



AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ

Prof. Dr. Fevzi ALTUNTAŞ

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları ABD/Hematoloji BD Öğretim Üyesi

Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Hematoloji Kliniği ve Kök Hücre Nakli Merkezi Direktörü

TEDAVİ

■ Kür

- ALL'de güncel tedavi yaklaşımları ile mümkün = %30-60

■ Tam Remisyon (TR)

- Kür ve uzun sağkalım için ön aşamalardan biri
- Remisyon indüksiyon: Tam Remisyon

■ MRH ortadan kaldırmak

- Konsolidasyon ve İdame tedavileri: Rezidü hastalığın en aza indirilmesi ve ortadan kaldırılması
- Post-remisyon: Nüks oranının en aza indirilmesi

■ SSS remisyonu

- SSS proflaksisi: SSS nüksünü önlemek. SSS'de TR sağlamak kür ve uzun yaşam için şarttır.



TEDAVİ HEDEFLERİ



- ALL tedavisinde hedef tam remisyonudur
- Klinik olarak tespit edilebilen SSS lösemisi tanı anında nadirdir
 - SSS proflaksisi almayan hastalarda daha sonra Kİ remisyonda olmasına rağmen izole SSS relapsı gelişmesi sıktır
 - Bu nedenle remisyon SSS'de de sağlanmalıdır

- Klasik olarak remisyon mikroskopik kriterler ile tanımlanır:
 - Hematolojik tam remisyon= Kemik iliğinde %5'den az blast, periferik nötrofil, trombosit toparlanması olması ve ekstramedüller hastalık olmaması olarak tanımlanır
 - Tedavi remisyonunda kesilirse lösemi nüksü kaçınılmazdır
 - PCR ve diğer laboratuvar çalışmaları ile ilk tam remisyonunda (TR1) rezidü lösemik hücreler veya lösemik klonal tipik özellikler ve proliferatif kapasite gösterilebilir.

RİSK BAZLI TEDAVİ

SSS
PROFİLAKSİSİ

İNDÜKSİYON

Vinkristin
Steroid
Antrasiklin
Siklofosfamid
L-asparajinaz

**KONSOLİDASYON
İNTENSİFİKASYON**

Modifiye indüksiyon
Dönüşümlü konsolidasyon
Allo-KHN

İDAME

Vinkristin
Prednizon
6-MP
Metotreksat

Risk bazlı tedavi

	Düşük risk	Yüksek risk	Çok yüksek risk
Ön tedavi	-	Siklofosfamid + Dxm	
İndüksiyon KT	+	+	+ İmatinib
SSS profilaksi	+	+	+
Konsolidasyon KHT (1.TR)	Alterne KT siklusları	1 siklus ardından AKHN Verici yoksa OKHN	1 siklus+imatinib ardından AKHN Verici yoksa OKHN
İdame 6MP/Mtx 2 yıl	MRH'a göre	-	-

- Standart risk grubunda hastaların %40-55'inde nüks gözlenmiş. Bu nedenle indüksiyon sonrası MRH pozitifliği devam eden olguların yüksek riskli olarak kabul edilmesi ve bunlarda idamenin ayrıca belirlenmesi ve AKHN için hazırlanması önerilmiştir

İNDÜKSİYON TEDAVİSİ

- Tanıdan sonra ilk yapılacak tedavi remisyon indüksiyondur
- Amaç:
 - Tümör kitlesini tespit edilemeyecek kadar azaltmak (Hem TR)
 - Periferik blastların kaybolması
 - Kemik iliğinde blastların %5'in altına inmesidir
- Hedef:
 - Hematolojik TR olup mikroskopik olarak tespit edilebilir lösemik hücreleri eradike etmektir
- Tedavi:
 - Steroid (prednisone/Dxm), vinkristin, antrasiklin, L-asparaginaz, siklofosfamid, ARA-C ve MTX'in çeşitli kombinasyonlarını içerir

REMİSYON SONRASI TEDAVİ

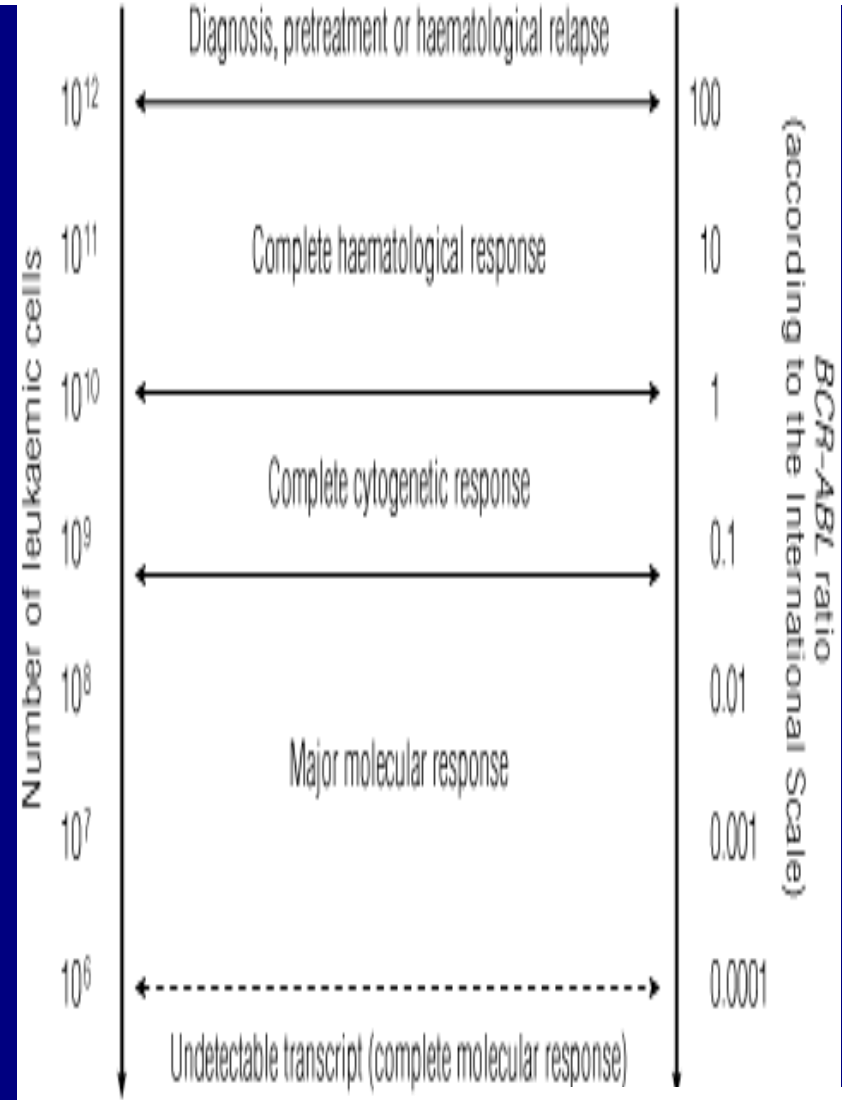


ALL TEDAVİ: Postremisyon



- İndüksiyon sonrası TR ulaşılması ALL tedavisinde ilk adımdır. Remisyon sonrası ilave tedavi verilmezse nüks takip eden haftalar-aylar içinde beklenebilir. Bu nedenle post-indüksiyon tedavisi ALL tedavisinde önemli bir bileşenidir.
- Yeni tanı ALL'li erişkin hastaların %80'den fazlasında yoğun indüksiyon kemoterapisi ile tam remisyon elde edilir.
- Ancak, ilave sitotoksik tedavi olmadan, bu hastaların hemen hepsi bir kaç hafta veya ay içinde nüks eder.
- Buna karşılık, post-remisyon tedavisi alan standart riskli hastalarda 5-yıllık % 60 kadar sağkalım oranları bekleyebiliriz.

- İndüksiyon tedavisi toplam vücut lösemi hücre popülasyonu yaklaşık 10^{12} 'den sitolojik tespit edilebilir 10^9 hücre seviyesinin altına azaltmayı amaçlar.
- Genel olarak hasta klinik, morfolojik olarak TR'da iken lösemi hücrelerinin önemli bir yükü tespit edilemez düzeyde kalır ("minimal rezidüel hastalık") ve ilave tedavi uygulanmazsa bir kaç hafta veya ay içinde nükse yol açabileceği kabul edilir.





ALL TEDAVİ: Postremisyon



- Post-remisyon tedavinin temel amacı MRH eradike etmektir.
- Remisyon sonrası tedavisi seçenekleri (artan yoğunluk sırasına göre):
 1. **Konsolidasyon + idame tedavi**
 2. **Otolog KHN**
 3. **Allojenik KHN**
- Bunlar arasında tercih bir dizi faktöre bağlı olarak değişebilir;
 - Tek başına konsolidasyon KT ile beklenen nüks oranı
 - Tedavi seçenekleri ile ilişkili beklenen morbidite ve mortalite
 - Nüks hastalığın tedavisi için mevcut kurtarma tedavileri
- Risk tabanlı tedavi yaklaşımı= yüksek nüks riskli hastalara daha yoğun tedavi sunulur.



ALL Postremisyon Tedavi: RİSK GRUBU



- ALL heterojen bir hastalıktır.
- Sonuçları; klinik, sitogenetik ve moleküler özelliklerine göre değişir.
- Hastalar olası nüks riskini tespit etmek için ilk TR1 sırasında değerlendirilmelidir.
- Hastalar klinik ve tümör özelliklerine dayanarak **standart veya yüksek riskli hastalık** olarak kategorize edilir.
- Risk belirlenmesinde birçok sistem önerilmiştir.
- Bazı merkezler post-remisyon MRH düzeyi ($\geq 10^{-4}$) yüksek riskli hastalık belirteci olarak kullanmaktadır.



ALL Postremisyon Tedavi: RİSK GRUBU



- Yüksek riskli hasta özellikleri (modifiye Hoelzer risk kriterleri):
 - Tanıda yüksek WBC sayısı (B-ALL>30.000/uL veya T-ALL>00,000/uL).
 - Klonal sitogenetik anormallikler - t(4;11), t(1;19), t(9;22), ya da, BCR-ABL (+).
 - Erişkinlerde t(1;19) prognostik değeri pediatrik ALL den daha az açıktır.
 - Progenitör-B hücre immünofenotipi (membran CD19, CD79a, ve sitoplazmik CD22).
 - İndüksiyon tedavisi başlangıcından itibaren TR için geçen sürenin >4 hafta
 - İleri yaş - > 60 yaş yüksek risk, 30-59 yaş orta risk



ALL Postremisyon Tedavi: RİSK GRUBU-KLİNİK



- Post-remisyon tedavi olarak KT kullanıldığı prospektif çalışmalarda iyi prognostik özellikler (n=400):

1. Yaş <30
2. Tanı anında WBC sayısı <30.000/uL
3. Mediastinal kitle
4. T hücre immünofenotipi (\pm miyeloid marker)
5. Ph kromozomu yokluğu

Faktör	3-yıllık OS
0	%91
1	%64
2	%49
3	%21
4	%0

	3-yıllık OS
<30 yaş	%66
30-59 yaş	%36



ALL Postremisyon Tedavi: RİSK GRUBU-KLİNİK



■ TR ulaşma zamanı:

- Çocuk ve erişkin ALL çalışmalarında prognoz belirteci olarak TR ulaşma zamanı belirlenmiştir; 14 güne kadar TR elde edilen hastalar daha iyi sağkalım oranlarına sahiptir.
- 2090 ALL çocuk hastadan oluşan kontrollü bir çalışmada (tedavinin 8. gününde blast yüzdesinin prognozun önemli bir belirleyicisi olduğu bildirildi) hastalar rastgele ya standart veya yoğun tedavi almak üzere atanmış.
- 8.gün kemik iliği blast sayısı %25 ve altında olan hastalar daha yüksek 3-yıllık PFS oranına sahip idi (%74 vs %62).



ALL Postremisyon Tedavi: RİSK GRUBU-KLİNİK



- Akım sitometri kullanılarak MRH tespiti de kötü prognozu gösterir.
- Ph + ALL, t(4;11), t(8;14), kompleks karyotip, ya da düşük hipodiploid / yakın triploidiler düşük EFS ve OS oranları ile ilişkili
- Yüksek hiperdiploidi, del (9p), ya da kromozom bandı 14q11-13 içeren bir translokasyon daha iyi sonuçlarla ilişkili
- Erişkin ALL hastaların küçük bir yüzdesi iyi prognoza sahip
 - 35 yaş altı hastalar, t(21;12)



ALL Postremisyon Tedavi: RİSK GRUBU-İleri yaş



■ İleri yaş kötü prognozla ilişkilidir. Büyük ölçüde iki faktör nedeniyledir:

1. Kötü genetik özellikler yaşlılarda daha sık görülür

- Daha fazla Ph + vakalar, T hücreli ALL daha az
- Ph + ALL prognostik etkisi değişmektedir. Daha az yoğun KT + TKİ prognozu iyileştirmektedir.

2. Yaşlı hastalar gençlerde kullanılan yoğun ve uzun süreli KT tolere edememektedir

- Vinkristin, asparaginaz ve kortikosteroidler gibi temel ilaçlar yaşlılar tarafından iyi tolere edilememekte ve genellikle dozları azaltılmakta veya kesilmektedir.
- AKHN miyeloablatif hazırlama rejimleri tolere edilememektedir. RIC hazırlama rejimleri, daha iyi donör eşleştirmeleri ve akrabadışı donörün varlığı ve daha iyi immünosüpresif ajanlar ve destekleyici tedavi stratejileri bu popülasyonda nakli daha uygun hale getirmektedir.



ALL Postremisyon Tedavi: **Konsolidasyon**



■ Konsolidasyon tedavisi için üç seçenek (artan yoğunluk sırasına göre):

1. Konsolidasyon kemoterapisi

2. Otolog KHN

3. Allojenik KHN



ALL Postremisyon Tedavi: Konsolidasyon



■ Konsolidasyon kemoterapisi:

- Nonmyeloablatif Tedaviye bağlı ölüm oranı düşük (<%5) sahip
- Yan etkileri genellikle kısa sürelidir
- Ortak önemli yan etkiler= pansitopeni, enfeksiyon, karaciğer yetmezliği, ve nöropati

■ Otolog KHN:

- Miyeloablatif kemoterapi kullanımını sağlar
- GVHH ile ilişkili değildir. GVL etkisi yoktur.
- Tedavi ile ilgili morbidite ve mortalite (\leq %6) nispeten düşük
- Prospektif randomize çalışmalar OKHN ile konsolidasyon kemoterapilerine benzer veya altında EFS ve OS oranları bildirmiştir.



ALL Postremisyon Tedavi: Konsolidasyon



■ Allojenik KHN:

- Hem yoğun ve bazen de miyeloablatif kemoterapi verilerek hem de GVL etkisinden yararlanarak kanser hücrelerini hedefler.
- Tedavi ile ilişkili mortalite (yaklaşık %20) yüksektir,
 - hasta ile ilgili nakil risk faktörlerine (yaş, eşlik eden durumlar) göre bireysel değişiklik gösterir
- GVHH, kronik sitopeniler, ikinci maligniteler, katarakt, kısırlık gibi önemli morbiditelere neden olabilir.



