

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Rahmi ÖRS

**ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LÖSEMİLERİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Kadir YÜMLÜ

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Ümran ÇALIŞKAN

KONYA

2009

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
TABLO DİZİNİ	v
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. TANIMLAMA.....	2
2.2. TARİHÇE	2
2.3. SINIFLANDIRMA	2
2.3.1. AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE (ALL) SINIFLAMA	3
2.3.2. AKUT MİYELOBLASTİK LÖSEMİDE (AML) SINIFLAMA	10
2.3.3. BİFENOTİPİK AKUT LÖSEMİLER:	13
2.4. EPİDEMİYOLOJİ VE İNSİDANS	15
2.4.1. YAŞ	15
2.4.2. CİNSİYET.....	16
2.5. ETİYOLOJİ	16
2.5.1. ÇEVRESEL FAKTÖRLER	16
2.5.2. GENETİK FAKTÖRLER	19
2.5.3. ENFEKSİYONLAR	20
2.5.4. PREDİSPOZAN HASTALIKLAR	21
2.6. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR	22
2.7. LABORATUAR BULGULARI	24
2.8. AYIRICI TANI.....	32
2.9. PROGNOSTİK FAKTÖRLER.....	33
2.9.1. ALL İÇİN PROGNOSTİK FAKTÖRLER	33
2.9.2. AML İÇİN PROGNOSTİK FAKTÖRLER	36
2.10. AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TEDAVİSİ	37
2.10.1. Remisyon- indüksiyon.....	37
2.10.2. MSS koruma tedavisi.....	38
2.10.3. Konsolidasyon ve idame tedavisi	39
2.10.4. Kemik İliği Transplantasyonu	40
2.10.5 Akut lenfoblastik lösemide hastalık tekrarı:	40
2.11. TEDAVİYE BAĞLI KOMPLİKASYONLAR	43
2.11.1 TEDAVİNİN ERKEN KOMPLİKASYONLARI:.....	43
2.11.2. TEDAVİNİN GEÇ ETKİLERİ:	44
3.HASTALAR VE YÖNTEM	46
4.BULGULAR	50
4.1. Epidemiyolojik ve Demografik Özellikler.....	50
4.2. Klinik Özellikler	51
4.3. Hastaların Laboratuar Özellikleri	53
4.4. Kemik iliği incelemelerine göre hasta özellikleri	55
4.5. Yaşam Analizleri	60
5.TARTIŞMA.....	67
Akut Lenfoblastik Lösemilerin Değerlendirilmesi.....	67
Akut Miyeloblastik Lösemilerin Değerlendirilmesi.....	81
Genel Yaşam Oranlarının Değerlendirilmesi	90
6.SONUÇ	93
7.ÖZET.....	96
8.SUMMARY	97
9.KAYNAKLAR	98
10.EKLER.....	105

KISALTMALAR

A.B.D	Amerika Birleşik Devletleri
ALL	Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	Akut Miyeloid Lösemi
ANLL	Akut Non Lenfoblastik Lösemi
BAL	Bileneaj Akut Lösemi
BFM	Berlin-Frankfurt-Münhen
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CALLA	Common Akut Lenfoblastik Lösemi Antijeni
CCG	Children's Cancer Group
CD	Cluster of Differentiation
CMV	Sitomegalovirus, Cytomegalovirus
COG	Children Oncology Group
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EBV	Ebstein Barr Virus
EFS	Event Free Survival (Olaysız Sağkalım)
EMN	Enfeksiyöz Mononükleozis
FAB	French-American-British
HDMP	High dose metilprednisolone
HSM	Hepatosplenomegali
HTLV-1	Human T Hücreli Virus 1
İ. T.	İntratekal

Kİ	Kemik İliği
KLL	Kronik Lenfositer Lösemi
KML	Kronik Miyelositer Lösemi
LAP	Lenfadenopati
LDH	Laktat dehidrogenaz
MDS	Miyelodisplastik Sendrom
MLL	Mix Lineage Lösemi
MPO	Miyeloperoksidaz
MTX	Metotreksat
NCI	National Cancer İnstitue
OS	Overall Survival (Tam Sağkalım)
Ph	Philedelphia
S. Ü. M. T. F	Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi
SB	Sudan Black
SJCRH	St Jude Children's Research Hospital
SSS	Santral Sinir Sistemi
TdT	Terminal Deoksinükleotidil Transferaz
TLS	Tümör Lizis Sendrom
VCR	Vincristin
YDMTX	Yüksek Doz Metotreksat
YDP	Yaygın Damariçi Pıhtılaşma

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Blastik hücrelerin morfolojik özellikleri	3
Tablo 2: Akut Lösemilerde FAB Sınıflaması.....	4
Tablo 3: Akut lenfoblastik lösemilerin immüfenotipik sınıflaması	5
Tablo 4: Akut Lösemi WHO Sınıflaması.....	6
Tablo 5: Bifenotipik Akut Lösemi Skorlaması	15
Tablo 6: Lösemi için belirlenmiş bazı riskler ve risk oranları	19
Tablo 7: Akut Lösemi Sıklığının Arttığı Hereditör Hastalıklar	20
Tablo 8: Akut Lösemiye Dönüşüm Gösteren Hematolojik Hastalıklar	21
Tablo 9: ALL Tanısında Kullanılan Bazı Akım Sitometrik Belirteçler.....	26
Tablo 10: AML Tanısında Kullanılan Akım Sitometrik Markerların Dağılımı	26
Tablo 11: Akut lenfoblastik lösemilerde genetik bozukluklar ve sıklıkları	30
Tablo 12: AML de Görülen Kromozomal Anomaliler.....	32
Tablo 13: Bazı kromozomal anomalilerinin yaşam beklentileri ve sıklığı	35
Tablo 14: Pre B hücreli lösemilerde risk gruplarına göre sınıflama.....	36
Tablo 15: Akut Miyeloblastik Lösemide Prognostik Faktörler	37
Tablo 16: Akut Lenfoblastik Lösemili Hastalarda İlk Remisyonda Kemik iliği Transplantasyonu Endikasyonları	41
Tablo 17: Akut lösemili hastaların demografik özellikleri.....	50
Tablo 18: Akut lenfoblastik lösemili hastaların demografik özellikleri.....	50
Tablo 19: Akut miyeloid lösemili hastaların demografik özellikleri.....	51
Tablo 20: Akut lenfoblastik lösemili hastaların başvuru anındaki yakınma ve fizik inceleme bulguları.....	52
Tablo 21: Akut miyeloblastik lösemili hastaların başvuru anındaki yakınmaları ve fizik inceleme bulguları.....	53
Tablo 22: Akut lenfoblastik lösemili hastaların tam kan sayımları.....	54
Tablo 23: Akut miyeloid lösemili hastaların tam kan sayımları.....	54
Tablo 24: Akut lenfoblastik lösemili hastaların akım sitometrik dağılımları.....	55
Tablo 25: Akut miyeloid lösemili hastaların akım sitometri inceleme bulguları.....	60
Tablo 26: Univaryant analizde genel yaşam oranları üzerine etki eden faktörler..	63
Tablo 27: AML'li Hastalarda univaryant analizde genel yaşam oranlarına etki eden faktörler.....	64
Tablo 28: ALL Vakalarının Remisyon, Relaps, Ölüm ve Yaşam Oranları	66
Tablo 29: AML Vakalarının Remisyon, Relaps, Ölüm ve Yaşam Oranları	67

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: B öncül ve Matür B hücreli ALL'lerin akım sitometrik özellikleri .	9
Şekil 2: Matür T ve öncül T hücreli ALL'lerin akım sitometrik özellikleri	9
Şekil 3: Öncül B ve T hücreli lösemilerin yaşam grafiği	57
Şekil 4: ALL'de uygulanan kemoterapi protokollerinin 8 yıllık genel yaşam oranlarına etkisi	58
Şekil 5: AML'de uygulanan kemoterapi protokollerinin 5 yıllık genel yaşam oranlarına etkisi	59
Şekil 6: Akut lösemili hastaların 8 yıllık genel yaşam oranları	61
Şekil 7: Akut Lösemilerde Ölüm Nedenlerinin Dağılımı	67
Şekil 8: ALL olgularında ölüm nedenlerinin dağılımı	68
Şekil 9:AML Olgularında Ölüm Nedenlerinin Dağılımı	68

1.GİRİŞ

Akut lösemiler, kemik iliği öncü hücrelerinin belli maturasyon basamaklarında duraklama göstererek, kontrolsüz şekilde çoğalmaları ile oluşan immatür hücrelerin, kemik iliği ve vücudu istila etmesi sonucu gelişen malign seyirli bir hastalıktır. İmmatür hücreler kemik iliğini infiltre ederek kemik iliği yetmezliğine neden olurken, bu durum çevre kanına anemi, trombositopeni, lökopeni veya lökositoz olarak yansır. Çevre kanındaki bu değişikliklerin klinik karşılığı ise hastalarda solukluk, halsizlik, kanama, ateş ve ciddi enfeksiyonlardır (1).

Akut lösemiler lenfoid ve miyeloid olarak iki grupta ele alınırken, çocukluk dönemi malign olaylarının %30'unu oluşturmaktadırlar. Uzun süreden beri yapılan çalışmalar neticesinde tedavi başarısı %80'ler düzeyine çekilmiştir. Ulaşılan bu yüksek sağ kalım oranları hastalık hakkında yapılan çalışmaları daha da anlamlı kılmaktadır.

Son dönemde lösemilerin tedavisinde risk yönelimli tedavi protokolleri kullanılmakta olup, bununla hem hastalarda olaysız sağ kalım oranları arttırılmaya çalışılmakta hem de verilen tedavilerin toksik etkilerinin azaltılması amaçlanmaktadır.

Risk faktörleri ile ilgili çalışmalar başlangıçta sadece yaş ve lökosit sayısı gibi faktörlerle sınırlı iken, günümüzde immünolojik ve sitogenetik çalışmalarla minimal rezidüel hastalığın tespiti gibi ileri çalışmalar yürütülmektedir. Böylelikle hastalığın prognozu ve tedaviye cevabı daha ayrıntılı değerlendirilebilmektedir.

Biz bu çalışmada, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda Ocak 1991 ile Mart 2009 dönemleri arasında akut lösemi tanısı almış ve tedavileri kliniğimizde verilmiş olan toplam 186 vakanın (150 ALL ve 36 AML) demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri ile değişik risk gruplarına göre yaşam oranlarını geriye dönük olarak yeni literatür bilgileri ışığında değerlendirmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. TANIMLAMA

Lösemi; Normal miyeloid ya da lenfoid hematopoezin genetik ve çevresel bazı faktörlerin etkisi ile spesifik bir kademede duraklaması ile birlikte, bazı kemik iliği öncül hücrelerininse klonal çoğalması sonucu oluşan neoplastik hücrelerin kemik iliğini infiltre etmesi ile giden klinik tablodur.

2.2. TARİHÇE

İlk kez 1845 yılında Bennet'in değişik büyüklükte asetik asit ile boyanan nükleus ve granüller içeren hücreler olarak tanımladığı blastik hücreleri, Virchow beyaz küre anlamına gelen 'leukemia' olarak adlandırmıştır. 1857 Yılında Freidreich yetişkin bir vakada saptadığı torakal kitledeki hücrelerin lökosit olduğunu ortaya koyup akut lösemi terminolojisini ilk kez ortaya koymuştur.1877 Yılında Paul Erlich ve 1900 yılında Naigelli lösemik hücreleri tiplendirme ve kökenini ortaya koymaya çalışmışlardır. Bu dönemlerde lösemilerin tedavisi sadece semptomatik olarak yapılırken ilk kez Wilhelm 1895 yılında X-ışınlarının tedavide katkısı olabileceğini ileri sürmüştü daha sonra nitrojen mustard derivelerinin tedavide katkıları olabileceği ortaya konulmuştur. Lösemi tedavisinde asıl dikkat çeken gelişmeler ise 1949 yılında steroidlerin ve 6-merkaptopürinin tedavide kullanılmaya başlandığı bu dönemden sonra izlenmiştir (1).

2.3. SINIFLANDIRMA

Lösemiler başlıca akut ve kronik lösemiler olmak üzere iki sınıfta incelenirken, akut ve kronik terimleri hastalığın seyrindeki süreyi yansıtır. Bununla birlikte akut lösemide immatür hematopoetik veya miyeloid öncü hücrelerin, kronik lösemide ise matür kemik iliği elemanlarının hakim olduğu ortaya konulmak istenmektedir. Akut lösemiler, lösemik hücrelerin morfolojik, sitokimyasal ve immünolojik özelliklerine göre başlıca iki grupta incelenirler (2,3).

1- Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)

2-Akut Nonlenfoblastik Lösemi veya Akut Mieloid Lösemi (ANLL veya AML)

Yakın zamanlara kadar akut lösemilerin sınıflamasında yaygın olarak hücrelerin morfolojik ve sitokimyasal özelliklerine dayanan 'French-American-British' (FAB) sınıflaması kullanılırken, günümüzde fenotiplendirme, sitogenetik ve enzim çalışmalarından yararlanılmaktadır. Morfolojik temelli FAB sınıflamasında blastik hücreler tablo-1'de belirtilen özellikler açısından değerlendirilir (1,2,3).

