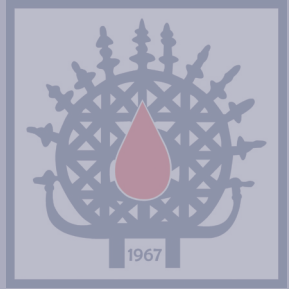


ULUSAL TEDAVİ KILAVUZU 2011

ERİŞKİN AKUT
LENFOBLASTİK
LÖSEMİ
TEDAVİ KILAVUZU

III.
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





ERİŞKİN AKUT LENFOBİLASTİK LÖSEMİ TEDAVİ KILAVUZU

GİRİŞ

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tipik klinik, biyolojik ve prognostik özellikler gösteren farklı alt tipleri olan heterojen bir hastalıktır. Tüm ALL olgularının üçte ikisi çocuklarda görülür. ALL 15 yaş altı çocukluklarda en sık rastlanan neoplastik hastalıktır. Erişkin yaş grubunda ise hastalığın insidansı 1-2/100.000 arasında değişmektedir. Minimal toksisite ile yüksek kür oranlarının sağlanabilmesi için hasta gruplarına uygun tedavinin belirlenmesinde prognostik faktörlerin tanımlanması önemlidir. Risk sınıflamasının önemli bir diğer hedefi ilk tam yanıt sonrası allojeneik kök hücre naklinden fayda görebilecek çok yüksek nüks riski taşıyan hastaların belirlenmesidir.

Günümüzde ALL tedavisi ile ilgili olarak yayınlanmış bir rehber bulunmamaktadır. Konu ile ilgili çalışma gruplarının tedavi yaklaşımları arasında önemli farklar bulunmaktadır. Bu nedenle ALL tedavi rehberinde güncel veriler ışığında, ülkemiz koşullarında geçerli olduğuna inandığımız genel prensipler vurgulanmış, özellikle kemoterapi rejimleri konusunda kesin yargılarda bulunmaktan kaçınılmıştır.

RİSK SINIFLAMASI

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) heterojen bir hastalık grubudur. Bu nedenle tüm hastalarda kullanılacak ortak bir tedavi yaklaşımı söz konusu değildir. Uygun tedavinin belirlenmesi tanı anında hastanın risk grubunun doğru şekilde saptanması ile mümkündür.



Erişkin ALL olgularında kullanılması önerilen risk sınıflaması Tablo I de belirtilmiştir. Son zamanlarda elde edilen veriler çocuk ALL olgularında olduğu gibi erişkin hasta grubunda da minimal kalıntı hastalık (MKH) izleminin yaşamsal önemi olduğunu göstermektedir. İndüksiyon tedavisi tamamlandıktan sonra MKH düzeyinin \geq % 0,1 olması bilinen en kötü prognostik belirteçlerden biridir (1).

TABLO 3. Erişkin ALL: Risk sınıflaması

Özellik	Standard	Yüksek risk
Yaş Sitogenetik	< 35	\geq 35 Ph/BCR-ABL + t(4;11)/ALL1-AF4 t(1;19)/E2A-PBX 11q23+
Akyuvar sayısı (/mm ³)	\leq 30.000/ μ L (B kökenli) \leq 100.000/ μ L (T kökenli)	> 30.000/ μ L (B kökenli) > 100.000/ μ L (T kökenli)
İmmunfenotip	Timik T-ALL	Pro B-ALL Erken T-ALL Olgun T-ALL
Tam yanıt zamanı	\leq 4 hafta	> 4 hafta
İndüksiyon sonrası MKH	< % 0.01	\geq % 0.01

İNDÜKSİYON TEDAVİSİ

Erişkin olgularda uygulanan tedavi protokolleri çocuk ALL hastalarında uygulanan ve etkinliği yüksek tedavi rejimlerinden esinlenerek hazırlanmıştır. Ancak çocuk ALL hastalarında günümüzde % 80 düzeylerini aşan şifa (kür) şansına karşın, erişkin olgularda uzun süreli sağkalım % 30–40 arasında değişmektedir (2). ALL tedavisinde farklı çalışma grupları değişik tedavi protokolleri uygulamaktadır. Erişkin hastalarda tedavi başarısı halen istenilen düzeyde değildir.



ÖNERİ

Tedavide kullanılan farklı indüksiyon rejimlerini birbirleri ile karşılaştıran ileriye dönük/geriye dönük herhangi bir çalışma yoktur. Bu nedenle panel tedavi protokolü olarak, tedavide uygulama kolaylığı, merkezin deneyimi, ilaçlara ulaşım, yan etki profili gibi faktörler göz önüne alınarak Tablo II 'de belirtilen protokollerden birinin seçilebileceğini önermektedir.

Rituksimab

Günümüzde kanser tedavisinde kullanılan konvansiyonel kemoterapi ilaçlarına kıyasla sistemik yan etkileri görece az olan hedefe yönelik moleküllerin kullanımı giderek artmaktadır. İmatinib, nilotinib ve dasatinib gibi tirozin kinaz inhibitörleri kronik miyeloid lösemi tedavisinde köklü değişikliklere yol açmıştır. Son zamanlarda elde edilen veriler lösemi hücrelerinin yüzeyinde CD20 anlatımının olduğu Ph negatif öncü B-ALL ve Burkitt-lösemi/lenfoma olgularında da rituksimab kullanımının faydalı olabileceğini göstermektedir.

Erişkin Burkitt-lösemi/lenfoma olgularında uygulanmakta olan kısa süreli, doz-yoğun ve idame içermeyen protokoller ile diğer ALL alt tiplerine göre daha başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Olgun B-ALL hastalarında 55 yaş altında % 79 olan 3 yıllık sağkalım ileri yaş grubunda % 39'a düşmektedir. Hyper-CVAD ve CALGB 9521, GMALL B-ALL/NHL 2002 ve CODOX-M/IVAC sık kullanılan protokoller olup bu protokollere eklenen rituksimab ile sağkalım oranlarının arttığı gösterilmiştir (15-27).

