

Erişkin Akut Lenfoblastik Lösemide Tedavi

TREATMENT IN ADULT ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

E. Naci TİFTİK*, M. Orhan AYYILDIZ**, Abdurrahman IŞIKAKDOĞAN*, Ekrem MÜFTÜOĞLU***

* Yrd.Doç.Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Hematoloji BD,

** Doç.Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Hematoloji BD,

*** Prof.Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Hematoloji BD, DİYARBAKIR

Özet

Erişkin akut lenfoblastik lösemide (ALL) tedavi sonuçları son 2-3 dekatta mevcut kemoterapi metodları ile daha iyiye gitmiştir. ALL tedavisi günümüzde %80-90 oranında komplet remisyon (KR) ve %30-40 oranında uzun süreli sağkalım ile sonuçlanmaktadır. Daha önceleri kötü prognoza sahip olan olgun B ve T hücre vakaları tedavi edilebilir subgruplardır. İdame tedavisi pediatrik ALL'nin standart komponentidir, ancak erişkinde yararı tartışılmaktadır. Allojeneik kök hücre transplantasyonu (KHT) ilk remisyon sırasında ALL'de Philadelphia kromozom pozitif (Ph+) veya t(4,11)'li pro-B ALL'li hastaların dışında önerilmez. İlave olarak B seri ALL ve başlangıç lökosit sayısı 100.000/mm³ üzerinde olanlar allojeneik KHT ile tedavi edilebilir. Allojeneik KHT ilerlemiş ALL ve ikinci remisyon (KR 2) sırasında uygulanmalıdır. Otolog KHT Ph+ ALL'li hastalara önerilmez ve ilerlemiş ALL'de etkili değildir.

Anahtar Kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, Tedavi

T Klin Tıp Bilimleri 2000, 20:245-254

Summary

The outcomes of treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) have been improved with current chemotherapy methods in the past two-three decades. Treatment of ALL now results in complete remission (CR) rates of 80%-90% and long-term survival rates 30%-40%. Mature B cell and T cell ALL cases that previously had a poor prognosis are curable subgroups. Maintenance therapy is a standart component of pediatric ALL, but its benefit is disrupted in adults. Allogeneic stem-cell transplantation (SCT) isn't recommended with the exception of the patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) or pro-B ALL with t(4,11) in ALL during first remission (CR1). In addition those with B-lineage ALL and initial leukocyte counts > 100.000/mm³ can be cured by allogeneic SCT. Allogeneic SCT should be carried out during second remission (CR2) and in advanced ALL. Autologous SCT isn't recommended for patient with Ph+ ALL and it's ineffective for patients with advanced ALL.

Key Words: Acute lymphoblastic leukemia, Treatment

T Klin J Med Sci 2000, 20:245-254

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) her yaşta görülebilen, çocukluk yaş grubunda kemoterapiye iyi yanıt veren bir lösemi türüdür. Son 2-3 dekatta mevcut tedavi yaklaşımları ile ALL'li çocukların büyük bir bölümü ve erişkin hastaların bir kısmı başarılı bir şekilde tedavi edilebilmektedir. ALL'li çocukların %75'inde kür sağlanırken, erişkinlerin ancak %25-40'ında kür sağlanabilmektedir (1,2). Doğru tanının konması, yoğun çok ilaçlı kemote-

rapilerin kullanılması, santral sinir sistemi (SSS) gibi lösemik hücreler için adeta bir sığınak olan alanların profilaktik tedavisi ve allojeneik kök hücre transplantasyonunun (KHT) uygun kullanımı kür oranlarını artırmıştır.

ALL'nin tedavisi 4 ana kategoriye ayrılmıştır. Bunlar remisyon indüksiyon, konsolidasyon, idame ve SSS profilaksisidir.

Remisyon İndüksiyonu

ALL tedavisinin primer amacı komplet remisyona (KR) ulaşmaktır. KR; kemik iliği ve kanda bütün tanınabilen lösemik hücrelerin tam eradikasyonu ve normal hematopoezin sağlanmasıdır.

Geliş Tarihi: 14.10.1999

Yazışma Adresi: Dr.E. Naci TİFTİK

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları, Hematoloji BD
DİYARBAKIR

Tablo 1. Larson ve arkadaşlarının adült ALL için kemoterapi rejimi

<i>İndüksiyon (4 hafta)</i>			
Cyclophosphamide *	iv	1200 mg/m ²	1.gün
Daunorubicin*	iv	45 mg/m ²	1-3.gün
Vincristine	iv	2 mg	1,8,15,22. gün
Prednisone*	po/iv	60 mg/m ²	1-21. gün
L-asparaginase	sc	6000 iü/m ²	5,8,11,15,18,22. gün
*60 yaş üstü			
Cyclophosphamide	iv	800 mg/m ²	1.gün
Daunorubicin	iv	30 mg/m ²	1-3. gün
Prednisone	po/iv	60 mg/m ²	1-7. gün
<i>Erken intensifikasyon (4 hafta)</i>			
Methotrexate	it	15 mg	1. gün
Cyclophosphamide	iv	1000 mg/m ²	1. gün
6-mercaptopurine	po	60 mg/m ²	1-14 gün
Cytarabine	sc	75 mg/m ²	1-4,8-11. gün
Vincristine	iv	2 mg	15,22. gün
L-asparaginase	sc	6000 iü/m ²	15,18,22,25.gün
<i>SSS profilaksisi ve idame (12 hafta)</i>			
Kranial radyoterapi		2400 cGy	1-12. gün
Methotrexate	it	15 mg	1,8,15,22,29.gün
6-mercaptopurine	po	60 mg/m ²	1-70. gün
Methotrexate	po	20 mg/m ²	36,43,50,57,64.gün
<i>Geç intensifikasyon (8 hafta)</i>			
Doxorubicin	iv	30 mg/m ²	1,8,15. gün
Vincristine	iv	2 mg	1,8,15. gün
Dexamethasone	po	10 mg/m ²	1-14. gün
Cyclophosphamide	iv	1000 mg/m ²	29. gün
6-thioguanin	po	60 mg/m ²	29-42. gün
Cytarabine	sc	75 mg/m ²	29-32,36-39.gün
<i>İdame (24. aya kadar)</i>			
Vincristine	iv	2 mg	4 hafta 1. gün
Prednisone	po	60 mg/m ²	4 hafta 1-5. gün
Methotrexate	po	20 mg/m ²	4 hafta 1,8,15,22.gün
6-mercaptopurine	po	60 mg/m ²	4 hafta 1-28.gün