ALL Postremisyon Tedavi: Risk Tabanlı Tedavi Stratejisi



- Remisyon sonrası yoğun tedavinin nasıl olması gerektiği tartışmalıdır.
- Pratikte büyük farklılıklar var
- Çoğu klinisyen risk tabanlı tedavi yaklaşımını kullanır
 - Nüks riski yüksek hastaların daha agresif tedavi edilmesini (AKHN gibi) önerir
 - Risk tabanlı tedavi yaklaşımı
 - Hastalığı tedavi etmenin zor olduğu vakalarda maksimum antitümör aktivitesini sağlarken
 - Geleneksel KT iyi yanıt vermesi beklenen hastalarda ise potansiyel olarak toksik tedavilere maruz kalma riskini en aza indirir.



ALL Postremisyon Tedavi: Risk Tabanlı Tedavi - **Standart Risk**



- En uygun konsolidasyon tedavisi konusunda fikir birliği yok
 - **Konsolidasyon kemoterapisi:**
 - 4-yıllık sağkalım= %40-60
 - Önemli yan etkiler= pansitopeni, enfeksiyon, karaciğer toksisitesi, ve nöropati
 - Ölümlerin çoğu nüks hastalık nedeniyledir.
 - Tedavi ile ilişkili uzun vadeli komplikasyonlar nedeniyle nadir
 - **AKHN:**
 - Nüks oranı düşük
 - Tedaviye bağlı mortalite ve morbidite yüksek
 - Uzun süreli sağkalım benzer
 - **OKHN**
 - Konsolidasyon kemoterapileri veya AKHN ile elde edilen sonuçları iyileştiriyor görünmüyor.



ALL Postremisyon Tedavi: Risk Tabanlı Tedavi - Standart Risk



- Doğrudan AKHN ile konsolidasyon kemoterapisini karşılaştıran randomize çalışma yok
- Diğer analizlerin sonuçları ise karışık
 - Bazıları AKHN sağkalım avantajı bazıları ise sağlamıyor diyor
- Tüm hastalar klinik çalışmalarda katılmaya teşvik edilmelidir.
- Çalışmaya katılmayan Standart risk ALL TR1'de hastalar için;
 - AKHN veya OKHN'den ziyade konsolidasyon kemoterapi kullanımını öneriyoruz.
 - Nakille ilişkili yüksek kısa dönem mortalite ve uzun dönem morbidite nedeniyle



ALL Postremisyon Tedavi:

Standart Risk - **Kemoterapi**



Kemoterapi

- Konsolidasyon kemoterapisi yaklaşık 7 aya yayılan, kısa aralıklarla çeşitli kurslar ve kombinasyonlar halinde uygulanan, farklı etki mekanizmalarına sahip çeşitli kemoterapi ajanlarından oluşur.
- Kullanılan ilaçlar protokole göre değişir, ancak tipik olarak siklofosfamid, 6-merkaptopurin, sitarabin vinkristin ve doksorubisin vardır.
- SSS proflaksisi ya İT kemoterapi ya da radyasyon terapisi şeklinde uygulanır.
- Amaç tedavide gecikmelerine neden olan ağır sitopenilere neden olmadan bu ilaçları yüksek dozda vermektir.



ALL Postremisyon Tedavi: Standart Risk - **Kemoterapi**



- Post-remisyon tedavisi olarak tek bir en iyi rejim yoktur.
- Erişkinlerde sık kullanılan kemoterapi rejimleri:
 1. CALGB 9111
 2. Standart yada artırılmış BFM
 3. HiperCVAD
 4. Fransız GRAAL 2003



ALL Postremisyon Tedavi: Standart Risk - KT vs AKHN



Kemoterapi vs allojenik KHN:

- Doğrudan randomize çalışmalarda Konsolidasyon kemoterapi ile allojenik KHN karşılaştırılmamıştır.
- Araştırmacılar, HLA-uyumlu kardeş verici varlığı veya yokluğuna dayanarak genetik randomizasyon temelli allojenik KHN yapmaktadır.
- HLA-uygun kardeşi olmayan hastalar çalışma tasarımına bağlı olarak KT veya OKHN koluna atanıyor.
- Sonuçlar daha sonra "donörü var" ve "donör yok" şeklinde tedavi grupları içinde analiz ediliyor.
- Randomize çalışmalarda olduğu gibi, "donör" grubundaki tüm hastalara sonuçta bir allojenik KHN yapılmadığı gibi, onlar istatistiksel analiz için hala "donör" grubuna dahil edilir.



ALL Postremisyon Tedavi:

Standart Risk - KT vs AKHN



■ AKHN

- Daha fazla geç morbidite
- Tedaviye bağlı ölüm oranı daha fazla
- Nüks oranı daha düşük

■ TR1'de AKHN lehine bulgular

- Genç yaş (<35 yaş)
- HLA uygun kardeş verici varlığı
- Daha iyi nakil yöntemi



ALL Postremisyon Tedavi: Standart Risk - **KT vs OKHN**



OKHN:

- Allojenik KHN için aday olmayan hastalar için deneysel olarak kullanılmış
- GVHH yokluğu nedeniyle tedaviye bağlı komplikasyonlar daha az
- Teknoloji ve destekleyici tedavideki gelişmeler OKHN yaygınlaştırdı
- GVL etkisine sahip değil
- Prospektif randomize çalışmalar OKHN ile konsolidasyon KT benzer EFS ve OS oranları bildirmiştir.



ALL Postremisyon Tedavi: Standart Risk - **KT vs OKHN**



■ Fransız LALA-87 çalışması

- HLA-uygun kardeşi olmayan
- Yaş grubu= 15-40 ve 40-50 arası olan
- 2 kür konsolidasyon KT sonra hala TR1 olan hastalar
- OKHN veya idame KT koluna ayrılmış
 - Genel sağkalım = %34 vs %29
 - Yüksek riskli grupta = %16 vs %11
 - Standart riskli grupta= %49 vs %40 (p = anlamsız)



ALL Postremisyon Tedavi: Standart Risk - **KT vs OKHN**



- OKHN sonrası başarısızlığın temel nedeni yüksek nüks oranı:
 - Kök hücrenin lösemi hücreleri tarafından kontaminasyonu
 - GVHH/GvL yokluğu
 - Lösemi ortadan kaldırmada hazırlama rejiminin etkisizliği
 - Birçok nüks kişideki rezidü hastalıktan kaynaklanmakta
 - in vitro kemik iliği ayıklamasının nüks üzerine etkiye sahip olmadığını açıklayabilir



ALL Postremisyon Tedavi: Standart Risk- İdame Kemoterapi



■ İdame Kemoterapi :

- TR1’da OKHN sonrası 2 yıl idame tedavisi ile 10 yıllık OS %53
 - İdame tedavi OKHN den sonra yaygın olarak kullanılmamaktadır
- Randomize bir çalışma OKHN sonrası interlökin-2 idamesinin faydasını gösterememiştir.

■ Destek tedavi:

- Akut lösemili hastaların tedavisinde destek tedavisi kritik öneme sahiptir.
 - Bunlar sitopeni, infeksiyon, tümör lizis ve tedaviye eşlik eden diğer komplikasyonların yönetimini içerir.



ALL Postremisyon Tedavi: Risk Tabanlı Tedavi- **Yüksek Risk**



- Yüksek riskli hasta TR1 sonrası
 - Konsolidasyon KT
 - Sonuç kötü
 - 10 yıllık OS= %10
 - AKHN
 - Myeloablatif kemoterapi
 - GVL etkisi
 - 10 yıllık OS= %45



ALL Postremisyon Tedavi: Risk Tabanlı Tedavi - **Yüksek Risk**



- TR1'da yüksek risk ALL
 - HLA-uygun donörü olan genç hastalara konsolidasyon KT veya OKHN yerine AKHN önerilir.
 - Klinik araştırma kapsamında RIC AKHN yapılabilir.
- AKHN için aday olmayan TR1'da yüksek risk ALL
 - OKHN yerine konsolidasyon KT önerilir.



ALL Postremisyon Tedavi: Risk Tabanlı Tedavi - **Yüksek Risk**



■ İleri yaş- AKHN

- TR1’da yüksek riskli bazı yaşlılar erken dönemde AKHN fayda görebilir.
- TR1’da MRH sahip, sağlıklı ve iyi beslenme durumunda iken yapılmalıdır
- AKHN GVHH gibi morbiditelere sahiptir
 - Yaşlılarda sağkalımı etkiler
- RIC hazırlama rejimleri, daha iyi donör eşleştirme ve akrabadışı donör varlığı ve daha iyi immünosüpresif ajanlar ve destekleyici tedavi stratejileri yaklaşık 70 yaşına kadar nakil uygunluğunu uzatmaktadır.



ALL Postremisyon Tedavi: Yüksek Risk - **AKHN**



- Uzun süreli sağkalım
 - Genç erişkinlerde 10-yıllık OS= %45
- Kısa dönem morbiditeler=
 - Pansitopeni, enfeksiyonlar, mukozit, karaciğer hastalığı ve psikososyal etkiler
- Uzun vadeli komplikasyonlar=
 - GVHH, kronik immün supresyon, sitopeniler, katarakt, akciğer disfonksiyonu, ikincil maligniteler ve kısırılık



ALL Postremisyon Tedavi: Yüksek Risk - **AKHN vs KT**



- Doğrudan randomize çalışmalarda Konsolidasyon kemoterapi ile allojenik KHN karşılaştırılmamıştır.
- Araştırmacılar, HLA-uyumlu kardeş verici varlığı veya yokluğuna dayanarak genetik randomizasyon temelli allojenik KHN yapmaktadır.
- HLA-uygun kardeşi olmayan hastalar çalışma tasarımına bağlı olarak KT veya OKHN koluna atanıyor.
- Sonuçlar daha sonra "donörü var" ve "donör yok" şeklinde tedavi grupları içinde analiz ediliyor.
- Randomize çalışmalarda olduğu gibi, "donör" grubundaki tüm hastalara sonuçta bir allojenik KHN yapılmadığı gibi, onlar istatistiksel analiz için hala "donör" grubuna dahil edilir.
- Bu donör var ve yok karşılaştırması çelişkili sonuçlara neden olmaktadır.



ALL Postremisyon Tedavi: Yüksek Risk - AKHN vs KT



■ Fransız LALA-87 çalışması

- TR1 ALL 436 hasta; AKHN, OKHN veya KT
- 15-40 yaş arası hastalarda HLA-tipleme yapıyor
 - 116 HLA uygun kardeş verici var
 - 98 hastaya HLA-uygun kardeştan AKHN
- HLA-uygun kardeşi olmayan ve 40-50 yaş arasında olanlar
 - OKHN (n=95) ya da KT (n=96) tedavi koluna ayrılıyor
- 50 yaşın üzerinde tüm hastalar
 - tek başına KT (n=58) ile tedavi ediliyor
- Nakil için uygun grupta donör var yok karşılaştırmasında,
 - DFS= 24 ay vs 22 ay ve OS = 51 ay vs 30 ay (fark yok)



ALL Postremisyon Tedavi: Yüksek Risk - **AKHN vs KT**



■ Fransız LALA-87 çalışması

– Standart risk ALL 161 hastanın alt grup analizi

■ Donörü olan ve olmayan gruplar

– DFS = 27 ay vs 30 ay

– OS = ulaşılmamış vs 56 ay (p: anlamlı değil)

– **Yüksek risk alt grup analizi,**

■ Ph+ALL, null veya farklılaşmamış immünofenotip, veya 35 yaş üzeri common ALL, WBC > 30.000/uL, veya 4 hafta üzerinde TR ulaşma

– **AKHN sağkalım avantajı sağlamakta = %44 vs %11**

ALL Postremisyon Tedavi: Yüksek Risk - AKHN vs KT

- MRC/ECOG ALL prospektif, randomize çalışması
 - 1484 erişkin, TR1’de, 3 konsolidasyon stratejisi karşılaştırılıyor
 - <55 yaş HLA-uygun vericisi olanlar AKHN; diğerleri OKHN yada 2.5 yıl KT koluna ayrıldı
 - Kardeş donörü olan hastalar
 - 5-yıllık OS daha yüksek = %53 vs %45
 - Ph kr hariç yüksek riskli alt grup fark yok (%41 vs %35).
 - Standart riskli 562 hasta alt grup analizi,
 - donör olan hastalar
 - 10 yılda düşük nüks oranı = %24 vs %49
 - 2 yılda yüksek nüks dışı ölüm oranı = %19,5 vs %6.9
 - daha yüksek OS oranı = %62 vs %52
 - KT koluna randomize edilen hastalar (OKHN göre)
 - daha yüksek 5-yıllık EFS = %41 vs %32 ve OS = %46 vs %37



ALL Postremisyon Tedavi: Yüksek Risk - **AKHN vs KT**



- Hollanda-Belçika prospektif çalışması
 - TR1’da 55 yaş altında standart risk ALL 288 hasta
 - Vericisi olanlar AKHN olmayan OKHN koluna ayrıldı
 - Verici olan hastalar
 - 5 yıllık düşük nüks = %24 vs %55
 - yüksek DFS = %60 vs %42
 - yüksek OS = %69 vs %49



ALL Postremisyon Tedavi: Yüksek Risk - **AKHN vs KT**



- 2013 yılında yapılan bir meta-analiz
 - 13 çalışma, AKHN "genetik randomizasyon" yapılan Ph negatif TR1'de 2962 ALL hastası
- HLA uygun kardeş verici varlığı:
 - Daha az nüks (OR 0.58;% 95CI 0,52-0,65).
 - daha yüksek tedaviye bağlı mortalite (OR 2.36;% 95 CI 1/94-2,86).
 - Yüksek OS (risk oranı 0.87; % 95 CI 0,79-0,96).
 - Yüksek riskli hastalarda OS iyileşmiş değil
 - Yüksek risk ALL; WBC >100.000/uL (T-ALL) ve >30.000/uL (B-ALL)
 - Sağkalım avantajı <35 yaş en belirgin (HR 0.79;%95 CI 0,67-0,94)
 - <35 yaş hastalarda azalmış TRM bağlı olduğu düşünülmektedir (donör olanlarda %32 vs %19).



ALL Postremisyon Tedavi: Konsolidasyon



- Amaç; tümörü tamamen yok etmek, rezidü lösemnin ortadan kaldırılması ve nükslerin önlenmesidir:
- Hasta remisyona girerse MRH yok edebilmek için çok sayıda yeni ajanların bir arada kullanıldığı yüksek doz veya yoğun tedavi programları konsolidasyon amaçlı verilmektedir
- Rezidü lösemik hücrelerin eliminasyonu ile relaps ve ilaç direnci önlenebilir.



ALL Postremisyon Tedavi: Konsolidasyon



- İlaç ve süreleri bakımından standart hale gelmiş bir konsolidasyon programı yoktur
- Yüksek doz ARA-C, teniposide, etoposide, amsakrine, mitoksantron, idarubisin, orta-yüksek doz MTX gibi ilaçlar çeşitli kombinasyonlar ve dozlarda konsolidasyon amaçlı kullanılmaktadır
- Yüksek doz ARA-C ve/veya orta-yüksek doz MTX;
 - İlaç direncini önlemek ve BOS'daki lösemiye tedavi edici ilaç düzeyi sağlamak için sıklıkla kullanılır
- Allo KHN (kardeş veya akraba dışı) yüksek riskli hastalarda yoğun bir post-indüksiyon tedavi seçeneğidir.