Tablo 1: Blastik hücrelerin morfolojik özellikleri

Özellikler	Lenfoblast	Miyeloblast
Boyut	10-20 µm	14-20 µm
Çekirdek şekli	Yuvarlak ve oval	Yuvarlak ve oval
Kromatin Ağı	Düz ve homojen	Gevşek ve köpüksü
Çekirdekçik	0-2 adet ve belirsiz	2-5 adet belirgin
Çekirdek zarı	Düzenli ve yuvarlak	Düzensiz
Çekirdek/stoplazma	Yüksek	Düşük
Stoplazma rengi	Mavi	Mavi-gri
Genişliği	Dar	Çok geniş
Granüller	Yok	Var
Auer cisimleri	Yok	Var-yok

2.3.1. AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE (ALL) SINIFLAMA

1976 yılında 200 ALL olgusunun periferik yayma ve kemik iliği aspirasyon yaymalarının Fransız, Amerikan ve İngiliz hematologlarından oluşan bir grup tarafından morfolojik olarak incelenmesiyle oluşan FAB klasifikasyonu, hücrelerin büyüklüğü, çekirdek şekli, çekirdekçik sayısı, stoplazmalarının bazofili derecesi esas alınarak oluşturulmuştur. FAB sınıflaması 1981 yılında güncellenmiştir. Getirilen kalitatif ve kantitatif kriterler ile hematologların morfolojik değerlendirmeleri arasındaki uyum %64'ten %84'e çıkarılmıştır. FAB sınıflamasına göre akut lösemiler tablo-2'de belirtildiği şekliyle sınıflandırılmıştır (2,3,4,5,6).

Tablo 2: Akut Lösemilerde FAB Sınıflaması

Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)	
L1	Çocukluk tipi Akut Lenfoblastik Lösemi
L2	Erişkin tipi Akut Lenfoblastik Lösemi
L3	Burkitt tipi Akut Lenfoblastik Lösemi
Akut Miyeloblastik Lösemi (AML)	
M0	Minimal farklılaşma gösteren akut miyeloblastik lösemi
M1	Olgunlaşma göstermeyen akut miyeloblastik lösemi
M2	Granülositik olgunlaşma gösteren akut miyeloblastik lösemi
M3	Akut promiyelositer lösemi
M3V	Akut varyant promiyelositer lösemi (mikrogranüler)
M4	Akut miyelomonositer lösemi
M4Eo	Akut eozinofilik miyelomonositer lösemi
M5a	Akut monoblastik lösemi
M5b	Akut monositer lösemi
M6	Akut eritrolösemi
M7	Akut megakaryoblastik lösemi

FAB L1: Hücreler homojen ve küçük olup, stoplazmaları hafif bazofilik ve dardır. Çekirdek sınırları düzenlidir ve çekirdekçik belirsizdir. Stoplazmada değişik düzeyde vakuolizasyon izlenebilir. L1 morfolojisi çocukluk çağı lösemi vakalarının %80 kadarını oluşturmaktadır (3,4,6,7,8,9,10).

FAB L2: Hücreler heterojen ve daha büyük olup, stoplazmaları daha geniştir. Değişken derecelerde bazofilik boyanır. Çekirdek sınırları düzensizdir. Çekirdekçik belirgin olup, bir veya daha fazla sayıdadır. L2 morfolojisi vakaların %15'inde izlenmekte olup genelde erişkin tip lösemilerde daha sık görülür (3,4,6,7,9,10).

FAB L3: Hücreler homojen ve büyük olup, stoplazmaları koyu bazofilik ve geniştir. Stoplazmada belirgin vakuolizasyon vardır. Çekirdek yuvarlak, sınırları düzenlidir. Çekirdekçik bir veya daha fazla sayıda büyük veziküller içerir. Bu hücrelerde mitoz sıktır. Burkitt lösemi buna örnek verilebilir (3,4,6,9,11).

Lenfoblastlar, granülosit ve monositlerin içerdikleri enzim aktivitelerini göstermezler. Bu nedenle peroksidaz, sudan black, klorasetat esteraz ve non spesifik esteraz sitokimyasal boyaları ile boyanmazlar. Lenfoblastların yarısı PAS ile boyanırken, %90 oranında terminal deoksinükleotil transferaz enzimi içerip anti TdT ile boyanma gösterir. TdT nükleer bir enzim olup yıllarca

tanıda kullanılan en önemli belirteç olagelmıştır. AML tiplerinde TdT pozitifliği çok seyrekdir. T hücreli blastlar asit fosfataz boyası ile boyanırlar (1,2,3,11,12,13).

FAB sınıflaması ile hücrelerin morfolojik ve sitokimyasal boyanma özelliklerine göre sınıflama yapılmış olup hücrelerin immünofenotipik özellikleri değerlendirilmemiştir. Bu amaçla "European Group for the Immunological Classification of Leukemias" tarafından ALL ve AML'ler eksprese ettikleri antijenlere göre sınıflandırılmıştır (12).

Tüm bu gelişmeler ışığında akut lenfoblastik lösemiler akım sitometrik özelliklerine göre tablo 3'te belirtildiği üzere T hücreli ve B hücreli ALL olmak üzere iki ana grupta ele alınmakta olup bu gruplarda kendi arasında alt gruplara ayrılmaktadırlar.

Tablo 3: Akut lenfoblastik lösemilerin immünofenotipik sınıflaması (1,12,13)

1-T hücreli lösemi (%15-20)	Sıklık
a-Pro T ALL (CD3+,CD7+)	
b-Pre T ALL (CD2 ve/veya CD5 ve/veya CD8+)	
c- Kortikal T ALL (CD1a+)	
d-Matür T ALL (CD1a-, yüzeyel CD3+)	
2-B hücreli lösemi (%70-80)	
a-Pro B ALL (cylg-,calla-,CD19 ve/veya CD79a ve CD22+)	%5-10
b-Common B ALL (cylg -,calla+)	%55-60
c-Pre B ALL (cylg+,calla+)	%15-20
d-Matür B ALL (Yüzeyel IgM +)	%1-3

cylg: Sitoplazmik immünglobulin

calla: Common akut lenfoblastik lösemi antijeni

Dünya Sağlık Örgütü'nün akut lösemi sınıflaması immünofenotipin yanında sitogenetik ve moleküler biyolojik özellikleri de dikkate almıştır. Akut lösemileri akut lenfoblastik, akut miyeloblastik ve serisi belli olmayan grup olarak üç başlıkta toplamıştır. Akut miyeloblastik lösemi için tablo 4'te belirtildiği gibi ayrıntılı bir sınıflama yapılmıştır(1,2,3,6).

Tablo 4: Akut Lösemi WHO Sınıflaması

Akut Miyeloblastik Lösemiler

1. Tekrarlayan Genetik Anomalilerle Seyreden AML

- t(8;21)(q22;q22), (AML 1/ETO) ile AML
- inv(16)(p13q229 veya t(16;16)(p13;q22), (CBF β /MYH11) ile AML
- Akut promiyelositer lösemi (t(15;17)(q22;q22), (PML/RAR α) ile AML)
- 11q23 (MLL) anomalisi ile AML

2. Çoğul Seri Displazisi ile Seyreden AML

- Önceden miyelodisplastik sendromlu
- Önceden miyelodisplastik sendrom olmadan

3. Tedaviye İkincil AML ve MDS

- Alkilleyici ajanlarla ilişkili
- Topoisomeras II inhibitör ile ilişkili

4. Tanımlanan Gruplara Girmeyen AML

- Minimal farklılaşma gösteren AML
- Olgunlaşma göstermeyen akut miyeloblastik
- Akut miyelofibrozis ile panmiyeloz lösemi
- Granülositik olgunlaşma gösteren akut miyeloblastik lösemi
- RAR α rearanjmanı göstermeyen akut promiyelositer lösemi
- Akut miyelomonositik lösemi
- Akut monoblastik ve monositer lösemi
- Akut eritrolösemi
- Akut megakaryoblastik lösemi
- Akut bazofilik lösemi
- Miyeloid sarkom

Akut Lenfoblastik Lösemi

- Prekürsör B-lenfoblastik lösemi/lenfoma
- Prekürsör T-lenfoblastik lösemi/lenfoma
- Burkitt lenfoma/lösemi

Serisi Belirsiz Akut Lösemi

- Bifenotipik akut lösemi
- Farklılaşmamış akut lösemi

Akut Lenfoblastik Lösemilerde Akım Sitometrik Özellikler

B hücre immünofenotipi CD19, CD79a veya sitoplazmik CD22 belirteçlerinden en az ikisinin ekspresyonunun yanında T ve miyeloid hücre belirteçlerinin ekspresyonlarının olmaması ile karakterizedir. Dört tip B hücre ALL'nin hepsi CD 19, CD79a ve CD 22 eksprese eder. CD10 ALL sınıflamasında önemli bir belirteç olup vakaların %80'inde izlenir. Ayrıca CD 20, sitoplazmik μ ve yüzeyel İgM B hücreli ALL'nin diğer belirteçlerindedir. T hücre immünofenotipi ise CD3, CD7 ve CD2 ekspresyonu ile tanınır (2,3,12).

A-B Hücre Akut Lenfositik Lösemi

1-Pro B ALL:

Tüm B immünofenotipik lösemi grubunun %5'lik kısmını oluşturup, CD10 antijeni negatiftir. İnfant ve yetişkinlerde sıklığı fazla iken tanı anında yüksek beyaz küre sayısı, merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu sıktır. Pro B ALL de sitogenetik olarak MLL gen yeniden düzenlenmesi ve t(4;11) yapısal kromozom anomalisi sıklığı yüksektir. Tüm bu kötü prognostik faktörlerle birlikte yaşam beklentisi diğer subgruplara göre daha azdır (2,4,13,14,15).

2-Common ALL:

Lenfoblastlar CD 10 (CALLA) adı verilen membran antijenini taşırlar. Membran ve intrastoplazmik immünglobulinleri ile T hücre antijenleri yoktur. TdT pozitiftir. Çocukluk dönemi ALL'lerinin yaklaşık %65'ini oluşturur. Bu grupta tanı sırasında lökosit sayısı düşük olup, sitogenetik olarak da hiperdiploidi ile birliktelik gösterir. Hastaların tanı sırasındaki yaşları ise 1-9 yaşları arasındadır. Bu iyi prognostik özellikler nedeniyle tüm gruplar içerisinde olaysız sağ kalım açısından en iyi oranlara sahip gruptur (4,12,13,14,15).

3-Pre- B hücreli ALL:

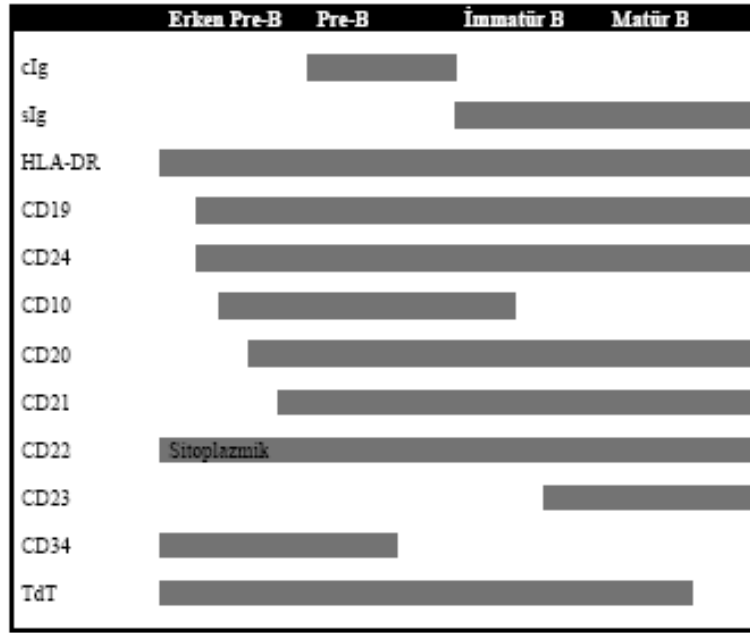
Blastik hücreler intrastoplazmik μ ağır zinciri taşırlar. TdT pozitiftirler ve çocukluk çağı ALL'lerinin %15-20'sini oluştururlar. Bu immünofenotipik grubun hipodiploidi, beyaz küre sayısı yüksekliği, t(1;19) kromozom anomalisi ile birlikteliği sık görülmektedir. Kemik iliği ve MSS nüks oranı fazlayken sağ kalım süresi kısadır (2,3,12,13,16,17,18).

4-Matür B hücreli ALL:

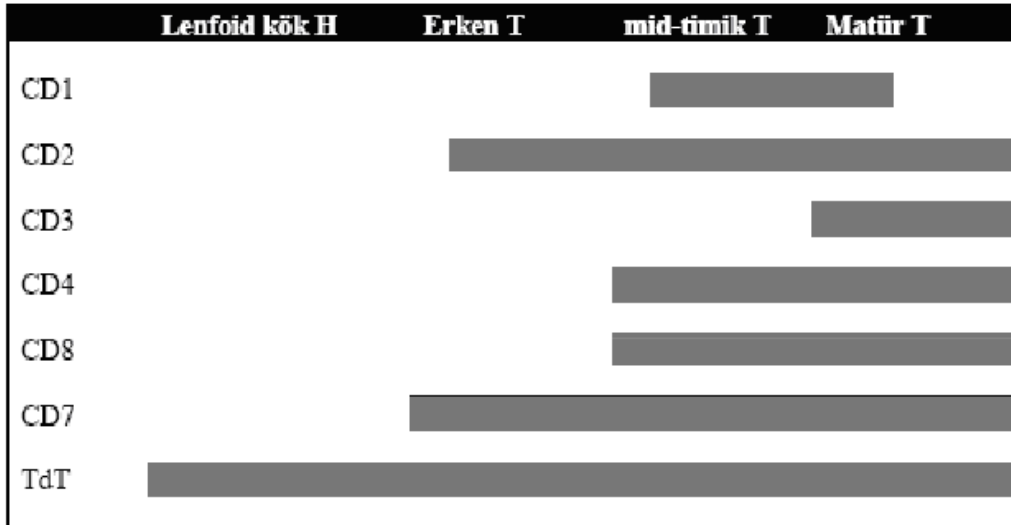
Fenotipik ve genotipik olarak iki çeşit B hücreli lösemi vardır. Sık görülen türünde hücre yüzeyinde ek olarak c γ lgM, sIgM, CD19, CD20, CD22, CD79a ve sıklıkla da CD10 bulunur. CD34 ve TdT ise bulunmaz. Morfolojik olarak bu tip L3 morfolojik özelliklerini gösterir. Bu tipinde genetik olarak Burkitt lenfoma için tipik olan 8. kromozom translokasyonları [t(8;14), t(2;8), t(8;22)] izlenir. Buna karşın daha nadir görünen ikinci tipinde ise yüzeyel ağır ve hafif zincirler bulunmakla birlikte CD 20 yoğunluğu düşüktür. L1-L2 morfolojisi ile uyumlu görünüm izlenmekte olup 8. kromozom translokasyonları bulunmaz. Daha çok transient preB hücresine benzeyip TdT ve CD34 pozitifliği izlenebilir. Çocukluk ve erişkin ALL'lerin %1-2'sini oluştururlar. MSS tutulum insidansı daha yüksektir (2,3,13,14,15,19).