Vincristine ve prednison erişkinde yaklaşık %50 oranında KR oluşturmuş, ancak bunun median remisyon süresi (MRS) 3-7 ay bulunmuştur (3). Buna bir antrasiklin eklenmesi KR oranlarını %70-85'e, MRS'ni ise 17-18 aya çıkarmıştır (4). Bu tedaviye L-Asparaginase, cyclophosphamide ve cytarabine gibi dördüncü, hatta beşinci bir ajanın eklenmesinin faydalı olmayacağı, morbiditeyi arttırdığı görüşleriyle birlikte MRS'in 29 aya kadar çıkabileceğine dair görüşler de vardır (6). Tablo 1'de Larson ve arkadaşlarının kemoterapi rejimi yer almıştır. Selektif ilaç rezistansı gelişmeden önce lösemik hücreleri ortadan kaldırmak için indüksi-

yon tedavisi daha fazla yoğunlaştırılmıştır. Bu amaçla da cyclophosphamide, cytarabine, methotrexate, asparaginase ve teniposide gibi ilaçlar tedaviye eklenmiştir (6-8).

Antrasiklin grubu kemoterapi ilaçları içinde daunorubicin, mitoxantrone, adriamycin ve idarubicin arasında remisyon indüksiyonu açısından benzer sonuçlar alınmasına rağmen, idarubicinin daha iyi bir tercih olabileceğine dair görüşler de mevcuttur (9,10). Yüksek doz cytarabinin remisyon indüksiyonunda standart kemoterapiye katkısı olmamakla birlikte toksisiteyi arttırdığı saptanmıştır

(11). Bazı gruplar cyclophosphamidi ya standart indüksiyon rejimine ya da ilk post remisyon kemoterapi rejimlerine eklemişler ve KR oranlarında artma olmasına rağmen, kontrollü çalışmalarda yaşam süresinde bir değişiklik olmadığını saptamışlardır (6,7,12).

Konsolidasyon-İntensifikasyon

Primer amaç hematolojik remisyon esnasında subklinik veya minimal reziduel hastalığın eradikasyonudur. Önceleri normal hematopoez sağlandığında, kür elde etmek için, hastaların agressif girişimlere aday olduğu kabul edilirdi. Ancak, halen KHT'deki myelosupressif kombinasyonların kullanılıp kullanılmamasına dair farklı görüşler vardır. Erişkin ALL'de konsolidasyonda en yaygın kullanılan ilaç cytarabindir. Cytarabin'le kombine olarak da antrasiklinler, epipodophyllotoxinler ve methotrexate ve thioguanin gibi antimetabolitler kullanılır.

Linker ve arkadaşlarının UCSF (University of California in San Francisco) çalışmasında remisyon indüksiyonundan sonra 9 siklus konsolidasyon tedavisi bulunmaktadır (8). Burada remisyon indüksiyonunda kullanılan daunorubicin, vincristine, L-asparaginase ve prednison ile yüksek doz cytarabine ve tenipozidin münavebeli olarak kullanımı söz konusudur. Son siklus ise yüksek doz methotreksatı içerir. Tedavi idame ile 2.5 yıla tamamlanır. Beş yıllık takipte hastaların %42'si KR'da kalmıştır. ECOG 3486 (Eastern Cooperation Oncology Group) çalışmasında idame tedavisi almaksızın, 8 siklus MACHO rejimi (methotreksat, asparaginase, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine ve prednison) tarafından izlenen 3 g/m²/12 saat x 6 gün cytarabine uygulaması ile 4 yıllık sağkalım %13 saptanmıştır (13). Ancak idame içermemesi nedeni ile diğer çalışmalarla karşılaştırmak zordur. Ellison ve arkadaşlarının CALGB (Cancer and Leukemia Group B) çalışmasında ise remisyonundan sonra 2 siklus akut myelositik lösemi benzeri 7 gün cytarabine / 3 gün daunorubicin ile tedavi edilmiş, takiben de methotreksat ve purinethol ile idame edilmiştir. Sonuçların da ECOG 3486'dan farklı olmadığı görülmüştür (14).

Hoelzer ve arkadaşlarının GMALL (German ALL) çalışmasında hastalar 2 faz indüksiyondan sonra vincristine, doxorubicin, dexamethasone, cy-

clophosphamide, cytarabine ve 6-thioguanini içeren geç reindüksiyon ve 2.5 yıla kadar süren idame ile tedavi edilmiştir. 10 yıllık sağkalım ise %35 bulunmuştur (7). Subklinik hastalığı daha etkin ortadan kaldırmak için, myeloablatif kemoterapi ile birlikte KHT kullanılmıştır. Ancak ilk remisyonda konsolidasyon amacıyla uygulandığında kemoterapiye üstünlüğü gösterilememiştir.

Zhang ve arkadaşlarının IBMTR (International Bone Marrow Transplant Registry) çalışmasında 9 yıllık hastaliksız yaşam, ilk remisyonda KHT yapılanlarda %34 iken, kemoterapi alanlarda %32 saptanmıştır (15). Boucheix ve arkadaşlarının LALA 87 (Fransız çalışma grubu) çalışmasında 3 yıllık hastaliksız yaşam allojeneik KHT'da %43, olog KHT'ta %39 ve kemoterapi alanlarda %32 bulunmuştur (16). Bu her iki çalışmada da KHT'da daha düşük relaps oranları mevcutken tedavi ile ilişkili mortalite yüksektir. Aslında hasta seçim kriterlerindeki geniş farklılıklara bağlı olarak standart kemoterapi sonuçları ile allojeneik KHT sonuçlarını karşılaştırmak zordur. Çünkü çoğu hasta erken relaps, eşlik eden diğer hastalıklar ve donör yokluğu nedeniyle KHT dışında tutulmuştur.

Horowitz ve arkadaşları yaptıkları karşılaştırmalı çalışmada 5 yıllık sağkalımı allojeneik KHT'da %44, kemoterapi alanlarda %38 saptarken, Fiere ve arkadaşları ise 3 yıllık sağkalımı allojeneik KHT'da %43, kemoterapi alanlarda %32 saptamıştır (17,18). 9 yıllık gözlemde, Zhang ve arkadaşları relaps oranlarını kemoterapi alanlarda %66, allojeneik KHT yapılanlarda ise %30 saptamıştır (15). Ancak, her ne kadar relaps oranları KHT yapılanlarda daha az da olsa, transplantasyon ile ilişkili mortalite çok yüksektir. KHT'da %39 iken, kemoterapide ise %4 saptanmıştır. LALA 87 çalışmasında yüksek risk subgruplarında sağkalım allojeneik KHT yapılanlarda %44 iken, kemoterapi alanlarda %11 bulunmuş (16). Bu çalışmada Ph + ALL, null veya undiferansiye fenotip, 35 yaştan büyük common ALL, 30.000/mm³'den yüksek lökosit ve KR'a 4 haftadan fazla sürede ulaşma yüksek risk grubu olarak kabul edilmiştir.