ALL Postremisyon Tedavi: Özet ve Öneriler



- Yeni tanı ALL erişkin hastaların %80'i yoğun indüksiyon kemoterapisi ile TR1 kavuşacaktır.
- Ek sitotoksik tedavisi olmadan, hastaların hemen hepsi bir kaç hafta veya ay içinde nüks edecektir.
- Post-remisyon tedavisi alan standart riskli orta yaş erişkin hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları %60.
- ALL heterojen bir hastalıktır ve sonuçları, klinik, sitogenetik ve moleküler özelliklerine göre değişir.
- Post-remisyon tedavi seçimi için standart veya yüksek riskli hastalık tanı anında değerlendirilmelidir.



ALL Postremisyon Tedavi: Özet ve Öneriler



- ALL hastalar için remisyon sonrası standart bir tedavi yoktur.
- Çoğu klinisyen risk tabanlı tedavi yaklaşımını kullanır.
- Nüks riski yüksek olan hastalar daha agresif tedavi (AKHN) önerilir.
- TR1'da standart riskli ALL hastalarının çoğu için, AKHN ya da OKHN yerine konsolidasyon ve idame kemoterapi kullanımı önerilir (Grade 2B).
 - Bu tercih nakille ilişkili yüksek kısa dönem mortalite ve uzun dönem morbidite kaçınma nedeniyledir.



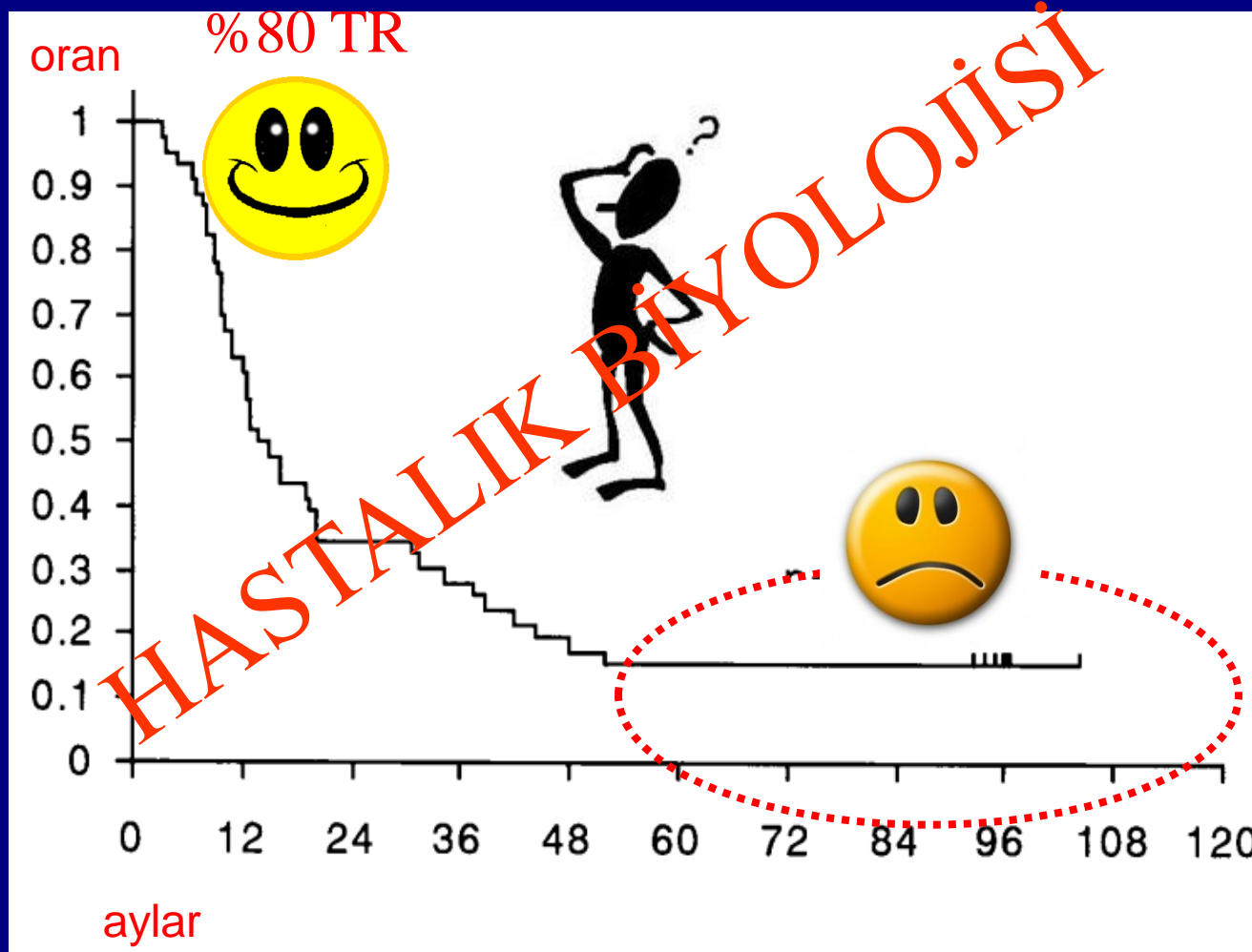
ALL Postremisyon Tedavi: Özet ve Öneriler

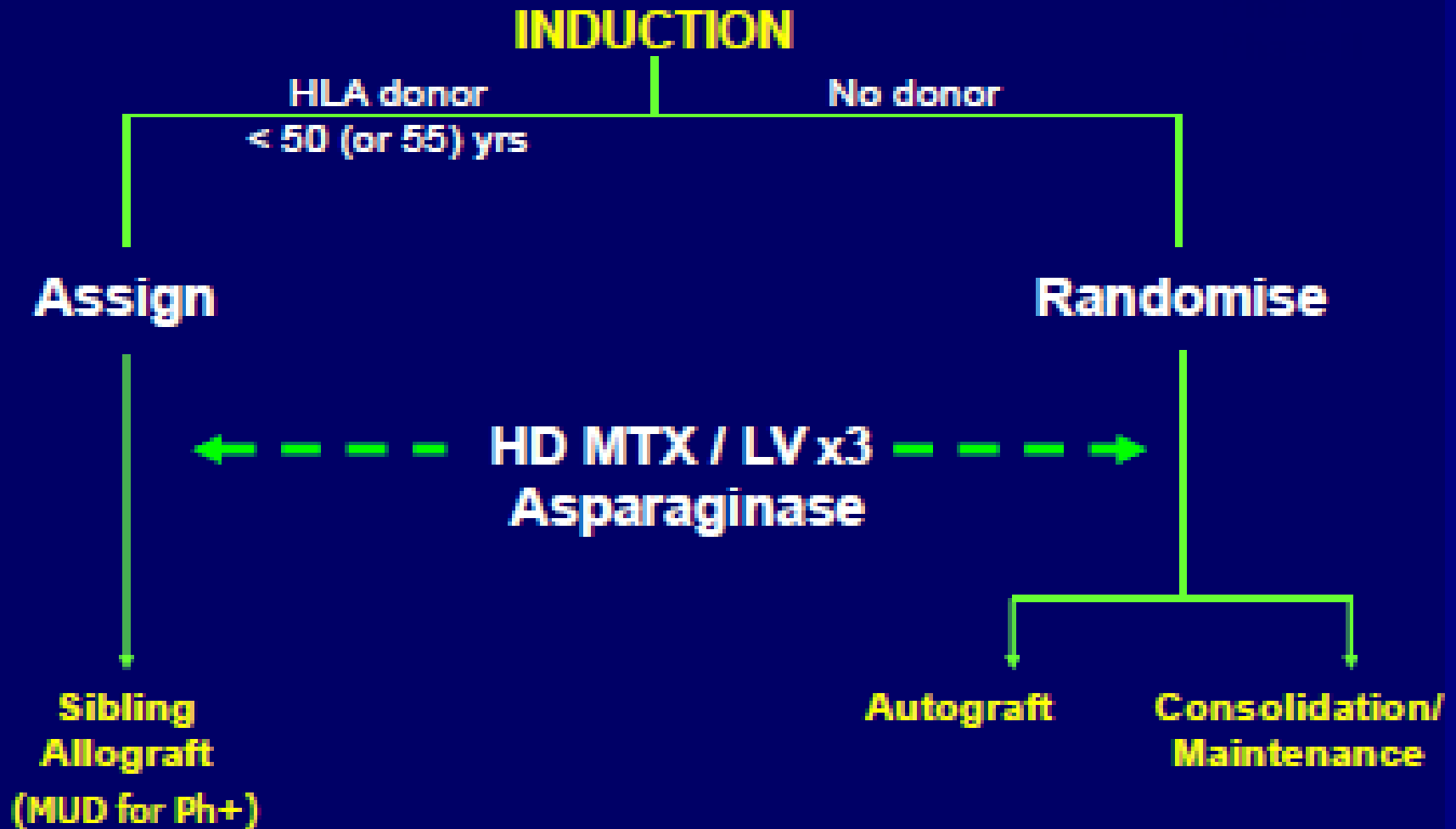


- HLA-uygun donörü olan TR1'da yüksek riskli genç ALL hastalarında, konsolidasyon KT veya OKHN yerine AKHN önerilir (Grade 1B).
- AKHN için aday olmayan TR1'da yüksek risk ALL hastaları için, OKHN yerine konsolidasyon KT önerilir (Grade 2B).
- Konsolidasyon KT tamamladıktan sonra hala TR1 olan hastalar için, gözlem yerine 2-3 yıl idame KT önerilir (Grade 1B).
- En yaygın idame tedavi rejimi 3yıl boyunca uygulanan akşam verilen günlük 6-merkaptopurin, haftalık metotreksat ve aylık pulse vinkristin ve prednizon (örnek; POMP) veya deksametazon.
- Hastalar idame tedavi tamamlandıktan sonra nüks hastalık belirti ve bulguları ya da tedavinin geç etkileri bakımından takip edilmelidir.

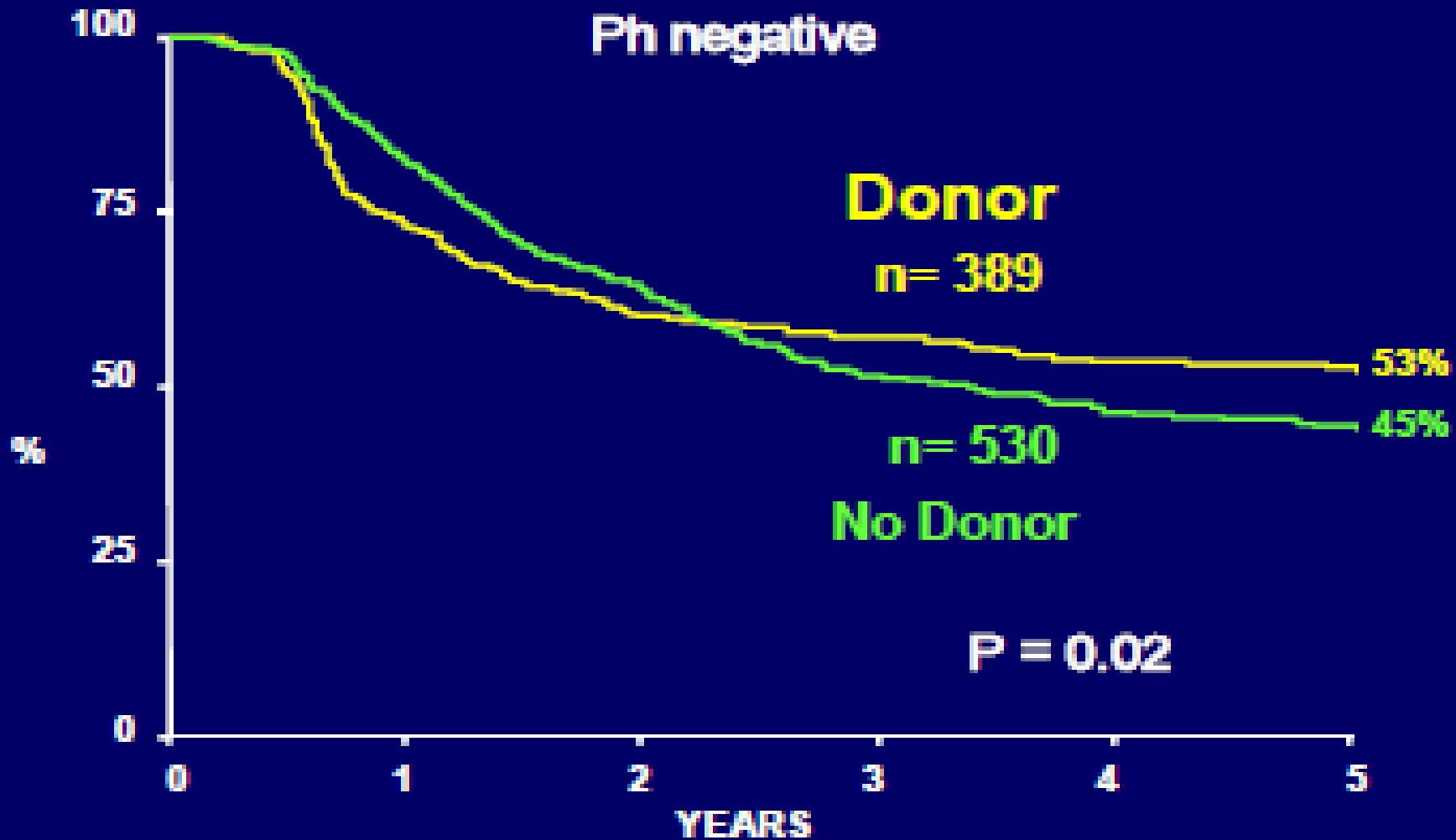
KÖK HÜCRE NAKLİ

ALL Postremisyon Tedavi: Konsolidasyon- KÖK HÜCRE NAKLI

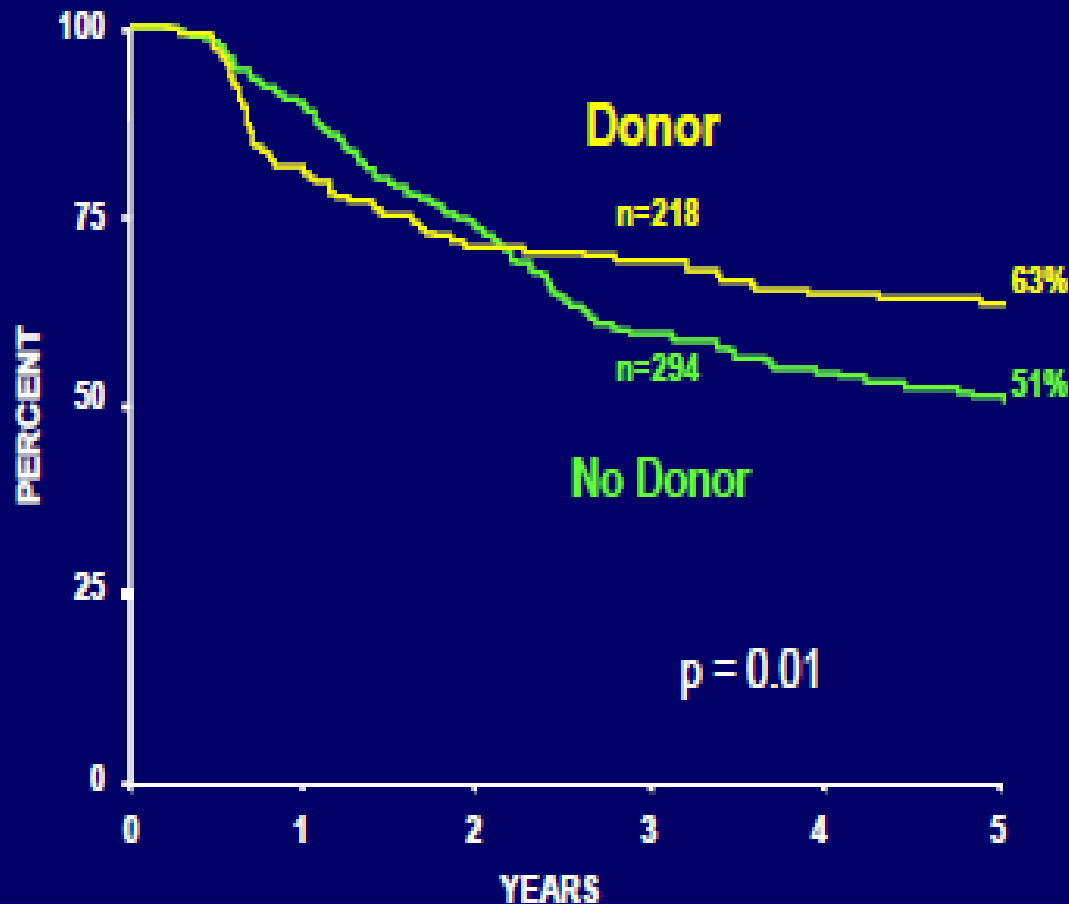




Goldstone et al., Blood 2008



Ph negative Standard Risk



Standard Risk

None of :