B-T hücreli ALL:

T lenfositler yüzeylerinde CD3, CD2, CD5 ve CD7 taşıırken nükleer bir enzim olan TdT'yi de taşırlar. Bunların dışında CD1, CD4 ve CD8 de T hücre belirteçidir. Koyun eritrositleri için reseptör taşırlar. CALLA antijeni genellikle negatiftir. Çoğunlukla PAS ile boyanmazlarken asit fosfatazla boyanırlar. Hem çocukluk hem de erişkin dönem ALL vakalarının %15-20'sini oluştururlar. 1 yaşın altında az görülürler. Çoğunlukla erkeklerde ve yüksek lökosit sayısı ile birlikte görülür. Hastaların %50-60'ında mediastinal kitle görülür. MSS tutulumu ve ekstramedüller tutulum diğer ALL tiplerinden daha fazla görülür. Olaysız sağkalım oranı diğer subgruplara göre düşüktür. B ve T hücreli akut lösemilerin akım sitometrik özellikleri tablo 1 ve 2 'de özetlenmiştir (1,3,8,11,13).



Şekil 1: B öncül ve Matür B hücreli ALL'lerin akım sitometrik özellikleri (3).



Şekil 2: Matür T ve öncül T hücreli ALL'lerin akım sitometrik özellikleri (3).

Sitogenetik Özellikler

Hızla ilerleyen genetik bilimi, lösemi sınıflandırmasına yeni bir boyut kazandırmıştır. Genetik incelemeler, lösemik hücrelerin biyolojik ve prognostik özelliklerinin değerlendirilmesine imkan tanımaktadır. ALL'li çocukların yaklaşık

%90'nında anormal karyotip bildirilmiştir (20,21). Kromozomların hem sayısında hem de yapısında anormallikler saptanmıştır. Hastaların ortalama %67'sinde diploid ya da psödodiploid karyotipler, kalan %33'ünde ise hiperdiploid karyotipler bulunmuştur. Kromozom sayısının 46'nın altında olduğu hipodiploidiler ise daha az sıklıkta görülmektedir (22). Translokasyonlar en sık izlenen yapısal anomaliler olup, vakaların %40-55'inde görülürler. Bazı translokasyonlar spesifik immünofenotiplerle birlikte. t(8;14), t(2;8) ve t(8;22) B hücreli ALL, t(1;19) Pre B hücreli ALL ile t(11,14) ise T hücreli ALL ile birlikte sık izlenir (21,23). İki translokasyon lösemilerde önem arz eder. Bunlardan ilki t(4:11) olup, on iki aydan daha küçük süt çocuklarında görülür ve kötü klinik gidişe sahiptir. İkincisi ise t(9:22) olup, ALL'li çocukların %3-5'inde bulunur. Ph kromozomu pozitifliği kötü prognoz kriteri olarak kabul edilmiştir (1,3,12,20,24,25).

2.3.2. AKUT MİYELOBLASTİK LÖSEMİDE (AML) SINIFLAMA

1976 yılında ilk kez ortaya konan FAB sınıflama sisteminin 1985'te yeniden gözden geçirilmesiyle AML'ler M0'dan M7'ye kadar 8 gruba ayrılmıştır. FAB sınıflaması morfolojik ve sitokimyasal özelliklere göre oluşturulmuş olup, blastik hücre miktarının kemik iliğindeki noneritroid hücrelerin % 30'un üzerinde olması kriterini ortaya koymuştur (8). DSÖ tarafından 2001 yılında yapılan sınıflamada, blastik hücre oranı %30 düzeyinden %20 düzeyine çekilmiştir (26).

Miyeloblastlar sudan black, miyeloperoksidaz ve spesifik esterazlarla boyanırken, monoblastlar spesifik olmayan esterazlarla boyanırlar. M0 alt tipinde miyeloblastlar miyeloid belirteçler eksprese ederken sadece %3 MPO ve SB boyası ile reaksiyon verirler. M1 alt tipinde blastlar granülasyon gösterebilirken, M2 alt grubunda miyeloid maturasyon izlenir. M3 tipinde ağır granülasyon gösteren blastik hücrelerin stoplazmalarında *auer* cisimleri izlenir. MPO kuvvetli pozitifdir. AML M4 alt tipi immatür miyelomonositik hücrelerden oluşur. SB boyası ile boyanır. M4 subgrubu eozinofilik özellik gösterebilir. M4 morfolojisini bu şekli M4Eo olarak ifade edilip inv(16) ile birliktelik gösterir. İyi prognostik özellik göstermektedir. M5 alt grubunda hücrelerin %80'ni monoblastik karakterdedir. M6 morfolojik tanısı Kİ'deki eritroblast oranının %50, miyeloblast oranının %20'yi aşması ile konulmakta olup PAS, SB ve MPO pozitif boyanabilir. Sıklığı %1-3

arasında değişmektedir. M7 alt grubu megakaryoblastik tip olarak adlandırılıp kemik iliğinde fibrozis ve retikülin boyanması ile karakterizedir. AML M7 sıklıkla L2 morfolojisi ile karışmaktadır. PAS ile boyanabilirken, MPO ve SB ile boyanma göstermezler (1,2,3,4,12,14).

Akım sitometrik olarak CD34, CD45 ve HLA-DR gibi hemapoetik öncül hücre yüzey belirteçlerinin yanında miyeloblastik özellikler gösterebilen AML M1, M2, M3 ve M4'te CD13, CD15, CD33, MPO ve CD117 değişik düzeylerde pozitif olarak saptanır. Monositik aktivite gösteren AML M4 ve M5'te ise CD14 ve CD68 pozitifliği önemlidir. Eritroblastik lösemi glikoforin A antijeni ile tanınırken, megakaryoblastik lösemi CD41, CD42 ve CD61 antijenlerinin varlığı ile tanınır (3,4,12,13).

FAB M0: Farklılaşmamış miyeloblastik lösemi;

Morfolojik olarak L2 morfolojisine benzemekte ancak akım sitometrik değerlendirmede lenfoid antijenler negatiftir. Sitokimyasal boyanma açısından ise MPO ve Sudan Black boyası ile boyanmazlar. CD13, CD33 ve MPO pozitifliği saptanabilir. AML olgularının %3 kadarını oluşturmaktadır. Çoğu vakada mutasyon saptanmaz (3,4,12).

FAB M1: Minimal farklılaşmış miyeloblastik lösemi;

Miyeloblastlar çok az granülositik farklılaşma gösterirken bir miktar miyeloperoksidaz aktivitesi gösterirler. Auer cisimleri bulunabilir. Bazı blastlarda çekirdekçik belirgin ve granül bulunmazken, bazılarında ise 1-6 azurofilik granül bulunabilir. Çekirdekçik/stoplazma oranı düşüktür. MPO ve SB ile boyanır. Akım sitometrik olarak M0 ile benzer özellikleri göstermekle birlikte MPO pozitifleşir. En sık görülen genetik bozukluk t(8;21)'dir. Tüm AML olguları arasındaki sıklığı %10-18 kadardır (1,2,12,25,27).

FAB M2: Farklılaşmış miyeloblastik lösemi;

Miyeloid maturasyon bulguları mevcuttur. Azurofilik granüller ve auer cisimleri vardır. Morfolojik olarak çekirdekçikler belirgindir. MPO, Sudan Black, klorasetat esteraz ile boyanma gösterirler. Akım sitometrik incelemesinde CD11, CD13, CD15, CD33 CD117 ve HLA-DR yüzey antijenleri saptanır. Çoğu zaman t(8:21) birliktedir. Bu translokasyonun varlığı iyi prognostik özellik göstergesi olup

özellikle orbital yerleşimli miyeloblastoma sıklığı bu subgrupta artmıştır. AML olgularının yaklaşık %25-30'unu oluşturur (12,25,27).

FAB M3: Promiyelositik Lösemi;

Stoplazmasında çok sayıda azurofilik granüller bulunur. Böbrek şeklinde nükleus ile sık olarak dallanma ve birbirine yapışma gösteren auer cisimlerini içerir. Sudan Black, klorasetat esteraz, peroksidazla kuvvetli boyanma gösterir. M3V varyantı mikrogranüler promiyelositik lösemiye ifade eder. Akım sitometrisinde CD11, CD13, CD15 ve CD33 yüzey antijenleri vardır. HLA-DR ve CD34 negatifliği önemli bir bulgudur. Promiyelositik lösemi %90 vakada t(15;17) ile birlikte. PML-RAR α gen bölgesindeki değişiklik AML-M3 için iyi prognostik bir özellik oluşturmakta olup all trans retinoik asit (ATRA) tedavisine yüksek cevap oranları sağlamaktadır. %10 vakada ise t(11;17), t(5;17) ve t(17;17) müspettir. M3V varyantında ise granüller görülme de miyeloperoksidaz pozitiftir. Tüm AML olgularının %5-10'unu oluşturur (14,15,19, 27,28).

FAB M4: Miyelomonositik Lösemi;

Monositik hücreler ve miyeloblastlar birlikte bulunur. Noneritroid seri elemanları sayıldığında, %20-80 oranında monositik konfigürasyonla birlikte %20'yi aşan miyeloblast vardır. SB boyası ve peroksidaz ile boyanabilirler. Miyelositik hücreler M2'ye benzerler. Periferik kanda monositoz olabilir. Serum ve idrar lizozim düzeyi normalden 3 kat fazla saptanabilir. Akım sitometrik incelemesinde miyeloid antijen olan CD15 ile monositik antijen olan CD14 ve CD68 pozitiftir. Bunlara ilaveten CD11, CD13, CD33 ve önemli oranda HLA-DR de pozitiftir. Ekstramedüller tutulum sıktır. İnfant yaş gruplarında sık görülür ve kötü prognoza sahiptir. M4E0 bu grubun bir varyantı olup kemik iliğinde %5 ve üzerinde eozinofil olması ile karakterizedir. M4Eo varyantı inv (16) kromozomal anomalisi ile birlikte olup iyi prognostik özellik taşımaktadır. Bu grup %16-25 oranında görülür (12,15,19, 27,28).

FAB M5: Monoblastik Lösemi;

M_{5a}:(Farklılaşmamış) Pür monoblastik Lösemi (Monoblast %80'nin üzerinde)

M_{5b}:(Farklılaşmış) Monoblastik kısım %80'nin altında, promonosit ve monosit daha fazla oranda görülür.

Lösemik hücreler monoblast karakterindedir. Kemik iliğinde noneritroid elemanlar sayılırsa monositik konfigürasyon %80'den fazladır. Hücreler sıklıkla biçimsiz olup stoplazmalarında çok az ince granüller içerirler. Auer cisimleri nadir görünür. Çekirdekleri sıklıkla kıvrımlı olup 1-4 adet büyük nükleolus içerir. Sitokimyasal boyanma olarak NSE ve PAS boyanırlar. AML M4 ile karışabilirler. Akım sitometride CD14 ve CD68 ekspresyonu önemlidir. 11q23 MLL gen yeniden düzenlenmesi ve t(9;11) ile birlikte olabilir. İnfantil dönemde başlangıç, ekstremiteler tutulum ve kemoterapiye sekonder AML'lerle birlikteliği sıktır. Tanı anında diş eti hipertrofisine rastlanabilir. Görülme sıklığı %12-23 arasında değişmektedir. Kötü prognoza sahiptir (14,15,19, 27,28).

FAB M6: Eritrolösemi;

Kİ ve periferik kanda bol miktarda atipik, megaloblastik görünümde eritroblastlar hakim görünümdeyken, daha sonra miyeloblastlar ortaya çıkar ve gittikçe artarak sahneye hakim olurlar. Eritroblastlar genellikle şiddetli PAS pozitiflerdir. Eritrolösemi tanısı Kİ'indeki hücrelerin %50'den fazlasının eritroblast ve noneritroid hücrelerin %20'den fazlasının miyeloblast olması ile konur. PAS boyası ile boyanır. Akım sitometrik incelemede glikoforin A antijenleri pozitifdir. Eşlik eden spesifik bir sitogenetik anomali yoktur. Sıklıkla infantil dönemde görülüp %1-3 oranında izlenirler. Diguglielmo hastalığı olarak da adlandırılır (12,14,27,28).

FAB M7: Megakaryoblastik Lösemi;

Kİ'de noneritroid seriye ait hücrelerin %20'den fazlasını polimorfik megakaryoblastlar oluşturur. Megakaryoblastlar genellikle miyeloperoksidaz ve sudan black negatif, PAS pozitiflerdir. Morfolojik görünüm zaman zaman L2 morfolojisi ile karışabilirler. Akım sitometrik incelemede CD41, CD42a, CD42b ve CD61 antijenleri pozitifdir. Çevre kanında blastik hücre sayısı azdır ve organ infiltrasyonu nadirdir. Miyelofibrozis tablosu izlenebilir. Ponksiyonla kemik iliği güç alınır (1,2,3). Down sendromlularda görülme sıklığı artmış olup, genellikle bir yaşın altında izlenir. Sıklığı %4-8 oranında değişmektedir (15,19,27,28).

