için 8,8 g/dL (4,7–15,2), beyaz küre için $67\ 367/\text{mm}^3$ (800–504 000) ve trombosit için $71\ 310/\text{mm}^3$ (7000–312 000) olarak bulundu. Hastalarının %75’inin beyaz küre sayısı $\leq 30\ 000/\text{mm}^3$ idi. Hastaların %10’u Burkitt ALL, %70’i B-ALL ve %20’si de T-ALL idi. Sitogenetik/moleküler genetik incelemelerde 1 hastada myc-oncogeni ile ilgili bozukluk, 9 hastada t(9;22), 2 hastada t(4;11) bulunmuştu. 53 hastada sitogenetik bozukluk ya da araştırılan moleküler genetik bozukluk mevcut değildi. Hastaların indüksiyon kemoterapisine yanıt oranları; 39 hasta (%60) tam yanıt, 21 hasta (%32) eks, 5 hasta (%8) yanıtızsız hastalık olarak belirlendi. Hastaların son yapılan değerlendirilmesinde; 20 hasta (%31) remisyonda, 45 hasta (%69) eks olarak belirlendi. Total sağkalım süresi ortalama 1,6 (1,1–2) yıl, ortanca 0,9 (0,7–1) yıl olarak belirlendi. 4,6 yıllık total sağkalım oranı %19 idi (Şekil–1). Total sağkalım oranları; Burkitt ALL hastalarında %0, B-ALL de %19 ve T-ALL de %42 olarak bulundu ($p=0,023$, Şekil–2). Beyaz küre sayısı $\leq 30\ 000/\text{mm}^3$ olan hastalarda total sağkalım oranı %20 iken $>30\ 000/\text{mm}^3$ olan grupta %17 idi ($p=0,705$). ECOG performans durumu ≤ 1 olan grupta total sağkalım oranı %16, ECOG performansı >1 olan grupta da total sağkalım oranı %6 olarak bulundu ($p<0,000$, Sekil–3). Yaş ≤ 30 olan hastalarda total sağkalım oranı %40 iken yaş >30 olan hastalarda da total sağkalım oranı %6 olarak bulundu ($p<0,000$, Sekil–4). İndüksiyonda remiyon sağlanan hastalarda hastaliksız sağkalım süresi ortalama 2,1 (1,5–2,7) yıl olarak bulundu. 4,5 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %28 idi (Şekil–5). Tek değişkenli analizlerde total sağkalım ile ilişkili bulunan parametreler hastalığın tipi (Burkitt, B- ya da T-ALL), ECOG performans durumu (≤ 1 ya da >1) ve yaş (≤ 30 ve diğer) idi. Çok değişkenli analiz yapıldığında yaş ve ECOG performans durumu total sağkalımı etkileyen değişkenler olarak bulundu (sırasıyla $p=0,018$ ve $p=0,010$).



Şekil 1. ALL hastalarının total sağkalım eğrisi.

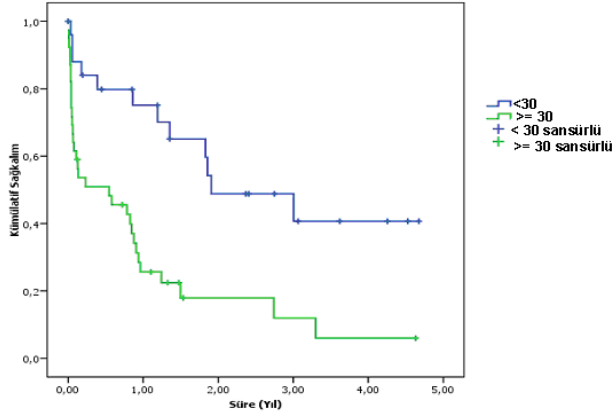


Şekil 2. Burkitt, B ve T ALL hastalarının total sağkalım eğrileri.

