

# Türk Akut Lenfoblastik Lösemili Erişkin Hastalarda İdame Tedavisi Toksisiteleri, MTHFR ve TPMT Genetik Polimorfizm Analizi ve Doz Manipülasyonlarının Sağkalım Sonuçlarına Etkisi

Maintenance Therapy Toxicities, MTHFR and TPMT Genetic Polymorphism Analysis, and the Effect of Dose Manipulations on Survival Outcomes in Adult Patients with Turkish Acute Lymphoblastic Leukemia

Merve Ecem ERDOĞAN YÖN<sup>ID</sup>, Zübeyde Nur ÖZKURT<sup>ID</sup>, Sanem GÖKÇEN<sup>ID</sup>, Ramazan ÖCAL<sup>ID</sup>, Zeynep Arzu YEĞİN<sup>ID</sup>, Münci YAĞCI<sup>ID</sup>

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

## ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, idame tedavisi sırasında gelişen yan etkileri ve ilişkili faktörleri belirlemek ve idame tedavi toksisitenin erişkin ALL prognozu üzerindeki etkisini araştırmaktır.

**Hastalar ve Yöntem:** Bu çalışma tek merkezde ve geriye dönük olarak idame tedavisi alan 33 erişkin ALL hastasıyla yapıldı. Yaş ortalaması 32 (19-60) idi. Yan etkiler, doz değişiklikleri, nüks ve sağkalım bilgileri kaydedildi.

**Bulgular:** Sırasıyla dört (%12) ve sekiz (%24) hasta şiddetli/tekrarlayan toksisiteler ve nüks nedeniyle idame tedavisine devam edemedi. Şiddetli hepatotoksitesi olan hastalarda başlangıç direkt bilirubin seviyeleri anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0.04$ ). Mukozitli hastalarda beyaz küre ( $p=0.04$ ), nötrofil ( $p=0.01$ ) ve trombosit ( $p=0.003$ ) sayısı anlamlı olarak düşük, ferritin değeri daha yüksek ( $p=0.01$ ) idi. Şiddetli mukoziti olan hastalarda toplam sağkalım (TSK) olasılığı, şiddetli olmayanlara göre daha düşüktü (%33.3'e karşı %69.7,  $p=0.03$ ). İdame tedavisinde beş hastada değişiklik yapılmadı, 20 hastada bir veya birden fazla ilaçla doz geciktirme ve/veya doz azaltımı yapıldı, sekiz hastada bir veya birden fazla ilaç kesildi. Üç hasta grubu arasında TSK ve hastalısız sağkalım (HSK) benzerdi ( $p>0.05$ ). MTHFR polimorfizmleriyle yan etkiler arasında ilişki yoktu. İdame tedavisi alan hastalarda TPMT polimorfizmi saptanmadı.

**Sonuç:** İdame tedavisi sırasında gerekirse ilaç dozları azaltılmalı/geciktirilmelidir. İdame tedavisinde ciddi yan etkileri olan hastalarda, özellikle şiddetli mukoziti ve enfeksiyonu olan hastalarda etkin bir şekilde tedavi edilmelidir. Şiddetli toksisitesi olan hastalarda, uygun doz azaltma/gecikme veya tedavinin kesilmesi sağkalım sonuçları üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olmayabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Akut lenfoblastik lösemi idame tedavisi; Sağkalım; Toksikite; TPMT; MTHFR

## ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to determine the side effects and their related factors, and to investigate the effect of toxicity on adult ALL prognosis during maintenance treatment.

**Makale atfı:** Erdoğan Yön ME, Özkurt ZN, Gökçen S, Öcal R, YeğİN ZA, Yağcı M. Türk akut lenfoblastik lösemili erişkin hastalarda idame tedavisi toksisiteleri, MTHFR ve TPMT genetik polimorfizm analizi ve doz manipülasyonlarının sağkalım sonuçlarına etkisi. LLM Dergi 2022;6(2):29-37.

## Yazışma Adresi

Merve Ecem ERDOĞAN YÖN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Hematoloji Bilim Dalı,  
Ankara-Türkiye

**Geliş:** 04.02.2022 - **Kabul:** 29.07.2022

**E-posta:** merveecemerdogan@hotmail.com

**Patients and Methods:** This study was performed at single center and retrospectively in 33 adult ALL patients, median age 32 (19-60), received maintenance treatment. Information of side effects, dose modifications, relapse, and survival were recorded.

**Results:** Four (12%) patients and eight (24%) patients were discontinued maintenance treatment due to severe/recurrent toxicities and relapse, respectively. In patients with severe hepatotoxicity baseline direct bilirubin levels was significantly higher ( $p=0.04$ ). In patients with mucositis, white blood cell ( $p=0.04$ ), neutrophil ( $p=0.01$ ) and platelet ( $p=0.003$ ) count were significantly lower, ferritin value was higher ( $p=0.01$ ). Overall survival (OS) probability was lower in patients who had severe mucositis than non-severe ones (33.3 vs. 69.7%,  $p=0.03$ ). In maintenance therapy, no changes were made in five patients, dose delay and/or dose reduction was performed with one or more drugs in 20 patients, and one or more drugs were discontinued in eight patients. Among the three groups of patients, OS and DFS (disease free survival) were similar ( $p>0.05$ ). There was no relationship between MTHFR polymorphisms and side effects. TPMT polymorphism was not detected among patients receiving maintenance therapy.

**Conclusion:** During maintenance treatment, drug doses should be reduced/delayed. In patients with severe side effects in maintenance therapy, especially in patients with severe mucositis and infection should be treated effectively. In patients with severe toxicity, the appropriate dose reduction/delay or treatment cessation may have not adverse impact on survival outcomes.

**Key Words:** Acute lymphoblastic leukemia maintenance therapy; Survival; Toxicity; TTPMT; MTHFR

## GİRİŞ

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) malign proliferasyonun normal hematopoezin yerini almasıyla karakterize klonal bir hastalıktır. Çocuklarda beş yıllık toplam sağkalım (TSK) %80 iken yetişkin ALL grubu hematolojik malignitelerin sadece %15'ini oluşturur ve TSK yaklaşık %40'tır (1). Son yıllarda adölesan ve genç erişkinlerde pediatrik ALL protokolleri kullanılmaya başlanmış ve prognozu iyileştirdiği yönünde üstün sonuçlar bildirilmiştir (2-4). Öte yandan, ALL protokolleri iki-üç yıl sürmekte olup idame tedavi süreci, protokolün en uzun ve toksisiteye en duyarlı dönemini oluşturmaktadır. Pediatrik popülasyonda birçok çalışma olmasına rağmen, erişkin ALL hastalarında idame tedavisinin etkinliğini ve yan etkilerini öngören risk faktörlerini belirlemek için yeterli veri yoktur. Metotreksat ve 6-merkaptopurin gibi antimetabolit ilaçların farmakokinetik özelliklerinden dolayı, bireysel ve etnik yan etkilerin yönetimi daha zor olmaktadır. Folat metabolizmasının, pürin antimetabolitleri kullanılan tedavi rejimlerinde yan etkiler ve etkinlikle yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir. Doz azaltma, ara verme veya bırakma çok sık başvuru olan yaklaşımlar olup bu yaklaşımların erişkin ALL hastalarında prognozu nasıl etkilediğine dair elimizde yeterli veri yoktur.