2.3.3. BİFENOTİPİK AKUT LÖSEMİLER:

Monoklonal antikörlerin kullanımı ile akut lösemilerin bazılarında hücre serisine uygun olan belirleyicilere ilaveten beklenmeyen ve kendine özgü

olmayan başka hücre serilerine ait antijenlerin bulunduğu ortaya çıkmıştır. Bu lösemi tipine akut "mixed-lineage" lösemi denmiştir. Bu lösemi tipi bifenotipik lösemi olarak da adlandırılmaktadır. Bunun nedeni olguların çoğunda lenfoblastların yanında miyeloblastların beraber bulunmasından ziyade lenfoid ve miyeloid belirleyicilerin aynı hücre üzerinde bulunmasıdır. Bifenotipik lösemileri sınıflamak için "The European for the Immunological Characterisation of Leukemia" tarafından geliştirilen EGIL skorlama sistemi tablo-5'te olduğu şekliyle geliştirilmiştir. Akut bifenotipik lösemiler dört başlıkta incelenmektedir:

1-B-Lineage My⁺ ALL: CD19 ve CD22 pozitif olup CD79a veya cylgm taşıyabilirler. CD3 ve MPO negatif olup, miyeloid antijenler olan CD13, CD15, CD33 ve CD65'ten bir ya da daha fazlasını taşımaktadırlar (12,29).

2-T-Lineage My⁺ ALL: CD3 ve CD7 ile gibi esas T hücre belirteçlerine ilaveten CD13, CD15, CD33 ve CD65 gibi miyeloid ilişkili antijenlerden bir ya da daha fazlasını eksprese ederlerken, MPO ve CD22 ekspresyonu saptanmamaktadır.

3-Ly⁺ AML: MPO veya (AML M5 ise NSE) pozitif olup, cyCD3 ve cylgm negatiftir. Bununla birlikte CD22 ile CD79a birlikte eksprese edilmeksizin, lenfoid ilişkili belirteçlerden CD2, CD5, CD7, CD19, CD22 ve cytCD79a'dan biri veya daha fazlasının pozitif olması durumudur.

4-True Mixed Lösemi: (True Mixed Lösemi)

a) Miyeloid/B kökenli bifenotipik akut lösemi: MPO ile CD22, CD19 ve CD79a'yı birlikte eksprese eden hücrelerin bulunmasıdır.

b) Miyeloid/T kökenli bifenotipik lösemi: MPO ile birlikte cyCD3'ün eksprese edilmesidir.

c) Miks B/T kökenli akut lösemi: cyCD3 ile cytlgm ya da cyCD3 ve CD22'nin birlikte eksprese edildiği durumu ifade eder.

Tablo 5: Bifenotipik Akut Lösemi Skorlaması (1,3,12)

B-lineage skorlaması
2 puan: CD79a, sitoplazmik IgM, sitoplazmik CD22 1 puan: CD19, CD10, CD20 0,5puan: Tdt, CD24
T-lineage skorlaması
2 puan: sitoplazmik CD3, TCR 1 puan: CD2, CD5, CD8, CD10 0,5 puan: Tdt, CD7, CD1a
Miyeloid lineage skorlaması
2 puan: MPO 1 puan: CD117, CD13, CD33, CD65w 0,5 puan: CD14, CD15, CD64

Miyeloid seri için 2 puan ve üzeri, lenfoid seri için ise 1 puan ve üzerinde bifenotipik lösemi olarak tanımlanmaktadır. Bifenotipik lösemilere tanımlandığı ilk dönem itibari ile kötü prognostik özellikler atfedilirken, günümüzde yaygın kanaat bu durumun prognostik bir özellik ifade etmediği yönündedir. My⁺ ALL tüm ALL'nin %6'sını oluştururken Ly⁺ AML tüm AML'nin %17'ini oluşturur. (1,12,16,29,30,31).

2.4. EPİDEMİYOLOJİ VE İNSİDANS

2.4.1. YAŞ

Akut lösemi çocuklarda en sık görülen malignitedir. A.B.D'inde 15 yaşından küçüklerde ALL görülme sıklığı 3.4/100000'tür. Ülkemizde sıklığı 1.4/100000 olarak tahmin edilmekte (1,2,3,12). 2002 yılına kadar kanser kayıtlarındaki yetersizlik nedeni ile ülkemizde lösemi sıklığı hakkında konuşmak pek mümkün değildi. 2002-2007 yılları arasında ülkemizde pediatrik hematoloji ve onkoloji derneklerinin yapmış oldukları çalışmalar neticesinde çocukluk çağı kanserleri arasında lösemiler %23 ile ilk sırada yer almakta olup onu sırası ile lenfomalar ve SSS tümörleri izlemektedir. Genel olarak çocukluk çağı kanserlerinin %30-35'ini akut lösemiler oluşturur. KML çocukluk çağı lösemilerinin %5'inden azını

oluşturmaktadır. ALL en sık 2-6 yaşlar arasında izlenirken, AML sıklığı 0-2 yaş ve adölesan yaş grubunda pik yapar (1,2,15,32,33,34).

Lösemiler, lenfomalar ve SSS tümörlerinin sıklığı gelişmiş, gelişmekte olan ve geri kalmış ülkelerde farklılık göstermektedir. Avrupa, Japonya ve ABD'de lösemiler ilk sırada yer alırken Mısır, Nijerya ve Uganda gibi Ortadoğu ve Afrika coğrafyasında ise lenfomalar daha sık görülmektedir. Sanayileşme ile lösemi sıklığı artış göstermektedir. Bu bağlamda ABD'de 1971 ile 1993 yılları arasında lösemi sıklığında %20'lik artış saptanması dikkat çekicidir (1,33,34,35,36,37).

2.4.2. CİNSİYET

Çocukluk çağı ALL olgularında erkek/kız oranı 1.2-1.4 olarak bulunmuştur. Cinsiyet dağılımındaki fark puberte döneminde daha da belirginleşmiştir. Bu dönemde erkeklerdeki ALL sıklığı 1.2'den 2'ye kadar yükselir. ALL daha çok 2-6 yaşları arasında pik yaparken AML ise 2 yaşın altında daha sık görülür. 9 yaşına doğru en az görüldüğü döneme girip adölesan ve erişkin dönemin ileri yaşlarında tekrar pik yapar (1,2,37,38,39).

2.5. ETİYOLOJİ

Lösemilerin nedeni tam olarak gösterilememekle beraber patogenezin multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir.

2.5.1. ÇEVRESEL FAKTÖRLER

Bunlardan en sık radyasyon ve toksik kimyasal maddeler üzerinde durulmaktadır.

A- Radyasyon:

Çift sarmallı DNA'da kırılmalar yaparak ya da onkojen virus replikasyonunu artırarak lösemi gelişimine neden olabileceği bildirilmektedir (2,3,20,23,25). 1945'te Hiroşima ve Nagazaki'ye atılan atom bombalarından sonra hayatta kalanlarda lösemi insidansı artmıştır. Risk artışı ilk 5-7 yıl içinde belirgin olup 20 yıl kadar beklenenin üzerinde lösemi vakası bildirilmiştir. Risk artışının maruz kalınan toplam radyasyonun dozu ile orantılı olduğu saptanmıştır (2,33,38,39,40).

Hamilelik sırasında düşük dozda ışınla röntgen filmi çekimi yapılan kadınların çocuklarında 1,5-2 kat kadar artmış lösemi riski söz konusudur. Bunun tek başına radyasyonla açıklanamayacağı, anneye ait başka faktörlerinde bunda etkili olduğu düşünülmektedir. Radyasyona maruz kalma AML ve KML sıklığını artırırken KLL riskinde bir artış saptanmamıştır (11,36,40,41).

B-Kimyasal ajanlar ve ilaçlar:

En çok suçlanan ajan benzen ve türevleridir. Daha çok AML riskini artırdığı gösterilmiştir (1,2,3,4,11,36). Bu kişilerde önce kemik iliği aplazisi olmakta daha sonra bir kısmında miyelodisplazi, eritrolösemi ve AML'nin diğer tipleri gelişmektedir. Kırk yılı aşkın bir süre 10pmm üzerinde benzene maruz kalındığında lösemi riskinin normal popülasyona göre 154 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (42). Aksoy ve arkadaşlarının İstanbul'da benzen ile çalışan ayakkabıcılar arasında yaptığı insidans çalışmasında akut lösemi sıklığı 13/100000 olarak bulunmuştur (41). Sadece benzenin kendisi değil bazı aktif metabolitleri örneğin; fenol, hidrokinon, katekol ve 1,2,4-benzentriol günümüzde kozmetik gıda ve bazı sanayi kollarında çok fazla miktarda kullanılmaktadır. Hidrokinon ve katekol sigara ve kahve gibi maddelerde eser miktarda bulunmuştur. Bu maddeler 11q23 gen bandında anomaliler ve t(8;21)'nuna yol açarak çocukluk dönemi lösemilerine neden olmaktadır (36,41,42).

Özellikle toprağı fosfat ve radyumdan zengin yerleşim yerlerinde yaşayanlarda lösemi sıklığı fazla bulunmuştur (36). Menegaux ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda hamilelikte ve çocukluk döneminde böcek ilaçlarına maruz kalınmasının lösemi sıklığını artırdığı gösterilmiştir. Kwa ve arkadaşları babası petrol ve petrol ürünleri ile ilgili işte çalışan çocukların lösemi sıklığını artmış olarak bulmuşlardır (36,41,43,44,45).

Annenin hamileliğinde alkol, sigara ve marihuana kullanımı ile lösemi sıklığında artış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (1,36,41,46,47,48).

McKinney ve arkadaşları, egzoz gazı ve yoğun hidrokarbon maruziyeti olan babaların çocuklarında lösemi sıklığının artmış olduğunu ortaya koymuşlardır (36,49).

Fenilbutazon ve kloramfenikol kullanımı da AML sıklığında artışa neden olmaktadır (1,4).

Alkilleyici ajanlar başta olmak üzere kanser tedavisinde kullanılan bazı sitotoksik ajanların lösemi sıklığını artırdığı saptanmıştır. Tablo-6'da belirtildiği üzere alkilleyici ajanların kullanımı ile lösemi riski belirgin şekilde artmıştır. Alkilleyici ajanlarla ilişkili lösemiler tedavinin başlangıcından itibaren 4-40 yıl içinde gelişebilirler. Bunlar kromozom 5 ve 7 anomalileriyle birlikte olup 40 yaşından sonra görülmektedir. Özellikle epipodofilotoksinler olmak üzere topoizomerez II enzim inhibitörleri ile tedavi edilenlerde sekonder AML riski artmaktadır. 11q23 gen bölgesinde değişiklikler görülür. Bu grupta AML gelişimi 2-4 yıl gibi kısa bir periyotta gelişmektedir. AML M4-5 subgrupları ile birlikteliği fazladır (1,2,4,12,13,36).

C-Elektromanyetik Dalgalar:

1979 yılında Werheimer ve Leeper tarafından ortaya konan bir çalışmada yüksek gerilim hatlarına yakın yerleşim birimlerinde yaşayanlarda lösemi gelişme sıklığı artmış olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın ortaya koyduğu sonuçların aksini söyleyen çalışmalarda mevcuttur (2,33,41).

D-Coğrafi Özellikler ve Irk:

ALL tüm dünyada genel olarak kuzey Amerika ve Avrupalı beyazlarda Asya toplumlarına göre sık görülürken, AML vakaları Çin, Japonya ve Yeni Zelandalılarda daha sık görülmektedir (1). Irk faktörünün tedaviye olan cevabı etkileyebileceği yönünde çalışmalar vardır (50). Bu ise genel olarak ilaçların farmakokinetiğinin değişik toplumlarda farklı olması ile ilişkili bir durumdur.

E-Diğer Faktörler:

Nedenleri ortaya konamamakla birlikte 4000 gramın üzerinde doğum ağırlığı olan çocuklar ile indeks vakanın doğumundan önce fetal kaybı olan annelerin çocuklarında 2-2.5 kat lösemi sıklığında artış saptanmıştır. 35 yaş üzerinde ilk kez hamile olan annelerin çocuklarında da artmış sıklık bildirilmiştir. Tablo 6'da bazı durumlardaki lösemi gelişim riski ortaya konulmuştur (1,2,12,13).

Tablo 6: Lösemi için belirlenmiş bazı riskler ve risk oranları (32)

Riskli Grup	Oran
Normal Çocuklar	1:23750/yıl
Lösemik Çocuğun kardeşi	1:21800/yıl
Tek Yumurta İkizi Kardeş 10 yaşından önce	1:74
Fanconi Anemisi	1:12
Bloom Sendromu	1:8
Ataksi Telenjektazi	1:8
Atom bombası maruziyeti	1:60
Ankilozan spondilit ışın alırsa	1:720
Polisitemia vera ışın alırsa	1:6
Benzen maruziyeti	1:960
Alkile edici ajan kullanılması	1:500

2.5.2. GENETİK FAKTÖRLER

Çocukluk çağı lösemilerinin temellerinin anne karnında atıldığına ilişkin görüşler günümüzde ön plana çıkmaktadır. Bunu destekleyen olaylar ise birincisi tek yumurta ikizlerinin birinde yaşamın ilk yıllarında lösemi görülürse diğer ikizde görülme olasılığının %20'lere ulaşması, ikincisi ise guthrie kağıtları polimeraz zincir reaksiyonu ile geriye dönük olarak incelendiğinde lösemik klonun daha bu dönemde tespit edilmesidir. Bazı genetik hastalıklar ve kromozom anomalilerinde lösemi sıklığının arttığı bilinmektedir. Bu hastalıklar tablo-7'de belirtildiği gibi bazı sayısal kromozom anomalileri, DNA tamir bozuklukları, kemik iliği hipoplazisi ile giden bazı hastalıklar ve çeşitli immün yetmezliklerdir.