Ülkemizde rituksimab'ın B-ALL olgularında kullanım endikasyonu yoktur. Ancak rituksimab endikasyon dışı ilaç kullanım onayı alınarak kullanılabilir.

ÖNERİ

Ph negatif CD20 pozitif öncü B-ALL ve olgun B-ALL olgularında kemoterapiye rituksimab eklenmesi yararlı olabilir.



TABLO 4. Erişkin ALL: Bazı geniş ölçekli çalışmalarrın sonuçları

Grup	Yıl	n	Yaş (medyan/aralık)	TR	Sağkalım (Yıl)	Kaynak
CALGB-9111	1998	198	35 (16-83)	% 85	% 41 (3)	3
LALA-87	2000	572	33 (15-60)	% 76	% 27 (10)	4
GMALL 05/93	2001	1163	35 (15-65)	% 83	% 35 (5)	5
GIMEMA 0288	2002	767	28 (12-60)	% 82	% 27 (9)	6
JALSG-ALL 93	2002	263	31 (15-59)	% 78	% 30 (6)	7
UCLA	2002	84	27 (16-59)	% 93	% 47 (5)	8
LALA 94	2004	922	33 (15-55)	% 84	% 36 (5)	9
MDACC	2004	288	40 (15-92)	% 92	% 38 (5)	10
MRC XII/ECOG E 2993	2005	1521	(15-59)	% 91	% 38 (5)	11
GIMEMA 0496	2005	450	(16-60)	% 80	% 33 (5)	12
GMALL 07/03	2007	713	34 (15-55)	% 89	% 54 (5)	13



Kök Hücre Nakli

Erişkin ALL hastalarının tedavisinde karşılaşılan temel sorun tam remisyona sağlanamaması değil, elde edilen remisyonların genellikle kalıcı olmamasıdır. Nüks ALL olgularında kemoterapi ile uzun süreli sağkalım sağlamak çok güçtür. Allogeneik kök hücre nakli (AKHN) uygun vericisi olan ve performansı nakil için elverişli olan nüks/dirençli hastalarda yapılmalıdır. Bunun yanı sıra nüks riskinin fazla olduğu yüksek riskli ALL olgularında AKHN birinci tam remisyona (TR1) sağlandıktan hemen sonra konsolidasyon (pekiştirme) amacı ile uygulanmalıdır. Transplantasyonla ilişkili mortalite ve akut/kronik graft versus host hastalığı (GvHH) AKHN sürecinin en önemli komplikasyonlarıdır. Bu nedenle standart risk grubunda AKHN kararı vermeden önce hastanın risk faktörleri temelinde bireysel olarak değerlendirilmesi ve kar-zarar analizinin yapılması şarttır (28-56).

ÖNERİ

AKHN için performansı uygun olan tüm hastalarda ve olası akraba vericilerinde tanı anında HLA doku grubu belirlenmelidir. Tüm yüksek riskli ALL olgularında TR1 de HLA uyumlu kardeş veya akraba dışı vericiden AKHN önerilir. Standard risk ALL olgularında TR1 sağlanması ve tam uyumlu kardeş verici olması halinde AKHN seçeneği hasta ile birlikte değerlendirilmelidir. Standard risk ALL hastalarında indüksiyon tedavisi sonrası bir dönemde minimal kalıntı hastalık saptanabilen olgularda AKHN yapılabilir. TR2 sonrası kardeş veya akraba dışı HLA uyumlu vericiden AKHN yapılması önerilir. AKHN planlanan olgularda Tüm Vücut Işınlaması (TBI) temelli hazırlama rejimi tercih edilmelidir.

Ph+ Akut Lenfoblastik Lösemi

Bilinen en kötü prognostik özelliklerden biri olan Ph kromozomu sıklığı yaş ile birlikte artmaktadır. Çocuk ALL grubunda % 3, erişkin ALL grubunda ise % 25 olguda Ph kromozomu pozitif saptanmaktadır.



TABLO 5. Erişkin ALL: Bazı geniş ölçekli çalışmalarının sonuçları

Hastalık durumu	HLA uyumlu akrabadan AKHN	Akrapa dışı vericiden allo KHN		Oto-KHN
		Tam uyumlu	> 1 uyumsuz	
1. TR (standart/orta ^a)	G/II	Önerilmez/II	Önerilmez/III	G/III
1. TR (yüksek risk ^a)	S/II	S/II	KS/II	G/II
2. TR	S/II	S/II	KS/II	Önerilmez/II
Nüks veya dirençli	KS/II	G/II	G/II	Önerilmez/III

S: standart, KS: klinik seçenек; risk ve faydaları dikkatli değerlendirildikten sonra yapılabilir, G: gelişmeye yönelik; ileri çalışmalar gerektirir, a: Tam amındaki lökosit sayısı, sitogenetik ve moleküler belirteçler ve remisyona girme zamanı göz önüne alınır.



Hedefe yönelik tedavi olanağı sunan tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) devreye girmeden önce konvansiyonel kemoterapi ile Ph+ ALL olgularında medyan tam yanıt süresi 5-16 ay, uzun süreli sağkalım oranları ise % 10'un altında seyretmekteydi AKHN ile kemoterapi karşılaştırıldığında Ph+ ALL'de hastalısız ve olaysız sağkalım daha yüksektir. TR1'da AKHN uygulanması daha geç AKHN seçeneğine göre daha üstündür. İndüksiyon tedavisinde kemoterapi ile birlikte imatinib verilen ve sonrasında AKHN uygulanan Ph+ ALL olgularda sağkalım tarihsel kontrol grubuna göre daha uzundur. İmatinib AKHN uygulanmayan olgularda da genel sağkalımı arttırmaktadır. AKHN uygulanmayan hastalar değerlendirildiğinde kemoterapiye imatinib eklenmesinin sağkalım oranını arttırdığı, ancak TR1'da AKHN uygulanan olgularda kemoterapiye imatinib eklenmesinin sağkalım üzerine anlamlı etkisi olmadığı saptanmıştır.