### Amaç

Bu çalışmanın amacı, idame tedavisi sırasında oluşan yan etkileri ve ilişkili faktörleri, genetik mutasyonları belirlemek ve toksisitenin erişkin ALL prognozu üzerindeki etkisini araştırmaktır.

### HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışma Kasım 2002-Ağustos 2017 tarihleri arasında B/T-ALL tanısı konulan hastalarda geriye dönük olarak yapıldı. Çalışmaya başlamadan önce Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan yerel etik kurul onayı alındı. On sekiz yaşından büyük, ilk tam yanıtta, POMP veya BFM idame tedavisini alabilen ve tamamlayabilen veya şiddetli toksisite veya nüks nedeniyle durdurulan hastalar bu çalışma-

ya dahil edildi. İdame tedavisi sırasında tam yanıt olarak kök hücre nakli yapılan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bu hastaların tanı, risk sınıflaması, tedavi bilgileri, yanıt değerlendirme bilgileri ve yan etkileri kaydedildi. Tedavinin toksisite bilgileri NCI skoruna göre kaydedildi (5). Derece 3 ve 4 skoru şiddetli toksisite olarak adlandırıldı. Ayrıca hastaneye yatış, idame tedavisinin doz gecikmesi, doz azaltımı ve kesilmesiyle ilgili bilgiler kaydedildi. İdame tedavisinin başlangıcından itibaren takip süresi, sağkalım ve nüks bilgileri kaydedildi. Tüm hastalara idame tedavisiyle birlikte peptik ülser profilaksisi için proton pompası inhibitörü, Pneumocystis carinii pnömonisi profilaksisi için trimetoprim-sulfametoksazol, herpes virüsü profilaksisi için asiklovir ve metotreksat için folik asit profilaksisi verilmişti. Toplam sağkalım (TSK) ve hastalısız sağkalım (HSK), idame tedavisinin başlangıcından son takip ziyaretine ve relapsa kadar sırasıyla hesaplandı. Erişkin ALL hastalarında thiopurine S-methyltransferase (TPMT) ve 5,10-methylentetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T/A1298C polimorfizmlerinin sıklığını belirlemek için sırasıyla 43 ve 44 hasta tanımlandı.

### TPMT ve MTHFR Polimorfizm Ölçüm Metodu

Hastalardan EDTA'lı tüplerde periferik kan örnekleri alındı. Bu kanlardan genomik DNA, otomatik EZ1 Advanced XL (Qiagen marka) cihazında EZ1 DNA Blood 200 µL kiti kullanılarak izole edildi. Daha sonra bu genomik DNA kullanılarak mutasyona uğramış bölgeler Light Cycler R480 cihazında Real time PCR (eş zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu) ile amplifiye edildi. Amplifikasyon ürünleri, mutasyona özel hibridizasyon problemleriyle erime eğrisi analiziyle analiz edildi. Erime eğrisi analizi; vahşi tip, heterozigot veya homozigot genotiplerin tanımlanmasına izin verir şekildeydi. MTHFR C677T ve A1298C mutasyon analizleri için PCR karışımı ve RT-PCR koşullarının hazırlanması: Eş zamanlı PCR için reaksiyon karışımının hazırlık aşamasında LightCyclerR *fast start enzyme* (1a) buz üzerine yerleştirildi. LightCyclerR hızlı başlangıç reaksiyon karışımı (1b), tüp 30-35°C'de eritildi. Tüp 1a'ya 60 µL tüp 1b eklendi. Pi-

petleme solüsyonu dikkatlice karıştırıldı. Tüp, kısa bir süre santrifüjlemeyle hızlı bir şekilde döndürüldü. Parametreye özgü reaktiflerin hazırlanması sırasında, Primer probları (TIB-MOLBIOL marka), 66 µL steril RNase-DNase içermeyen suyla yeniden oluşturuldu. Her mutasyon için bir reaksiyon karışımı hazırlandı.

TPMT mutasyon analizi için PCR karışımının hazırlanması: RT-PCR koşullarıyla eş zamanlı olarak PCR için reaksiyon karışımının hazırlanması sırasında LightCyclerR *fast start enzyme* (1a) buz üzerine alındı. LightCyclerR hızlı başlangıç reaksiyon karışımı (1b), tüp 30-35°C'de beş dakika eritildi. Tüp 1a'ya 60 µL tüp 1b eklendi. Pipetleme solüsyonu dikkatlice karıştırıldı. Tüp, kısa bir süre santrifüjlemeyle hızlı bir şekilde döndürüldü. Primer-Probes (TIB-MOLBIOL) Parameter-Specific Reagents markasının hazırlanması sırasında 100 µL steril RNase-DNase içermeyen suyla seyreltildi. Her mutasyon için bir reaksiyon karışımı hazırlandı.

### İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS 16.0 for Windows Software yardımıyla yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki farkı belirlemek için ki-kare testi ve bağımsız sayısal değişkenler arasındaki farkı araştırmak için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sağkalımı değerlendirmek için Kaplan-Meier ve log rank testi kullanıldı.  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Ortanca yaşı 32 (19-60) olan 33 hasta (26 erkek ve yedi kadın) BFM veya HCVAD idame kemoterapisi aldı. Hastaların %75'inde B-ALL fenotipi vardı ve hastaların %42.4'ü yüksek %15.2'si çok yüksek risk durumuna sahipti. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Çalışmaya veri girişi sırasında idame tedavisi alan 33 hastanın 13'ü (%39) idame tedavisini tamamladı, sekiz hastada nüks görüldü, dört hastada şiddetli ve tekrarlayan yan etkiler nedeniyle idame tedavisi kesildi, yedi (%21) hastaysa halen idame tedavisi almaktayken bir (%3) hasta idame tedavinin 20. ayından sonra takipsiz kaldı. Beş hasta idame tedaviyi tamamladıktan sonra nüks etti. Toksikitelevlerin sıklığı ve şiddetli toksisitelevlerle ilgili faktörler Tablo 2'de gösterilmiştir. İdame tedavisi sırasında şiddetli hepatotoksitesisi olan hastalar şiddetli hepatotoksitesisi olmayanlarla karşılaştırıldığında, transaminaz seviyeleri benzer olmakla birlikte idame tedavisi başlangıcında ölçülen direkt bilirubin seviyeleri anlamlı olarak daha yüksekti ( $p = 0.004$ ). Şiddetli mukoziti olan hastalarda beyaz küre ( $p = 0.04$ ), nötrofil ( $p = 0.01$ ) ve trombosit ( $p = 0.003$ ) sayısı, şiddetli mukoziti olmayan gruba göre anlamlı olarak daha düşük, ferritin değeri daha yüksek ( $p = 0.01$ ) bulundu. İdame tedavisi sırasında iki hasta imatinib ve üç hasta dasatinib kullandı. İdame tedavisi sırasında TKİ kullanan ve kullanmayan hastalarda şiddetli mukozit, hastanede yatış gerektiren enfeksiyon ve şiddetli hepatotoksitesite farklı değildi ( $p > 0.05$ ). En sık hastaneye yatış gerektiren olay enfeksiyon (%73.3) olarak bulundu ( $p = 0.02$ ). İdame sırasında enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda, konsolidasyon döneminde tedavi gecikmesi daha sıklıkla (%66.7'ye karşı %20.9) ( $p = 0.03$ ). İdame tedavisinin başlangıcından itibaren 36 (6-112) aylık medyan takip süresi boyunca, 24 hasta hayatta ve dokuz hasta öldü. Otuz üç hastanın 21'i tam yanıtla izlenirken 10 hastada [ortanca 19 ay (6-97)] nüks geliştiği belirlendi. Ölenlerin yedisi nüksle ilişkiliydi, iki hasta idame tedavisine bağlı toksisite nedeniyle öldü.