Down sendromunda genel populusyona kıyasla lösemi gelişme riski 15 kat daha fazladır. Özellikle neonatal olgularda olmak üzere AML görülebilir (1,3). Kromozom anomalilerinin izlendiği bir immün yetmezlik olan ataksi telenjektazide ALL dahil olmak üzere lenfoid malignite riski artmıştır (45). İleri yaşlardaki kadınların çocuklarında artmış lösemi riski, yaşlanan annelerdeki hafif karyotipik anomalilere bağlıdır (4,41). Klinefelter sendromu, Rubinstein Taybi, Poland ve Schwachman sendromları ile nörofibromatoziste lösemi sıklığında artış

izlenmektedir. Genel populasyona göre lösemik çocukların kardeşlerinde lösemi riski 4 kat artmıştır. En çok tek yumurta ikizleri risk altındadır. Bu risk %25'lere yükselebilmekte, yaşla birlikte azalmakta ve 7 yaşından sonra hastalısız ikiz kardeş için risk, genel populasyona eşitlenmektedir (1,2,4,12,32,48,51).

Tablo 7: Akut Lösemi Sıklığının Arttığı Herediter Hastalıklar (1,3,5,12,13,32,48)

Down sendromu	Bazı kromozomlarda trizominin eşlik ettiği sayısal kromozomal anomaliler
Klinefelter sendromu	
Edward sendromu	
Patau sendromu	
X'e bağlı Hipogamaglobulinemi	Değişik yelpazede immün yetmezlikler
Wiskott Aldrich sendromu	
Ağır kombine immün yetmezlik	
Yaygın değişken immün yetmezlik	
Ataksi Telenjektazi	DNA tamir bozukluğu ile giden bozukluklar
Bloom sendromu	
Fanconi anemisi	
Kostman sendromu	Kemik iliğinin bazı serilerinde hipoplazi ile giden hastalıklar
Schwachman diamond sendromu	
Diamond blackfan anemisi	
Rubinstein Taybi sendromu	Spesifik klinik ve morfolojik özellikleri ile tanınan herediter geçişli bazı hastalıklar
Poland sendromu	
Tip I Nörofibromatozis	
Li-Fraumeni sendromu	
Ailevi monozomi 7 sendromu	Ailevi geçiş özelliği olan bazı preneoplastik durumlar

2.5.3. ENFEKSİYONLAR

Şimdiye kadar lösemi ile belirli bir enfeksiyon etkeni arasında doğrudan bir ilişki saptanmamıştır. *Human T-cell Leukemia Virus* (HTLV-I) ile T hücreli lösemi ve lenfoma ilişkilendirilmiş ancak lösemnin bulaşıcılığı gösterilmemiştir. Hamileliğin 12 ve 14. haftaları arasında EBV IgM serolojisi pozitif olanlarda lösemi sıklığında artış gösterilmişse de bunu destekleyen fazla yayın raporlanmamıştır. Aynı çalışma sitomegalovirus (CMV) için yapılmış ancak anlamlı bir sonuca ulaşılammıştır. Parvovirus ise aplastik anemiye neden olması nedeni ile aplastik

anemi zemininde gelişen lösemilerde suçlanmaktadır. *Klamidya, helikobakter ve mikoplazma pnömonia* gibi bakteriyel enfeksiyonların lösemi ile ilişkisini ortaya koymaya çalışan bazı çalışmalarda yalnızca mikoplazma pnömonia ile lösemi arasında bir ilişki izlenmiş ancak bu durum başka çalışmalarla desteklenmemiştir (36,46,47).

2.5.4. PREDİSPOZAN HASTALIKLAR

Bazı kan hastalıklarının da akut lösemi ile sonlanabileceği bilinmektedir. Bunların bir kısmının da uygulanan kemoterapinin rol oynadığı kabul edilmektedir. Tablo-8'de belirtildiği üzere kronik miyeloproliferatif hastalıklar ve bazı hematolojik hastalıkların seyrinde lösemik dönüşüm izlenebilmektedir. KLL, multipl miyeloma, Hodgkin ve Nonhodgkin lenfomalı hastalarda akut lösemi dönüşümü izlenebilmektedir. Bütün bu hastalıklarda gelişen lösemi miyeloblastik, eritroblastik veya miyelomonositik AML şeklindedir. Bazı enzimlerdeki gen polimorfizmi etiolojide rol oynadığı kadar, kemoterapi sonuçlarını da etkilemektedir. Glutasyon-S transferaz, kinon oksido redüktaz ve metilen tetra hidrofolat redüktaz enzimleri bunlara örnek verilebilir. Bunlar sekonder AML gelişimi içinde risk faktörü olarak suçlanmaktadır (1,2,12,13).

Tablo 8: Akut Lösemiye Dönüşüm Gösteren Hematolojik Hastalıklar (1,4,12,13)

Aplastik Anemi
Miyelodisplastik sendrom
Edinsel amegakaryositik trombositopeni
Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri
Kronik miyeloid lösemi
Miyeloid metaplazili myelofibrozis
Primer trombositemi
Polisitemia vera

2.6. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Akut lösemnin başlangıç bulgu ve semptomları çok değişik olabilmektedir. Birçok vaka ani başlangıçlı olup başlangıç bulguları kemik iliği yetmezliğinin derecesi ve ekstrameduller tutulumun genişliğine göre değişmektedir. Hastalık ALL'li çocuklarda herhangi bir prodromal belirti olmadan birdenbire ağır bir klinik tablo şeklinde başlar. Belirtilerin başlaması ile tanının konması arasında geçen süre birkaç gün ile birkaç hafta arasındadır. AML'de ise hastalık ALL'deki gibi birden veya daha sinsi başlayabilir. Hastalarda anemi, diğer sitopeniler veya monositoz gibi anormal kan bulguları ile bunlara ilişkin şikayetler, klasik AML tablosunun ortaya çıkmasından aylar öncesinden beri var olabilir (12,13,14).

Akut lösemili hastalarda anemiye bağlı halsizlik, solukluk, çabuk yorulma, çarpıntı ve efor dispnesi, trombositopeniye bağlı cilt, cilt altı, mukoza ve iç organ kanamaları ve nötropeniye bağlı ateş ve enfeksiyon sıklığında artış görülebilir.

Fizik muayenede anemi bulgusu olarak cilt ve mukozalar soluktur. Genel durumu düşkün görümdde olabilir. Takipne ve taşikardi gibi yetmezlik bulguları saptanabilir. İkteer çok sık görülmemekle birlikte karaciğer ve dalak infiltrasyonuna sekonder olarak görülebilir. Hepatomegali hem kalp yetmezliğine bağlı hem de lösemik hücre infiltrasyonuna bağlı görülebilir (1,3,4,12,14,15).

Trombositopeniye bağlı kanama deride peteşi, purpura ve ekimoz şeklinde olabilir. Burun, diş eti ve konjunktival kanamalar da sıktır. Trombosit sayısı 20000/mm³ün altına düştüğü zaman iç organlarda kanama görülebilir. Sıklıkla gastrointestinal sistem, ürogenital sistem, SSS, akciğerler ve retina kanama gözlenebilir. Lökostaz varsa SSS ve akciğerlere kanama izlenebilir. Lökostaz daha çok AML'de ve blast sayısının 100000/mm³ün üzerinde olduğu durumlarda izlenir. Blastik hücreler beyin, akciğer, penis gibi organların küçük damarlarında birikerek infarkt ve kanamalara yol açabilir. Promiyelositik lösemide ortaya çıkan yaygın damar içi pıhtılaşma (YDP) kanamanın bir diğer nedenidir (3,5,13).

Granülositopeniye bağlı olarak her türlü bakteriyel, fungal ve protozoal enfeksiyonlar görülebilir. Mutlak nötrofil sayısının mm³'te 500'ün altına düştüğü olgularda enfeksiyon riski artar. Gerek hastalığın kendisinin, gerekse kemoterapinin etkisiyle mukoza bariyerleri bozulan hastalarda deri, boğaz ve

GİS'te kolonize olmuş mikroorganizmalar sistemik enfeksiyonlara yol açarlar. Deri, diş eti, perirektal bölge, akciğer ve üriner sistem enfeksiyonlarına sık rastlanır. Görünürde bir enfeksiyon odağı olmaksızın septisemi gelişebilir. Gram negatif bakteriler, gram pozitif koklar ve kandida türleri en sık saptanan patojenlerdir. Hastalığın ilerlemesi ve tedaviye bağlı immünsüpresyon nedeni ile fırsatçı patojenler ciddi enfeksiyonlara neden olabilirler. Tanı anında hastaların çoğunda ateş vardır (1,3,5,12).

İştahsızlık ve kilo kaybı da hastaların çoğunda tanı anında vardır. Lösemik infiltrasyon sonucu ortaya çıkan kemik ve eklem ağrıları ile eklem şişliği hastalığın akut eklem romatizması ya da juvenil romatoid artrit ile karışmasına neden olmaktadır. Radyolojik olarak kemikte metafizyal bantlar, periost reaksiyonu, osteoskleroz ve osteopeni izlenebilir. Dokunmakla artrit bulgusu olmasa da tüm kemiklerde hassasiyet saptanabilir (1,2,3,4,12,13,14).

Lenfadenopati ve hepatomegali daha çok ALL'de saptanan bulgulardır. T hücreli ALL'de lenf bezleri veya timusta büyüme saptanabilir (1,2,4,12). Özellikle T hücreli lösemide mediastinal kitle %60 oranında görülebilir, eğer kitle çok büyürse bazı vakalarda vena cava superior sendromu gelişebilir. Bu durumda dispne, stridor, siyanoz, senkop, öksürük, fasial ödem gibi bulgular görülür. Bazı T hücreli ve matür B hücreli lösemilerde plevral ve perikardiyal efüzyon gelişebilir (1,3,5,13,15).

Tanı sırasında SSS tutulumu %5'ten daha az olguda görülür. Tanı sırasında BOS incelemesinde mikrolitrede en az 5 lökosit olması SSS tutulumu lehine değerlendirilir. Hastalar kraniyal sinir paralizi ve intrakraniyal kanama ile gelebilirler. Genellikle hiperlökositoz, T hücreli ALL ve infant lösemilerde SSS tutulumu sıktır (1,4,12).

Kafa içi basınç artışı olan hastalarda; kusma, baş ağrısı, papil ödemi oluşurken, parankim invazyonuna bağlı olarak fokal nörolojik bulgular, hemiparezi ve konvulsiyonlar gelişebilir. Serebellar tutulumu bağlı olarak da ataksi, dismetri, hipotoni görülebilir (1,3,5,15,19).

Genitoüriner sistem tutulumuna bağlı testislerde ağrısız büyüme izlenebilir. Sakral köklerin invazyonu ve dorsal ven invazyonu priapizme neden olabilir. Bu durum daha çok lökostaz ile ilgili olup AML ve KML'de görülür.

Benzer şekilde akciğer, beyin ve retina damarlarında tıkanmalar olabilir. Renal infiltrasyona bağlı olarak hipertansiyon ve renal yetmezlik bulguları gelişebilir. Hızlı hücre turnoveri neticesinde artan serum ürik asidine bağlı nefropati gelişirken, kemoterapinin etkisi ile tümör lizis sendromuna bağlı akut böbrek yetmezliği de karşılaşılan bir diğer renal problemdir (4,5,12,14,15).

ALL'den kaybedilen hastaların otopsi bulgularında %50 oranlarında kardiyak tutulum tespit edilmesine karşılık yaşayan ALL olgularında semptomatik kalp hastalığı %5'ten az görülmektedir. Bu bulgular miyokart ve perikartta oluşan hemorajiye bağlı ortaya çıkmaktadır. Ayrıca verilen bazı kemoterapötik ilaçların toksisitesine bağlı olarak kardiyomiyopati ve aritmiler görülebilmektedir (1,3,4,5).

AML'de miyeloblast veya monoblast içeren, özellikle deri, orbita, paranasal sinüsler, kemik, göğüs duvarı, meme, GIS, solunum sistemi, genitoüriner sistem, merkezi ve periferik sinir sistemi veya lenf nodlarını tutan tümöral oluşumlar görülebilir. Bu tümörler 'kloroma' veya 'granulositik sarkom' olarak adlandırılırlar. Bu tümöral oluşumlar AML'nin ilk bulgusu olabilmektedir (1-5,12,14,21).

2.7. LABORATUAR BULGULARI

Akut lösemilerin karakteristik periferik kan bulguları ileri derecede anemi, trombositopeni ve periferik yaymada blastik hücrelerin varlığıdır. Ancak ilk tanı anında %20 hastada normal periferik kan tablosu saptanabilmektedir. Anemi en sık ve en erken görülen bulgudur. Genelde normokrom normositerdir. Eritrolösemide makrositer anemi de görülebilir. Anizositoz, poikilositoz ve polikromazi görülebilir. Trombosit sayısı genellikle başlangıçtan beri düşüktür. Olguların yarısında $50000/\text{mm}^3$ 'ün altındadır. Akut lösemilerde lökosit sayısı normal, yüksek veya düşük olabilir. Tanı anında yaklaşık %50 olguda artmış, %20 olguda $100000/\text{mm}^3$ 'ün üzerindedir. Vakaların %20'sinde ise lökopeni bildirilmektedir (1,2,3,4,5,12,15).

Periferik yaymada ALL'de L1, L2 ve L3 morfolojisinde blastik hücreler değişik oranlarda görülebilir. Çok genç hücrelerle tamamen olgun hücreler bir arada bulunur, dizinin diğer ara hücreleri yoktur. Akut lösemiler periferik yaymada blastik hücre miktarına göre üç şekilde karşımıza çıkarlar; Lösemik

grupta olanlarda çevre kanında blast oranı çok yüksektir ve lökosit sayısı yüksektir. Sublökemik şekilde lökosit sayısı normal veya düşük, blastik hücre mevcuttur. Alökemik lösemide çevre kanında blastlara rastlanmaz fakat Kİ blastlarla kaplıdır (2,11,12,13,15).