High Risk

Any of :

Age \geq 35 years

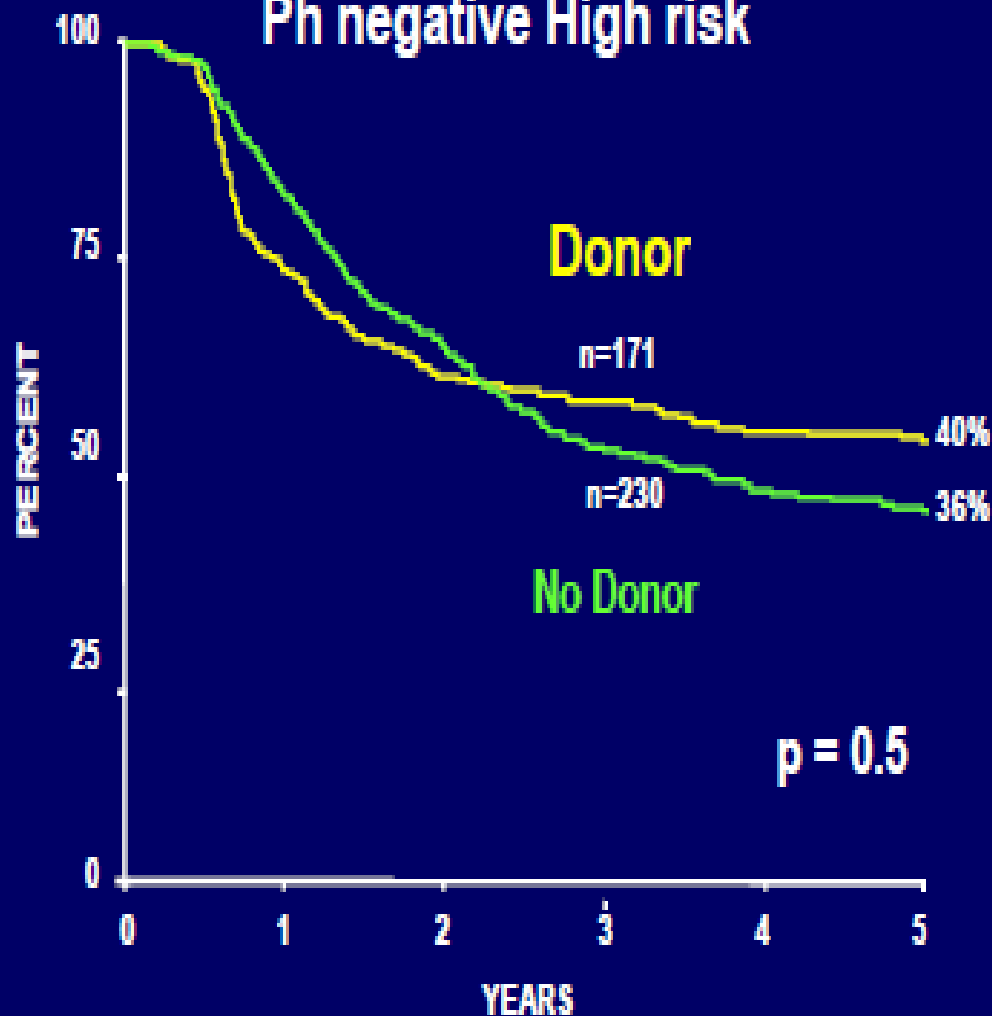
WBC $>$ 30,000/ μ L (*B Lineage*)
 $>$ 100,000/ μ L (*T Lineage*)

Time to CR $>$ 4 weeks

Immunophenotype

t(4;11), t(8;14), complex karyotype, low hypodiploidy, triploidy

Ph negative High risk



Standard Risk

None of :

Age \geq 35 years

WBC $>$ 30,000/ μ L (B Lineage)
 $>$ 100,000/ μ L (T Lineage)

Time to CR $>$ 4 weeks

High Risk

Any of :

Immunophenotype

t(4;11), t(8;14), complex karyotype, low hypodiploidy, triploidy



ALL Postremisyon Tedavi: Yüksek Risk - AKHN vs KT



- MRC/ECOG ALL prospektif, randomize çalışması
 - 1484 erişkin, TR1’de, 3 konsolidasyon stratejisi karşılaştırılıyor
 - <55 yaş HLA-uygun vericisi olanlar AKHN; diğerleri OKHN yada 2.5 yıl KT koluna ayrıldı
 - Kardeş donörü olan hastalar
 - 5-yıllık OS daha yüksek = %53 vs %45
 - Ph kr hariç yüksek riskli alt grup fark yok (%41 vs %35).
 - Standart riskli 562 hasta alt grup analizi,
 - donör olan hastalar
 - 10 yılda düşük nüks oranı = %24 vs %49
 - 2 yılda yüksek nüks dışı ölüm oranı = %19,5 vs %6.9
 - daha yüksek OS oranı = %62 vs %52
 - KT koluna randomize edilen hastalar (OKHN göre)
 - daha yüksek 5-yıllık EFS = %41 vs %32 ve OS = %46 vs %37

Grup	n	OS (5) (%)	Relaps (5) (%)	NRM (2) (%)
Yüksek risk†	401			
Donör (+)	171	40 (p: 0.2)	39	39
Donör (-)	230	36	62	12
Standart risk‡	512			
Donör (+)	218	63 (p:0.02)	27	20
Donör (-)	294	51	50	7

†: yaş > 35; WBC > 30000/mm³ (B) – 100000/mm³ (T); TR süresi > 4 hafta

‡: Standart risk grubunda % 60 hasta < 30 yaşında

Blood 2008; 111: 1827-33

Erişkin ALL – KHN GENEL SONUÇLARI

KHN	Hastalık durumu	Hasta Sayısı	LFS (%)	Relaps (%)	TRM (%)
Allo	TR1	1100	50	24	27
	≥ TR2	1019	34	48	29
	Nüks/refrakter	216	18	75	47
Oto	TR1	1369	42	51	5
	≥ TR2	258	24	70	18
MUD	TR1	318	39	10	47
	≥ TR2	231	27	75	8
RIC	Tüm evreler	232	31	49	28

OS: Toplam sağkalım oranı; DFS: Hastalıksız Yaşam Oranı; TRM: Transplant ilişkili mortalite.

Grup	n	Ölçüt (yıl)	KT (%)	Oto (%)	Allo (%)	p
MRC-ECOG	913	OS (5)	45		53	0.02
JALSG-ALL93	142	OS (6)	40		46	anlamsız
LALA-87	257	OS (10)	31		46	0.04
LALA-87 (YR)	156	OS (10)	11		44	0.009
LALA-94	259	DFS (3)	34		47	0.007
LALA-94 (YR)	211	OS (5)	21	32	51	veri yok
GOELAMS 02 (YR)	156	OS (6)	40		75	0.0027
PETHEMA 93 (YR)	183	OS (5)	49		40	0.56

YR: yüksek risk; OS: Toplam sağkalım oranı; DFS: Hastalıksız Yaşam Oranı; TRM: Transplant ilişkili mortalite.



Metaanaliz:

AKHN TR1- genetik randomizasyon



- 7 çalışma
- Donör (+) → AKHN; donör (-): OKHN /KT
- 4 çalışma: sadece YR hastalar
- 1 çalışma: MUD
- Önerilen tedaviye uyum:
AKHN= % 68-96; OKHN: % 9-81
- Tüm hastalar: AKHN OS↑ (HR: 1.29; p: 0.037)
- YR hastalar: AKHN OS↑ (HR: 1.42; p: 0.019)
- Standart risk hastalarda durum belirsiz



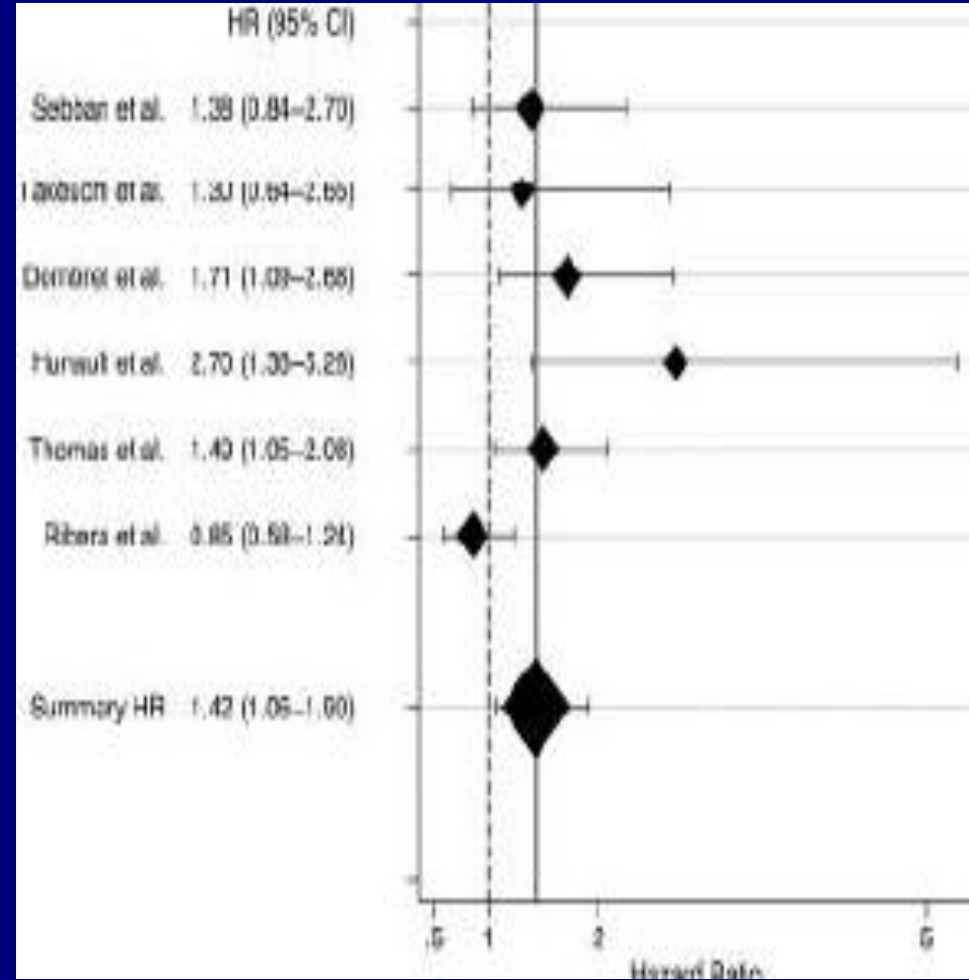
Metaanaliz:

AKHN TR1- genetik randomizasyon



- 2013 yılında yapılan bir meta-analiz
 - 13 çalışma, Ph negatif, TR1'de 2962 ALL hastası
 - Donör (+) → AKHN; donör (-): OKHN /KT
- HLA uygun kardeş verici varlığı:
 - Daha az nüks (OR 0.58).
 - daha yüksek tedaviye bağlı mortalite (OR 2.36).
 - Yüksek OS (risk oranı 0.87).
 - Yüksek riskli hastalarda OS iyileşmiş değil
 - Yüksek risk ALL; WBC >100.000/uL (T-ALL) ve >30.000/uL (B-ALL)
 - Sağkalım avantajı <35 yaş en belirgin (HR 0.79)
 - <35 yaş hastalarda azalmış TRM bağlı olduğu düşünülmektedir (donör olanlarda %32 vs %19).