**Tablo 1. İdame tedavisi alan hastaların klinik karakteristikleri**

Değişkenler	n= 33
Cinsiyet n (%)	
Kadın	7 (21.2)
Erkek	26 (78.8)
Yaş, ortanca (range)	32 (19-60)
İmmüfenotip n (%)	
B hücre	25 (75.8)
T hücre	8 (24.2)
İdame tedavisi tipi	
POMP	27 (82)
BFM	3 (9)
TLG-ALL	2 (6)
GRALL	1 (3)
Risk durumu n (%)	
Düşük	1 (3)
Standart	13 (39.4)
Yüksek	14 (42.4)
Çok yüksek	5 (15.2)
Santral sinir sistemi riski n (%)	
Düşük	13 (39.4)
Yüksek	20 (60.6)

Tablo 2. İdame tedavi yan etkileri ve ilişkili parametreler

	Şiddetli Miyelotoksisite		Şiddetli Hepatotoksisite		Şiddetli Mukozit		Şiddetli Enfeksiyon	
	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Yaş, ortanca (Min-Maks)	2 (6.1)	31 (93.9)	15 (45)	18 (55)	30 (91)	3 (9)	22 (66.6)	11 (33.4)
Cinsiyet								
Erkek	0	7 (100)	4 (57.1)	3 (42.9)	6 (85.7)	1 (14.3)	3 (42.8)	4 (57.2)
Kadın	2 (7.6)	24 (92.4)	11 (42.3)	15 (57.7)	24 (92.3)	2 (7.7)	19 (73)	7 (27)
WBC (10 <sup>3</sup> /µL)	-	-	-	-	<b>5.0</b> <b>(0.6-10.5)</b>	<b>2.9</b> <b>(2.1-3.8)**</b>	-	-
NEU (10 <sup>3</sup> /µL)	-	-	-	-	<b>2.8</b> <b>(0.4-10.4)</b>	<b>1.1</b> <b>(0.5-1.7)**</b>	-	-
PLT (10 <sup>3</sup> /µL)	-	-	-	-	<b>210</b> <b>(17.9-549)</b>	<b>68.8</b> <b>(61.3-76.3)**</b>	-	-
ALT (U/L)	-	-	33 (11-87)	24.5 (11-205)	33.5 (12-205)	17.5 (15-20)	-	-
AST (U/L)	-	-	24 (9-62)	20 (12-78)	-	-	-	-
ALP (U/L)	-	-	87 (55-161)	80.5 (49-171)	-	-	-	-
GGT (U/L)	-	-	41 (19-163)	29 (11-96)	-	-	-	-
D. BIL (mg/dL)	-	-	<b>0.11</b> <b>(0.07-0.22)</b>	<b>0.21</b> <b>(0.09-0.47)**</b>	0.17 (0.07-0.47)	0.14 (0.13-0.16)	-	-
Ferritin (µg/L)	-	-	761 (317-6872)	1461 (24-3175)	<b>1031</b> <b>(24-3175)</b>	<b>4606</b> <b>(2340-4532)**</b>	-	-
Önceki tedavi toksisitesi n (%)*								
Yok	2 (7.1)	26 (92.9)	14 (50)	14 (80)	30 (100)	2 (64)	<b>19 (79.1)**</b>	5 (20.9)
Var	0	5 (100)	1 (20)	4 (50)	0	1 (33)	<b>3 (33.3)</b>	6 (66.7)
TKI kullanımı n (%)								
Yok	1 (50)	26 (84)	23 (82.2)	80 (80)	25 (83.4)	2 (77)	19 (83)	8 (80)
Var	1 (50)	5 (16)	5 (17.8)	1 (20)	5 (16.6)	1 (33)	4 (17)	2 (20)

\*Her grup için önceki tedavide aynı tür toksisitenin gelişip gelişmediğini açıklar.

\*\*Anlamlı p düzeyi.

### TPMT ve MTHFR Polimorfizm Bulguları

İdame tedavisi alan 33 hastanın 19'unda ve toplam 43 hastada MTHFR polimorfizm sonuçları elde edildi. Buna göre idame tedavisi alan hastalarda MTHFR C677T için dokuz (%47.3) hasta homozigot normal, yedi (%37) hasta heterozigot ve üç (%15.7) hasta homozigot mutanttı. MTHFR A1298C için 10 (%52.6) hasta homozigot normal, altı (%31.7) hasta heterozigot, üç (%15.7) hasta homozigot mutanttı. TPMT polimorfizmi toplam 42 hastada çalışıldı. İdame tedavisi alan tüm hastalar homozigot normaldi ve genel hasta grubuna bakıldığında (42 hasta) TPMT 3A ve 3B sadece bir (%1.75) hastada heterozigot mutantları. MTHFR mutasyonunun heterozigot veya homozigot mutant olması, idame tedavisi miyelotoksisite, hepatotoksisite, mukozit ve hastaneye yatış üzerinde hiçbir etkiye sahip değildi (Tablo 3). TPMT mutasyonu sadece bir hastada görüldüğü için istatistiksel inceleme yapılmadı.