Son zamanlarda elde edilen veriler eşliğinde Ph+ ALL olgularında indüksiyon tedavisine TKI eklenmesi ve TR1'da AKHN uygulanması standard bir tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir. TKI inhibitörleri arasında en fazla deneyim imatinib ile elde edilmiştir. Ancak imatinibin dozu, kullanım süresi ve birlikte uygulanan kemoterapi protokolü çalışma grupları arasında farklılık göstermektedir (Tablo VII) (57).

HLA uyumlu vericisi olmayan veya AKHN için performansı uygun olmayan Ph+ ALL hastalarında TR1 sonrası uygulanacak idame tedavisi belirsizdir. TR1 sonrası tek başına imatinib veya agresif idame tedavisi (aylık vinkristin/prednizon ve HyperCVAD ile iki intensifikasyon bloğu) verilebilir.

İmatinibe kıyasla tirozin kinaz inhibisyonu 300 kat fazla olan ve ikinci kuşak TKI grubunda yer alan dasatinib Ph+ ALL hastalarında faz II çalışmalar kapsamında tek başına ve kombinasyon kemoterapileri ile birlikte kullanılmıştır. Hyper-CVAD protokolünde her siklusun ilk 14 günü 100 mg/gün dozunda uygulanan dasatinib ile 28 hasta Ph+ ALL hastasında 10 aylık % 75 sağkalım elde edilmiştir. İndüksiyonda kemoterapi ile eşzamanlı 140 mg/gün, indüksiyon sonrası kemoterapi ile değişse değişse 100 mg/gün



TABLO 6. Ph+ ALL: Kemoterapi ile birlikte imatinib kullanımını (57)

Protokol	n	Doz (mg)	Uygulama	TR (%)	Sağkalım (% /yıl)
Modifiye Linker	20	600 (İND) 400 (K-i)	Eşzamanlı	95	% 59/2
JALSG-ALL202	80	600	Eşzamanlı/ardışık	96	% 76/1
GMALL 06/99; 07/03 AKHN	92	400/600	Ardışık Eşzamanlı	95	% 36/2 % 43/2
GRAAPH 2003	45	600	Eşzamanlı	96	% 65/1.5
HyperCVAD AKHN (% 33)	45	600	D 1-14 (her siklus)	93	AKHN + % 66/3 AKHN - % 49/3
Vcr-Dex/HyperCVAD AKHN (n:41)	83	800	D 1-28/D1-14	100/95	% 62/2
GRAALL AFR09	30	600	Eşzamanlı/ardışık	72	% 58/1
GRAALL ARF07 (pilot)	31	600	Eşzamanlı	90	% 66/1
IM (İND)/GMALL (yaşlı)	55	600	eşzamanlı	96/50	% 42/2



dozunda dasatinibin kullanıldığı çalışmalarda % 4.5 indüksiyon mortalitesi ile % 95 varan tam yanıt oranları bildirilmiştir. Steroid ile ön faz tedavi sonrası tek başına 12 hafta süreyle 140 mg/gün dasatinib uygulanan, medyan yaşı 54 olan 48 hastada % 0 indüksiyon mortalitesi ile % 100 tam yanıt ve % 81 oranında 10 aylık sağkalım elde edilmiştir. Özellikle yaşlı olgularda dasatinib ile edilen bu sonuçlar ileri için ümit vericidir. İmatinibin beyin omurilik sıvısına geçişi çok düşüktür. Dasatinibin merkezi sinir sistemine (MSS) geçişi yüksek olduğundan Ph+ ALL olgularının MSS profilaksisinde imatinibe kıyasla avantaj sağlayabilir.

Ph+ ALL olgularında minimal kalıntılı hastalık (MKH) izleminin önemi büyüktür. AKHN sonrası dönemde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile MKH (+) olgularda MKH (-) olgulara kıyasla nüks riski 5,7 kat artmaktadır. Nüks ALL hastalarında donör lenfosit infüzyonunun (DLI) etkinliği yetersiz olduğundan MKH saptanan Ph+ ALL'de DLI yerine preemptif imatinib tercih edilebilir. AKHN sonrası PCR ile MKH saptanan olgularda imatinib ile ilk 3 ay içinde moleküler yanıt sağlananlarda nüks olasılığı azalırken, hastalısız sağkalım oranları artmaktadır. Ph+ ALL olgularında ileriye dönük MKH izlemi nüks riski yüksek hastaların belirlenebilmesi açısından önem taşımaktadır. Ancak MKH izleminin zamanlaması, bcr-abl hedefi, izlem için kullanılacak yöntem ve standardizasyon sorunlarının çözülmesi gerekmektedir.

Ph+ ALL sıklığı ileri yaş grubunda artmasına karşın yaşlı hastalar eşlik eden hastalıklar ve düşük performans nedeniyle kemoterapiyi tolere etmekte zorlanmaktadır. İtalyan GIMEMA grubu Ph+ yaşlı ALL olgularında 800 mg/gün imatinib ve prednizondan oluşan indüksiyon sonrası imatinib idamesi ile % 100 tam yanıt ve 20 ay medyan sağkalım sağlamıştır. Alman GMALL grubu ise tek başına 600 mg/gün uygulanan imatinib tedavisi ile imatinibe kemoterapi ve konsolidasyon eklenen ileriye dönük randomize çalışmalarında gruplar arasında 2 yıllık sağkalım oranının (% 42) farksız olduğunu saptamıştır. Bu veriler yaşlı olgularda yan etki profile düşük ve kolay tolere edilen TKI steroid kombinasyonu uygulamasının akılcı olabileceğini düşündürmektedir (57–72).