ALL tanısı için kemik iliği aspirasyon örneğinde blastik hücre popülasyonunun %25'in üzerinde olması gerekir. AML için ise Kİ aspirasyonunda noneritroid hücreler sayıldığında %20'nin üzerinde blastik hücre varlığı tanı koydurucudur. Akut lösemide Kİ genellikle hücreden zengin olup, yaygın bir şekilde tek tip blastik hücreyle infiltredir. Eritroid dizi ve megakaryositler belirgin derecede azalmıştır. Bazen Kİ alınamaz. Miyelofibrozis olarak adlandırılan bu durum daha çok AML M7, kemik iliğinin infiltratif hastalıkları, KML ve osteopetrozis durumlarında da görülür. Bu durumlarda tanı için kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır (3,4,11). Auer cisimleri bir araya gelmiş lizozomal granüllerin oluşturduğu kırmızı renkli çubuklar olup M1,2 ve M3 morfolojisine sahip blastlarda görülebilir ve AML için tanı koydurucudur (1,2,3,4,12,14).

Çevre kanı ve kemik iliğinde görülen lösemik hücrelerin morfolojik özellikleri ve histokimyasal boyamaları sayesinde lösemi tipi ve alt tipi saptanabilir. Histokimyasal boyama akım sitometrinin tanıda kullanılmaya başlanması ile önemini kısmen yitirmiştir. PAS, peroksidaz, esteraz ve sudan black en sık kullanılan histokimyasal boyalardır. MPO pozitifliği %3 ve daha fazla blastta boyanma olarak ifade edilir. Lenfoblastlar, M5, M6 ve M7 morfolojisindeki blastlar MPO boyanmazlar. SB boyası, granüllerin çevresindeki fosfolipidleri boyayan non enzimatik bir boya olup MPO ile paralellik gösterir. Ancak granüler ALL tanısını destekleyebilir. PAS boyası immatür hücrelerdeki glikojeni boyar. Çoğu lenfoblast PAS pozitif iken AML M6 ve M7 miyeloid seride en çok PAS boyası ile boyanan subgruplardır (1,3,12).

Bundan sonraki aşama akım sitometri ile immünooptiplendirme yapma aşamasıdır. Kullanılan kökene özgü antikolarla önce T veya B lenfoid kökenli olarak ikiye ayrılır. B hücre kökenli ALL'lerde CD19, CD22, CD79a ve HLA-DR'den en az ikisi bulunur. CD 10 (CALLA) antijeni ise %80-85 ALL'de görülüp iyi prognoza işaret eder. Sitoplazmik ve yüzeyel immünglobulin ağır ve hafif zincirlerinin varlığı matür B hücreli ALL tanısını koydurur (Tablo 9) (1,2,3,4,12,14).

T hücre kökeniyle ilgili antijenler CD 3 ve CD7'dir. Bunlara ek olarak CD2, CD5 ve CD1a ekspresyonu da T hücreli ALL ile ilişkilidir. CD2 ekspresyonu iyi prognozla ilişkili iken CD7 pozitifliği daha kötü prognostik özelliğe işaret eder. Tablo 9'da B ve T hücreli ALL tanısında kullanılan belirteçler özetlenmiştir (1,52).

Tablo 9: ALL Tanısında Kullanılan Bazı Akım Sitometrik Belirteçler(12)

Alt Grup	Akım Sitometrik Belirteçler
CALLA(-) pre B	slg-clg-TdT+calla-CD19+CD22+CD79a+CD20+/-CD34+/-
Common ALL	slg-clg-TdT+calla+CD19+CD22+CD79a+CD20+/-CD34+/-
PRE B ALL	slg-clg+TdT+calla-/+CD19+CD22+CD79a+CD20+/-CD34+/-
Matür B ALL	slg+clg+TdT-calla-/+CD19+CD22+CD79a+CD20+CD34-
T Hücreli ALL	slg-clg-TdT+calla-/+ CD3+CD7+CD2+/-CD5+/-CD1a+/-

AML'de immünolojik belirleyiciler heterojen olup, morfoloji ile desteklenmelidir. M0 farklılaşma gösteremediği için akım sitometrik belirteçler siliktir. MPO genelde negatifken CD15, CD33 pozitifliği saptanır. Diğer miyeloid belirteçler pozitif ya da negatif olabilir. M3'te tüm miyeloid belirteçler güçlü pozitifdir. HLA-DR ve CD34 ise negatifdir. AML M4'te CD34 ve HLA-DR pozitifdir. Tüm miyeloid belirteçler pozitifdir. CD14 ise pozitif olabilir. M6 CD235a (glükoforin a), M7 ise CD41, 42 ve 61 pozitiflikleri ile tanınır. Tablo 10'da akut miyeloid lösemi tanısında kullanılan belirteçlerin morfolojik alt gruplara göre dağılımı özetlenmiştir.

Tablo 10: AML Tanısında Kullanılan Akım Sitometrik Markerların Dağılımı (12)

FAB	MPO	CD34	CD13	CD14	CD15	CD33	CD36	CD61	CD117	CD235
M0	+/-	+/-	+/-	-	+/-	+ (-)	-	-	+/-	-
M1	+	+	+/-	-	+/-	+/-	-	-	+/-	-
M2	+	+	+/-	-	+/-	+/-	-	-	+/-	-
M3	+	-	+	-	+	+	-	-	+/-	-
M4	+	+	+	+/-	+	+	+/-	-	+/-	-
M5	+/-	-(+)	+/-	+/-	+	+	+/-	-	+/-	-
M6	-	+/-	+/-	-	+/-	+	+	-	+/-	+
M7	-	+/-	+/-	-	-	+(-)	+(-)	+	+/-	-(+)

ALL'li çocukların 1/3'ünde bir ya da daha fazla immünglobulinde düşüklük saptanmıştır. Lösemik hücreler invitro immünglobulin sentezini baskılama yeteneğine sahiptirler (53).

Akut promiyelositer lösemili hastalarda trombositopeninin yanı sıra hipofibrinojemi, faktör 5 ve 8 konsantrasyonlarında azalma, protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanında uzama ve fibrin yıkım ürünlerinde (FYÜ) artma ile karakterize yaygın damar içi pıhtılaşma (YDP) bulguları saptanabilir (1,2,3,4,12).

Lösemik hücrelerde pürin metabolizmasında artış sonucu gözlenen hiperürisemi tanı anında ya da tedavinin başlarında hücre yıkımının artmasıyla ortaya çıkabilir. Yeterli alkalizasyon ve allopürinol tedaviye eklenmezse ürik asit nefropatisi gelişebilir. Tabloya azotemi, hiperpotasemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi ve hipomagnezeminin eklenmesi ile de tümör lizis sendromu gelişebilir. Akut lösemilerde seyrek olarak hiperkalsemi de olabilir. Lizozimüri ve lösemi hücrelerinin diğer ürünlerinin etkisiyle gelişen renal tubülopati, hiponatremi ve hiperpotasemiye yol açabilir (1,3,5,15,19).

Lösemik hücre yıkımı sıklıkla yüksek serum LDH düzeylerine yol açabilir. Tanı esnasında lösemik hücrelerin karaciğeri infiltre etmesi nedeni ile sıklıkla karaciğer enzimlerinde de yükseklik saptanabilir (18).

Yaygın osteoporoz, periost reaksiyonu ve osteolitik lezyonlara ALL'de sıklıkla rastlanır. Kemik lezyonları ağrı olmaksızın radyolojik olarak da saptanabilir. Nadiren kemik tutulumu osteomyeliti taklit eder ve tanıda karışıklığa neden olabilir (1,2,4).

Tanı esnasında göğüs grafisi özellikle mediasten genişliği ile giden T hücreli ALL açısından yol gösterici olabilir.

Hastaların kardiyak tutulum açısından değerlendirilmesi ve kemoterapiye bağlı kardiyotoksisitenin monitörizasyonu açısından ekokardiyografik inceleme önemlidir. Testis ve batın ultrasonu tanı esnasında ek tutulumlar açısından yapılmalıdır. BOS incelemesi SSS tutulumunun varlığını ortaya koymak için tanı esnasında yapılmalıdır. Koagülasyon parametreleri YDP'la seyreden AML M3 tanısı açısından önemli olduğu kadar, eşlik eden karaciğer fonksiyon bozukluğunu da gösterir (1,3,12,15,19).

Tanı öncesinde ayırıcı tanı ve etiyolojiyi ortaya koyma adına EBV, CMV, hepatit B ve C, parvovirus serolojisi gibi viral serolojik çalışmaların yapılması hem takipte kan ürünleri yolu ile enfekte olma durumlarının ortaya konması hem de kemik iliği nakline hazırlık açısından önemlidir (5,16).

Tüm bu laboratuvar çalışmaları primer tanının konulması ve ayırıcı tanı hususundaki sıkıntıları gidermek için yapılır. Aynı zamanda hastanın tedaviye cevabı ve tedaviye bağlı komplikasyonların ortaya konması adına önemlidir. Bunun yanında hastanın risk faktörlerinin ortaya konup tedavi rejiminin belirlenmesini de sağlar (3,5,13).

Sitogenetik incelemeler günümüzde lösemi tanısında olmazsa olmaz laboratuvar çalışmaları arasına girmiştir. Hem tanısal hem de prognostik öneme sahiptirler.

A-Akut Lenfoblastik Lösemilerde Sitogenetik Bozukluklar

1-Akut Lenfoblastik Lösemilerde Sayısal Kromozomal Bozukluklar:

a-Hiperdiploidiler:

Kromozom sayısının 46'nın üzerinde olmasıdır. Kromozom sayısı 47-50 olan hiperdiploidiler %7-16 oranında görülmekte olup, fazla olan kromozomlar genellikle 8, 13 ve 21. kromozomlardır. Bu grubun 5 yıllık yaşam beklentisi %80-90 düzeylerindedir (54,55).

Kromozom sayısı 50'nin üzerinde olan grup kendi içinde üç alt grupta değerlendirilir. Kromozom sayısı 51-65 olan grupta kromozom sayısının 55 olması en sık görülen durum olup fazla kromozom 4, 6, 10, 14, 17, 18, 20, 21 ve X kromozomlarıdır. Sıklığı %14-27 oranındadır. Yaşam beklentisi bu grupta da yüksektir (56,57).

Kromozom sayısı 66-73 (near triploid) olan grup ve 82-94 (near tetraploid) arasında olan grup daha az görülmektedir. Kromozom sayısı 66-73 arasındaki hiperdiploidilerin iyi prognozlu oldukları düşünülmektedir. Kromozom sayısı 82-94 olan hiperdiploidiler içinse 5 yıllık yaşam beklentisi %60'tan daha az olduğu bildirilmiştir (1,13,54,55,56,57).

b-Hipodiploidiler:

Kromozom sayısının 45 ve altında olmasıdır. Sayısal anomalilerin %8'ini tüm kromozomal bozuklukların %1'lik kısmını oluşturup en çok 20. kromozom kaybıyla birlikte ve prognozu kötüdür. Ayrıca akım sitometrisi ile normal hücre ve blastik hücrelerin DNA içeriğinin ölçülüp birbirine oranlanması ile elde edilen orana DNA indeksi denilip bu oran >1.16 olması hiperdiploidi lehine yorumlanır. DNA indeksi <1.16 olması hipodiploidi lehine yorumlanıp kötü prognostik özellikle birlikte (1,2,3,12,13,54,55,56).

2- Akut Lenfoblastik Lösemilerde Yapısal Kromozomal Bozukluklar:

I-TEL-AML Füzyonu: t(12;21) ile birlikte. Pre B ALL'lerin %25'inde saptanır. Normalde transkripsiyon faktörü olan TEL ve AML1 genlerinin füzyonu sonrasında meydana gelen proteinin transkripsiyonu bozmasıyla gelişir. Prognozu iyidir (1,2,3,54,55,56,57).

II-BCR-ABL Füzyonu: t(9;22) olguların %3-5'inde bulunur. KML'de oluşan füzyona benzerdir ancak son ürün 190 kb'dir. KML'de ise son ürün 210 kb'dir. Normalde tirozin kinaz olan BCR bölgesi p53 yolu ile hücre çoğalmasını durdururken füzyon neticesinde oluşan protein ise hücreyi apoptozise dirençli hale getirir. Bu anomaliye -7, 9p rearanjmanı, +8 ve hipodiploidiler eşlik edebilir. Bu translokasyon genelde ileri yaş, yüksek lökosit sayısı ve SSS tutulumu ile birlikte seyredip kötü prognostik özellikler gösterir. Tedavide ise ilk remisyona girdikten sonra hızla allojenik KİT planlanmalıdır (1,2,3,12,13,54,55,56).

III-E2A-PBX1 Füzyonu: t(1:19) preB hücreli ALL'lerin %25'in de saptanır. Genellikle yüksek lökosit sayıları ile birlikte. Yüksek doz metotreksat verilmediğinde prognoz kötüdür (1,3,13,54,55,56,57).

IV-MLL-AF4 Gen Rearanjmanı: t(4;11), t(9;11) ve t(11;19) bozukluklarını içerir ve genellikle süt çocuğu döneminde görülür. Tedavi başarısı %20 kadardır (1,2,3,12,13,54,55,56).

V-MYC gen bozuklukları: Burkitt lenfoma benzeri özellik gerektirip t(2;8), t(8;14), t(8;22) yapısal bozukluklarını gösterir. Tablo-11'de akut lenfoblastik lösemide görülen bazı genetik bozukluklarla bunların sıklık ve prognostik özellikleri özetlenmiştir (12,13,51,54,55,56).

Tablo 11: Akut lenfoblastik lösemilerde genetik bozukluklar ve sıklıkları (1,12,51)

İlgili Gen Bölgesi	translokasyon	sıklık	prognoz
B kökenli lösemiler			
TEL-AML1 füzyonu	t(12:21)	%22	iyi
BCR-ABL Füzyonu	t(9:22)	%3-5	kötü
E2A-PBX1 Füzyonu	t(1:19)	%5	kötü
MYC Gen bozuklukları	t(2:8)	%2	kötü
	t(8:14)		
	t(8:22)		
MLL-AF4 düzenlemesi	t(4:11)	%8	kötü
	t(11:19)		
	t(9:11)		
T kökenli lösemiler			
HOX11L2	5q35	%2.5	
LYL1	19p13	%2.5	
TAL1	1p32	%7	
HOX11	10q24	%0.3	

B-Akut Miyeloblastik Lösemide Sitogenetik Bozukluklar:

1- Inv (3) (q21;q26): AML-M0'da görülür. EVI1 gen bölgesine lokalize olduğu bilinmektedir. Bu bozukluğu gösteren AML olguların yaşam beklentisi kısadır (1,12,54,55,56).