### Toplam Sağkalım ve Hastalısız Sağkalım Verileri

İlk ve dört yılın sonunda TSK sırasıyla %79.9 ve %65.3 idi. İzlem süresi sonunda henüz medyan takip süresine

ulaşmadık. Otuz üç hastanın 10'unda nüks saptandı ve HSK birinci yılda %82.6 dördüncü yılda %67.9 idi. Dört yıllık TSK olasılıkları, şiddetli yan etki olan ve olmayan gruplarda sırasıyla miyelotoksisite (%52.2'ye karşı %88.9), hepatotoksisite (%59.9'a karşı medyan takip süresine ulaşamadı) ve ciddi enfeksiyon (%66.7'e karşı medyan takip süresine ulaşamadı) şeklinde benzerdi. ( $p > 0.05$ ). Şiddetli mukoziti olan hastalarda dört yıllık TSK olasılığı, şiddetli olmayanlara göre daha düşüktü (%33.3'e karşı %69.7,  $p = 0.03$ ) (Tablo 4). İdame tedavisinde beş hastada değişiklik yapılmadı, 20 hastada bir veya birden fazla ilaçla doz geciktirme ve/veya doz azaltımı yapıldı, sekiz hastada bir veya birden fazla ilaç kesildi. Dört yıllık TSK üzerine toksisiteler nedeniyle tedavi dozlarında erteleme veya doz azaltımı yapılanlarda %72.5, modifikasyon olmayan grupta medyan takip süresine ulaşamamış ve kesilenlerdeyse %57 olarak saptandı ( $p > 0.05$ ) (Şekil 1). Dört yıllık HSK üzerine etkiye baktığımızdaysa toksisiteler nedeniyle tedavi dozlarında erteleme veya doz azaltımı yapılanlarda %85.6, modifikasyon olmayan grupta %40, kesilenlerdeyse %29.5 olarak doz modifikasyonu yönünde anlamlı olarak yüksekti ( $p = 0.03$ ) (Şekil 2).

**Tablo 3. MTHFR gen polimorfizminin toksisite üzerine etkileri**

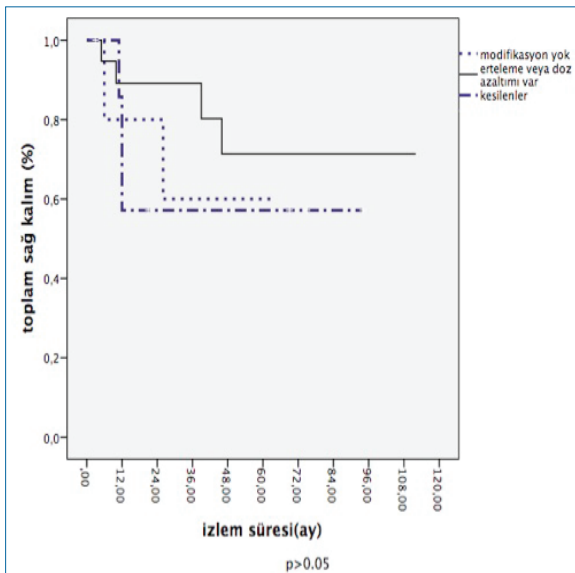
n (%)	Şiddetli Myelotoksisite Yok	Şiddetli Myelotoksisite Var	AD	Şiddetli Hepatotoksisite Yok	Şiddetli Hepatotoksisite Var	p	Şiddetli Enfeksiyon Yok	Şiddetli Enfeksiyon Var	p
<b>MTHFR C677T</b>									
Homozigot normal	1 (5)	8 (43)		4 (21)	5 (26)		6 (31)	3 (16)	
Heterozigot	0	7 (36)	AD	2 (11)	5 (26)	AD	5 (26)	2 (11)	AD
Homozigot mutant	0	3 (16)		3 (16)	0		3 (16)	0	
<b>MTHFR A1298C</b>									
Homozigot normal	0	10 (52)		7 (36)	3 (16)		7 (37)	3 (16)	
Heterozigot	1 (5)	5 (27)	AD	1 (5)	5 (26)	AD	5 (26)	1 (5)	AD
Homozigot mutant	0	3 (16)		1 (5)	2 (11)		2 (11)	1 (5)	

Şiddetli mukozit gelişen hasta grubundaki hiçbir hastaya MTHFR mutasyon analizi çalışılmadığından istatistiksel analiz yapılmadı.

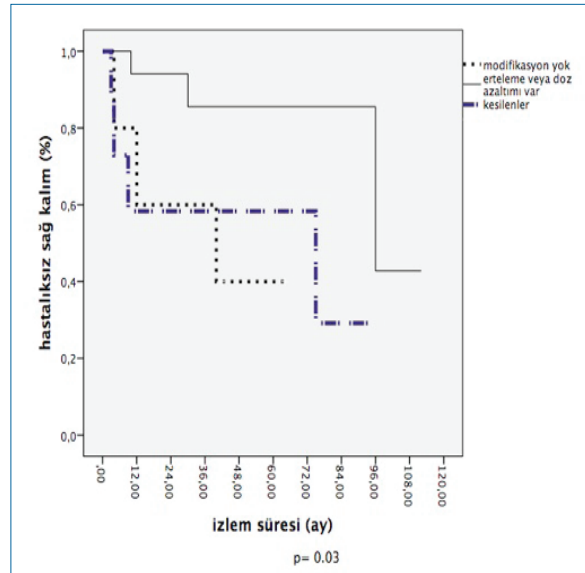
**Tablo 4. İdame tedavisi sırasında toksiselerin şiddeti ve sağkalım sonuçları**

Değişkenler	2 veya 4 yıllık TSK (%)	p
<b>Şiddetli miyelotoksiste (4 yıl)</b>		
Evet	52.2	0.09
Hayır	88.9	
<b>Şiddetli hepatotoksiste (4 yıllık)</b>		
Evet	59.9	>0.05
Hayır	U	
<b>Şiddetli mukozit (4 yıllık)</b>		
Evet	33.3	0.03 <sup>o</sup>
Hayır	69.7	
<b>Şiddetli enfeksiyon (4 yıllık)</b>		
Evet	66.7	>0.05
Hayır	U	

\*Anlamli p düzeyi, U: Medyan takip süresine ulaşamadı.