İdame -Maintenance

İdame tedavisi her ne kadar yararı erişkinde tam olarak vurgulanmış olmasa da ALL tedavisinin hala standart komponentidir. Standart tedavi 1-3 yıl

için vincristine (iv 2 mg/ay), prednison (po 60mg/m²/5gün/ay)'la birlikte purinethol (po 60mg/m²/gün) ve methotreksat (po 20mg/m²/hafta)'ı içerir. Ancak optimal süre kesin değildir.

Çocuklarda uzun süreli idame tedavisi ile kısa süreli idame tedavisi karşılaştırılmış, ortalama sağkalım 24 aya karşılık 18 ay bulunmuştur (5). Ayrıca uzun süreli idame tedavisinde hem kemik iliği relapsı, hem de testiküler relaps düşük oranlarda saptanmıştır. Erişkindeki veriler az olmasına rağmen CALGB 8513 çalışmasında tedavi 29. haftada tamamlanmış ve ortalama sağkalım 11 ay bulunmuşken, CALGB 8011 çalışmasında tedavi 3 yıl sürdürülmüş ve ortalama sağkalım 21 ay bulunmuştur (14,19).

Santral Sinir Sistemi Profilaksisi

SSS profilaksisi ALL tedavisinde gerekli bir adımdır. Çünkü SSS, lösemik hücrelere karşın adeta bir sığınak görevi görür. SSS profilaksisi olmaksızın SSS relapsı %21-50 arasında değişmektedir (20). İntrathekal (İT) methotreksat (10 mg/m², max 15 mg) veya cytarabine (40-50mg/m²), yüksek doz methotreksat veya cytarabine, veya kranial radyoterapi (2400 cGy) kombinasyonları ile meningeal relaps oranları %3-17'e kadar düşürülmüştür (21).

İT methotreksat 6-10 mg/m²/hafta (max 15 mg) dozunda kullanılır. Kranial radyoterapi uygulanmıyorsa, genel yaklaşım tedavinin ilk 2 ayında 6 doz haftada bir methotreksat, konsolidasyon sırasında ayda 2 doz ve idame sırasında da her 3 ayda 2 doz İT methotreksattır. Kranial radyoterapi uygulanıyorsa İT doz sayıları azaltılır.

CALGB 8811 ve GMALL 61 çalışmalarında kranial radyoterapi ve İT methotreksat birlikte kullanılmış olup SSS relaps oranları %11-15 oranında saptanmıştır (6,7). Her iki çalışmada da 4-6 kez İT methotreksat yapılmıştır. Southwest Oncology Group (SWOP) çalışmasında L10M rejiminde tek başına haftada bir 6 doz İT methotreksat kullanılmış ve %7 oranında SSS relapsı saptanmıştır (22). ECOG 3486 çalışmasında SSS profilaksisi amacıyla yüksek doz cytarabine kullanılmış ve %3'den düşük oranda SSS relapsı saptanmıştır (13). M.D. Anderson Cancer Center (MDACC) çalışma grubu, yüksek serum laktatdehidrogenaz (LDH)

(>600 ü/ml) ve yüksek proliferatif indeksini (S+G₂M fazında %14'den fazla hücre) SSS relapsında risk faktörü olarak kabul etmişler ve yoğun SSS profilaksisini gündeme getirmişlerdir (23). HyperCVAD rejiminde 4 doz İV 3 g/m²/12 saat cytarabine + İV 1 gr/m² methotreksat + 16 doz İT tedavi (cytarabine+methotreksat) bulunurken, modifiye CVAD rejiminde 6 doz İV 3 g/m²/12 saat cytarabine + 22 doz İT 100 mg cytarabine mevcuttur. HyperCVAD rejiminde meningeal relaps %2 saptanırken, modifiye CVAD'ta %20 saptanmıştır. Bu çalışma meningeal lösemi yönünden yüksek risk faktörleri bulunanlarda kranial radyoterapi yapılmıyorsa yoğun SSS profilaksisinin etkili olduğunu göstermiştir.

Pullen ve arkadaşları kranial radyoterapi yokluğunda İT triple tedavi (methotreksat + cytarabine + hydrocortisone) ile intermediate doz İV methotreksat + İT methotreksatı karşılaştırmışlar, meningeal relaps oranlarını %4.7'e karşılık %10.9 bulmuşlardır (24).

Prognostik Faktörler

İlerleyen yaş prognoz ile ters orantılıdır. 30 yaş altında KR oranı %90-95 iken, 30-59 yaş arasında %80-85 dir. 3 yıllık sağkalım 30 yaş altında %60 iken, 30-59 yaş grubunda %40'dır. 30.000/mm³ üzeri lökosit sayısı B hücre kökenli ALL'de kötü prognoz kriteri kabul edilirken, T hücre kökenli ALL'de kötü prognoz kriteri değildir. Ayrıca kötü performans status, T hücre antijeni ekspresyon yokluğu, mediastinal lenfadenopati (LAP) yokluğu ve KR'a 4-6 haftada ulaşma kötü prognoz kriteri olarak kabul edilir. t(9,22) veya t(4,11) en kötü prognoz kriterlerinden olup, tedavi planlarının değişimine bile neden olabilir. Myeloid antijenlerin ekspresyonu B hücre kökenli ALL'de daha yaygındır.

B-cell (Burkitt tip) ALL

Olgun B cell ALL, erişkin ALL'lerin %5'inden azını oluşturur. Monoklonal immunglobulin mevcudiyeti, FAB L3 morfoloji, t(8,14), t(8,22) ve t(2,8) bu subtipin ayırt edici özellikleridir. Ayrıca yüksek oranda SSS tutulumu, hepatosplenomegali, LAP, belirgin artmış ürik asit ve LDH seviyeleri mevcuttur. Hem L3 ALL, hem de Burkitt's lenfoma yüksek proliferasyon oranlarına sahiptir.