- İlk TR1 sonrası AKHN uygulaması standart
 - Kardeş veya Akraba dışı (sağkalım artırmakta)
- Standart Risk Grubu
 - Durum belirsiz



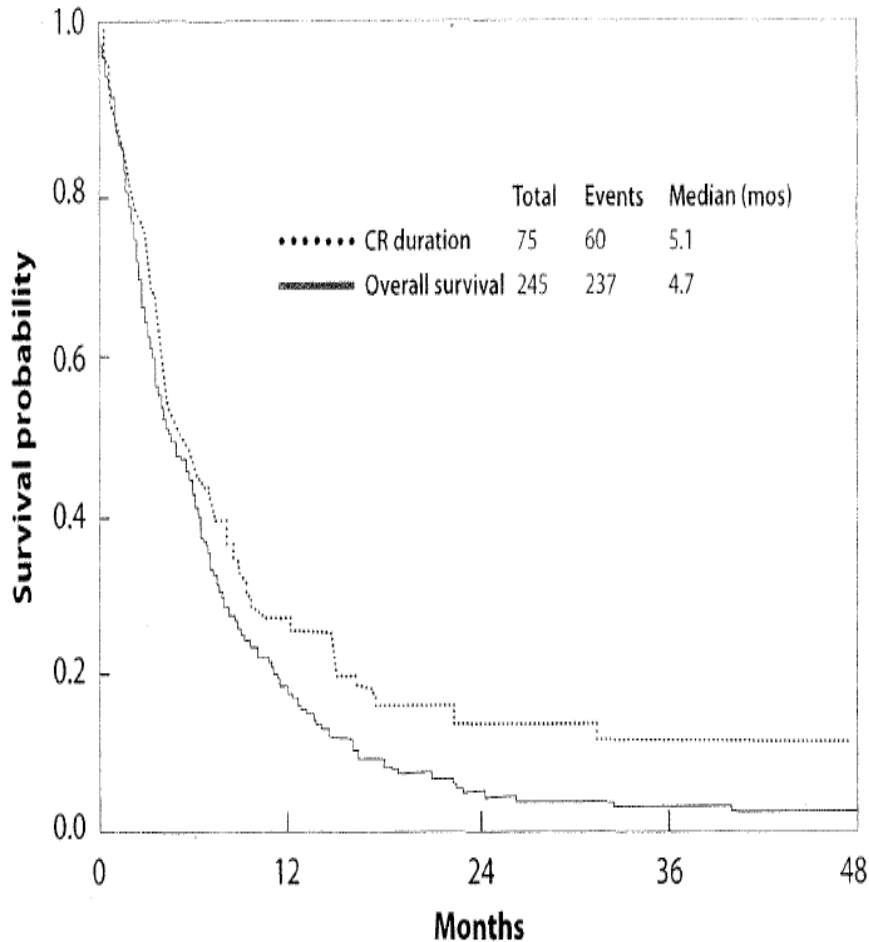


Relaps/Refrakter ALL



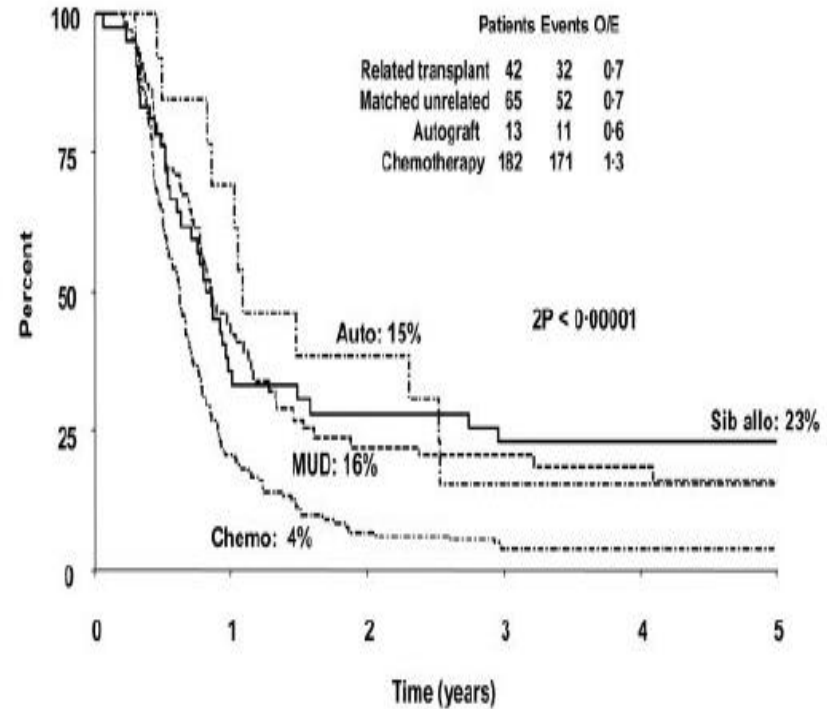
- %10-15: primer refrakter
- Tam remisyon sağlananlar: %50-70 nüks
- Erişkin nüks ALL'de standart KT'ler ile kür sağlanamaz
- Erişkin nüks ALL: AKHN donörü olmayanlarda nükse kadar geçen süreden bağımsız olarak prognoz kötü
- Tek küratif tedavi: AKHN
- AKHN'nin başarısı TR1'e göre↓
- MRC-ECOG: nüks hastalıkta transplant dahil tüm tedaviler ile uzun süreli DFS %7

- TR2 nadiren sağlanabilir
- Kurtarma tedavileri sonrası performans↓
- HLA uyumlu verici bulunamayabilir
- AKHN uygulananlar şanslı azınlık
- CIBMTR:
TR2'de kardeş vericiden AKHN → DFS % 35-40
aktif hastalıkta AKHN → DFS % 10-20



MDACC

Cancer 2010; 116: 5568-5574



At risk:

	0	1	2	3	4	5
Sib allo	42	15	11	9	8	6
MUD	65	26	13	11	8	6
Autograft	13	9	5	2	2	1
Chemotherapy	182	34	11	5	4	2

MRC UKALL12/ECOG 2993

Blood 2007; 109: 944-950

Relaps/refrakter ALL

■ Kolb ve ark.

n: 213 (TR2: 66; > TR2/aktif hastalık: 147); AKHN

OS (5yıl): % 40/20 (TR2 lehine); TBI/Cy ile TBI/Etoposid farksız

Curr Opin Hematol 2009;16(6):444-52

■ Kiehl ve ark.

n: 221 (akraba verici ve MUD AKHN/TR2 ve nüks hastalık)

DFS (5yıl): % 23/10 (TR2 lehine)

J Clin Oncol 2004; 22: 2816–2825

■ Doney ve ark.

n: 182 (TR1: 41; ≥ TR2: 46; nüks: 95)

DFS (5yıl): % 43/24/9 (TR1>TR2>nüks)

Biol Blood Marrow Transplant 2003; 9: 472–481

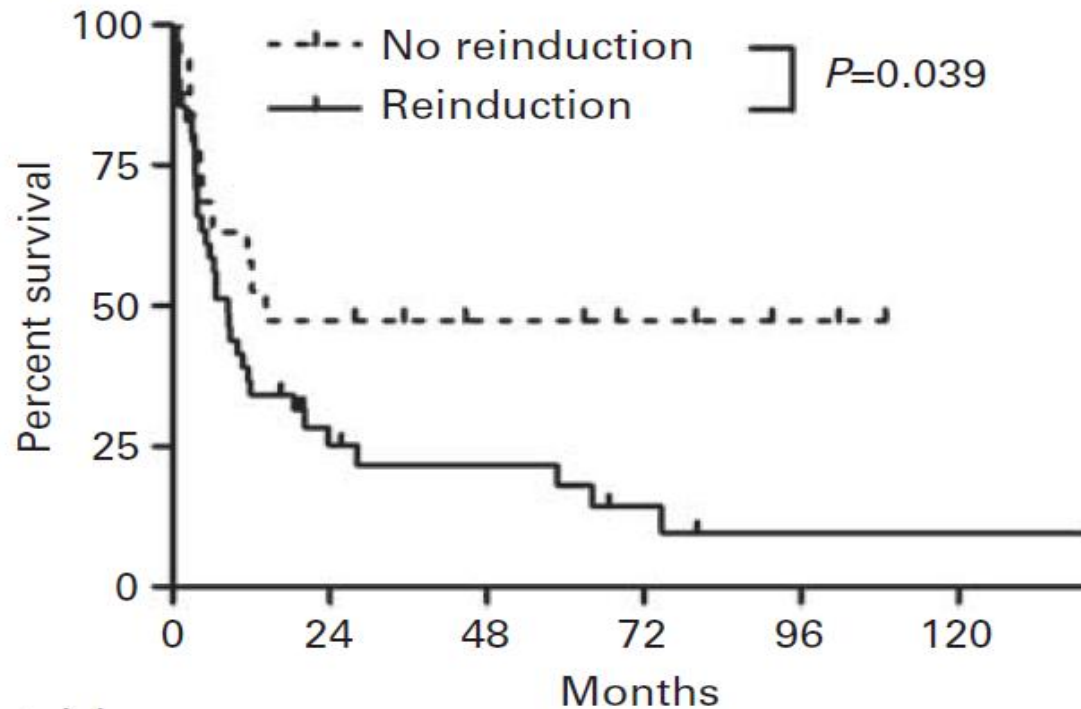
■ TR3 hastalarda uzun süreli DFS %10-25; nüks büyük sorun

Br J Haematol 1984;58: 33-42

J Clin Oncol 1990;8: 820-830

Bone Marrow Transplant 1991

Reindüksiyonsuz HKHN yapılabilir mi?



Subjects at risk

No reinduction	19	10	7	5	3	0
Reinduction	41	9	7	4	2	2

Bone Marrow Transplantation 2008; 42: 791-8

■ NMDP

MUD AKHN DFS (5yıl): TR1 → %35

TR2 → %25

primer dirençli/nüks → %5

Hematol Oncol Clin North Am 2009;23(5):1011-31

■ IBMTR: MUD/OKHN karşılaştırması

TR1 → DFS/OS benzer

TR2 → MUD AKHN ile DFS ve OS↑

Bone Marrow Transplant 2008; 41: 635–642

n	Hastalık evresi	Ölçüt	Sonuç	Kaynak
169	TR1	OS (5yıl)	% 39	1
84 Akraba/MUD	TR1	OS (18 ay)	% 45 MUD/akraba p= farksız	2
221 Akraba/MUD	TR1	OS (5yıl)	% 45/42 MUD/akraba p= farksız	3
48 Ph(-) YR	TR1	OS (5yıl)	% 61	4

- (1) Blood 2008;112:426–434
- (2) Bone Marrow Transplant 2006;37: 155–163
- (3) J Clin Oncol 2004; 22: 2816–2825
- (4) Haematologica 2009; 94: 1399–1406

- Çoğu çalışma: myeloid maliniteler, MM ve düşük dereceli NHL
GvT etkisi: AML, KML ve düşük dereceli NHL↑; ALL↓

Eur J Haematol 2005; 74: 144-51

Leukemia 2002; 16: 2423-8

Bone Marrow Transplant 2007; 40(6): 535-9

- EBMT: uzun süreli remisyon %34

Eur J Haematol 2005; 74: 144-51

- City of Hope:
medyan yaş 47; n:24; YR; akraba/MUD/kordon kanı; Flu/Mel
relaps: %21; DFS:%61

Hematol Oncol Clin North Am 2009;23(5):1011-31

- EMBT:
n:97; YR; TR1 → medyan izlem 2.8 yıl; mortalite %18; DFS %52

Haematologica 2008; 93: 303-6

- GMALL:
> 55; n: 31; YR
Myeloablatif rejim ile RIC arasında OS farkı yok
TRM → myeloablatif (%61); RIC %8

ASH Annual Meeting Abstracts 2008; 112:1966



AKHN - Hazırlama Rejimleri-1



■ CIBMTR

Retrospektif analiz; çocuk ALL

TBI/Cy-BuCy karşılaştırması

OS (3yıl): %55-45 (TBI/Cy lehine)

J Clin Oncol 2000; 18: 340-7

■ Metaanaliz

n: 3172

TBI/Cy - BuCy

TBI/Cy > BuCy

Nüks↓; TRM↓; DFS↑

Engraftman süresi, akut ve kronik GVHH sıklığı benzer

TBI/Cy: katarakt, interstisyel pnömoni ve büyüme-gelişme geriliği↑

Bu/Cy: VOD, hemorajik sistit↑

Leuk Lymphoma 2010;51(1):50-60

- City of Hope

n: 36 (20 hasta relaps); TBI: 13.2 Gy/VP16: 60 mg/kg; DFS % 57

Blood 1987; 69: 1015-20

- UK ALL XII/ECOG 2993: TBI/VP16 rejimi kullandı

- Karşılaştırmalı analiz (n:502; TR1/TR2 kardeş AKHN)

TBI (≥ 13 Gy)/Cy (n: 81); TBI (< 13 Gy)/Cy (n: 217)

TBI (≥ 13 Gy)/VP16 (n: 151); TBI (< 13 Gy)/VP16 (n: 53)

Sonuçlar: TRM \rightarrow hazırlık rejiminden etkilenmez

TR1 \rightarrow Relaps, LFS, OS hazırlık rejiminden etkilenmez

TR2 \rightarrow TBI ≥ 13 Gy ve VP16 içeren kollar $>$ TBI (< 13 Gy)/Cy
(relaps, tedavi başarısızlığı ve mortalite \downarrow)

HLA uyumlu kardeş nakillerde TR2: TBI/VP16 veya TBI (≥ 13 Gy)/Cy
tercih edilmeli

Biol Blood Marrow Transplant 2006; 12: 438-53

■ LALA-87

OS (10yıl): OKHN → %34

KT → %29

p: anlamsız

Hematol Oncol Clin North Am 2000;14(6):1353-66

■ LALA-94

DFS (5yıl): donör (+) → %45

donör (-) → %23

p: 0.007

J Clin Oncol 2004; 22: 4075-86

ALL - OKHN

■ EBMT

TR1; n:1366

OKHN → DFS (5yıl): %36

Stem Cells 2002; 20: 3-10

■ NMDP/CIBMTR

TR1: OS (5yıl) → %33/39 (oto/MUD); p: anlamsız

TR1/TR2: otolog ile MUD-AKHN benzer etkili

Bone Marrow Transplant 2008; 41(7): 635-42

■ ECOG/MRC

TR1: en iyi sonuç AKHN

OS (5yıl): OKHN < KT (%37/46)

Blood 2008;111(4):1827-33

- AKHN sonrası nüks hematolojik maligniteli 140 hasta

ALL: DLI sonrası TR= %18

J Clin Oncol 1997; 15: 433-44

- AKHN sonrası nüks 40 ALL

DLI sonrası TR= %3

Blood 1995; 86: 2041-50

ALL-Kök Hücre Nakli

- Allogeneik KHN için performansı uygun olan tüm hastalarda ve olası akraba vericilerinde HLA doku grubu belirlenmelidir.
- Tüm yüksek riskli ALL olgularında TR1 sonrası HLA uyumlu kardeş vericiden allogeneik KHN önerilir.
- Standart risk ALL olgularında TR1 sonrası allogeneik KHN seçeneği hasta ile tartışılmalıdır. İndüksiyon tedavi sonrası bir dönemde MRH saptanan olgularda allogeneik KHN yapılabilir.
- TR2 sonrası kardeş veya akraba dışı HLA uyumlu vericiden allogeneik KHN yapılması önerilir.
- ALL olgularında otolog KHN önerilmez. Ancak kardeş/akraba dışı allogeneik vericisi olmayan yüksek riskli hastalarda TR1 sonrası MRH yoksa otolog KHN seçeneği hasta ile tartışılmalıdır.



ALL- Allojenik Kök Hücre Nakli: Özet



- Ph(+) gibi yüksek riskli hastaların remisyon sonrası tedavilerinin bir parçası
- TR1 ya da TR2 yapıldığında sonuçlar daha iyidir
- Tercih edilen donör HLA-uygun kardeş veya akraba dışı donör
 - HLA-uyumlu donörü olmayan hastalar için kısmi uyumlu verici veya kordon kanı bir seçenektir.
- Hazırlama rejimi greft reddinin önlenmesi için yeterli immunosupresyon sağlamak amacıyla ve geri kalan tümör hücrelerini yok etmek için uygulanır.
- TBI/Cy en yaygın kullanılan hazırlama rejimi olmasına rağmen, en iyi hazırlama rejimin ne olduğu konusunda fikir birliği yoktur
- Yaşlılarda, yoğunluğu azaltılmış rejimler daha sık kullanılmaktadır.