Ülkemizde dasatinib Ph(+) ALL olgularının birinci basamak tedavisinde endike değildir. Dasatinib Ph(+) ALL olgularında birinci basamakta kullanılmak istendiğinde endikasyon dışı ilaç kullanım onayı alınmalıdır.

ÖNERİ

Performansı uygun olan ve HLA uyumlu vericisi olan tüm Ph+ALL hastaları TR1'da AKHN adaydır. Kombinasyon tedavisi ile eşzamanlı olarak tirozin kinaz inhibitörleri (TKI-imatinib veya dasatinib) uygulanmalıdır. Posttransplant dönemde RT-PCR ile MKH izlemi yapılmalıdır. Posttransplant dönemde TKI devamlı kullanılmalıdır. TKI seçimi tanı anında tirozin kinaz mutasyon sonucuna göre belirlenebilir. İleri yaş ve kötü performans nedeniyle kemoterapi veya AKHN uygulanamayacak hastalara TKI ile birlikte steroid tedavisi verilebilir. İmatinib'in merkezi sinir sistemine geçişi düşük olduğundan MSS tutulumu olan olgularda imatinib yerine dasatinib seçilebilir.

Genç Erişkin/Ergen Olgularda Tedavi

Yaş ALL hastalarında prognozu belirleyen en önemli bağımsız faktörlerden biridir. Hastalısız sağkalım ve şifa oranları artan yaş ile birlikte azalmaktadır. Son yıllarda geliştirilen tedavi protokolleri ile çocuk ALL olgularında yakın gelecekte % 90 düzeyinde şifa sağlanması beklenirken, erişkin hastalarda kür oranları % 35 düzeylerinde seyretmektedir. Erişkin yaş grubunda tedavi başarısının düşük olmasının nedenleri çeşitlidir. İlerleyen yaş ile birlikte hastalığın biyolojisinin değiştiği, kötü sitogenetik özelliklerin (Ph+, t(4;11)/ALL1-AF4, t(1;19)/E2A-PBX ve 11q23+) sıklığı artarken, iyi prognoz ile ilişkili genetik değişikliklerin (TEL-AML1, hiperdiploidi) sıklığının azaldığı dikkati çekmektedir. Öte yandan ilerleyen yaş ile birlikte eşlik eden sistemik hastalıklar ve kemoterapiye bağlı toksisite riski artmaktadır. Bu nedenle erişkin ALL olgularında kemoterapi protokolü çoğunlukla



planlanan zaman ve yoğunlukta uygulanmamaktadır. Pediatrik ALL protokollerinde tedavi başarısını arttıran temel etken doz yoğunluğudur. Özellikle asparaginaz, vinkristin, metotreksat ve steroidler erişkin ALL protokollerine kıyasla daha yüksek dozlarda uygulanmaktadır .

Son yıllarda genç erişkin/ergen ALL olgularında uygulanan tedavi rejiminin sonuçlar üzerine bağımsız bir etkisi olduğu ortaya çıkmıştır. Çeşitli geriye dönük çalışmalarda 15-20 yaş grubunda yer alan ALL hastalarında erişkin ve pediatrik protokoller ile elde edilen tam yanıt oranlarının benzer olmasına karşın, hastaliksiz sağkalımın pediatrik protokoller ile belirgin olarak arttığı saptanmıştır (Tablo VIII). Genç erişkin/ergen yaş grubunun sınırları konusunda görüş birliği olmamasına karşın 15-20 yaş aralığı bu özel hasta grubunu tanımlamak için uygun gözükmemektedir. Söz konusu çalışmalardan elde edilen veriler tek kollu ileriye dönük çalışmaların sonuçları ile de doğrulanmıştır. Dana-Farber Kanser Enstitüsü (DFCI) grubu DFCI 91-01 ve 95-01 protokolleri kapsamında tedavi edilen 15-18 yaş grubunda 51 ALL olgusunda % 78 oranında hastaliksiz sağkalım (HSK) elde etmiştir. Aynı grup yakın zamanda pediatrik temelli kemoterapi protokollerinin daha ileri yaş grubunda da uygulanabileceğini göstermiştir. 18-50 yaş 74 ALL olgusunda % 72.5 oranında iki yıllık HSK sağlanmıştır. Kanadalı araştırmacılar DFCI protokollerini değiştirerek 17-71 yaş grubunda 68 hastada % 65 sağkalım başarısına ulaşmıştır. Benzer şekilde GRAALL-2003 protokolü ile 15-45 yaş aralığında 172 hastada % 95 tam yanıt ve % 58 HSK; PETHEMA ALL-96 çalışmasında ise 15-30 yaş grubunda 81 ALL olgusunda % 60 oranında HSK bildirilmiştir.

Mevcut veriler 15-20 yaş grubu ALL olgularında pediatrik kemoterapi şemalarının uygulanması gerektiğine işaret etmektedir. Gerekli uyarlamalar yapıldıktan sonra pediatrik kemoterapi protokollerinin daha ileri yaş ALL hastalarına da başarı ile uygulanması mümkün olabilir. Ancak genç erişkin/ergen grubu dışında kalan ileri yaş ALL hastalarında pediatrik protokoller ile ilgili veri henüz yetersizdir (74-89).