Önceleri erişkin B ALL kötü prognoza sahip ve KR %40'dan daha düşüktü. Konvansiyonel tedavi ile hastaların çok azı tedavi edilebiliyordu. Artık yoğun tedavi protokolleri ile hastalığın prognozunda belirgin iyileşmeler saptanmaktadır. Hoelzer ve arkadaşları 68 erişkin B ALL'li hastada yüksek doz methotreksat ve triple İT tedavi ilaveli rejim ile KR oranları %44'den %74'e yükseltmiş, SSS relaps oranları ise %57'den %17'e düşürmüştür (25). Hastaliksız yaşam %0'dan %71'e çıkıştır. B ALL'li hastaların yarısı, artık uzun süreli bir yaşam şansı elde etmektedir. Bu nedenle 1. KR'daki B ALL'li hastalara KHT önerilmemektedir.

Ph Kromozom (+) ALL

t(9,22) erişkin ALL'de en yaygın sitogenetik bozukluktur ve en kötü prognoz kriterlerinden biridir. Her ne kadar çoğu KR'a girse de remisyon süreleri kısadır. Çocukluk çağına görülme sıklığı % 5 iken, yaşla artar ve erişkinde %23-44 arasında değişir (21). En sık FAB L2 morfoloji gösterir. CD 10, CD 34 ve B hücre markerlerini ekspres eder.

CALGB 8811 çalışmasında Ph (+) 30 erişkin hasta analiz edilmiştir (6). Ph (+) olanlarda KR %70 iken, Ph (-) olanlarda KR %86 bulunmuş. MRS ise Ph (+) olanlarda 7 ay iken, Ph (-) olanlarda 40 ay bulunmuştur. Linker ve arkadaşları yoğun konvansiyonel kemoterapi ile, 7 Ph (+) hastada hiç bir hastaliksız yaşam elde edemezken, Larson ve arkadaşları 55 Ph (+) hastada %17 oranında 3 yıllık hastaliksız yaşam elde etmişlerdir (8,21). MDACC'deki bir grup araştırmacı VAD veya CVAD ile tedavi edilen 41 Ph (+) hastayı retrospektif analiz etmişler, %56 KR ve 9 ay MRS bulmuşlardır (26). Son zamanlarda allojeneik KHT ile, Ph (+) hastaların üçte birinde uzun süreli yaşam elde edilmektedir. Barret ve arkadaşları IBMTR'de 67 Ph (+) ALL'li hastada (1. KR, 2. KR, ilk relaps veya primer refrakter) %35 hastaliksız yaşam elde etmişlerdir (27). Hastaliksız yaşam 1. KR'da %38 saptanırken, relapslı hastalarda %25 saptanmıştır. Chao ve arkadaşları 38 hasta üzerindeki allojeneik KHT ile 4 yıllık hastaliksız yaşam sonuçlarını 1. KR'da %46, 2. KR veya daha üstünde ise %28 olarak rapor etmişlerdir (28). Siera ve arkadaşları HLA identik kardeş yokluğunda "matched unrelated" donör kaynaklı KHT ile 18 hastada %49 oranında 2 yıllık hastaliksız yaşam tarif etmişlerdir (29).

Dunlop ve arkadaşları 9 hasta üzerinde otolog KHT uygulamışlar ve 3 yıllık hastaliksız yaşamı %27 olarak saptamışlardır (30). Her ne kadar uzun süreli yaşam tarif edilmiş olsa da, otolog KHT Ph (+) hastalara önerilmemektedir.

Bu arada konvansiyonel kemoterapiye karşı yetersiz yanıt, araştırmacıları alternatif tedavilere yöneltmiştir. İnterferon alfa, Ph (+) ALL'de postremisyon kullanılmış ve uzun süreli remisyonlar elde edilmiştir (31). İnterleukin 4 (İL-4) Ph(+) ALL hücrelerine karşı inhibitör etki göstermektedir (32). Herbimycin A'nın m-bcr rearranjmanı gösteren hücrelere karşı antagonize edici etkisi vardır (33). Mühendislik ürünü ribozomlar ve anti-sense oligonükleotidler de bcr-abl ekspresyonunu inhibe etmektedir (34,35).

T-cell ALL

T-ALL, tüm ALL olgularının %15-25 'ini oluşturur. Daha gençlerde olma eğilimi vardır. 60 yaş üzerinde çok nadirdir. Erkeklerde daha sıktır. Yüksek lökosit sayısı ve mediastinal LAP ile karakterizedir. Önceleri kötü prognoz olarak kabul edilirken, artık yüksek KR oranlarına ve uzun süre hastaliksız yaşama ulaşılmaktadır. Erişkinde KR %90-95, hastaliksız yaşam %45-60'tır (6,8). Bu sonuçlar cyclophosphamide ve cytarabinin tedaviye eklenmesine bağlıdır. Yüksek lökosit sayısının B ALL'de kötü prognoz kriteri olduğu düşünülürken, T ALL'de aynı görüş paylaşılmamaktadır (6,8). Ayrıca mediastinal kitle ile başvuranlar uzun süre remisyonla sahiptir.

Yaşlı ALL'li Hastalar

Diabetes mellitus, kardiyopulmoner hastalık ve böbrek yetmezliği gibi medikal durumlar nedeniyle çoğu 60 yaş üzeri hasta klinik çalışma dışında tutulmuştur. Bu nedenle nasıl tedavi edileceği hakkında veri azdır.

Lapienza ve arkadaşları 13 hastaya vincristine, prednison, daunorubicin ve L-asparaginaz içeren küratif tedavi, 36 hastaya ise sadece vincristine ve prednison içeren palyatif tedavi uygulamışlardır (21). KR, küratif grupta %77 iken, palyatif grupta %53, ortalama sağkalım ise küratif grupta 4 aya karşılık palyatif grupta 10 ay saptanmıştır. Küratif grupta sağkalımın daha düşük olmasının nedeni yaşlılarda kemoterapinin tolere edilememesidir.

CALGB çalışmasında KR %65, ortalama sağkalım 4 ay ve 3 yıllık sağkalım ise %21 saptanmıştır (6). MDACC'de VAD (vincristine, doxorubicin ve dexamethasone) rejimi 52 hastaya uygulanmış, KR %58, ortalama sağkalım ise 10 ay saptanmıştır (36).