Ph+ ALL

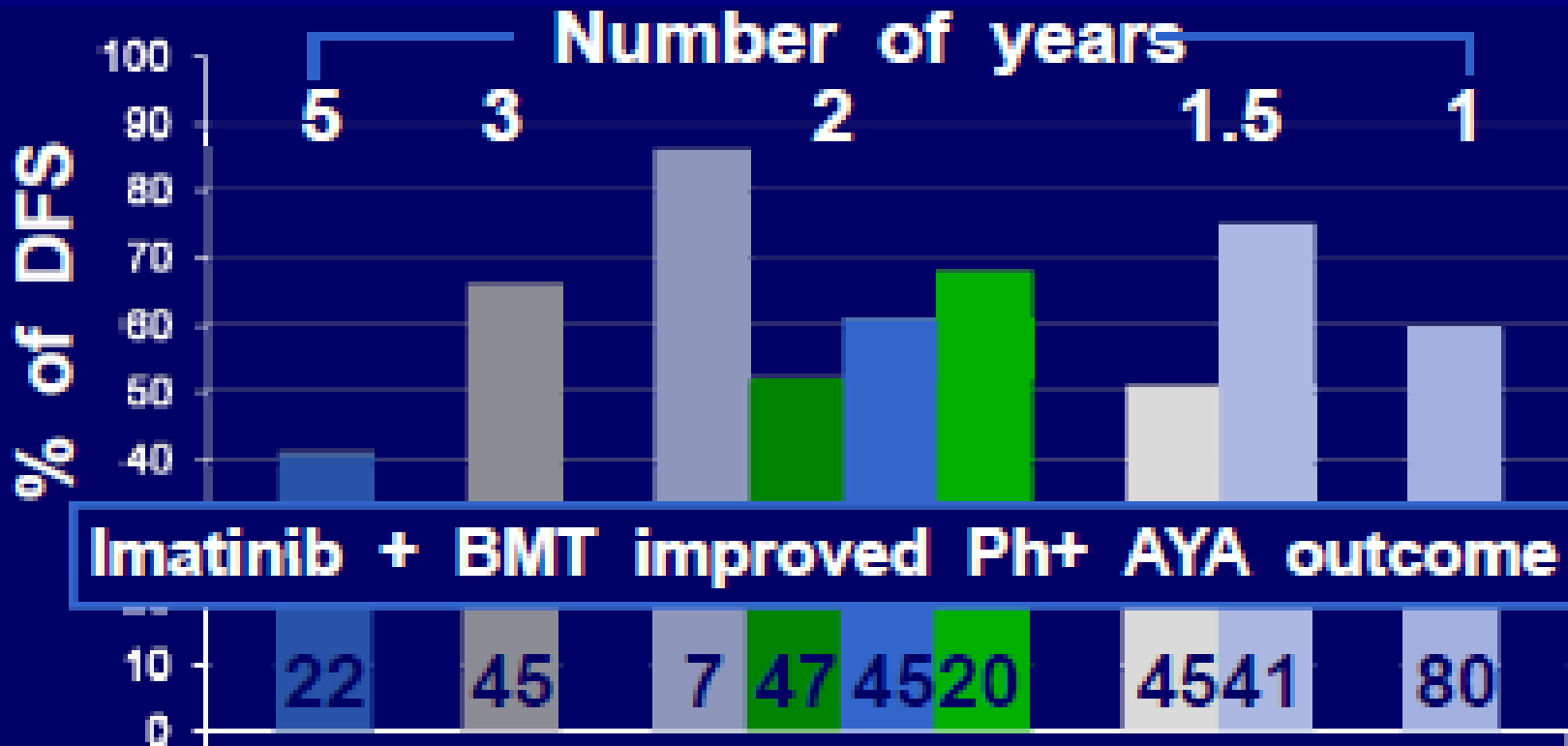


Ph (+) ALL Tedavisi



- Ph (+) ya da BCR/ABL pozitif olan hastalar
 - Bir TKİ (imatinib, dasatinib) içeren bir rejim ile tedavi edilmelidir.
- Ph + ALL tedavisi ile ilgili birçok soru cevaplanmayı beklemektedir:
 - KT ile kombine kullanılması için tercih edilecek TKİ?
 - KT ile bu TKİ'nin optimal şeması?
 - TR elde edildikten sonra KHN rolü?

İmatinib + KHN: “Daha genç” erişkin



Bassan et al, JCO 28:3644, 2011

Potenza et al, Haematologica 90:1275, 2005

Thomas et al, Blood 110:10a, 2007

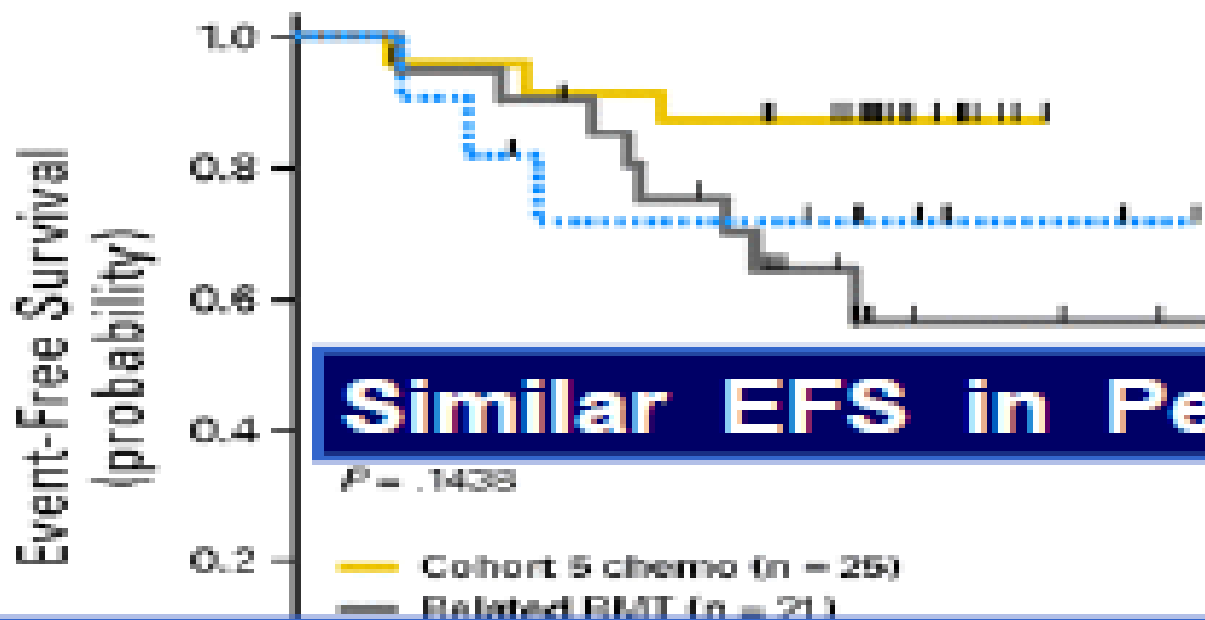
Wetzler et al, Blood 110:843a, 2007:1275, 2005