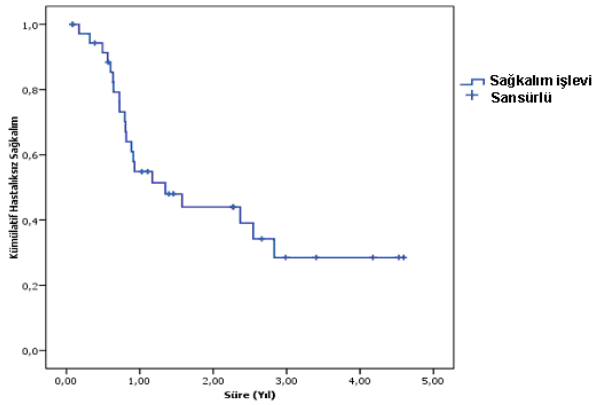


Şekil 3. ALL hastalarının ECOG performans durumuna göre total sağkalım eğrileri.

Acute lymphoblastic leukemia



Şekil 4. ALL hastalarının yaş dağılımına göre total sağkalım eğrileri.



Şekil 5. ALL hastalarının hastaliksız sağkalım eğrisi.

TARTIŞMA

ALL hastalarının prognozu hasta ve hastalık ile ilgili özelliklere bağlıdır. Bu özelliklere göre hastalar standart-iyi riskli (hastaların %25'i) ve kötü riskli (hastaların %75'i) olmak üzere gruplara ayrılmıştır. İyi riskli grupta hastaliksız sağkalım oranı %50–60 iken kötü riskli grupta bu oran %20 ve altında bulunmuştur (7, 9-11, 13, 17). Hastalığın tanı anındaki bazal karakteristik özellikleri, hastaliksız sağkalım oranını belirlemede faydalı olmaktadır. Hoelzer ve arkadaşları (9) tarafından yaş, beyaz küre sayısı ve immünofenotip prognostik model olarak geliştirilmiş ve daha sonra bu prognostik faktörler Kantarjian ve arkadaşları (13) tarafından doğrulanmıştır. Bunlardan yaş halen en önemli prognostik faktördür. Yapılan çalışmaların büyük bir kısmında 35 yaş sınır olarak kabul edilmiştir (21). Altı yıllık bir takip süresine sahip olunan CALGB çalışmasında, beyaz küre ve trombosit sayısı total sağkalımı etkileyen başlıca faktörler olarak belirlenmiştir (5). 21 yıllık bir takip süresi olan başka bir çalışmada, sadece yaşın total sağkalımı belirleyen faktör olduğu gösterilmiştir (23). Bazı çalışmalarda, indüksiyondan sonraki dönemde prognozu belirleyen en önemli faktörün blastik hücrelerin temizlenme hızı ve tam remisyona elde etme zamanı olarak kabul etmesine rağmen (18), diğer çalışmalarda tanı sırasındaki moleküler ve sitogenetik çalışmaların prognozda önemli rol oynadığı kabul edilmiştir (20). ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ve MRC (Medical Research Council) gruplarının yaptığı geniş çaplı çalışmalarda yüksek riskli sitogenetik özellikler; t(9;22), t(4;11), t(8;14), hipodiploidi, triploidi ve

kompleks karyotip olarak belirtilmiştir (18).

Çalışmamızda Ocak 2003 ile Aralık 2008 yılları arasında yeni tanı konulan 65 ALL hastasının analizi yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 65 ALL hastasının yaş ortalaması 35,6 yıl (16–74) idi. Erkekler %58,5 oranında idi. 65 ALL hastasının %10'unu Burkitt ALL, %70'i B-ALL ve %20'si de T-ALL idi. Sitogenetik/moleküler genetik incelemelerde 1 hastada myc-oncogeni ile ilgili bozukluk, 9 hastada t(9;22), 2 hastada t(4;11) bulunmuştu. 53 hastada sitogenetik bozukluk ya da araştırılan moleküler genetik bozukluk mevcut değildi. Hastaların indüksiyon kemoterapisine yanıt oranları; 39 hasta (%60) tam yanıt, 21 hasta (%32) eks, 5 hasta (%8) yanıtsız hastalık olarak belirlendi. Hastaların son yapılan değerlendirilmesinde; 20 hasta (%31) remisyonda, 45 hasta (%69) eks olarak belirlendi.