Relaps ve Refrakter ALL

İndüksiyon tedavisine rezistans veya yoğun çok ilaçlı kemoterapi tedavisinden sonra relaps gelişimi kötü prognozu gösterir. Erişkinlerin hemen hemen yarısı relaps gösterir. Relaps genellikle ilk 2 yıl içinde olur. Relapsların %80'i kemik iliğindedir. Bunun dışında SSS, lenf nodu, deri ve testisleri de tutulabilir. İzole ekstramedüller relaps yüksek bir olasılıkla ardışık kemik iliği relapsını da gösterir. Bu nedenle hastalar lokal tedaviden sonra sistemik tedavi de almalıdır. Relaps hastalarında bir çok rejim rapor edilmiştir. Bunların büyük kısmı iki ana gruba ayrılabilir. Birincisi yeni tanı konduğu zaman kullanılan rejimin tekrarı, ikincisi ise yüksek doz kemoterapi içeren rejimlerdir (primer refrakter hastalara da kullanılmalıdır). İkinci gruptaki rejimi alanların 2.KR'a girme olasılıkları daha yüksektir. En fazla tercih edilen yüksek doz cytarabindir. Yüksek doz cytarabine tek başına kullanılabilmesi gibi (KR %10-30) L-asparaginaz, doxorubicin, idarubicin ve mitoxantrone ile de kombine edilebilir. %72'lere kadar KR tarif edilmektedir (37). Freund ve arkadaşları 66 hastada %64 KR, 6.6 ay ortalama sağkalım bildirmişlerdir (38). Lejeune ve arkadaşları ise 20 hastada %80 KR, 6-11 ay ortalama sağkalım rapor etmişlerdir (39). Martino ve arkadaşları primer refrakter veya 1. relapstaki 45 hastayı G-CSF (granülosit-koloni stimüle edici faktör) desteğinde RELAL-88 protokolü ile (vindesine, mitoxantrone, cyclophosphamide, intermediate dose cytarabine ve methotreksate) tedavi etmişler ve % 74 KR'a ulaşmışlardır (40). Remisyona girenlere ise KHT planlanmıştır. KHT'na rağmen MRS 5.7 ay saptanmıştır. 2.KR'u devam ettirmek zor olduğu için, 2. KR'da allojenik KHT önerilir. Relapslı hastalarda otolog veya "matched unrelated" transplantasyon (MUT) üzerine çalışmalar azdır.

Menengial Lösemi

SSS hastalığı kendini baş ağrısı ve kusma

(özellikle sabah kusmaları) ile belli eder. Bu arada intrakranial basınç artışına bağlı olarak letarji ve papil ödemi meydana gelir. Tanı esnasında bu semptomlar yoksa lomber ponksiyon yapmak gereksizdir. Keza erişkinde %10'dan daha düşük oranda tanı esnasında meningeal lösemi mevcuttur. SSS relapsı uygun profilaksi alanların yaklaşık %10'unda meydana gelir. Çoğu hastada aynı anda kemik iliği relapsı da görülmüştür. Sistemik relaps olmaksızın izole SSS relapsı da ortaya çıkabilir. Ancak, hemen hemen daima izole SSS relapsı ardışık kemik iliği relapsının da bir habercisidir. SSS relapslı hastalar mümkün oldukça sistemik kemoterapi de almalıdır. SSS relapsı radyoterapi ve İT kemoterapiyi gerektirir. Radyoterapi tüm beyne 2000-2400 cGy den ibarettir. Ancak geç toksisite riski ve allojeneik KHT endikasyonunda TBI (total body irradiation) gerekeceğinden yüksek dozlardan kaçınılmalıdır. Erişkinde sistemik kemoterapi de gerekli olduğu için, spinal radyoterapiden ağır myelosupressif yan etkisinden dolayı kaçınılır. İT methotreksat 6 mg/m² (mümkünse intraventriküler) haftada 3 kez, sonra 4 hafta haftada 2 kez, takiben 3 ay ayda 2 kez, blastlar beyin omurilik sıvısı (BOS)'ndan tam temizleninceye kadar uygulanmalıdır. Profilaksiye rağmen SSS hastalığı gelişenlerde 30 mg/m² (max 60 mg) İT cytarabine verilmelidir.

Ellison ve arkadaşları, indüksiyon tedavisi başında lomber ponksiyon yapıp tek doz İT methotreksat uygulamışlardır (14). Tanı sırasında SSS lösemisi saptadıklarında ise BOS'tan blastlar temizleninceye kadar haftada 2 kez İT methotreksat, sonra 4 hafta için haftada bir kez, 1 yıl için de ayda bir kez İT tedavi uygulamışlardır. Dekker ve arkadaşları ise BOS'tan lösemi hücreleri temizleninceye kadar haftada 2 kez İT methotreksat, daha sonra ise 10 kez haftada bir İT tedaviye dönmüşlerdir (41).

3 ajanlı İT tedavinin (methotreksat, hydrocortisone ve cytarabine), 2 ajanlı İT tedavisi (methotreksat ve hydrocortisone) üstünlüğü yoktur. Methotreksat intraventriküler olarak da verilebilir. BOS'ta ventrikül düzeyinde optimal ilaç düzeyi sağladığından İT tedaviden daha üstün olduğuna dair çalışmalar da mevcuttur (42). Yüksek doz methotreksat veya cytarabine de SSS lösemisinin tedavisinde etkilidir (43,44).

Kranial sinir tutulumları da sık iştirak etmektedir. En sık N. Facialis, daha az oranda da N.Oculomotorius ve N.Abducens eşlik eder. Kranial sinir tutulumlarında kranial radyoterapi ile İT methotreksat kullanılır.

Allojeneik Kök Hücre Transplantasyonu

Kemoradyoterapinin myeloablative dozlarını takiben allojeneik KHT'nin antilösemik etkisi; hem hazırlama rejiminde kullanılan çok yoğun sitostatik tedaviye, hem de alıcısındaki rezidüel lösemik hücelere karşı direk donör lenfositlerinin immun reaksiyonuna bağlıdır. ALL'de en iyi hazırlama rejimi hakkında fikir birliği yoktur. TBI ve cyclophosphamide en yaygın kullanılan hazırlama rejimidir. TBI, ya bölünmüş dozlarda ya da tek doz halinde kullanılır. Bölünmüş dozlarda normal dokuya daha az toksiktir. Yüksek dozlar lösemik hüceleri öldürmede daha etkilidir. Ancak bu da mortaliteyi artırır. Cytarabine ve etoposidin de TBI ile kombinasyonları vardır ve benzer sonuçlar elde edilmektedir (45). Nonradyasyon hazırlama rejimleri içerisinde ise busulfan / cyclophosphamide bulunmaktadır. Bu tedavilerle TBI içeren rejimlere benzer sonuçlar elde edilmiştir (46).