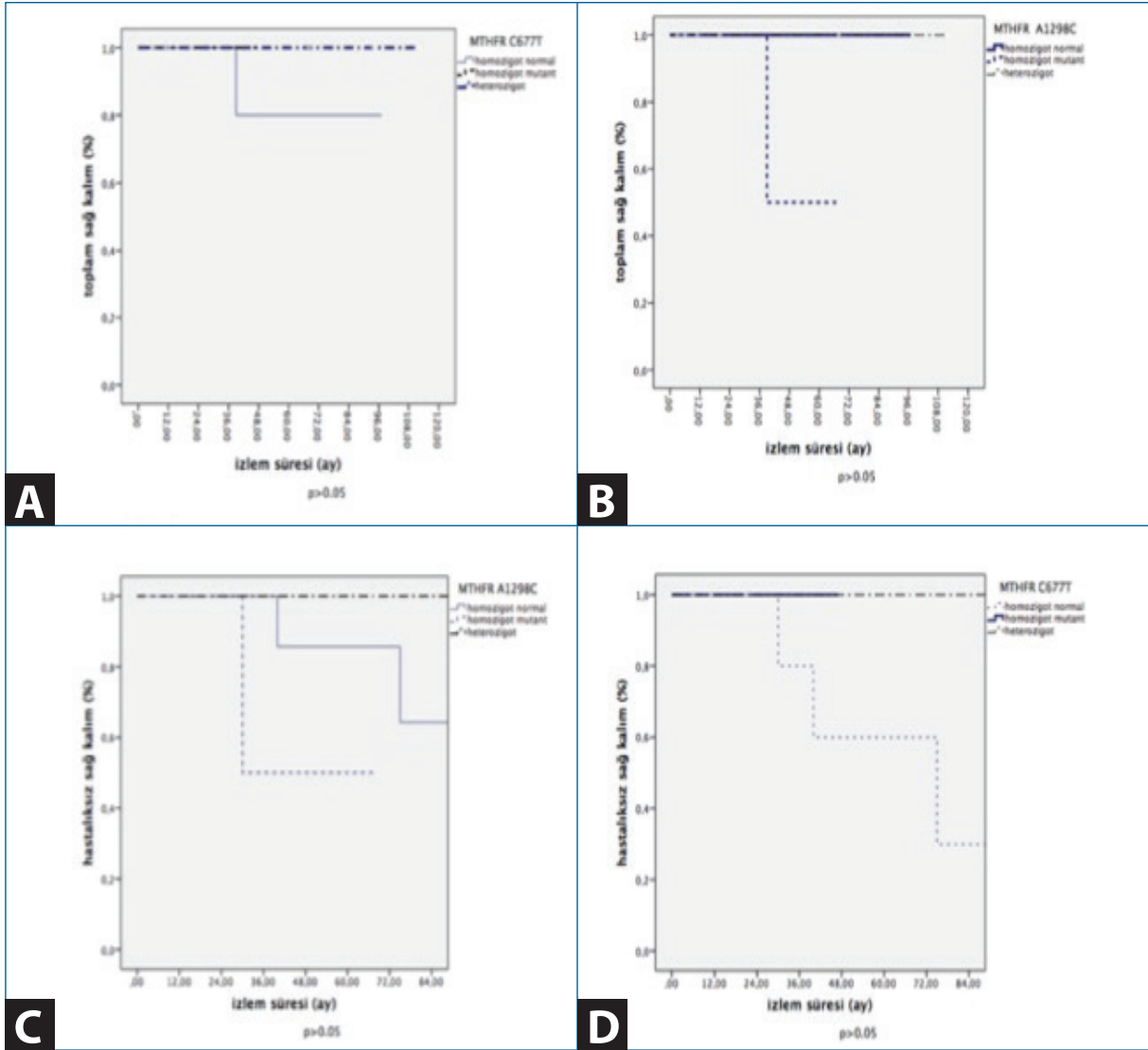
**Şekil 1. İdame tedavi değişiklikleri ve OS ilişkisi.**

MTHFR gen polimorfizm durumunun da TSK ve HSK üzerinde istatistiksel anlamlı bir etkisi saptanmadı (Şekil 3).

**Şekil 2. İdame tedavi değişiklikleri ve HSK ilişkisi.**

## TARTIŞMA ve SONUÇ

ALL tedavisinin etkinliğini ve toksisitesini değerlendiren çalışmaların neredeyse tamamı, genellikle indüksiyon ve konsolidasyon fazını yansıtır (4,6-9). Yetişkin hastalardaki diğer çalışmalar, randomize olmayan tek kollu protokollerle idame tedavisinin etkinliğini değerlendirdi (10-12). İdame aşamasında ciddi toksisite gelişebileceği bilinmektedir, ancak toksisite ve idame tedavisi sırasında sağkalım sonuçları hakkında yeterli veri olmadığı gibi toksisite nedeniyle ilaç dozunun veya aralığının değiştirilmesinin sonuçları da bilinmektedir. Bizim tek merkez sonuçlarımıza göre, miyelotoksiste, hepatotoksiste ve enfeksiyon, doz azaltma veya geciktirmeyle yönetilebilen yaygın yan etkilerdir. Bu toksisiteler, bakımla ilişkili mortalite üzerinde etkili değildi. Ayrıca bizim serimizde dozun azaltılması veya tedavi planının ertelenmesi nüks oranını etkilememenin yanında yerinde yapılan doz modifikasyonunun hastaliksız sağkalım olasılığını anlamlı şekilde arttırdığı görüldü. İdame kemoterapisiyle birlikte TKI alan hastalarda beklendiği gibi miyelotoksiste daha sık bulundu. Şiddetli mukoziti olan



**Şekil 3.** A. MTHFR C677T ve toplam sağ kalım ilişkisi B. MTHFR A 1298C ve toplam sağkalım ilişkisi C. MTHFR A1298C ve hastaliksız sağkalım ilişkisi D. MTHFR C677T ve hastaliksız sağkalım ilişkisi.

hastalarda enfeksiyona bağlı ölüm oranı daha yüksekti. Bizim çalışmamızdaysa tedavi öncesi miyelotoksisiteyle idame tedavi sonrası miyelotoksisite arasında ilişki bulunmamıştır. Daha önceki tedavilerde enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatış olan hastaların benzer şekilde yatış sırasında enfeksiyonla karşılaştıkları gözlemlendi. Angelo ve arkadaşları, idame tedavisi alan 48 hastalık grubunda yan etki profilinin hastaların %56'sında nötrofil ve trombosit toksisitesi, nötropenik ateş ve hastaların %23'ünde diğer enfeksiyonlar olduğunu bildirdi (4). Bu sonuçlara göre çalışmamızda, miyelotoksisite ve enfeksiyon oranları daha yüksek çıkmasının üzerinde TPMT veya MTHFR mutasyonları gibi toksisite mekanizmasında etkili olabilecek genetik faktörlerin üzerinde etnik köken farklılıklarının da etkili olabileceği düşünüldü. Metotreksat ve 6-MP hepatotoksik ilaçlardır ve genellikle aminotransferaz düzeylerinin iki kat artmasına neden olur