Çalışmaya alınan 65 ALL hastasının 4,6 yıllık total sağkalım oranı %19, total sağkalım süresi ortalama 1,6 (1,1–2) yıl, ortanca 0,9 (0,7–1) yıl olarak belirlendi (Şekil-1). Hastaların risk gruplarına göre total sağkalım analizleri yapıldığında; Burkitt ALL hastalarında %0, B-ALL de %19 ve T-ALL de %42 olarak bulundu (p=0,023, Şekil-2). Beyaz küre ≤ 30 000/mm³ olanlarda %20, küre sayısı >30 000/mm³ olanlarda %17 (p=0,705) idi. ECOG performans durumu ≤ 1 olan hastalarda total sağkalım oranı %16 iken ECOG performansı >1 olanlarda %6 idi (p<0,000, Şekil-3). Yaş ≤ 30 olanlarda %40 iken, >30 olanlarda %6 idi (p<0,000, Şekil-4). Tek değişkenli analizde total sağkalım ile ilişkili bulunan parametreler; hastalığın tipi (Burkitt, B- ya da T-ALL), ECOG performans durumu (≤ 1 ya da >1) ve yaş (≤ 30 ve diğer) idi. Çok değişkenli analiz yapıldığında; yaş ve ECOG performans durumu total sağkalımı etkileyen değişkenler olarak bulundu (sırasıyla p=0,018, p=0,010). İndüksiyonda remisyona sağlanan hastalardaki 4,5 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %28 olup, hastaliksız sağkalım süresi ortalama 2,1 (1,5–2,7) yıl, ortanca 1,3 (0,5–2,1) yıl olarak bulundu.

Bu konuda Le ve arkadaşlarının yaptığı 922 ALL (FAB L₃ dışında) hastasının katıldığı ortalama 58 aylık bir izlem süresi olan çok merkezli bir çalışmada, erişkin ALL hastalarındaki sağkalımı etkileyen erken (ilk 100 gün) ve geç prognostik faktörleri araştırılmıştır. Yaş erken dönemde sağkalımı belirleyen başlıca faktör olarak bulunmuştur (p<0,01). Geç dönemde; yaş (p=0,02), beyaz küre sayısı (p<0,05), laktik dehidrogenaz düzeyi (p<0,01) ve t(9;22) karyotipi normal karyotip ile mukayese edildiğinde (p<0,01, p=0,04, sırası ile) sağkalımı etkileyen faktörler olarak bulunmuştur (16). Fu ve arkadaşları 2008 yılında 149 ALL hastasının kemoterapi sonuçlarını ve prognozu etkileyen faktörleri araştırmışlar. Hastaların 118 (%88,7)'si B-ALL ve 15 (%1,3)'ü T-ALL imiş. 105 hastada sitogenetik analiz yapılabilmiş; 40 (%38,1) hastada normal karyotip, 65 (%61,9) hastada kromozomal anomaliler bulunmuştur. İndüksiyon kemoterapisine 140 hastada tam remisyona sağlanmıştır. Ortanca takip süresi 14,5 ay (1–75), ortanca total sağkalım süresi 17,5 ay (1–97) ve ortanca hastaliksız sağkalım süresi 12 ay (1–74) olarak bulunmuştur. COX regresyon analizi yapıldığında; yaş (>40 yaş), beyaz küre sayısı (>40x10⁹/L), t(9;22) pozitifliği ve 4 siklusa daha az konsolidasyon kemoterapisine uygulanması kötü prognostik özellikler olarak bulunmuştur. Ayrıca indüksiyon kemoterapisine L-asparajinaz ilavesinin CR oranını değiştirmediği fakat DFS ve OS oranlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (6). Xu ve arkadaşları 2008 yılında yaptıkları bir çalışmada 53 yeni tanı ALL hastasında Hyper-CVAD protokolünü 6–8 siklus olarak uygulamışlar. Daha önceki çalışmalarda kötü prognostik özellik olarak kabul edilen