Singeneik veya T hücrelerinden arındırılmış allojeneik KHT'den sonra yüksek relaps oranlarının gözlenmesi, "graft versus lösemik " (GVL) etkinin indirekt bir kanıtıdır. GVL etki "graft versus host disease" (GVHD)'a bağlıdır. GVHD gelişmesi halinde daha düşük relaps oranları mevcuttur. Ancak ALL'deki GVL etki, AML veya KML'deki GVL kadar etkin değildir (47).

IBMTR verilerinden ALL'li 2497 hastada 3 yıllık hastalıksız yaşam 1.KR'da %54, 2.KR'da %40 ve, relaps veya refrakter ALL'de ise %20 saptanmıştır. Transplantasyon ile ilişkili mortalite %25-35 arasında değişmektedir. Relaps oranları ise 1.KR'da %25, 2.KR'da %46 ve, relaps veya refrakter ALL'de ise %68 bulunmuştur. Methotreksat içermeyen GVHD profilaksi, GVHD'in olmaması ve 50.000/mm³ üzeri lökosit sayısı relaps risk faktörleridir. Genç yaş, interstisyel pnömoni yokluğu, erkek cinsiyet ve grade II-IV GVHD hallerinde relaps sıklığı azalmaktadır. 1.KR'da çok sayıda allojeneik KHT yapılmıştır. Uzun süreli sağkalım %39-71 saptanmıştır. (45). 60 yaşına kadar olan hastalarda, konvansiyonel kemoterapi ile %30-40 uzun

süreli sağkalım elde edilmektedir. Bu ikisini karşılaştırmak hasta seçim kriterlerindeki farklılıklara bağlı olarak zordur. KR'a ulaşan çoğu hasta erken relaps, eşlik eden diğer hastalıklar ve donör yokluğu nedeniyle KHT dışında tutulmaktadır. Horowitz ve arkadaşları konvansiyonel kemoterapi ile allojeneik KHT sonuçlarını retrospektif olarak analiz etmişlerdir (17). 5 yıllık hastalıksız yaşam kemoterapide %38, KHT'da %44 bulunmuştur. 9 yıllık relaps ise kemoterapide %66, KHT'da %30'dur. Ancak tedavi ile ilişkili mortalite kemoterapide %4'e karşılık SCT'de %39 saptanmıştır.

Relaps gösteren erişkin ALL hastalarının yarısı 2.KR'a girer. Fakat bunların büyük bir kısmı hastalık progresyonundan dolayı kaybedilirler. Bu kötü prognoz 2.KR'da allojeneik KHT'nu ön plana çıkarmıştır. 2.KR'da %18-45 uzun süreli sağkalım ve %50'nin üzerinde relaps tarif edilmektedir (45).

IBMTR raporunda 2.KR'da yüksek riskli ve standart riskli hastalar karşılaştırılmış, relaps oranları yüksek riskli grupta %56 iken, standart riskli grupta ise %49 bulunmuş. 4 yıllık hastalıksız yaşam yüksek riskli grupta %22, standart riskli grupta %36 saptanmış. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Her ne kadar bu karşılaştırmalar yapılsa da HLA identik allojeneik KHT 2.KR'da kemoterapiye üstündür ve uygun donörü olan bütün hastalara önerilir. Relaps veya refrakter ALL'de allojeneik KHT ile %12-23 oranında 3 yıllık hastalıksız yaşam tarif edilmektedir (45). Bu da kemoterapi ile elde edilen başarıdan daha üstündür.

Hastaların %75'inden fazlasında HLA uygun kardeş yoktur. Bu nedenle MUT denenmiştir. Son zamanlarda tek başına serolojik metodlar yerine moleküler metodların kullanılması ile HLA loküsünde uygunluğun daha iyi tetkik edilmesi ile MUT'ta daha iyi sonuçlar alınmaya başlamıştır. MUT'ta genellikle 40-50 yaş altı tercih edilir. MUT daha çok çocuklarda denenmiştir. Erişkinde veri azdır. Weisdorf ve arkadaşları MUT ile otolog KHT'nu karşılaştırmıştır (48). 2.KR'da transplantasyon ile ilişkili mortalite %48, relaps veya refrakter ALL'de ise %57-68'dir. 2.KR'daki hastalar için 1. yıldaki relaps %26 saptanmıştır. Hastalıksız yaşam ise %42 bulunmuştur. Otolog KHT'dan sonra ise uzun süreli yaşam %0 bulunmuştur. Otolog KHT'da transplantasyon ile ilişkili mortalite düşüktür, ancak otolog KHT yüksek relaps oranlarına sahiptir.

Otolog Kök Hücre Transplantasyonu

Otolog KHT aslında allojenik KHT için aday olmayan hastalara düşünülmüş, allojenik KHT'den daha düşük tedavi ile ilişkili mortalite oranlarının olması, ileri yaş hastalara rahat kullanılabilme olanağının olması ve hasta periferik kanından kök hücrelerin rahat toplanabilmesi nedeniyle, otolog KHT üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ancak GVHD olmaması, beraberinde GVL etkiyi de ortadan kaldırdığı için yüksek relaps oranları ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte lösemik hücrelerle grafitin kontaminasyonu ve hazırlama rejim yeterlilikleri de relapsta sorumlu tutulmuştur. Grafitin kontaminasyonunu önlemek için "purging" işlemi ön plana çıkarılmıştır. Bu da ya lösemiye karşı spesifik antikolar yada farmakolojik antitümör ajanlarla yapılabilir. Her ikisinin de birbirine avantaj-dezavantajı vardır. Monoklonal antikolarda lösemi hücreleri yeterli antijen eksprese etmeyebilir. Antitümör ajanlar ise normal kök hücrelere zarar verebilir veya ilaca karşı lösemik hücrelerin rezistansı söz konusu olabilir.

1.KR'da otolog KHT yapılanların çoğunda 3 yıllık hastalısız yaşam %30-40'dır (45). Powles ve arkadaşları otolog KHT'den sonra 2 yıl idame tedavisine devam etmişler ve %56 5 yıllık sağkalım elde etmişlerdir (49). Otolog KHT üzerine genel kanı 1.KR'da kemoterapiye üstün olmayıp, relaps veya refrakter ALL'de minimal bir etkisinin olduğudur.