TABLO 7. Genç erişkin/ergen ALL olgularında erişkin ve pediatrik protokolleri karşılaştıran geniyeye dönük çalışmalar

ÇALIŞMA	YAŞ	SAYI	TY (%)	OSK (%)	KAYNAK
CCG (P)	16-20	197	90	63 (7 yıl)	77
CALGB (E)	16-20	124	90	34 (7 yıl)	
FRALLE93 (P)	15-20	77	94	67 (5 yıl)	78
LALA94 (E)	15-20	100	83	41 (5 yıl)	
DCOG (P)	15-18	47	98	69 (5 yıl)	79
HOVON (E)	15-18	44	91	34 (5 yıl)	
ALL97 (P)	15-17	61	98	65 (5 yıl)	80
UKALLXII (E)	15-17	67	94	49 (5 yıl)	
NOPHO-92(P)	15-20	36	99	74 (5 yıl)	81
ADULT(A)	15-20	23	90	39 (5 yıl)	
LALIN (P)	15-25	20	90	70 (70 ay)#	82
LALA (A)	15-25	20	80	40 (70 ay)#	
NOPHO (P)	10-25	128	96	67 (5 yıl)#	83
ALL (A)	10-25	97	97	60 (5 yıl)#	
AIEOP (P)	14-18	150	94	80* (2 yıl)	84
GIMEMA (E)	14-18	95	89	71* (2 yıl)	

*genel sağkaldım; # p: anlamsız



ÖNERİ

Ergen ve genç erişkin ALL olguları doz-yoğun pediatrik ALL protokolleri ile tedavi edilmelidir.

MİNİMAL KALINTILI HASTALIK

Yakın zamanlarda yapılan çalışmalar çocuk ALL olgularında prognostik önemi tartışmasız olan minimal kalıntılı hastalık (MKH) kavramının erişkin ALL hastalarının tedavisinde de bağımsız bir belirleyici olduğunu ortaya koymaktadır. MKH saptanmasında akış sitometrisi ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) temelli iki yaklaşım kullanılmaktadır. Akış sitometrisi tanı anında lösemik hücrelerin ifade ettiği lösemi ilişkili immunfenotipin (LAIP) belirlenmesine bağlıdır. Hastaların % 95'inde tanı anında yeterli duyarlılığa sahip (% 0.01) LAIP belirlenebilir. Akış sitometrisi yöntemi ile MKH belirlenmesinin bazı dezavantajları bulunmaktadır. Kemoterapi ve koloni uyarıcı faktörlerin (CSF) etkisi ile normal kemik iliği hücrelerinin immunfenotipi değişebilir. 1/10000 duyarlılık için en az 100000 hücre analiz edilmelidir ve kullanılan belirteçler lösemi hücresinde stabil olmalıdır. Bu nedenle akış sitometrisi ile MKH izlemi için uygulayıcının sadece immunfenotipleme konusunda bilgili olması yeterli değildir. Uygulayıcı aynı zamanda MKH tayini için özgül deneyime sahip olmalıdır.

PCR ile MKH tespiti lösemi için özgül füzyon transkriptleri ile immunglobulin ve T hücre reseptör genlerinde oluşan yeniden düzenlenmelerin belirlenmesine dayanır. Özgül füzyon transkriptleri tedaviye ve klonal seleksiyona bağlı değişikliklerden bağımsızdır. Hücre başına düşen transkript miktarı hastadan hastaya değişir, kemoterapiden etkilenir. Bu nedenle lösemik hücre yüzdesini saptamak güçtür. Ig ve TCR gen düzenlenmelerinde hücre



başına bir kopya saptanır. Genlerde ikincil yeniden düzenlenmeler sonucu yeni lösemi klonları oluşabilir. Tanı anında arka planda olan minör klon nüks sırasında baskın olabilir. Bu nedenle en az iki gen düzenlenmesi hedeflenmeli ve bu amaçla allel özgül oligonükleotidler oluşturulmalıdır. Hastaların % 30'unda yeterli duyarlılığa sahip çoklu hedef saptanamaz. B-ALL olgularında MKH saptanması için kemik iliği çevre kanına göre daha özgüdür. Ancak T-ALL olgularında MKH izlemi çevre kanında aynı duyarlılık ile yapılabilir.

PCR yöntemi kullanılarak 196 standard risk ALL olgusunun analiz edildiği bir çalışmada üç farklı risk grubu tanımlanmıştır. 11 ve 24. günlerde MKH oranı $< \% 0.01$ saptanan olgular düşük riskli, tedavinin 16. haftasına kadar MKH oranı $\geq \% 0.01$ seyredenler ise yüksek riskli olarak değerlendirilmiştir. Geri kalan tüm hastalar ise orta risk grubuna dâhil edilmiştir. Düşük, orta ve yüksek risk grubunda yer alan hastalar için 3 yıllık nüks oranları sırası ile % 0, % 47 ve % 94 olarak izlenmiştir. GMALL grubu konsolidasyon sonrası MKH negatif 105 ALL olgusunu ileriye dönük olarak değerlendirdiklerinde takip sürecinde MKH pozifleşen 28 hastanın 17'sinde (% 60), MKH negatif devam eden 77 hastanın ise 5'inde (% 6) nüks gözlemlenmişlerdir. Ph(-) 116 ALL hastasında akış sitometrisi ile MKH izlemi yapıldığında standard ve yüksek risk olgularda induksiyon tedavisi sonrası $\geq \% 0.01$ düzeyinde MKH pozitifliğinin nüks için bağımsız bir belirleyici olduğu görülmüştür. Konsolidasyon sonrası 112 ALL hastasının değerlendirildiği bir başka çalışmada ise 5 yıllık hastalısız sağkalım beklentisinin MKH negatif olgularda % 72 iken MKH pozitif hastalarda % 14 olduğu ve MKH pozitifliğinin nüks için en önemli risk belirtici olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde imatinib kullanan veya HKHN uygulanan Ph(+) ALL olgularında da MKH izleminin tedavi sonuçlarını öngörme konusunda belirleyici olduğu gösterilmiştir (90-96).

ÖNERİ

Deneyimi ve laboratuvar koşulları uygun olan merkezlerde uygulanan kemoterapi protokolünün önerileri doğrultusunda MKH izlemi yapılmalıdır.