lökositöz, santral sinir sistemi tutulumu ve testis tutulumunun bu tarz intensif kemoterapi protokollerinde daha az önemli oldukları bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada mediastinal hastalığı olanlarda tam yanıt oranları daha düşük iken, hepatomegali ve t(9;22) varlığında sağkalım oranları daha düşük bulunmuştur (25). Erişkin ALL hastalarında indüksiyon rejimleri ile %80–90 oranında remisyon elde edilmektedir. İndüksiyon mortalitesi %2–8 olup ölümlerin büyük bir kısmı fırsatçı enfeksiyonlardan (örneğin; Aspergillöz v.s.) olmaktadır (21). İndüksiyon tedavisinde uzun süreli kortikosteroid maruziyeti bu duruma katkıda bulunmaktadır (19).

1995 yılında Larson ve arkadaşlarının yaptıkları CALGB-8811 çalışmasında 197 yeni tanıli erişkin ALL hastalarında siklofosamid, daunorubisin, vincristin, prednisolon ve L-asparajinaz'dan oluşan bir kemoterapi protokolü uygulanmış ve sonuçları yayınlanmıştır. Hastaların ortanca yaşı 32 olup, yaş dağılımı 16–80 olarak bulunmuş. İndüksiyon kemoterapisi ile tam remisyon oranı %85, refrakter hastalık oranı %7 ve indüksiyon mortalitesi %9 olarak bulunmuştur. Hastaların %6'sı remisyonda iken kaybedilmiş. İlk tam remisyonda hastaların ancak %3 kadarına kemik iliği nakli yapılabilmiş. Tam remisyon oranları; 30 yaş altında %94, 30–59 yaş arasında %85 ve 60 yaş ve üzerinde ise %39 olarak bulunmuş (p<0.001). B-ALL de tam remisyon oranı %80, T-ALL de %97, Ph kromozomu pozitif hastalarda %70, kromozomal bozukluğu olmayanlarda %84 olarak bulunmuş. Yaşın genç olması, mediastinal kitle veya lenfadenopati varlığı, beyaz küre sayısının <30 000/mm³ olması, L₁ morfoloji, T veya TMy immünofenotip ve Ph kromozomunun yokluğu iyi prognostik özellikler olarak bulunmuştur. 3 yıllık sağkalım oranı; 30 yaş altı hastalarda %69, 30–59 yaş grubunda %39, mediastinal kitlesi olanlarda %89, beyaz küre sayısı <30 000/mm³ olanlarda %59, L₁ morfolojide %63, T veya TMy ekspresse edenlerde %69, Ph kromozomu olmayanlarda %62 olarak bulunmuştur. Hastaların %46'sı relaps olmuştur. Fakat bu çalışmada hastaların %44'ü <30 yaş ve %47'si 30–59 yaş arasında iken sadece %9'u >60 yaş grubundadır. Yine hastaların %84'ünde performans durumu 0–1 iken, performans durumu 2–4 olan hasta oranı sadece %16'dır. Yine hastaların %66'sında beyaz küre sayısı <30 000/mm³ iken %34 hastada ≥30 000/mm³'tür (14).

Kantarjian ve arkadaşları 2004 yılında hyper-CVAD kemoterapi protokolünün uzun dönem sonuçlarını (ortanca takip süresi 63 ay) yayınlamışlardır. Ortanca yaşı 40 (15–92) olan 288 ALL hastasına hyper-CVAD kemoterapisi uygulanmıştır. Hastaların %36'sı ≥50 yaş ve %20'si ≥60 yaş imiş. Hastaların %25'inde beyaz küre sayısı ≥30 000/mm³ imiş. Ph+ ALL oranı %17 ve T-ALL oranı %13 olarak bulunmuş. İndüksiyon kemoterapisi sonrasında %92 tam remisyon, indüksiyon mortalitesi %5 (60 yaş altında %2, 60 yaş ve üstü hastalarda %15) olarak bulunmuş. 5 yıllık total sağkalım oranı %38 ve 5 yıllık remisyonda kalma oranı %38 imiş. Çok değişkenli analiz yapıldığında, remisyon kalma süresini etkileyen prognostik faktörler; yaş ≥45 olması, lökosit sayısının ≥50 000/mm³ olması, performans durumunun kötü olması (ECOG 3–4), Ph+ olması, FAB L₂ morfolojisi, tam remisyon elde edilmesi için birden fazla siklus kemoterapi uygulanması ve 14. günde kemik iliğinde blast sayısının %5'den fazla olması olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada hastaların %87'sinin ECOG performans durumu 0–2 iken sadece %4,5 hastada ECOG 3–4 arasında imiş. Yine hastaların %76'sında beyaz küre sayısı <50 000/mm³ iken sadece %15 hastada beyaz küre sayısı ≥50 000/mm³ imiş. Bu çalışmada 16