Bugün allojenik KHT, Ph (+) ve pro-B ALL vakalarına uygulanmalıdır. Buna B hücre kökenli ve başlangıç lökosit sayısı 100.000/mm³ olanlar da eklenebilir. Sonuç olarak mevcut tedavi rejimleri ile %80-90 KR ve %30-40 uzun süreli sağkalım elde edilmektedir. Olgun B ve T hücreli ALL önceleri kötü prognoz kabul edilirken, şimdi tedaviye yanıt veren subgruplardandır. İdame tedavisi pediatrik yaş grubunda standart komponentken, erişkin için farklı görüşler ileri sürülmektedir. 1. KR'de allojenik KHT ile konvansiyonel kemoterapiler arasında fark yokken, t(4,11)'lu pro-B ALL ve Ph (+) hastalara 1.KR'de allojenik KHT önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Cortes JE, Kantarjian HM. Acute lymphoblastic leukemia. A comprehensive review with emphasis on biology and therapy. *Cancer* 1995; 76: 2393-2417.
2. Copelan EA, Mc Guire EA. The biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood* 1995; 85: 1151-68.
3. Hoelzer D. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 1994; 31(1): 1-15.
4. Gottlieb AJ, Weinberg V, Ellison RR, Henderson ES, Terebelo H, Rafla S, Cuttner J, Silver RT, Carey RW, Levy RN, et al. Efficacy of daunorubicin in the therapy of adult acute lymphoblastic leukemia: A prospective randomized trial by Cancer and Leukemia Group B. *Blood* 1984; 64: 267-74.
5. Whitlock JA, Gaynon PS. Acute lymphoblastic leukemia. In: Lee GR, ed. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Baltimore, Maryland, Mass Publishing. 1999: 2241-71.
6. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, Lee EJ, Stone RM, Schulman P, Duggen D, Davey FR, Sobol RE, Frankel SR, Hooberman AL, Westerbrook CA, Arthur DC, George SL, Bloomfield CD, Schiffer CA. 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: 2025-37.
7. Hoelzer D, Thiel E, Löffler H, Buchner T, Ganser A, Heil G, Koch P, Freund M, Diedrich H, Ruhl H, et al. Prognostic factors in a multicentric study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood* 1988; 71: 123-31.
8. 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; 78:2814-22.
9. Bassan R, Lerede T, Rambaldi A, Buelli M, Viero P, Barbui T. The use of anthracyclines in adult acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 1995; 80: 280-91.
10. Bassan R, Battista R, Viero P, Pogliani E, Rossi G, Lamberthenghi-Delilieri G, Rombaldi A, D'Emilio A, Buelli M, Borlei G, et al. Intensive therapy for adult acute lymphoblastic leukemia; preliminary results of the idarubicin / vincristine / L-asparaginaz / prednisolone regimen. *Semin Oncol* 1993; 20 (supply): 39-46.
11. Hoelzer D. High dose chemotherapy in adult acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 1991; 28: 84-9.
12. Mandelli F, Annino L, Vegna ML, Camera A, Ciolli S, Deplano W, Fabiano F, Ferrara F, Ladogana S, Muti G, et al. GIMEMA ALL 0288. A multicentric study on adult acute lymphoblastic leukemia. preliminary results. *Leukemia* 1992; 6: 182-5.
13. Cassileth PA, Andersen JW, Bennett JM, Hoagland HC, Mazza JJ, O'Connell MC, Paietta E, Wiernik P, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia. The Eastern Cooperative Oncology Group Experience. *Leukemia* 1992; 6 (supply 2):178-81.
14. Ellison RR, Mick R, Cuttner J, Schiffer CA, Silver RT, Woliver T, Rayston I, Davey FR, Glicksman AS, Bloomfield CD and Holland JF. The effects of post induction intensification treatment with cytarabine and daunorubicine in adult acute lymphoblastic leukemia. A prospective randomized clinical trial by Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 1991; 9: 2002-15.