2- t(6:9)(p23;q34): DEK ve CAN gen bölgelerinin füzyonu sonucu oluşmaktadır. MDS, M2 ve M4 AML'lerde izlenir. Prognostik olarak bu genetik bozukluğun görüldüğü hastalarda yaşam beklentisi kısadır (1,3,12,54,55,56).

3- t(8:21)(q22;q22): Bu translokasyon sıklıkla AML M2 de görülmektedir. 21. kromozomda yer alan AML1 geni ile 8. kromozomda yer alan ETO geninin füzyonu sonucu oluşur. Cor banding faktörün fonksiyonunu bozar. Tüm AML olgularının %5-10'unda, AML-M2 olgularının %30-40'ında bu translokasyona rastlanır. Ekstrameduller hastalıkla birlikteliği sık görülür. İyi prognostik özellik gösterir (12,13,54,55,56).

4- t(15:17)(q22;q11): 15. Kromozomda yer alan Retinoik asit reseptör gen bölgesi ile 17. kromozomda yer alan promiyelositik lösemi geninin füzyonu neticesinde gerçekleşen bu translokasyon AML M3 için patognomonik olup iyi prognostik özellik gösterir. Benzer bir translokasyon olan t(11:17)'de retinoik asit tedavisine direnç vardır (12,13,54,55,56).

5- Inv (16): AML M4'ün eozinofilik varyant tipinde pozitif bulunurken CFB-MYH11 gen bölgesinin değişikliğe uğraması neticesinde gelişir. AML'li olguların %10-12'sinde görülür. FAB-M4Eo dışında M2, M4 ve M5 morfolojilerinde nadir olarak görünür. İyi prognoz göstergesidir (12,13,54,55,56).

6-(11q23): MLL gen rearanjmanı oluşur. Tablo-12'de belirtildiği üzere 11q23 M4, M5 alt grupları ile sekonder AML durumlarında görülür. Topoizomeraz II inhibitörlerine sekonder gelişen lösemiler ve infant dönemi lösemilerinde sık görülür. Yumuşak doku infiltrasyonu sıktır (12,13,54,55,56).

7-t(9;22): ALL'de olduğu gibi AML'de de müspet olabilir ve kötü prognostik özellik taşır (54,55,56).

8-Sekonder AML: Sekonder AML'leri 2 grupta incelemek mümkündür. İlk grup alkile edici ajanlar ve radyoterapiye sekonder gelişen AML'ler olup latent süresi genellikle uzundur. 5-10 yıl kadar sürer. Genellikle MDS fazından sonra gelişirler ve tipik olarak 5. ve 7. kromozom delesyonları ile birlikte görülürler. İkinci grup ise topoizomeraz II inhibitörlerine bağlı gelişen AML'dir. Latent periyodu kısadır. 2 seneden azdır ve genetik anomali olarak translokasyonlar izlenir. En sık 11q23 ve 21q22 anomalileri izlenir. Kötü prognostik özellik gösterirler (Tablo-12) (12,13,54,55,56).

Tablo 12: AML de Görülen Kromozomal Anomaliler

Morfoloji	Kromozomal Anomali	İlgili Gen
M0	İnv(3q26)	EVI1
M2	t(8:21)	AML1-ETO
	t(6:9)	DEK-CAN
M3	t(15:17)	PML-RAR α
	t(11:17)	PKZF-RAR α
M4	11q23	MLL
	İnv(3)	EVI1
	t(6:9)	DEC-CAN
M4Eo	İnv(16)	CFB-MYH11
M5	11q23	MLL
	t(8:16)	MZ-CBP
Sekonder AML	5q-	
	7q-	
	11q23	MLL

2.8. AYIRICI TANI

Akut lösemi tanısı periferik yayma, Kİ değerlendirmesi ve fizik muayene gibi temel değerlendirme yöntemleri ile konulmasına karşın, hastalığın değişik yelpazede yakınma ve bulgulara neden olması nedeni ile ayırıcı tanısı önemlidir. Ayırıcı tanıda basit enfeksiyöz nedenlerden, malignensilere, kollojen doku hastalıklarından diğer hematolojik hastalıklara kadar çok sayıda hastalıktan ayrılması gerekir. Enfeksiyöz nedenler arasında brusella, salmonella, leishmania gibi HSM yapan ve buna sekonder kan tablosunda bozukluk yapan hastalıkların yanında, EBV'nin neden olduğu EMN tablosu, pansitopeniye neden olabilen parvovirus enfeksiyonları ve CMV enfeksiyonları da Kİ'de yaptıkları değişik etkiler yolu ile sitopenilere ya da lenfomonositoz tablolarına neden olup ayırıcı tanıda akla getirilmelidirler. Tüm bu nedenlerin yanında YDP ile seyreden meningokoksemi gibi septik durumlarda akılda tutulmalıdır (1,3,5,12,13,15,19).

Ewing sarkom, nöroblastoma, lenfomalar gibi kemik ve kemik iliği tutulumu yapan malignensiler ayırıcı tanıda düşünülmalıdır. Bunun için görüntüleme yöntemleri ve akım sitometri ayırıcı tanıda önem arzeder (3,13).

Ciddi bakteriyel enfeksiyon durumlarında gördüğümüz lökomoid reaksiyon ayırıcı tanıda önemlidir. Menenjit, osteomyelit, Septik artrit ciddi lökositozaya neden olup lösemi ayırıcı tanısına girmektedirler (1,3,5,15,19).

Nedeni bilinmeyen ateş olarak çocuk hekimlerini uğraştıran hastalık grubunda da malignensiler ve akut lösemiler unutulmamalıdır.

Eklem şikayetleri lösemi hastalarında sık görülen şikayetler arasında olup bu nedenle JRA, Akut romatizmal ateş, SLE gibi kollojen doku hastalıkları ve romatolojik problemler ayırıcı tanıda akla getirilmelidir.

Masif organomegali ile giden miyeloproliferatif hastalıklar KML, polistemia vera, esansiyel trombositemi gibi durumlar ekarte edilmelidir.

Mukopolisakkoridozlar, glikojen depo hastalıkları, niemann pick gibi karaciğer ve dalakta masif büyüme ile seyreden metabolik hastalıklar ayırıcı tanıda akla gelmesi gereken başka bir hastalık grubudur.

Trombositopeni ile giden İTP, pansitopeni ile seyreden Fanconi aplastik anemisi, sitopeni yapan MDS, osteopetrozis gibi diğer hematolojik yelpazedeki hastalıklar ile buna ilave olarak predispozan hastalıklardan olan immün yetmezliklerin değişik alt grubundaki hastalıklar ayırıcı düşünülmesi gereken diğer durumlardır (1,3,4,5,13,15).

Tüm bu hastalıklar ayırıcı tanıda akla getirilmelidir ancak kesin tanısı kemik iliği değerlendirmesi ve immünofenotiplendirme ile büyük oranda konulmaktadır.

2.9. PROGNOSTİK FAKTÖRLER

2.9.1. ALL İÇİN PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Tanı anındaki lökosit sayısı ve tanı yaşı remisyon ve sağkalım süresi açısından en güvenilir prognostik faktörler olarak kabul edilmiştir (1,2,3,4,5,11,12,13,14). İlk lökosit sayısı ile klinik gidiş arasında lineer bir ilişki söz konusudur. Yüksek lökosit sayısına sahip çocuklarda prognoz daha kötüdür. Lökosit sayısı için değişik protokollerde değişik değerler belirlenmiştir. BFM protokollerinde 20.000/mm³ün üzeri kötü prognostik olarak

ele alınırken, St Jude protokollerinde 50.000/mm³ün üzeri kötü prognostik düzeyler olarak belirlenmiştir (55,56).

Prognozla ilişkili olduğu düşünülen diğer faktörler ise cinsiyet, ırk, organomegali, LAP, mediastinal kitle, ilk hemoglobin düzeyi, FAB morfolojik sınıflaması, tanı anında SSS tutulumunun olması, tam remisyona girme hızı, sitogenetik anomali varlığı, immüfenotipik özelliği ve serum LDH düzeyi yüksekliği sayılmaktadır. Ancak çok değişkenli analizlerle değerlendirildiğinde bu özelliklerin çoğunun bağımlı değişkenler olduğu gözlenmektedir (53,58,59).

1.Yaş: 1 yaşından küçük, 10 yaşından büyük çocuklarda prognoz kötüdür. 1-9 yaş aralığında prognoz iyidir. En kötü prognoz ise infant dönemde bildirilmiştir (55,56).

2.Beyaz küre sayısı: Tanı anında lökosit sayısı en değerli prognostik faktörlerden birisi olup 50000/mm³ün üzeri kötü prognoza işaret eder.

3.İmmüfenotip: Erken pre B en iyi prognoza sahipken, matür T hücreli ALL yüksek lökosit sayısı ve adölesan dönemde sık görülmesi gibi nedenlerden dolayı kötü prognozludur. Matür B hücreli ALL önceleri kötü prognozlu olarak bilinirken son tedavi yaklaşımları ile yaşam beklentisi artırılmıştır (58,59).

4.DNA indeksi: DNA indeksinin 1.16 oranının altında olması hipodiploidiye işaret etmekte olup kötü prognozludur. 1.16 oranının üzerindeki değerler hiperdiploidi anlamı taşımaktadır. Bu durum artmış hücre apoptozu ve kemoterapötiklere duyarlılıkla birlikte olup iyi prognoz göstergesidir (56,57,59).

5.Sitogenetik: Trizomi 4, 10, 17 gibi hiperdiploid durumlar çok iyi prognozludur. Hipodiploidi, MLL gen yeniden düzenlenmesi ve philedelphia kromozomu varlığıysa kötü prognoza işaret eder. Bazı kromozom anomalilerinin sıklık ve EFS oranları tablo -13'te özetlenmiştir (3;57,59).

6.Kraniyal sinir sistemi tutulumu: Tanı anında SSS tutulumu varlığı yoğun tedavi protokollerine rağmen kötü prognostik özellik taşır (59).

7.İndüksiyon tedavisine erken cevap: Hızlı remisyona girme ve indüksiyon tedavisinin ondördüncü günü yapılan kemik iliği değerlendirmesinde remisyon bulguları saptanması iyi prognostik bir anlam ifade eder (12,25,58).

Tablo 13: Bazı kromozomal anomalilerinin yaşam beklentileri ve sıklığı (1,3)

Kromozom anomalisi	Sıklık	Moleküler Bulgu	İlgili Özellikler	% EFS
Hiperdiploidi(>50) DNA indeksi>1.16	%25		1-10 Yaş, Düşük lökosit sayısı	80-90
t(12;21) (p12-13;q22)	%25	TEL-AML1	1-10 Yaş, düşük lökosit sayısı	85-90
t(1;14) (p34;q11)	%3	TAL 1	CD10(-), erkek hiperlökositoz	60-70
t(9;22) (q34;q11)	%3-5	BCR-ABL	Hiperlökositoz ileri yaş, B öncül	25-35
t(4;11) (q21;q23)	%4	MLL-AF4	CD10(-), İnfant Hiperlökositoz	10-35
hipodiploidi near haploidi	%1	-	yok	20-30
t(1;19) (q23;p13.3)	%5-6	E2A/PBX1	preB, psödoploidi hiperlökositoz	70-80

Pre-B hücreli ALL akut lenfoblastik lösemili olguların 2/3'ni oluşturmakta olup risk sınıflaması bu açıdan önemlidir. Tablo 14' te pre B lösemiler risk gruplarına göre dört gruba ayrılmıştır. Bu gruplamaya ilave olarak T hücreli lösemiler de yüksek risk grubunda değerlendirilmektedir.

Tablo 14: Pre B hücreli lösemilerde risk gruplarına göre sınıflama (3)

Risk grubu	Özellikler
Düşük	Yaş> 1 ve <10 WBC< 50000/mm ³ TEL-AML veya trizomi 4,10,17 varlığı
Standart	Yaş> 1 ve <10 WBC< 50000/mm ³ TEL-AML veya trizomi 4,10,17 olmaması
Yüksek	Yaş >10 WBC> 50000/mm ³ SSS ve testis tutulumu varlığı MLL translokasyonu
Çok yüksek	Ph kromozomu varlığı Hipodiploidi İndüksiyon yetersizliği

2.9.2. AML İÇİN PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Prognoza etki eden çok az faktör tespit edilmiştir. Bazılarının remisyona giriş hızı, bazılarının da remisyonda kalış süresinin prognoz üzerine etkili olduğu bildirilmiştir (1,3).

Tanı sırasında beyaz küre sayısının 100000/mm³'ten fazla olan, monozomi 7 gibi kromozomal anomalileri olan ve MDS sonrası gelişen AML'ler düşük remiyon hızı ile seyreder (1,3).

Auer rod ile birlikte olan M1, inv(16) ile birlikte olan M4eo, t(15:17) ile birlikte olan M3, t(8:21) ile birlikte olan M2 ve down sendromlu olgular tablo-15'te belirtildiği gibi iyi prognostik özellik göstermektedir (1,3).

Çeşitli çalışmalarda M4, M5 alt tipi, tanı yaşının iki yaşının altında olması, santral sinir sistemi dışında ekstrameduller lösemi varlığı, remisyona girme süresinin uzun olması, splenomegali varlığı, t(11q23) varlığı, M0 ve auer rod olmadan M1 morfolojisinin bulunmasını olumsuz prognostik özellik olarak değerlendiren kaynaklar vardır (1). Çoklu ilaç direncinin (MDR) görüldüğü olgular kötü prognoza sahiptir (57,60).