hasta Ph+ALL olup, bu hastalarda CR oranı %100 ve 2 yıllık sağkalım oranı da %85 olarak bulunmuş (12).

Bazı çalışmalarda sonuçları kötü olduğu için >60 yaş üstü hastalar alınmamaktadır (9,17) ve bu gruba sadece destek tedavileri önerilmektedir (24). Çalışmalarda >55–60 yaş hastalarda 3 yıllık sağkalım oranı <%15 bulunmuştur (4, 8, 15). Hyper-CVAD protokolü ile 60 yaş üstü hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %17 ve 5 yıllık remisyonda kalma oranı %27 olup diğer protokollerden daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Sonuç olarak; akut lösemi tedavisi ile ilgili klinik çalışmalara genellikle önemli komorbiditeleri olmayan hastalar alınmaktadır. Bu nedenle literatürde bildirilen tedavi sonuçları gerçek hayattaki klinik gerçeklerle bağdaşmayabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Baak U, Gokbuget N, Orawa H, Schwartz S, Hoelzer D, Thiel E, Burmeister T. Thymic adult T-cell acute lymphoblastic leukemia stratified in Standard- and high-risk group by aberrant HOX11L2 expression: experience of the German multicenter ALL study group. *Leukemia*. 2008; 22 :1154-1160.
2. Baldus CD, Burmeister T, Martus P, Schwartz S, Gokbuget N, Bloomfield CD, Hoelzer D, Thiel D, Hofmann WK. High expression of the ETS transcription factor ERG predicts aderse outcome in acute T-lymphoblastic leukemia in adults. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24 :4714-4720.
3. Cortes J, Fayad L, O'Brein S, Keating M, Kantarjian H. Persistence of peripheral blood and bone marrow blasts during remission induction in adult acute lymphoblastic leukemia confers a poor prognosis depending on treatment intensity. *Clin Cancer Res*. 1999;5 :2491-2497.
4. Durrant IJ, Richards SM, Prentice HG, Goldstone AH. The Medical Research Council trials in adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000;14 :1327-1352.
5. Ellison RR, Mick R, Cuttner J, Schiffer CA, Silver RT, Henderson HS, Woliver T, Royston I, Davey FR, Glicksman AS. The effects of postinduction intensification treatment with cytarabine and daunorubicin in adult acute lymphocytic leukemia: A prospective randomized clinical trial by Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol*. 1991;9 :2002-2015.
6. Fu MW, Mi YC, Qiu LG, Yu WJ, Lin D, Bian SG, Wang JX. Analysis of chemotherapeutic results and prognostic factors of adult acute lymphoblastic leukemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2008;29:435-440.
7. Gaynor J, Chapman D, Little C, McKenzie S, Miller W, Andreeff M, Arlin Z, Berman E, Kempin S, Gee T. A cause-specific hazard rate analysis of prognostic factors among 199 adults with acute lymphoblastic leukemia: The Memorial Hospital experience since 1969. *J Clin Oncol*. 1988;6 :1014-1030.
8. 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 the protocols of the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL). *Hemat/Oncol Clin North Am*. 2000;14 :1307-1325.