YARARLANILAN KAYNAKLAR

1. Mattison RJ, Larson RA. Role of allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Oncol* 2009; 21(6): 601-8.
2. GLarson S, Stock W. Progress in the treatment of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Hematol* 2008; 15: 400-7.
3. Larson RA, Dodge RK, Linker CA, et al. A randomized controlled trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: CALGB study 9111. *Blood* 1998; 92: 1556-64.
4. Thiebaut A, Vernant JP, Degos L, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia study testing chemotherapy and autologous and allogeneic transplantation. A follow-up report of the French protocol LALA 87. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2000; 14: 1353-66.
5. Gökbuget N, Arnold R, Buechner T, et al. Intensification of induction and consolidation improves only subgroups of ALL: analysis of 1200 patients in GMALL study 05/93 [abstract]. *Blood* 2001; 98: 802a.
6. Annino L, Vegna ML, CameraA, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood* 2002; 99: 863-71.
7. Takeuchi J, Kyo T, Naito K, et al. Induction therapy by frequent administration of doxorubicin with four other drugs, followed by intensive consolidation and maintenance therapy for adult acute lymphoblastic leukemia: The JALSG-ALL93 study. *Leukemia* 2002; 16: 1259-66.
8. Linker C, Damon L, Ries C, et al. Intensified and shortened cyclical chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2464-71.
9. Thomas X, Boiron JM, Huguët F, et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia : analysis of the LALA-94 trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4075-86.
10. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 2004; 101: 2788-801.
11. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood*



- 2005; 106: 3760-7.
12. Mancini M. An integrated molecular-cytogenetic classification is highly predictive of outcome in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of 395 cases enrolled in the GIMEMA 0496 trial [abstract]. *Blood* 2001; 98: 3492a.
 13. Gökbüget N, Arnold R, Böhme A, et al. Improved outcome in high risk and very high risk ALL by risk adapted SCT and in standard risk ALL by intensive chemotherapy in 713 adult ALL patients treated according to the prospective GMALL study 07/2003 [abstract]. *Blood* 2007; 110:12a.
 14. Thomas DA, Cortes J, O'Brien S, et al. Hyper-CVAD program in Burkitt's-type adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2461-70.
 15. Rizzieri DA, Johnson JL, Niedzwiecki D, et al. Intensive chemotherapy with and without cranial radiation for Burkitt leukemia and lymphoma: final results of Cancer and Leukemia Group B Study 9251. *Cancer* 2004; 100: 1438-48.
 16. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006; 106: 1569-80.
 17. Magrath IT, Janus C, Edwards BK, et al. An effective therapy for both undifferentiated (including Burkitt's) lymphomas and lymphoblastic lymphomas in children and young adults. *Blood* 1984; 63: 1102-11.
 18. Mead GM, Barrans SL, Qian W, et al. A prospective clinicopathologic study of dose-modified CODOX-M/IVAC in patients with sporadic Burkitt lymphoma defined using cytogenetic and immunophenotypic criteria (MRC/NCRI LY10 trial). *Blood* 2008; 112: 2248-60.
 19. Lacasce A, Howard O, Lib S, et al. Modified Magrath regimens for adults with Burkitt and Burkitt-like lymphomas: preserved efficacy with decreased toxicity. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 761-7.
 20. Kelly JL, Toothaker SR, Ciminello L, et al. Outcomes of patients with Burkitt lymphoma older than age 40 treated with intensive chemotherapeutic regimens. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009; 9(4): 307-10.
 21. Thomas DA, Kantarjian H, Faderl S, et al. Outcome of frontline therapy with the modified hyper-CVAD regimen with or without rituximab for the nova acute lymphoblastic leukemia (ALL) and



- lymphoma (LL) [abstract]. *Blood* 2008; 112: 674a.
22. Hoelzer D. Recent results in the treatment of Burkitt lymphomas [abstract]. *Ann Oncol* 2008; 19(Suppl 4): iv83.
 23. Oriol A, Ribera JM, Bergua J, et al. High-dose chemotherapy and immunotherapy in adult Burkitt lymphoma: comparison of results in human immunodeficiency virus-infected and noninfected patients. *Cancer* 2008; 113: 117-25.
 24. Rytting M, Thomas D, Franklin A, et al. Young adults with acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated with adapted augmented Berlin-Frankfurt-Munster (ABFM) therapy [abstract 3957]. *Blood* 2008; 112a.
 25. Gokbuget N, Hoelzer D. Rituximab in the treatment of adult ALL. *Ann Hematol* 2006; 85: 117-9.
 26. Hoelzer D, Huetmann A, Kauf F, et al. Immunochemotherapy with rituximab in adult CD20 B-precursor ALL improves molecular CR rate and outcome in standard risk (SR) as well as in high risk (HR) patients with SCT. [abstract 481]. *Haematologica* 2009; 94(Suppl 2).
 27. Forman SJ. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia in adults. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009; 23: 1011-31.
 28. Yanada M, Matsuo K, Suzuki T, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as part of postremission therapy improves survival for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a metaanalysis. *Cancer* 2006; 106: 2657-63.
 29. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the international ALL trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood* 2008; 111: 1827-33.
 30. Cornelissen JJ, van der Holt B, Verhoef GE, et al. Myeloablative allogeneic versus autologous stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first remission: a retrospective sibling donor versus no-donor comparison. *Blood* 2009; 113: 1375-82.
 31. Hoelzer D, Gökbuget N. Acute lymphoblastic leukemia in adults. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Cohen HJ, eds. *Hematology, Basic Principles and Practice*. 4th ed. Elsevier Inc; 2005. p.1175-94.



32. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL): an MRC UKALL 12/ECOG 2993 study. *Blood* 2007; 109: 944-50.
33. Kolb HJ, Simoes B, Schmid C. Stem cell transplants for patients with relapsed/refractory leukaemia. *Curr Opin Hematol* 2009;16(6):444-52.
34. Kiehl MG, Kraut L, Schwerdtfeger R, et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: no difference in related compared with unrelated transplant in first complete remission. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2816–2825.
35. Doney K, Hagglund H, Leisenring W, et al. Predictive factors for outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9: 472–481.
36. Terwey TH, Massenkeil G, Tamm I, et al. Allogeneic SCT in refractory or relapsed adult ALL is effective without prior reinduction chemotherapy. *Bone Marrow Transplantation* 2008; 42: 791-8.
37. Bishop MR, Logan BR, Gandham S, et al. Long-term outcomes of adults with acute lymphoblastic leukemia after autologous or unrelated donor bone marrow transplantation: a comparative analysis by the National Marrow Donor Program and Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 635–642.
38. Marks DI, Perez WS, He W, et al. Unrelated donor transplants in adults with Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia in first complete remission. *Blood* 2008;112:426–434.
39. Dahlke J, Kroger N, Zabelina T, et al. Comparable results in patients with acute lymphoblastic leukemia after related and unrelated stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006;37: 155–163.
40. Kiehl MG, Kraut L, Schwerdtfeger R, et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: no difference in related compared with unrelated transplant in first complete remission. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2816–2825.
41. Patel B, Kirkland K, Szydlo R, et al. Favourable outcomes with alemtuzumab-conditioned unrelated donor stem cell transplantation in adults with high-risk Philadelphia chromosome-



- negative acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission. *Haematologica* 2009; 94: 1399-1406.
42. Valcarcel D, Martino R, Sureda A, et al. Conventional versus reduced-intensity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in patients with hematological malignancies. *Eur J Haematol* 2005; 74: 144-51.
 43. Arnold R, Massenkeil G, Bornhäuser M, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation in adults with high-risk ALL may be effective in early but not in advanced disease. *Leukemia* 2002; 16: 2423-8.
 44. Gutierrez-Aguirre CH, Gomez-Almaguer D, Cantu-Rodriguez OG, et al. Non-myeloablative stem cell transplantation in patients with relapsed acute lymphoblastic leukemia: results of a multicenter study. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40(6): 535-9.
 45. Stein AS, Palmer JM, O'Donnell M, et al. Reduced-intensity conditioning followed by peripheral blood stem cell transplantation for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15(11): 1407-14.
 46. Mohty M, Labopin M, Tabrizi R, et al. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2008; 93: 303-6.
 47. Davies SM, Ramsay NKC, Klein JP, et al. Comparison of preparative regimens in transplants for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2000;18: 340-347.
 48. Shi-Xia X, Xian-Hua T, Hai-Qin X, Bo F, Xiang-Feng T. Total body irradiation plus cyclophosphamide versus busulphan with cyclophosphamide as conditioning regimen for patients with leukemia undergoing allogeneic stem cell transplantation: a meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2010;51(1):50-60.
 49. Blume KG, Forman SJ, O'Donnell MR, et al. Total body irradiation and high-dose etoposide: a new preparatory regimen for bone marrow transplantation in patients with advanced hematologic malignancies. *Blood* 1987; 69: 1015-20.
 50. Marks DI, Forman SJ, Blume KG, et al. A comparison of cyclophosphamide and total body irradiation with etoposide and total body irradiation as conditioning regimens for patients undergoing allografting for acute lymphoblastic leukemia in first or second complete remission. *Biol Blood Marrow Transplant*



- 2006; 12: 438-53.
51. Thiebaut A, Vernant JP, Degos L, et al. Adult acute lymphocytic leukemia study testing chemotherapy and autologous and allogeneic transplantation. A follow-up report of the French protocol LALA 87. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14: 1353-65.
 52. Thomas X, Boiron JM, Huguet F, et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia : analysis of LALA-94 trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4075-86.
 53. Gorin NC. Autologous stem cell transplantation in acute lymphocytic leukemia. *Stem Cells* 2002;20(1):3-10.
 54. Bishop MR, Logan BR, Gandham S, et al: Long-term outcomes of adults with acute lymphoblastic leukemia after autologous or unrelated donor bone marrow transplantation: a comparative analysis by the National Marrow Donor Program and Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41 (7): 635-642.
 55. Ljungman P, Bregni M, Brune M, et al; European Group for Blood and Marrow Transplantation. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(2):219-34.
 56. Ottmann OG, Pfeifer H. Management of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:371-81.
 57. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, editors. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC; 2008.
 58. Pui CH, Relling MV ang Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004; 350: 1535-48.
 59. Faderl S, Garcia-Manero G, Thomas DA, et al. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia-current concepts and future perspectives. *Rev Clin Exp Hematol* 2002; 6(2): 142-60.
 60. Laport GG, Alvarnas JC, Palmer JM, et al. Long-term remission of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation from matched sibling donors: a 20-year experience with the fractionated total body irradiation-etoposide regimen. *Blood* 2008;112:903-9.