(13-15). Şiddetli artış belgelenmediği sürece dozun azaltılması önerilmez (16,17). Çalışmamızda idame tedavisi öncesi direkt bilirubin yüksekliği olanlarda şiddetli hepatotoksisite daha yüksekti. Bu bulgu, bu ilaçların karaciğerden de meydana gelen toksisitesinin artması, idame tedavisi öncesi karaciğerin safra atılım kapasitesindeki azalmanın ortadan kaldırılmasıyla ilişkili olabilir. Çalışmamızda şiddetli hepatotoksisitenin TSK üzerine etkisi anlamlı bulunmadı. Pediatrik hastaları içeren Danimarkalı grubun çalışmasına göre idame tedavisi sırasında hepatotoksisite gelişen hastalarda nüks oranının azaldığı bulunmuştur (18). Çalışmamıza göre, başlangıç direkt bilirubin seviyeleriyle hepatotoksisite yakından ilişkili olup, doz manipülasyonu ile idamede hepatotoksisite gelişimi yakın takip edilmelidir. Tedavi sırasında ve sonrasında mukozit gelişiminin çoğunlukla lökopeni, enfeksiyonlar veya nüksle ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Oral mukozit gelişimi, eş zamanlı fırsatçı enfeksiyonlar ve sepsise zemin hazırladığı için önemli bir komplikasyondur (19). Bizim serimizde idame tedavisi sırasında üç (%9) hastada şiddetli mukozit gelişti. Bulgularımız, idame tedavisinden önce düşük lökosit, nötrofil ve trombosit sayılarıyla yüksek ferritin düzeylerinin oral mukoziti anlamlı olarak artırdığını gösterdi. Ayrıca, sürekli tedavi yan etkileri olan iki hasta, mukozit ve enfeksiyonla ilişkilendirildi. Bu sonuç sağkalım analizine de yansdı, şiddetli mukoziti olan hastalarda TSK, mukoziti olmayanlara kıyasla anlamlı derecede düşüktü (%33.3'e karşı %69.7). Yüz otuz dört pediyatrik hastanın alındığı ve MTX'e bağlı yan etkilerin araştırıldığı bir çalışmada, mukozitle yaş, cinsiyet, immünofenotip, lökopeni ve nötropeni arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir (20). Bu durum, hücresel bağışıklığı bozar ve kemotaksisi ve fagositozu önleyerek enfeksiyonlara duyarlılığı artırır (21,22). Serbest demir reaktif oksijen radikalleri artırarak doku hasarına, özellikle endotelial ve mukozal hasara neden olur. Demir yükünü arttırmamak zorunlu olmadıkça, transfüzyondan kaçınmak ve mümkün olan en kısa sürede demir şelasyon tedavilerini etkinleştirmek düşünülebilir. Ayrıca yoğun pekiştirme tedavilerinden sonra hematopoetik yeniden yapılanma için yeterince beklemek idame tedavilerinin neden olduğu sitopeni, enfeksiyon ve dolaylı mukozit komplikasyonlarını azaltabilir. 6-MP ALL tedavisinde kullanılan önemli ilaçlardan biridir ve idame tedavisi sırasında yıllardır kullanılmaktadır. Bu ilacın en önemli yan etkileri miyelosupresyon ve hepatotoksisitedir. Yan etkilerin öngörülebilirliği tedavinin devamlılığı ve yaşam kalitesinin artırılması açısından önemlidir. TPMT enzimi 6-MP'yi 6-TG nükleotidinde çeviren enzimdir ve özellikle çocuk hastalarda yan etkilerle ilgili çalışmalar mevcuttur (23-25). McLeod ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada homozigot mutant TPMT geni olan çocuk hastaların tedavi süresinin sadece %2'sinde tam dozu alabildiği diğer dönemlerdeyse %90 doz azaltımı yapılması gerektiği belirtilmiştir (26). Bizim hasta serimizde tedaviye bağlı yan etkiler görülmesine rağmen idame tedavisi alan tüm hastalarda TPMT polimorfizmi homozigot normal bulundu. Genetik polimorfizm çalışmalarında farklı ırklarda elde edilen farklı sonuçlar, bu ilaçları kullanan tedavi rejimlerinin coğrafi ve etnik farklılıklara göre bireysel düzeyde ele alınması gerektiğini düşündürmektedir (27-29). İdame tedavisi alan ve almayan tüm hastaların verileri incelendiğinde sadece bir hastada (%2.3) TPMT 3A ve 3B heterozigot mutasyonlarına rastlandı. Diğer bazı çalışmalar incelendiğinde Türk popülasyonunda bulduğumuz sıklığın İran ve İsrail gibi ülkelerin verilerine daha yakın olduğu, Avrupa ve Amerika toplumlarında mutasyon sıklığının daha yüksek olduğu görülmüştür (5,30-32). Sağlıklı popülasyonlarda MTHFR polimorfizm frekanslarına bakıldığında %1-5 arasında değişmektedir. C677T polimorfizmi en düşük %1 ile Güneydoğu Hindistan'da, en yüksek %43 ile Çin'de görülmektedir. Pediyatrik hastalarda bu polimorfizmler ve bunların yan etki ilişkileriyle ilgili bol miktarda veri vardır ve

erişkin ALL grubundaki çalışmalar hala yeterli sayıda değildir (33-35). Çalışmamızda miyelotoksisite, hepatotoksisite, nefrotoksisite, mukozit ve ciddi enfeksiyonlar arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. TSK ve HSK'nın MTHFR ile analizi yapıldığında, pozitif veya negatif anlamlı bir sonuç elde edilmedi. Literatürdeki bazı vaka raporlarına baktığımızda, çok azı C677T'nin nörotoksisite ve karaciğer yan etkileriyle ilişkili olduğunu bulmaktadır (36) ve bunun tersini gösteren yayınlar da vardır (37). Pediyatrik yaş grubunda yapılan bazı meta-analizler, MTHFR polimorfizminin diyare, artmış bilirubin ve hepatotoksisite, nefrotoksisite ve mukozitle anlamlı bir ilişkisini gösteremedi (38). Bazı analizler, MTHFR C677T mutasyonunun anemi, hepatotoksisite, mielosupresyon, oral mukozit ve cilt yan etkilerini artırdığını göstermiştir (39). A1298C mutasyonunun yüksek doz MTX'in yan etkilerini artırdığını düşündüren veriler vardır (40,41). Radtke ve arkadaşları, BFM alan 499 pediyatrik hastada yaptığı çalışmada A1298C polimorfizm tipleriyle HSK arasında anlamlı bir ilişki saptamadı (42). Bu çalışma ve literatürdeki birçok yayında farklılık gösteren sonuçlar, MTHFR'nin yan etkiler ve nüks arasındaki ilişkiyi ön görmedeki gücünün hala yetersiz olduğunu göstermektedir. Çalışmanın gücü, tek merkezde idame tedavisi alan bir Türk yetişkin ALL popülasyonu ile yürütülen ilk çalışma olmasıdır. İdame tedavileri, yetişkin ALL hastalarında uzun süreli bir tedavi olup tam dozlarda genellikle tolere edilememektedir. Doktorlar yan etki nedeniyle dozları kademeli olarak azaltmakta veya tedavi programını ertelemektedir. Ancak, bu yaklaşımın sağkalım sonuçlarını nasıl etkilediğine dair literatürde yayınlanmış herhangi bir veriye rastlamadık. Çalışmamızda, doz azaltılmış/gecikmiş, tedavi süresi ayarlanmış ALL hastalarıyla doz modifikasyonu yapılmayan grup arasında benzer TSK sonuçları bulurken, doz modifikasyonu yapılan grupta anlamlı olarak daha yüksek bir HSK olasılığı elde ettik. Bu veriler ışığında, diğer birçok çalışmaya (43,44) benzer şekilde, doz manipülasyonu güvenlidir. Çocuk protokollerinde daha net önerildiği şekilde erişkin hastalarda TPMT ve MTHFR polimorfizmlerinin bakılarak buna göre doz modifikasyonu yapılmasını güçlü olarak önerecek veriye bu çalışma ışığında ulaşamadık. Aynı zamanda gelişen tıbbi destek ve erken enfeksiyon yönetimi nedeniyle idame tedavilerinin deneyimli merkezler tarafından başlatılması ve izlenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Erişkin hastalarda idame tedavisi sırasında yan etkilerin sıklığı ve nüks, TSK üzerine etkileri hakkında literatürde yeterli bilgi bulunmamaktadır. Ancak çalışmamızın kısıtlılıkları retrospektif olması ve olgu sayısının az olması şeklindedir. Çalışma idame tedavisi verirken tolere edilebilecek dozların belirlenmesinin uygun yaklaşımlar olduğunu göstermektedir. İdame tedavisinde ciddi yan etkileri olan hastalar da, özellikle şiddetli mukoziti ve enfeksiyonu olan hastalarda etkin bir şekilde tedavi edilmelidir. Şiddetli toksisitesi olan hastalarda, uygun doz azaltımı/ertelemesi veya tedavinin