de Labarthe et al. Blood 109:1408, 2007

Wassmann et al. Blood 108:1469, 2006

Lee et al. Leukemia 19:1509, 2005

Pediatri: KHN veya no-KHN

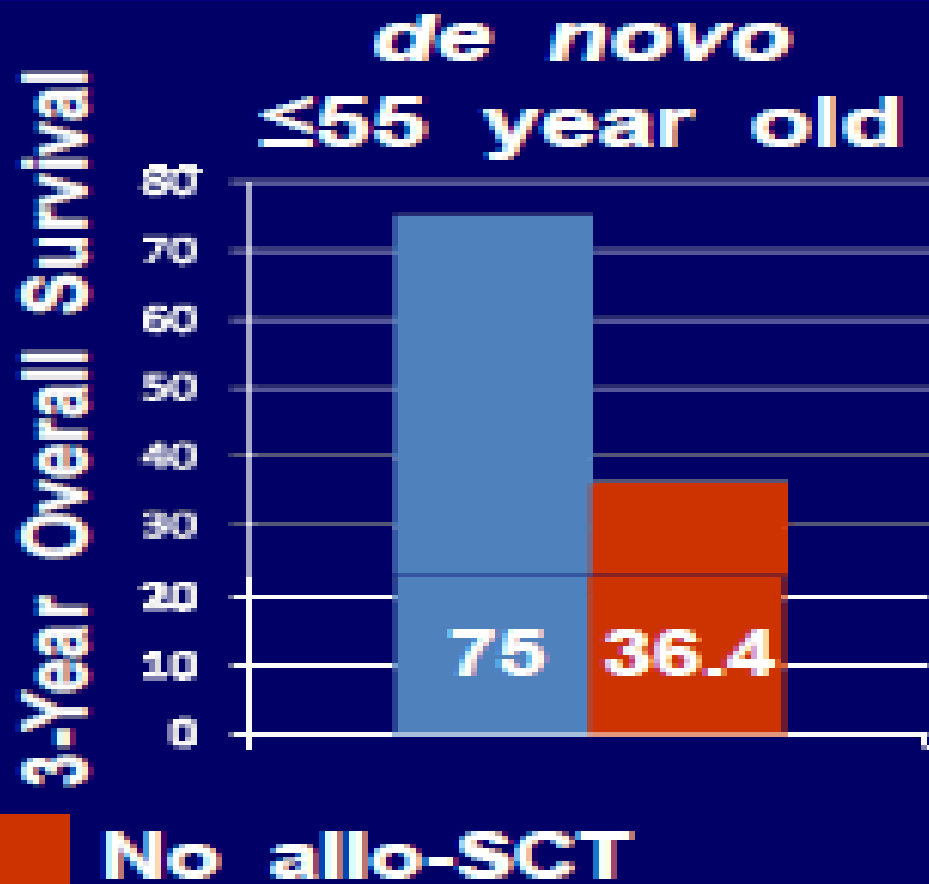


Similar EFS in Peds

The study was not powered to evaluate BMT/No BMT

Schultz et al, JCO 27:5175, 2009

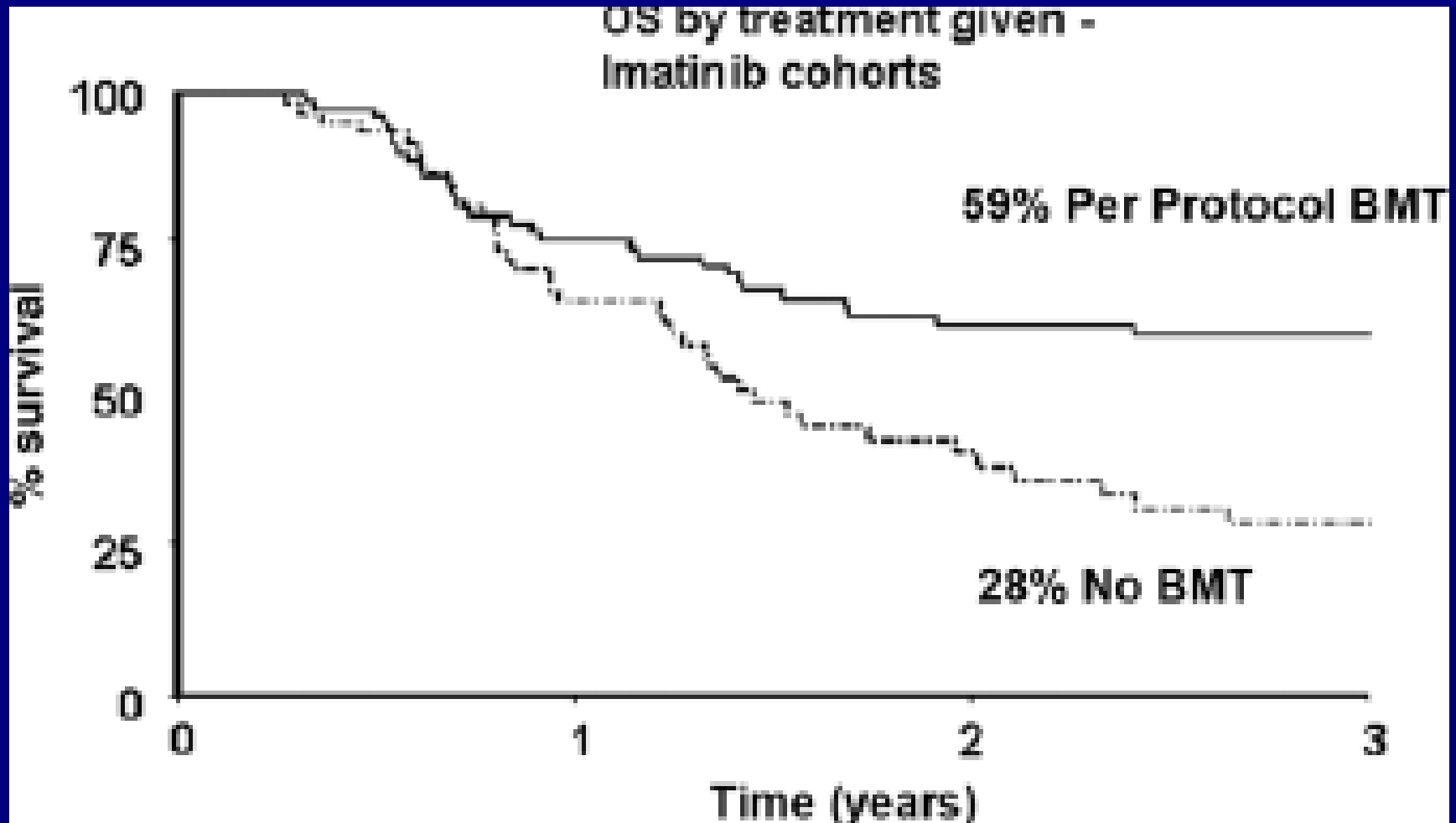
Erişkin: KHN veya no-KHN



Hatta et al. Blood 114:3090, 2009

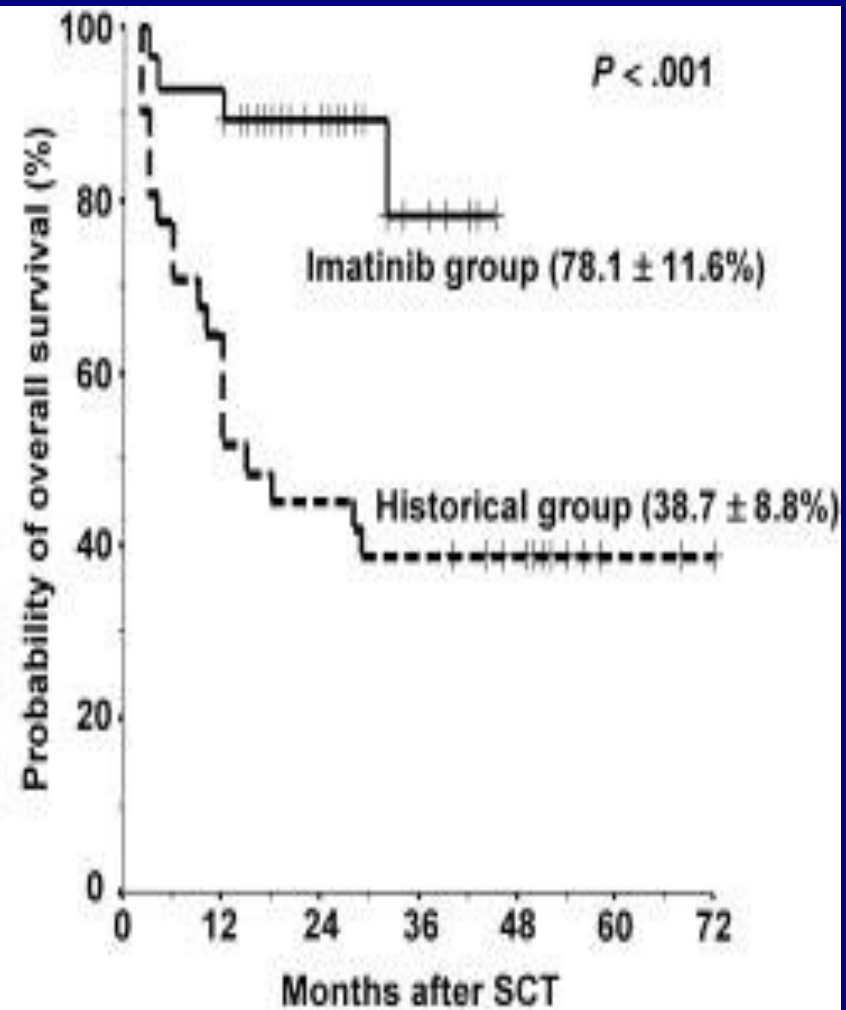
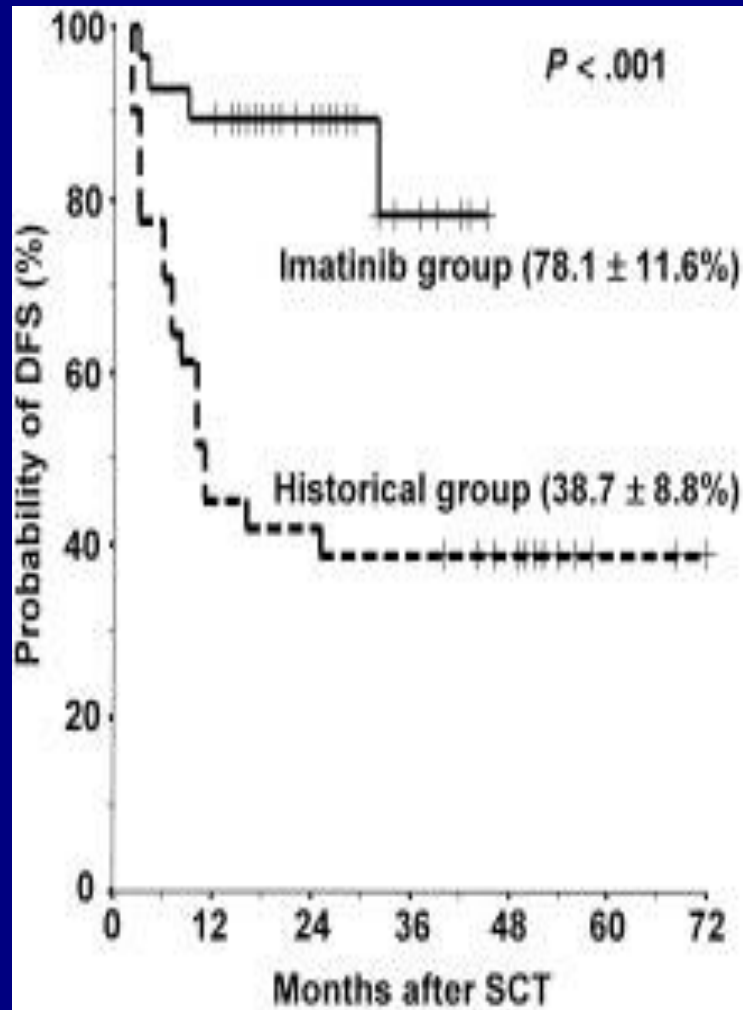
Thomas et al. JCO 28:7s, 6506, 2010

UKALL XII/ECOG 2993 çalışması: OS



A. Fielding et al., Blood (ASH annual meeting abstracts) 2010 116: abstract #169

IM sonrası AKHN



Blood 2005; 105: 3449-57



Ph+ ALL Tedavisi



- Performansı uygun olan ve HLA uyumlu vericisi bulunan tüm hastalar TR1 sonrası AKHN adaydır
- Kombinasyon tedavisi ile eşzamanlı olarak IM uygulanmalıdır
- Posttransplant dönemde RT-PCR ile MRH takibi yapılmalıdır
- İleri yaş ve kötü performans nedeniyle AKHN uygulanamayacak hastalara IM+Steroid tedavi verilebilir

■ 1.TR AKHN yapılmalı

– Kardeş veya Akraba dışı

■ TKİ nakil sonrası YANIT ve SAĞKALIM artıyor gözükmemekte

■ Ancak henüz yeterli veri yok

Ph+ALL- AKHN

- City of Hope/Stanford

79 Ph+ALL/AKHN

20 yıllık deneyim

3-yıllık DFS: %55; nüks: %18

TR1-AKHN > geç AKHN (p:0.0114)

Blood 2008; 112: 903-9

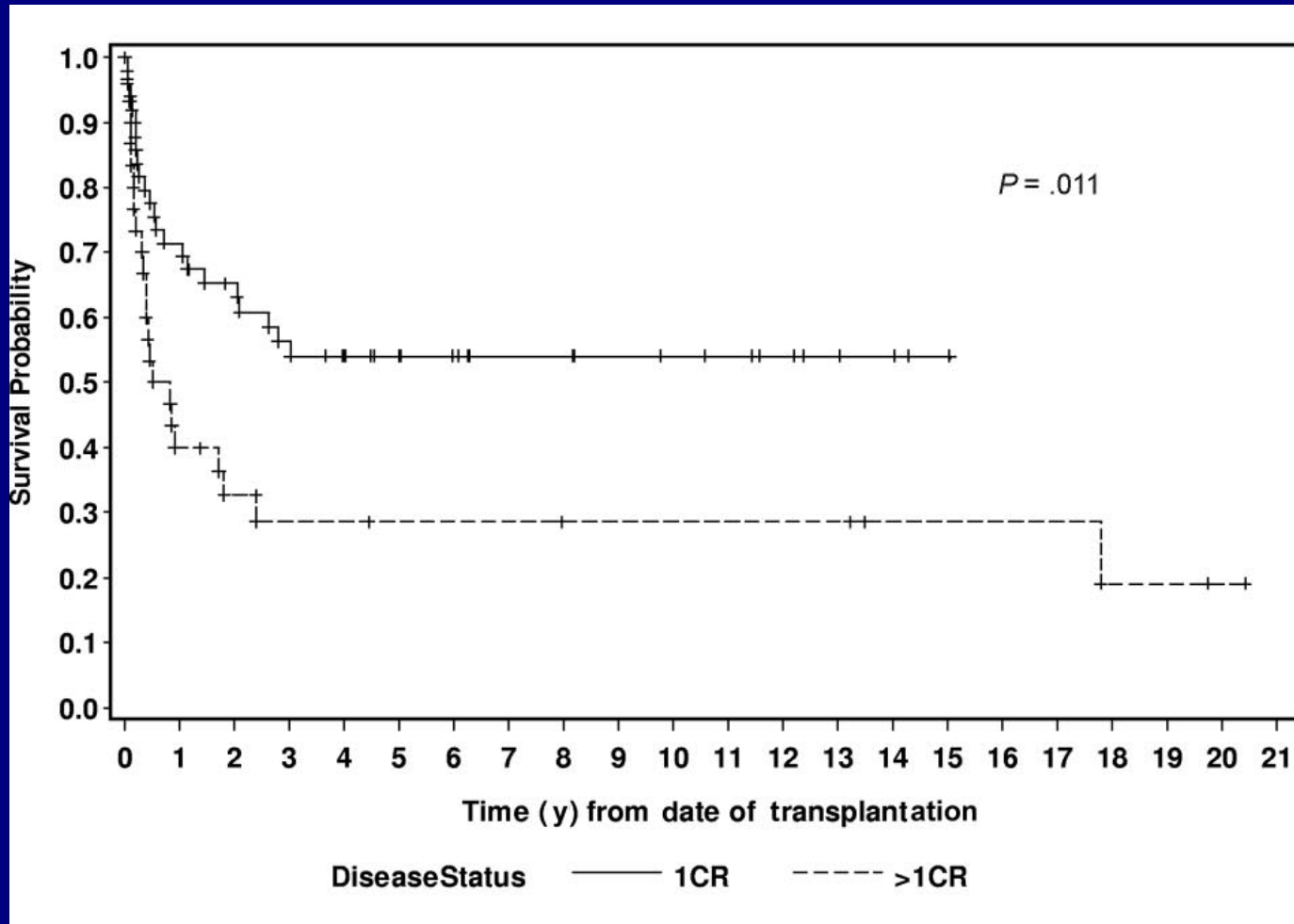
- Lee ve ark.

Ph (+) 29 ALL: imatinib + KT → AKHN

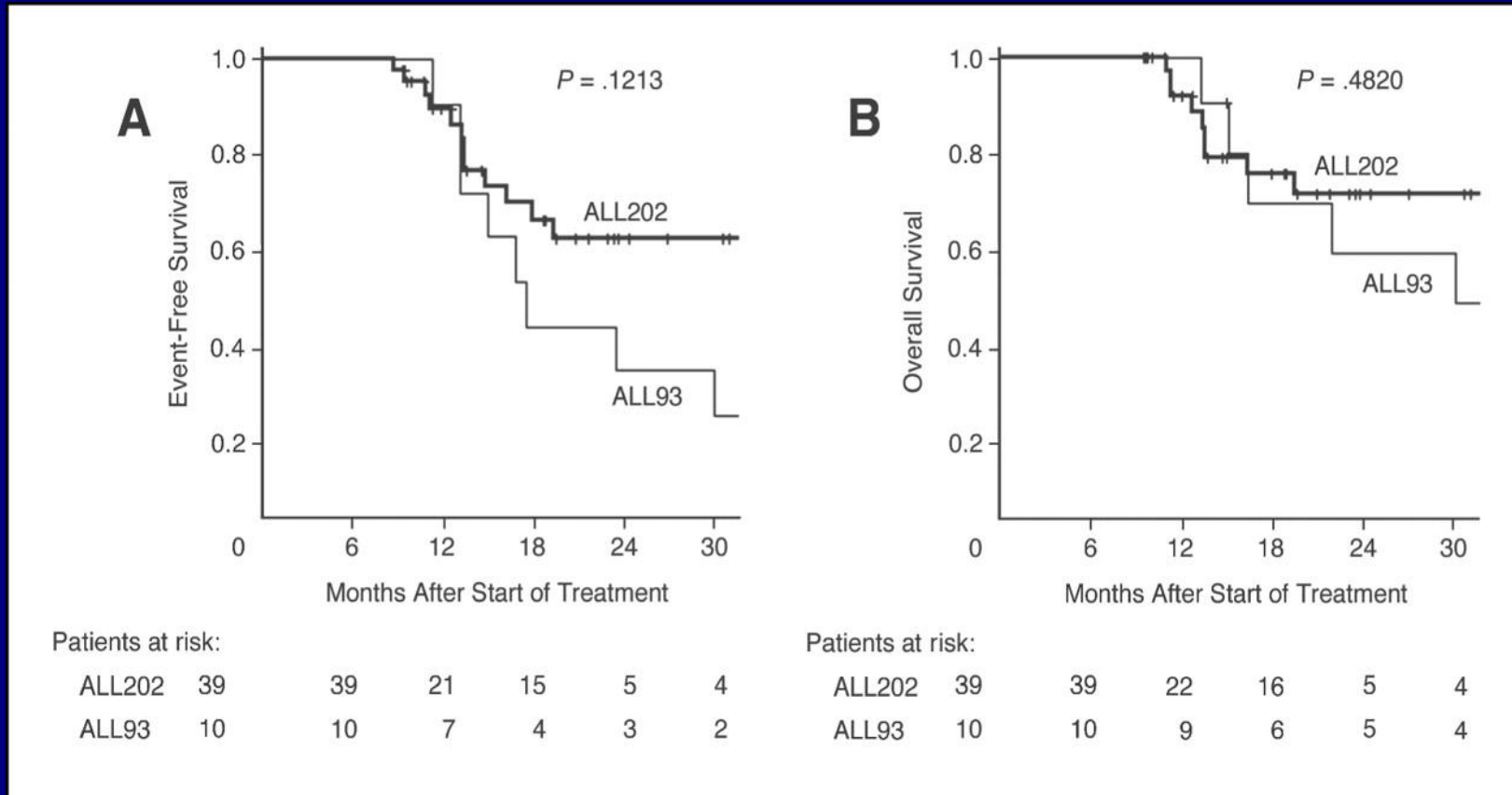
OS: %78.1 tarihsel kontrol (% 38.7) p< 0.001

Blood 2005; 105: 3449-57

Ph+ALL-alo HKHN City of Hope Deneyimi



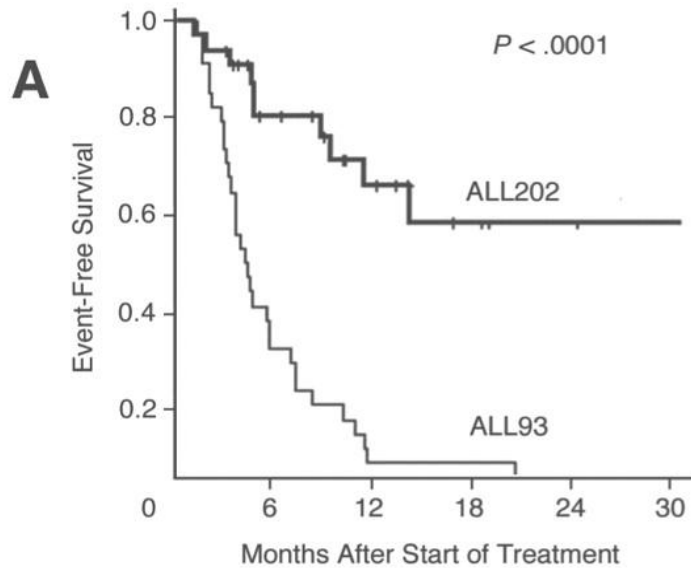
Blood 2008; 112: 903-9



Yanada, M. et al. J Clin Oncol; 24:460-466 2006

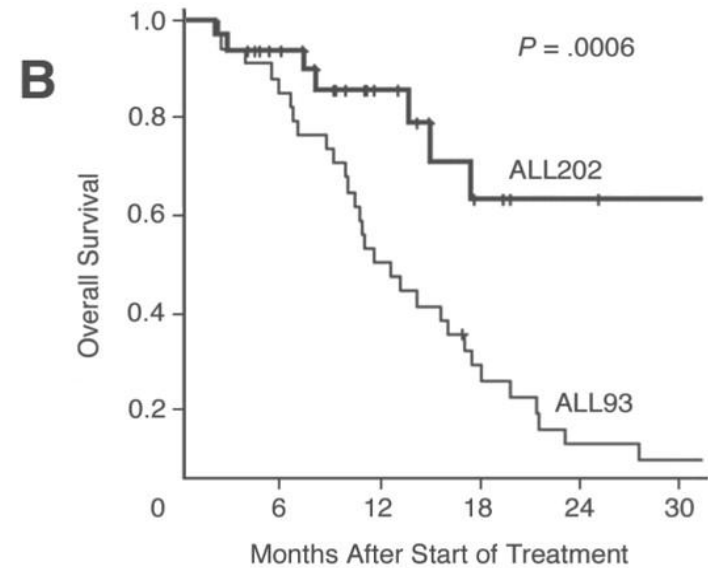
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ALL 202= İmatinib ile kombine rejim kullanılan hastalar (ALL202, n = 39)
 ALL 93= Sadece KT ile tedavi edilen historik kontrol hastaları (ALL93, n = 10)



Patients at risk:

ALL202	31	18	11	6	4	3
ALL93	32	9	1	1	0	0



Patients at risk:

ALL202	31	22	13	6	4	3
ALL93	32	24	14	6	2	1

Yanada, M. et al. J Clin Oncol; 24:460-466 2006

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ALL 202= İmatinib ile kombine rejim kullanılan hastalar(ALL202, n = 31)

ALL 93= Sadece KT ile tedavi edilen tarihsel kontrol hastaları(ALL93, n = 22)



Ph+ALL Tedavisi



- Transplantasyondan önce imatinib kullanılan hastalarda hastalıksız yaşam şansı % 76 ya yükselmiş ve hastalığın nüks oranında belirgin azalma olmuştur
- Ph kromozomu (+) ALL lerde santral sinir sistemine ulaşan imatinib dozu çok düşük olduğundan (serum düzeyinin %1- 2 si) SSS profilaksisi ihmal edilmemelidir.