61. Lee S, Kim YJ, Min CK, et al. The effect of first-line imatinib therapy on the outcome of allogeneic stem cell transplantation in adults with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2005; 105:3449–57.
62. Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, et al. High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 460-66.
63. Potenza A, Luppi M, Riva G, et al. Efficacy of imatinib mesylate as maintenance therapy in adults with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission. *Haematologica* 2005; 90: 1275-77.
64. Thomas DA, Kantarjian HM, Cortes J, et al. Outcome after frontline therapy with the Hyper-CVAD and imatinib mesylate regimen for adults with de novo or minimally treated Philadelphia chromosome (Ph) positive acute lymphoblastic leukemia (ALL). [abstract]. *Blood* 2008; 112: 2931.
65. Ravandi F, Thomas DA, Kantarjian HM, et al. Phase II study of combination of hyper-CVAD with dasatinib in frontline therapy of patients with Philadelphia chromosome (Ph) positive acute lymphoblastic leukemia [abstract]. *Blood* 2008; 112: 2921.
66. Rousselot P, Cayuela JM, Rechner C, et al. Dasatinib (Sprycel®) and chemotherapy for first-line treatment in elderly with de novo Philadelphia positive ALL: results of the first 22 patients included in the EWALL-Ph-01 trial (on behalf of the European Working Group on Adult ALL (EWALL)) [abstract]. *Blood* 2008; 112: 2920.
67. Foà R, Vitale A, Guarini A, et al. Line treatment of adult Ph+ acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients. Final results of the GIMEMA LAL1205 study [abstract]. *Blood* 2008; 112: 305.
68. Radich J, Gehly G, Lee A, et al. Detection of bcr-abl transcripts in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia after bone marrow transplantation. *Blood* 1997; 89(7): 2602-9.
69. Wassmann B, Pfeifer H, Stadler M, et al. Early molecular response to posttransplantation imatinib determines outcome in MRD⁺ Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph⁺LL). *Blood* 2005; 106(2): 458-63.
70. Yanada M, Sugiura I, Takeuchi J, et al. Japan Adult Leukemia Study Group. Prospective monitoring of BCR-ABL1 transcript levels in patients with Philadelphia chromosome-positive



- acute lymphoblastic leukemia undergoing imatinib-combined chemotherapy. *Br J Haematol* 2008; 143: 503-10.
71. Vignetti M, Fazi P, Cimino G, et al. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol. *Blood* 2007; 109: 3676-78.
 72. Ottmann OG, Wassmann B, Pfeifer H, et al. Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *Cancer* 2007; 109: 2068-76.
 73. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2006; 354: 166-78.
 74. DeAngelo DJ. The treatment of adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005:123-30.
 75. Schiffer CA. Differences in outcome in adolescents with acute lymphoblastic leukemia: a consequence of better regimens? Better doctors? Both? *J Clin Oncol* 2003; 21: 760-61.
 76. Stock W, La M, Sanford B, et al. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. *Blood* 2008; 112(5): 1646-74.
 77. Boissel N, Auclerc M-F, Lhéritier V, et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol* 2003; 21: 774-80.
 78. de Bont JM, van der Holt B, Dekker AW, et al. Significant difference in outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on pediatric vs adult protocols in the Netherlands. *Leukemia* 2004; 18(12): 2032-5.
 79. Ramanujachar R, Richards S, Hann I, et al. Adolescents with acute lymphoblastic leukemia: outcome on UK national paediatric (ALL97) and adult(UKALLXII/E2993) trials. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48(6): 254-61.
 80. Hallbook H, Gustafsson G, Smedmyr B, et al. Swedish Adult Acute Lymphocytic Leukemia Group, Swedish Childhood Leukemia Group.



- Treatment outcome in young adults and children > 10 years of age with acute lymphoblastic leukemia in Sweden: a comparison between a pediatric protocol and an adult protocol. *Cancer* 2006; 107(7):1551-61.
81. Lopez-Hernandez MA, Alvarado-Ibarra M, Jiménez-Alvaro RM, et al. Adolescents with de novo acute lymphoblastic leukemia: efficacy and safety of a pediatric vs. adult treatment protocol. *Gac Med Mex* 2008; 144(6):485-9.
82. Usvasalo A, Rätty R, Knuutila S, et al. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults in Finland. *Haematologica* 2008; 93(8): 1161-8.
83. Testi AM, Valsecchi MG, Conter V, et al. Difference in outcome of adolescents with acute lymphoblastic leukemia (ALL) enrolled in pediatric (AIEOP) and adult(GIMEMA) protocols [abstract]. *Blood* 2004; 104: 1954.
84. Barry E, DeAngelo DJ, Neuberg D, et al. Favorable outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on Dana Farber Cancer Institute ALL Consortium protocols. *J Clin Oncol* 2007; 25(7): 813-9.
85. DeAngelo DJ, Silverman LB, Couban S, et al. A multicenter phase II study using a dose intensified pediatric regimen in adults with untreated acute lymphoblastic leukemia [abstract]. *Blood* 2006; 108: 526.
86. Storing JM, Brandwein J, Gupta V, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) with a modified DFCL pediatric regimen. The Princess Margaret experience [abstract]. *Blood* 2006; 108: 316.
87. Huguet F, Raffoux E, Thomas X, et al. Pediatric inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL/2003 study. *J Clin Oncol* 2009; 27(1): 911-8.
88. Ribera JM, Oriol A, Sanz MA, et al. Comparison of the results of the treatment adolescents and young adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia with pediatric-based protocol PETHEMA ALL-96. *J Clin Oncol* 2008; 26(11): 1843-9.
89. Campana D. Role of minimal residual disease monitoring in adult and pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009; 23: 1083-98.



90. Campana D. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 2009; 46: 100-106.
91. Bruggemann M, Raff T, Flohr T, et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006; 107(3): 1116-23.
92. Raff T, Gokbuget N, Luschen S, et al. Molecular relapse in adult standard-risk ALL patients detected by prospective MRD monitoring during and after maintenance treatment: data from the GMALL 06/99 and 07/03 trials. *Blood* 2007; 109(3): 910-5.
93. Holowiecki J, Krawczyk-Kulis M, Giebel S, et al. Status of minimal residual disease after induction predicts outcome in both standard and high-risk Ph-negative adult acute lymphoblastic leukemia. The Polish Adult Leukemia Group ALL 4-2002 MRD study. *Br J Haematol* 2008; 142(2): 227-37.
94. Bassan R, Spinelli O, Oldani E, et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of MRD in adult ALL. *Blood* 2009; 113: 4153-62.
95. Pane F, Cimino G, Izzo B, et al. Significant reduction of the hybrid BCR/ABL transcripts after induction and consolidation therapy is a powerful predictor of treatment response in adult Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2005; 19(4): 628-35.