kesilmesi toplam sağlıkım sonuçları üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olmayabileceği sonucunu düşündürmektedir.

### ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Karar no: 47, Tarih: 25.10.2016).

### ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

### MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

### YAZAR KATKISI

Literatür taranması: MEEY, ZNO; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: MEEY, ZNO, RÖ, ZAY, MY, SG; Verilerin toplanması: MEEY, RÖ; Makalenin yazımı: MEEY, ZNO, SG; Onaylama: MEEY, ZNO.

### KAYNAKLAR

- Boissel N, Auclerc MF, Lhéritier V, Perel Y, Thomas X, Leblanc T, 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(5):774-80. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.02.053>
- de Bont JM, Holt B, Dekker AW, van der Does-van den Berg A, Sonneveld P, Pieters R. 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. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403538>
- Ramanujachar R, Richards S, Hann I, Goldstone A, Mitchell C, Vora A, et al. Adolescents with acute lymphoblastic leukaemia: Outcome on UK national paediatric (ALL97) and adult (UKALLX-II/E2993) trials. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48(3):254-61. <https://doi.org/10.1002/pbc.20749>
- DeAngelo DJ, Stevenson KE, Dahlberg SE, Silverman LB, Couban S, Supko JG, et al. Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults aged 18-50 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2015;29(3):526-34. <https://doi.org/10.1038/leu.2014.229>
- Haglund S, Lindqvist M, Almer S, Peterson C, Taipalensuu J. Pyrosequencing of TPMT alleles in a general Swedish population and in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Chem* 2004;50(2):288-95. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2003.023846>
- Gökbuğet N, Hoelzer D. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 2009;46(1):64-75. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2008.09.003>
- Alacacioglu I, Medeni SS, Ozsan GH, Payzin B, Sevindik OG, Acar C, et al. Is the BFM regimen feasible for the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia? A retrospective analysis of the outcomes of bfm and hyper-cvad chemotherapy in two centers. *Chemotherapy* 2014;60(4):219-23. <https://doi.org/10.1159/000375258>
- Aldoss IT, Marcucci G, Pullarkat V. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults: Applying lessons learned in children. *Oncology (Williston Park, NY)*. 2016;30(12):1080-91.
- Thomas X, Tavernier E, Le QH. Acute lymphoblastic leukemia in elderly: Prognosis and treatment. *Bull Cancer* 2004;91(9):713-20.
- Cassileth PA, Andersen JW, Bennett JM, Hoagland HC, Mazza JJ, O'Connell MC, et al. Adult acute lymphocytic leukemia: The eastern cooperative oncology group experience. *Leukemia* 1992;6 Suppl 2:178-81.
- Wernli M, Tichelli A, von Fliedner V, Brun del Re G, Chapuis B, Fey MF, et al. Intensive induction/consolidation therapy without maintenance in adult acute lymphoblastic leukaemia: A pilot assessment. Working Party on Leukaemia of the Swiss Group for Epidemiologic and Clinical Cancer Research (SAKK). *Br J Haematol* 1994;87(1):39-43. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1994.tb04867.x>
- Dekker AW, van't Veer MB, Sizoo W, Haak HL, van der Lelie J, Ossenkuppe G, et al. Intensive postremission chemotherapy without maintenance therapy in adults with acute lymphoblastic leukemia. Dutch Hemato-Oncology Research Group. *J Clin Oncol: Am J Clin Oncol* 1997;15(2):476-82. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.2.476>
- Bath RK, Brar NK, Forouhar FA, Wu GY. A review of methotrexate-associated hepatotoxicity. *J Dig Dis* 2014;15(10):517-24. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12184>
- Shorey J, Schenker S, Suki WN, Combes B. Hepatotoxicity of mercaptopurine. *Arch Intern Med* 1968;122(1):54-8. <https://doi.org/10.1001/archinte.1968.00300060056011>
- Bessho F, Kinumaki H, Yokota S, Hayashi Y, Kobayashi M, Kamoshita S. Liver function studies in children with acute lymphocytic leukemia after cessation of therapy. *Med Pediatr Oncol* 1994;23(2):111-5. <https://doi.org/10.1002/mpo.2950230208>
- Schmiegelow K, Nielsen SN, Frandsen TL, Nersting J. Mercaptopurine/Methotrexate maintenance therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia: Clinical facts and fiction. *J Pediatr Hematol/Oncol* 2014;36(7):503-17. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000206>
- Halonen P, Mattila J, Suominen P, Ruuska T, Salo MK, Mäkiperna A. Iron overload in children who are treated for acute lymphoblastic leukemia estimated by liver siderosis and serum iron parameters. *Pediatrics* 2003;111(1):91-6. <https://doi.org/10.1542/peds.111.1.91>
- Schmiegelow K, Pulczynska M. Prognostic significance of hepatotoxicity during maintenance chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer* 1990;61(5):767-72. <https://doi.org/10.1038/bjc.1990.172>
- Sonis ST. Oral mucositis in cancer therapy. *Support Cancer Ther* 2004;2(6 Suppl 3):3-8.
- Smid A, Karas-Kuzelicki N, Milek M, Jazbec J, Mlinaric-Rascan I. Association of ITPA genotype with event-free survival and relapse rates in children with acute lymphoblastic leukemia undergoing maintenance therapy. *PloS One* 2014;9(10):e109551. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109551>
- Ali S, Pimentel JD, Munoz J, Shah V, McKinnon R, Divine G, et al. Iron overload in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Arch Path Lab* 2012;136(5):532-8. <https://doi.org/10.5858/arpa.2011-0190-OA>