Ph⁺ ALL AKHN Konsolidasyonu

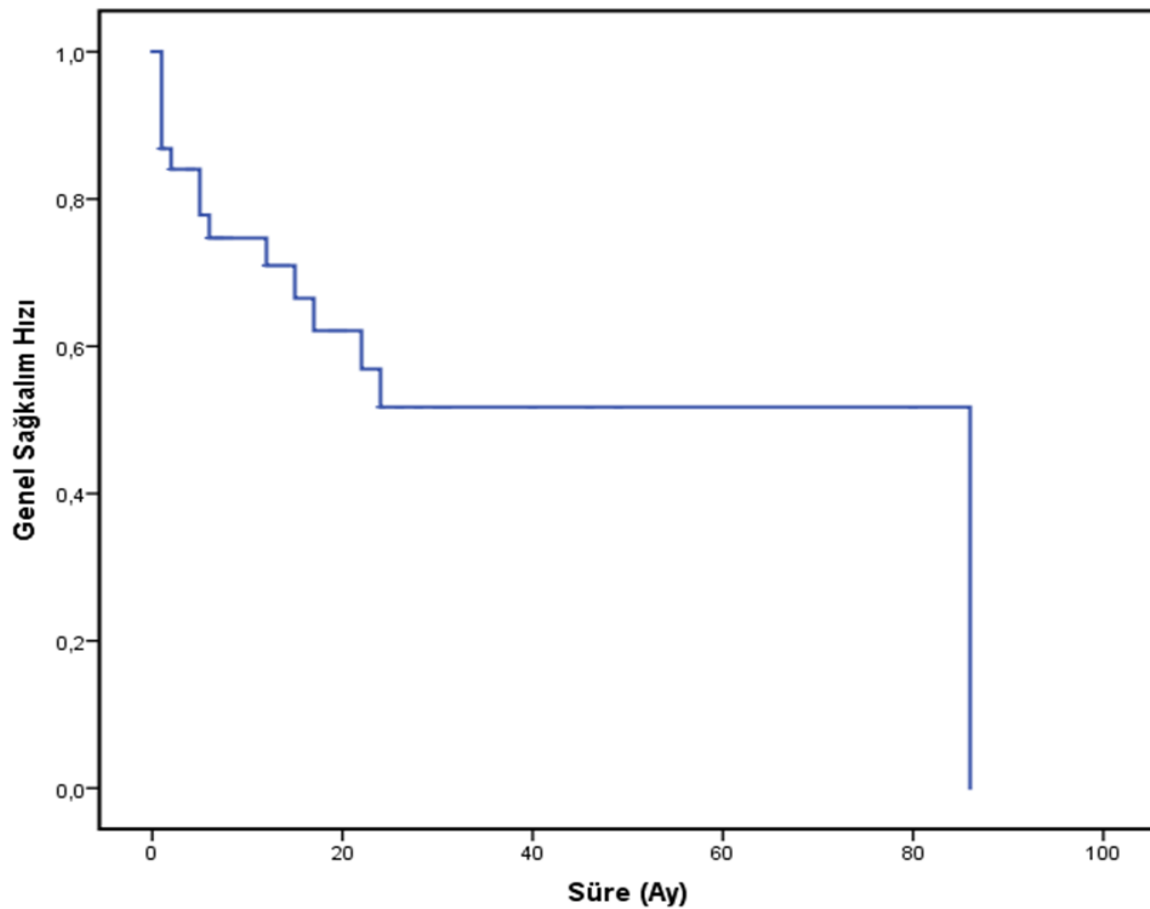
Transplantasyon (n = 16)	(%)
Tam remisyon	12 (%75)
Diğer	4 (%25)

•Hastaların 16' sına
transplantasyon yapılmıştır.
Bunların 12' si ilk tam remisyon
sırasında nakle girmiştir.

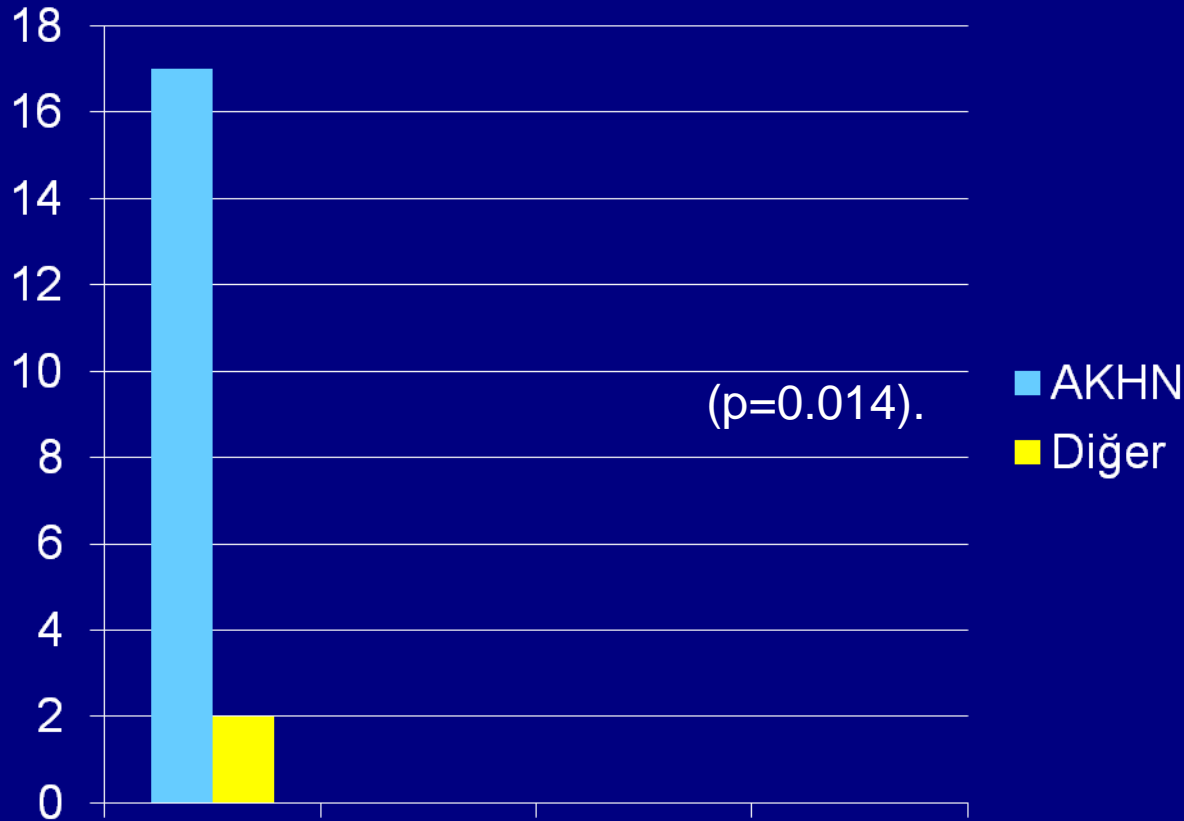
Nakil	(%)
Kardeş	14 (%88)
Diğer	2 (%12)

Altuntas F et al. Abstract. ASCO 2013

Takip sırasında 15 hasta hayatını kaybetmiştir.



- Ortalama OS=12 ay
- 12 aylık OS= %69,3
- 24 aylık OS = %49,1



- OS
 - AKHN= 17 ay
 - Diğer= 2 ay
- (p=0.014).



Ph+ALL Post remisyon tedavisi

Özet ve Öneriler



- Yeni tanı Ph + ALL olan erişkin hastaların %90'dan fazlası yoğun indüksiyon KT+ TKİ ile TR'a girer.
- Ek sitotoksik tedavisi olmadan, bu hastaların hemen hepsi bir kaç hafta veya ay içinde nüks edecektir.
- Post-remisyon tedavisi ile 5-yıllık sağkalım %60 civarındır.
- TR1'da Ph(+) hastalara HLA uyumlu kardeşten AKHN önerilir (Derece 2B).
- HLA-uyumlu kardeşi olmayanlarda, alternatif donör nakli etkili bir tedavi seçeneğidir.
- AKHN yapılamayan hastalarda TKİ ile birlikte KT düşünülebilir.
- TKİ ile kombine edilecek olan KT rejimi tanı anında seçilen indüksiyon rejimi ile uyumlu olmalıdır.



Ph+ALL Post remisyon tedavisi

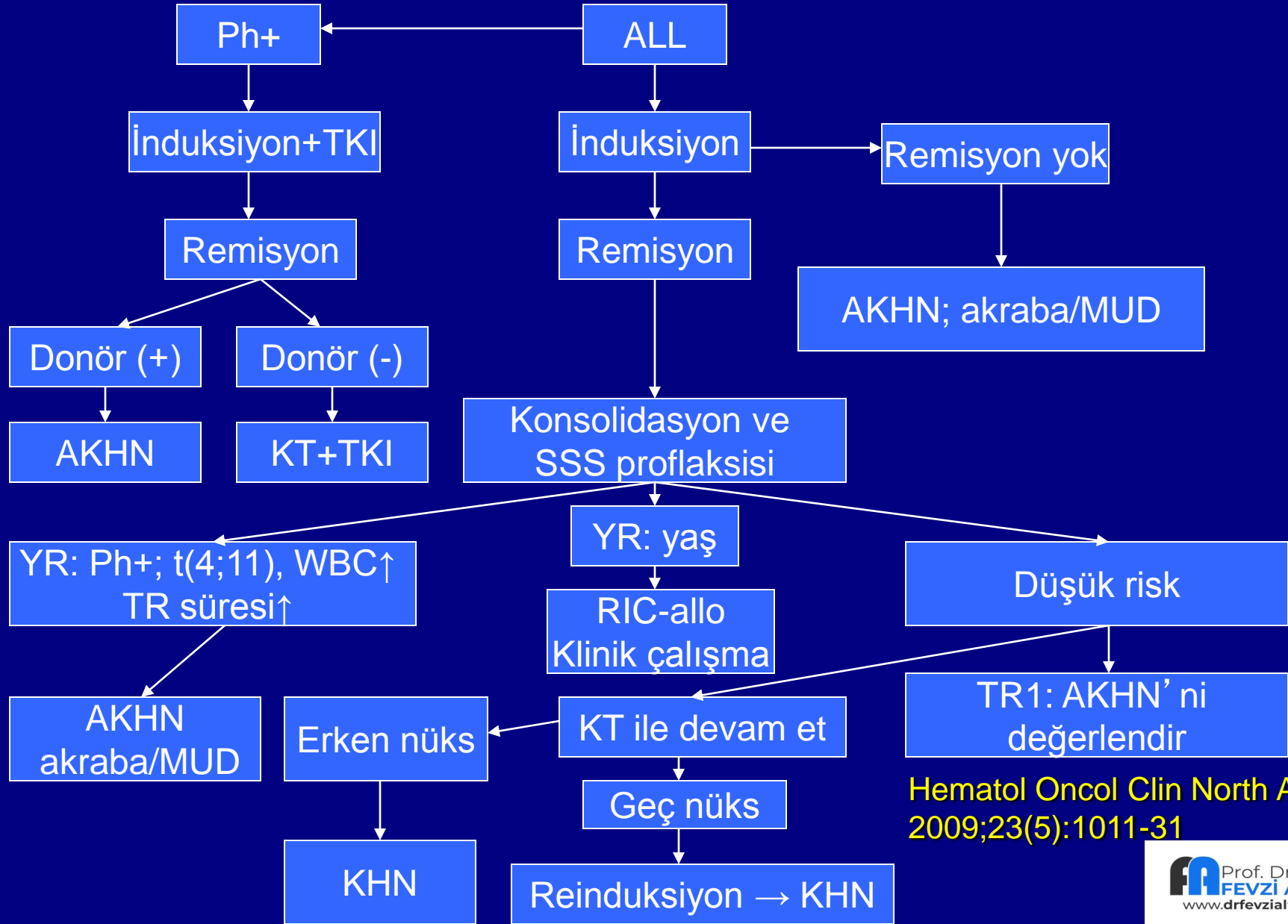
Özet ve Öneriler



- Eğer moleküler TR elde edilmişse AKHN sonrası TKI kullanımının herhangi bir faydasının olup olmadığı belirsizdir.
- AKHN sonrası hemen TKİ kullanımı ve TKİ tedavisinin MRH testinde BCR-ABL görünmesine kadar ertelenmesi arasındaki seçim hastanın klinik durumuna ve sık BCR-ABL takibi yapma tercihinine bağlıdır.
- TKİ-tabanlı konsolidasyon KT alan ve konsolidasyon KT tamamladıktan sonra hala TR'da olan hastalar için, gözlem yerine 2-3 yıl idame tedavisi önerilir (Derece 2B).
- En yaygın kullanılan tedavi rejimi 3 yıl boyunca tatbik edilen akşam verilen günlük 6-MP, haftalık metotreksat ve aylık pulse vinkristin ve prednizon (örneğin POMP) ya da deksametasondur.
- Bir TKİ idame KT ile birlikte uygulanmalı ve kesintisiz devam edilmelidir.

Ph+ ALL

- Performansı uygun olan ve HLA uyumlu vericisi bulunan tüm hastalar TR1 sonrası allogeneik KHN adaydır
- Kombinasyon tedavisi ile eşzamanlı olarak IM uygulanmalıdır
- Posttransplant dönemde RT-PCR ile MRH takibi yapılmalıdır
- İleri yaş ve kötü performans nedeniyle allo-KHN uygulanamayacak hastalara IM+Steroid tedavi verilebilir
- SSS tutulumu olan olgularda IM yerine dasatinib seçilebilir



Hematol Oncol Clin North Am
2009;23(5):1011-31

www.drfevziantuntas.com
faltuntas@hotmail.com