Acute lymphoblastic leukemia

9. Hoelzer D, Thiel E, Löffler H, Büchner T, Ganser A, Heil G, Koch P, Freund M, Diedrich H, Rühl H. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood*. 1988;71 :123-131.
10. Hoelzer DR. Therapy of the newly diagnosed adult with acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1993;7 :139-160.
11. Hussein KK, Dahlberg S, Head D, Waddell CC, Dabich L, Weick JK, Morrison F, Saiki JH, Metz E, Rivkin SE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults with intensive induction, consolidation, and maintenance chemotherapy. *Blood*. 1989;73 :57-63.
12. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Jeha S, Bueso-Ramos CE, Pierce S, Shan J, Koller C, Beran M, Keating M, Freireich EJ. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensiveregimen, in adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2004;101 :2788-2801.
13. Kantarjian HM, Walters RS, Keating MJ, Smith TL, O'Brien S, Estey EH, Huh YO, Spinolo J, Dicke K, Barlogie B. Results of the vincristine, doxorubicin, and dexamethasone regimen in adults with standard- and high-risk acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 1990;8 :994-1004.
14. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, Lee EJ, Stone RM, Schulman P, Duggan D, Davey FR, Sobol RE, Frankel SR. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 8811. *Blood*. 1995;85:2025-2037.
15. Larson RA. Recent clinical trials in acute lymphoblastic leukemia by the Cancer and Leukemia Group B. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000;14 :1367-1379.
16. Le QH, Thomas X, Ecochard R, Iwaz J, Lhéritier V, Michallet M, Fiere D. Initial and late prognostic factors to predict survival in adult acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Haematol*. 2006;77 :471-479.
17. Linker CA, Levitt LJ, O'Donnell M, Forman SJ, Ries CA. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia with intensive cyclical chemotherapy: A follow-up report. *Blood*. 1991;78 :2814-2822.
18. Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA, Richards SM, Secker-Walker LM, Martineau M, Vance GH, Cherry AM, Higgins RR, Fielding AK, Foroni L, Paietta E, Tallman MS, Litzow MR, Wiernik PH, Rowe JM, Goldstone AH, Dewald GW; Adult Leukaemia Working Party, Medical Research Council/National Cancer Research Institute. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALL-XII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)2993 trial. *Blood*. 2007;109 :3189-3197.
19. Nowak-Gottl U, Ahlke E, Fleischhack G, Schwabe D, Schobess R, Schumann C, Junker R. Thromboembolic events in children with acute lymphoblastic leukemia (BFM protocols): prednisone versus dexamethasone administration. *Blood*. 2003;101 :2529-2533.
20. Pullarkat V, Slovak MI, Kopecky KJ, Forman SJ and Appelbaum FR. Impact of cytogenetics on the outcome of adult acute lymphoblastic leukemia: results of Southwest Oncology Group 9400 study. *Blood*. 2008;111 :2563-2572.
21. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, Richards SM, Lazarus HM, Franklin IM, Litzow MR, Ciobanu N, Prentice HG, Durrant J, Tallman MS, Goldstone AH; ECOG; MRC/NCRI Adult Leukemia Working Party. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood*. 2005;106 :3760-3767.
22. Thomas X, Le QH. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematology*. 2003;8 :233-242.
23. Thomas X, Danaila C, Le QH, Sebban C, Troncy J, Charrin C, Liheritier V, Michallet M, Magaud JP, Fiere D. Long-term follow-up of patients with newly diagnosed adult acute lymphoblastic leukemia: A single institution experience of 378 consecutive patients over a 21-year period. *Leukemia*. 2001;15 :1811-1822.
24. Taylor PRA, Reid MM, Brown N, Hamilton PJ, Proctor SJ. Acute lymphoblastic leukemia in patients aged 60 years and over: a population-based study of incidence and outcome. *Blood*. 1992;80 :1813-1817.
25. Xu W, Li JY, Qian SX, Wu HX, Lu H, Chen LJ, Zhang SJ, Lu RL, Sheng RL. Outcome of treatment with Hyper-CVAD regimen in Chinese patients with acute lymphocytic leukemia. *Leuk Res*. 2008;32 :930-935.
26. Verma A, Stock W. Management of adult acute lymphoblastic leukemia: moving toward a risk-adapted approach. *Curr Opin Oncol*. 2001;13 :14-20.