22. Sucak GT, Yegin ZA, Ozkurt ZN, Aki SZ, Yağci M. Iron overload: Predictor of adverse outcome in hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Proc* 2010;42(5):1841-8. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.11.049>
23. Lennard L, Cartwright CS, Wade R, Vora A. Thiopurine methyltransferase and treatment outcome in the UK acute lymphoblastic leukaemia trial ALL2003. *Br J Haematol* 2015;170(4):550-8. <https://doi.org/10.1111/bjh.13469>
24. McLeod HL, Coulthard S, Thomas AE, Pritchard SC, King DJ, Richards SM, et al. Analysis of thiopurine methyltransferase variant alleles in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 1999;105(3):696-700. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1999.01416.x>
25. Meeker ND, Yang JJ, Schiffman JD. Pharmacogenomics of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11(10):1621-32. <https://doi.org/10.1517/14656566.2010.484019>
26. McLeod HL, Krynetski EY, Relling MV, Evans WE. Genetic polymorphism of thiopurine methyltransferase and its clinical relevance for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2000;14(4):567-72. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2401723>
27. Garrido C, Santizo VG, Müllers P, Soriano DR, Avila GB, Dean M, et al. Frequency of thiopurine S-methyltransferase mutant alleles in indigenous and admixed Guatemalan patients with acute lymphoblastic leukemia. *Med Oncol (Northwood, London, England)* 2013;30(1):474. <https://doi.org/10.1007/s12032-013-0474-2>
28. Desire S, Balasubramanian P, Bajel A, George B, Viswabandya A, Mathews V, et al. Frequency of TPMT alleles in Indian patients with acute lymphatic leukemia and effect on the dose of 6-mercaptopurine. *Med Oncol (Northwood, London, England)* 2010;27(4):1046-9. <https://doi.org/10.1007/s12032-009-9331-8>
29. Ganiere-Monteil C, Medard Y, Lejus C, Bruneau B, Pineau A, Fenneteau O, et al. Phenotype and genotype for thiopurine methyltransferase activity in the French caucasian population: Impact of age. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60(2):89-96. <https://doi.org/10.1007/s00228-004-0732-5>
30. Efrati E, Adler L, Krivoy N, Sprecher E. Distribution of TPMT risk alleles for thiopurine [correction of thiopurine] toxicity in the Israeli population. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65(3):257-62. <https://doi.org/10.1007/s00228-008-0590-7>
31. Garat A, Cauffiez C, Renault N, Lo-Guidice JM, Allorge D, Chevalier D, et al. Characterisation of novel defective thiopurine S-methyltransferase allelic variants. *Biochem Pharmacol* 2008;76(3):404-15. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.05.009>
32. Moini M, Ghaderi F, Sagheb MM, Tavasolli AR, Azarpira N, Darai M, et al. The frequency and distribution of thiopurine S-methyltransferase alleles in south Iranian population. *Mol Biol Rep* 2012;39(4):4581-7. <https://doi.org/10.1007/s11033-011-1248-6>
33. Ongaro A, De Mattei M, Della Porta MG, Rigolin G, Ambrosio C, Di Raimondo F, et al. Gene polymorphisms in folate metabolizing enzymes in adult acute lymphoblastic leukemia: Effects on methotrexate-related toxicity and survival. *Haematologica* 2009;94(10):1391-8. <https://doi.org/10.3324/haematol.2009.008326>
34. Pakakasama S, Kanchanakamhaeng K, Kajanachumpol S, Udomsubpayakul U, Sirachainan N, Thithapandha A, et al. Genetic polymorphisms of folate metabolic enzymes and toxicities of high dose methotrexate in children with acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol* 2007;86(8):609-11. <https://doi.org/10.1007/s00277-007-0274-x>
35. Liu YP, Xu HQ, Li M, Yang X, Yu S, Fu WL, et al. Association between Thiopurine S-Methyltransferase Polymorphisms and Azathioprine-induced adverse drug reactions in patients with autoimmune diseases: A meta-analysis. *PloS one* 2015;10(12):e0144234. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144234>
36. Tanaka Y, Manabe A, Nakadate H, Kondoh K, Nakamura K, Koh K, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene haplotypes affect toxicity during maintenance therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia in Japanese patients. *Leuk* 2014;55(5):1126-31. <https://doi.org/10.3109/10428194.2013.825902>
37. Aplenc R, Thompson J, Han P, La M, Zhao H, Lange B, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and therapy response in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res* 2005;65(6):2482-7. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-2606>
38. Lopez-Lopez E, Martin-Guerrero I, Ballesteros J, Garcia-Orad A. A systematic review and meta-analysis of MTHFR polymorphisms in methotrexate toxicity prediction in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J* 2013;13(6):498-506. <https://doi.org/10.1038/tj.2012.44>
39. Yang L, Hu X, Xu L. Impact of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms on methotrexate-induced toxicities in acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis. *Tumour Biol* 2012;33(5):1445-54. <https://doi.org/10.1007/s13277-012-0395-2>
40. Kantar M, Kosova B, Cetingul N, Gumus S, Toroslu E, Zafer N, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C gene polymorphisms and therapy-related toxicity in children treated for acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Leuk* 2009;50(6):912-7. <https://doi.org/10.1080/10428190902893819>
41. Karathanasis NV, Stiakaki E, Goulielmos GN, Kalmanti M. The role of the methylenetetrahydrofolate reductase 677 and 1298 polymorphisms in Cretan children with acute lymphoblastic leukemia. *Genet Test Mol Biomark* 2011;15(1-2):5-10. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2010.0083>
42. Radtke S, Zolk O, Renner B, Paulides M, Zimmermann M, Möricke A, et al. Germline genetic variations in methotrexate candidate genes are associated with pharmacokinetics, toxicity, and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2013;121(26):5145-53. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-01-480335>
43. Ribera JM, Oriol A, Sanz MA, Tormo M, Fernández-Abellán P, del Potro E, et al. Comparison of the results of the treatment of adolescents and young adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia with the Programa Español de Tratamiento en Hematología pediatric-based protocol ALL-96. *J Clin Oncol* 2008;26(11):1843-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.7265>
44. Ram R, Wolach O, Vidal L, Gafter-Gvili A, Shpilberg O, Raanani P. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia have a better outcome when treated with pediatric-inspired regimens: Systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol* 2012;87(5):472-8. <https://doi.org/10.1002/ajh.23149>