15. Zhang MJ, Hoelzer D, Horowitz MM, Gale RP, Messerer D, Klein JP, Löffler H, Sobocinsk KA, Thiel E, Weisdorf DJ. Long term follow up of adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission treated with chemotherapy or bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1995; 123: 428-31.
16. Boucheix C, David B, Sebban C, Racadot E, Bene MC, Bernard A, Compos L, Jouault H, Sigaux F, Lepage E, et al. Immunophenotype of adult acute lymphoblastic leukemia, clinical parameters and outcomes: An analysis of a prospective trial, including 562 tested patients (LALA 87). *Blood* 1994; 84: 1603-12.
17. Horowitz MM, Messerer D, Hoelzer D, Gale RP, Neiss A, Atkinson K, Barrett AJ, Büchner T, Freund M, Heil G, Hiddeman W, Kolb HJ, Löffler H, Marmont AM. Chemotherapy compared with bone marrow transplantation for adults with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission. *Ann Intern Med* 1991; 115: 13-8.
18. Fiere D, Lepage E, Sebban C, Boucheix C, Gisselbrecht C, Vernant JP, Varet B, Brouslet A, Cahn JY, Rigal-Huguet F, Witz F, Michoux JL, Michallet M, Reiffers J. Adult acute lymphoblastic leukemia: A multicentric randomized trial testing bone marrow transplantation as post-remission therapy. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1990-2001.
19. Cuttner J, Mick R, Budman DR, Mayer RJ, Lee EJ, Henderson ES, Weiss RB, Paciucci PA, Sobol R, Davey F, et al. Phase III trial of intensive treatment of adult acute lymphoblastic leukemia comparing daunorubicine and mitoxantrone: a CALGB study. *Leukemia* 1991; 5: 425-31.
20. Kantarjian HM, Walters RS, Smith TL, Keating MJ, Barlogie B, McCredie KB, Freireich EJ. Identification of high risk groups for development of CNS leukemia in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1988; 72: 1784-89.
21. Laport RP, Larson RA. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Semin Oncol* 1997; 24: 70-82.
22. Hussein KK, Dahlberg S, Head D, Wadell CC, Dabich L, Weick JK, Morrison F, Saiki JH, Metz E, Rivkin SE, Grever MR, Boldt D and the Southwest Oncology Group. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults with intensive induction, consolidation, and maintenance chemotherapy. *Blood* 1989; 73: 57-63.
23. Cortes J, O'Brien S, Pierce S, Keating MJ, Freireich EJ, Kantarjian HM. The value of high-dose systemic chemotherapy and intrathecal therapy for central nervous system prophylaxis in different risk groups of adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1995; 86: 2091-97.
24. Pullen J, Boyett J, Shuster J, Crist W, Land V, Frankel L, Iyer R, Bachstrom L, van Eys J, Harris M, et al. Extended triple intrathecal chemotherapy trial for prevention of CNS relaps in good-risk and poor-risk patients with B-progenitor acute lymphoblastic leukemia: A pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1993; 11: 839-49.
25. Hoelzer D, Ludwig WD, Thiel D, Gassmann W, Löffler H, Fonatsch C, Rieder H, Heil G, Heinze B, Arnold R, et al. Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1996; 87: 495-508.
26. Preti HA, O'Brien S, Giralto S, Beran M, Pierce S, Kantarjian HM. Philadelphia-chromosome-positive adult acute lymphoblastic leukemia; characteristics, treatment results, and prognosis in 41 patients. *Am J Med* 1994; 97: 60-5.
27. Barret AJ, Horowitz MM, Ash RC, Atkinson K, Gale RP, Goldman JM, Henslee-Downey PJ, Herzig RH, Speck B, Zwaan FE, et al. Bone marrow transplantation for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1992; 79: 3067-79.
28. Chao NJ, Blume KG, Forman SJ. Long term follow-up of allogeneic bone marrow transplants recipients for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1995; 85: 3353.
29. Sierra J, Radich J, Hansen JA, Martin PJ, Petersdorf EW, Bjerke J, Bryant E, Nash RA, Sanders JE, Storb R, et al. Marrow transplants from unrelated donors for treatments of Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1997; 90: 1410-14.
30. Dunlop LC, Powles R, Singhal S, Treleaven JG, Swansbury GJ, Meller S, Pinkerton CR, Horton C, Mehta J. Bone marrow transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17: 365-9.
31. Ohyashiki K, Ohyashiki JH, Toyama K. Therapy for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Possible use of interferon on the basis of some novel concepts. *Leuk Lymph* 1993; 9: 43-8.
32. Okabe M, Kuni-eda Y, Sugiwura T, Tanaka M, Miyagishima T, Saiki I, Minagawa T, Kurosawa M, Itaya T, Miyazaki T. Inhibitory effect of interleukin-4 on the invitro growth of Ph positive acute lymphoblastic leukemia cells. *Blood* 1991; 78: 1574-80.
33. Okabe M, Uehara Y, Miyagishima T, Itaya T, Tanaka M, Kuni-eda Y, Kurosawa M, Miyazaki T. Effects of herbimycin A, an antagonist of tyrosine kinase on bcr/abl oncoprotein-associated cellproliferations: Abrogative effect on the transformation of murine hematopoietic cells by transfection of a retroviral vector expressing oncoprotein p210(bcr-abl) and preferential inhibition on Ph positive leukemia cell growth. *Blood* 1992; 80: 1330-38.
34. Snyder DS, Wu Y, Wang JL, Rossi JJ, Swiderski P, Kaplan BE, Forman SJ. Ribozyme-mediated inhibition of bcr-abl gene expression in a Philadelphia chromosome-positive cell line. *Blood* 1993; 82: 600-5.
35. Martiat P, Lewalle P, Taj AS, Philippe M, Larondelle Y, Vaerman JL, Wildman C, Goldman JM, Michaux JL, et al. Retrovirally transduced antisense sequences stably suppress p210 bcr/abl expression and inhibit the proliferation of bcr/abl containing cell line. *Blood* 1993; 81: 502-9.
36. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith T, Estey EH, Beron M, Preti A, Pierce S, Keating MJ. Acute lymphoblastic leukemia in the elderly. Characteristics and outcome with the vincristine- adriamycine- dexamethasone (VAD) regimen. *Br J Haematol* 1994; 88: 94-100.
37. Scheinberg DA, Maslak P, Weiss M. Treatment of relapsed or refractory adult patients with acute lymphoblastic leukemia. In: DeVita VT, ed. *Cancer Principles Practise of Oncology*. Philadelphia: Lippincott-Raven publishers. 1997: 2313-14.

38. Freund M, Diedrich H, Ganser A, Gramatzki M, Heil G, Heyll A, Henke M, Hiddemann W, Haas R, Kuje R, Koch P, Link H, Mascmege G, Planker M, et al. Treatment of relapsed or refractory adult lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1992; 69: 709-16.
39. Lejeune J, Tubiana H, Gastaut JA, Maraninchi D, Richard B, Launay MC, Sainty D, Sebahoun G, Carcassonne Y. High dose cytosine arabinoside and mitoxantrone in previously-treated acute leukemia patients. *Eur J Haematol* 1990; 44: 240-3.
40. Martino R, Bellido M, Brunet S, Altes A. Intensive salvage chemotherapy for primary refractory or first relapsed adult acute lymphoblastic leukemia: results of a prospective trial. *Haematologica* 1999; 84 : 505-10.
41. Dekker AW, van't Veer MB, Sizoo W, Haak HL, van der Celie J, Ossenkoppele G, Huijgens PC, Schauten HC, Sonneveld P, Willemze R, Verdonck LF, von Putten WLJ, Löwenberg B. Intensive postremission chemotherapy without maintenance therapy in adults with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1997; 15: 476-82.
42. Iacoangeli M, Roselli R, Pagano L, Leone G, Marra R, Pampucci A, Trignoni R, Sceratti M. Intrathecal chemotherapy for treatment of overt meningeal leukemia: Comparison between intraventricular and traditional intralumbar route. *Ann Oncol* 1995; 6: 377-82.
43. Balis FM, Savitch JL, Bleyer WA, Reaman GH, Poplack DG. Remission induction of meningeal leukemia with high dose intravenous methotrexate. *J Clin Oncol* 1985; 3: 485-9.
44. Frick J, Ritch PS, Hansen RM, Anderson T. Successful treatment of meningeal leukemia using systemic high dose cytosine arabinoside. *J Clin Oncol* 1984; 2: 365-8.
45. Finiewicz KJ, Larson RA. Dose-intensive therapy for adult acute lymphoblastic leukemia. *Semin Oncol.* 1999, 26: 6-20.
46. Copelan EA, Deeg HJ. Conditioning for allogeneic marrow transplantation in patients with lymphohematopoietic malignancies without the use of total body irradiation. *Blood* 1992; 80: 1648-58.
47. Kolb HJ, Schattenberg A, Goldman JM, Hertenstein B, Jacobsen N, Arcese W, Ljungman P, Ferrant A, Verdonck L, Niederwieser D, et al. Graft versus leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. *Blood* 1995; 86: 2041-2050.
48. Weisdorf DJ, Billet AL, Hannon P, Ritz J, Sallan SE, Steinbuch M, Ramsay NK. Autologous versus unrelated donor allogeneic marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1997; 90: 2962-68.
49. Powles R, Mehta J, Singhal S, Horton C, Tait D, Milan S, Pollard C, Lumbey H, Matthey F, Shirleys J, et al. Autologous bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation followed by maintenance chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia in first remission: 50 cases from a single center. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16: 241-7.