Tablo 15: Akut Miyeloblastik Lösemide Prognostik Faktörler (61)

Kategori	iyi prognosis	orta prognosis	kötü prognosis
Yaş			>10 yaş
Beyaz küre			> 50bin/mm ³
Morfoloji	M3, M4 _{eo}	M1,M2,M5	M0,M6,M7
Sitogenetik	Down sendromu İnv(16),t(8:21),t(15:17)		Monozomi 5 ve 7
Hasta özelliği			Sekonder AML
Tedavi yanıtı			İndüksiyon tedavisi sonrası Kİ blast>%15
Sinyal ileti mutasyonu			FLT-ITD (+)
Minimal rezidüel hastalık			Akım sitometri ile (+)

2.10. AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TEDAVİSİ

ALL günümüzde başarılı bir şekilde tedavi edilmektedir. Bu dikkate değer başarı 1940'lı yılların sonunda antineoplastik ajanların bulunmasıyla başlamıştır. 1960'lı yıllarda kombine kemoterapi uygulanması ve SSS lösemisinin tedavisi 1970'li yıllarda klinik ve laboratuvar özelliklerine göre risk yönelimli tedavilerin seçilmesi bu başarıyı arttırmıştır. Tedavi protokolleri arasında farklılık olsa da temel başlıklar aynıdır. Remisyon-indüksiyon, MSS proflaksisi, konsolidasyon ve idame tedavisidir (1,3,14).

2.10.1. Remisyon- indüksiyon

Glukokortikoid, vinkristin ve L-asparaginaz uygulamasını kapsar. Amaç hızla Kİ'ni remisyonla sokmaktır. Tam remisyon; blastların çevre kanında görünmemesi ve Kİ'inde %5'ten az olması, kan değerlerinin normale gelmesi, organomegalinin kaybolması ve hastanın normal performansının geri dönmesi olarak tanımlanır. İkili kemoterapilerle (VCR+Prednizolon) remisyon %85 iken L-asparaginaz, antrasiklin veya her ikisinin birden tedaviye eklenmesi ile bu oran %95 düzeylerine çekilmiştir (1,12,62,63). Üçlü tedavilerin remisyon süresini uzatmadığı fakat dördü tedavi ve yoğun konsolidasyon tedavileriyle yüksek

riskli hastalarda bile remisyon süresinin uzadığı görülmüştür. Remisyon-indüksiyon tedavisi sonunda remisyona sokulamayan hastaların yaşam süreleri kısa ve relaps oranları ise artmıştır. Bu nedenle bu tedavi sonunda remisyona sokulamayan hastalarda hemapoetik kök hücre nakli önerilmektedir (62,63,64).

2.10.2. MSS koruma tedavisi

MSS koruma tedavisi ile ilgili ilk dökümantasyon bilgileri St Jude Çocuk hastanesi tarafından verilmiştir (62,63). 500-1200cGy kraniyospinal radyoterapinin düşük koruyucu etkisi olduğu, 2400cGy radyoterapinin tek başına ya da eş zamanlı beş intratekal (İT) metotreksat (MTX) tedavisi ile birlikte uygulanmasının SSS relaps riskini %10 azalttığı bildirilmiştir. SSS radyoterapisinin spinal komponentinin aşırı miyelosüpresyon ve büyüme geriliği yapması nedeni ile alternatif tedavi şekilleri aranmıştır. 1800 cGy radyoterapinin İT tedavi ile birlikte verilmesinin tek başına verilen 2400 cGy radyoterapi kadar etkin olduğu bulunmuş fakat SSS yan etkileri açısından daha avantajlı olduğu gösterilememiştir (62,63). SSS relaps riski yüksek lökosit sayısı, T hücre immünofenotipi ve küçük yaş ile ilişkili bulunmuş, bu yüzden iyi risk gruplarındaki hastalara kraniyal radyasyon vermenin gerekli olmadığı fikri savunulmuştur (64,65). Uzun süreli üçlü tedavinin, kraniyal radyoterapiye eşit koruma sağladığı ve daha az yan etki geliştirdiği için günümüz tedavi protokollerinde tercih edilmektedir (1). St Jude Total XIII protokolüne göre T hücreli ve lökosit sayısı $>100000/\text{mm}^3$ olanlarla, Ph kromozomu pozitif olan hastalarda kraniyal radyoterapi uygulanmaktadır (58). Günümüzde kraniyospinal radyoterapi yerine kraniyal radyoterapi uygulanmakta ve 1800 cGy dozunda verilmektedir. Konsolidasyonda ya da remisyonun 6 veya 12. ayında uygulanmaktadır. Radyoterapi bir yaşın altındaki hastalara önerilmemektedir. Metotreksat, prednizolon ve sitozin arabinozidden oluşan üçlü intratekal tedavi ve YDMTX tedavisi düşük risk grubu hastalara verilirken, üçlü intratekal tedavi, YDMTX ve kraniyal radyoterapi yüksek risk grubundaki hastalara uygulanmaktadır (64,65).

2.10.3. Konsolidasyon ve idame tedavisi

Tam remisyon sağlansa bile hastaların 1×10^{10} lösemik hücreye sahip oldukları düşünülmektedir. Bu nedenle erken intensifikasyon remisyon-indüksiyon tedavisinden hemen sonra, geç intensifikasyon ise değişik protokollerde değişiklik zamanlarda olmak üzere genelde idamenin 16-20. haftalarında yapılmaktadır. Devam tedavisi almayan olgularda 1 ila 2 ay içinde relaps riski vardır. Erken klinik çalışmalarda tekli kemoterapötik ajanlar kullanılırken tecrübeler çoklu ilaç tedavisinin sonuçlarının daha iyi olduğunu göstermiştir. Konsolidasyon tedavisi remisyon indüksiyonun hemen ardından yoğunlaştırılmış bir tedavi periyodunun uygulanmasıdır. Özellikle yüksek risk grubundaki hastalara verilmekle birlikte tüm tedavi rejimlerinde yer almaktadır. Bu uygulama ile yüksek riskli hastalarda; BFM grubu %70, Children's Cancer Group (CCG) ise %60'lar dolayında hastaliksız sağkalım oranları bildirmişlerdir. Devam tedavisi çoğu merkezde 2.5-3 yılı bulmaktadır (64,66) .

İdame tedavisinde temel prensip risk gruplarına göre tedavinin 2 yıl boyunca devam etmesidir. BFM protokolünde düşük risk gruplarında ağırlıklı olarak günlük 6 merkaptopürin ve haftalık metotreksat uygulaması şeklindedir. Ayrıca dönüşümlü olarak prednizon ve vinkristin uygulamalarıyla tedavi başarıları daha da arttırılmıştır. Yüksek risk grublu hastalarda sitarabin ve epipodofilotoksin diğer ilaçlara ek olarak kullanılmaktadır (64,66).

St Jude total XI protokollerinde farklı risk gruplarında farklı tedaviler uygulanmasına karşın tedavi sonuçlarında belirgin değişme olmadığı izlenmiştir. Bu çalışmada epipodofilotoksin kullanımına bağlı sekonder malignensi görülme sıklığı artmıştır.5 yıllık olaysız sağ kalım oranı %71,8 iken MSS relapsı %5,6 düzeyinde belirtilmiştir (67,68).

St Jude total XII'de ise kemoterapötik ilaçlar ilaç klirensi dikkate alınarak kullanılmış bunun neticesinde düşük yoğunluklu kemoterapi nedeni ile MSS relapsı oranında artış saptanmıştır. Olaysız sağ aklım oranı %67,6 iken MSS relapsı oranı %10,4 olarak belirtilmiştir (67,68).

St Jude total XIII A protokolü 1991-1994 yıllarında yapılmıştır. Bu çalışmada kraniyal radyoterapi daha az hasta grubunda uygulanmasına rağmen erken dönemde indüksiyon tedavisinin tekrar kullanılması ve intratekal tedavinin yoğun

bir şekilde uygulanması ile SSS relapsları azalmış ve prognozu olumlu yönde etkilemiştir. Bu dönemde BFM ve COG grubu çalışmalarında da erken dönem yoğunlaştırılmış kemoterapi uygulamalarının müspet neticeleri de bildirilmiştir. 5 yıllık EFS %76,9 ve SSS relapsı ise % 1,2 düzeyinde bildirilmiştir (64,67,68,69).

St Jude total XIII B çalışması ile daha çok hastanın düşük risk protokolü alması ve uzun süreli sekellerin azaltılması hedeflenmiştir. Bu amaçla lökosit sayısı 100.000/mm³ üzerinde olan T cell ALL ile SSS-3 tutulumlu lösemilere sadece kraniyal ışınlama yapılmış olup lökomogenik etkilerinden dolayı L-asparajinaz idame tedavisinden çıkartılmıştır. Yüksek risk grubundaki hasta sayısı azaltılmasına karşın tedavi başarısı korunmuştur. 5 yıllık EFS %80,8 ve SSS relapsı %1,7 oranında bildirilmiştir. Tüm bu çalışmaların ışığında risk grupları yeniden gözden geçirilerek St Jude total XIV çalışması düzenlenmiştir (68).

Bu arada Hacettepe üniversitesinden yapılan bir çalışmada yüksek doz metil prednisolonla (HDMP), konvansiyonel doz prednisolon karşılaştırılmış ve HDMP tedavisinin tedavi başarısı anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte modifiye St Jude protokolü ülkemizde başarıyla uygulanmaya devam edilmektedir (70).

2.10.4. Kemik İliği Transplantasyonu

Birinci tam remisyondan sonra KİT önerilen hastaların özellikleri tablo 16'da özetlenmiştir.

2.10.5 Akut lenfoblastik lösemide hastalık tekrarı:

Akut lenfoblastik lösemide %20-25 oranlarında relaps izlenmektedir. Relaps ALL'de ikinci remisyondan sonra sağ kalım %14-56 oranlarındayken ikinci relapstan sonra bu oran %8'in altına düşmektedir. Relaps ALL'de prognozu etkileyen en önemli faktör ilk remisyondan süresidir. Relaps yeri, immünofenotip, kromozomal yeniden düzenlenmeler, relaps sırasındaki lökosit sayısı, tedavi yanıtı ve minimal rezidüel hastalık düzeyi diğer prognostik faktörlerdir (71,72,73,74).

Tablo 16: Akut Lenfoblastik Lösemili Hastalarda İlk Remisyonda Kemik iliği Transplantasyonu Endikasyonları (61).

- t(9:22) veya BCR/ABL rekombinasyonu
- t(4:11) veya MLL/AF4 rekombinasyonu
- Hipodiploidi (kromozom sayısı<46)
- İndüksiyon sonrası blast oranı >%5 (genellikle 28.gün BFM için 33.gün)
- İndüksiyon tedavisinin 4-6.haftasında minimal rezidüel hastalık > %1'in
- Steroide yanıtın kötü olduğu (BFM'ye göre 8.gün periferel blast sayısı >1000/ μ)
 1. T hücre immüfenotipi
 2. proB immüfenotipi
 3. lökosit sayısı > 100000/mm³

Genel olarak erken kemik iliği relapsı tedavi altında veya tedavi sonrası ilk 6 ay içinde hastalık tekrarını ifade ederken, çeşitli kemoterapi protokollerinde relaps zamanı için farklı tanımlamalar vardır. CCG protokollerinde, ilk remisyon süresi 18 aydan kısa ise erken, 18-35 ay arasında ise orta, 36 ay ve üzerinde ise geç relaps olarak değerlendirilmektedir. Genel sağ kalım oranları ise erken Kİ relapsında %0-15, orta relapsta %10-40 ve geç Kİ relapsında ise %15-53 oranlarındadır. Alman REZ BFM protokollerinde ise çok erken relaps tanıdan itibaren ilk 18 ay içinde olan relaps olarak tanımlanırken, tanıdan itibaren 18. aydan sonra olan relapslar erken ve tedavi bitiminden 6 ay sonra görülen relapslar ise geç relaps olarak tanımlanmıştır. Bu sınıflamalara göre relaps protokollerinin yoğunluğuna karar verilmektedir (71,73,74).

Erken izole SSS relapsı tedavinin ilk 18 ayı içinde hastalığın tekrarlaması olarak tanımlanır. İzole SSS relapsı ALL nedeni ile tedavi görmüş olguların %3-8'inde gelişebilmektedir. SSS relapsında T hücre immüfenotipi, hiperlökositoz, yüksek riskle giden sitogenetik anomali varlığı ve tanı sırasında özellikle SSS-3 tutulumu olması önemli risk faktörleri olarak değerlendirilir. Yoğun kemoterapi, sık intratekal metotreksat tedavisi ve kranial radyoterapi (15-18 Gy) ile tedavi başarısı artmıştır. Kombine SSS relapsında yaşam beklentisi, izole SSS relapsından daha yüksektir (61,72).

Etkin kemoterapi ile testis relapsı %10-15'ten %2-3 düzeylerine çekilmiştir. Testis relapsında genel yaklaşım sistemik kemoterapi, orşiektomi ve lokal

radyoterapidir. Testis relapsının geç dönemde olması ve Kİ tutulumunun olmaması prognozu olumlu yönde etkilemektedir (61,72,73,74).

AKUT MİYELOBLASTİK LÖSEMİ TEDAVİSİ:

Çocukluk çağı AML'sinde tedavisi başarısı 1960'lı yıllarda %10'un altındayken günümüzde CCG, BFM ve MRC grubun yapmış oldukları çalışmalarla sitozin arabinozid, 6-tioguanin ve antrasiklinlerin kemoterapide aktif kullanımı ile kür oranları %50 düzeylerine çekilmeye başlanmıştır (13).

MRC grubu ARA-C, daunorubisin, etoposidden oluşan indüksiyon ve yüksek doz ARA-C'nin kullanıldığı 3 veya 4 postremisyon tedavi geliştirmiştir.1988-1995 yılları arasında uygulanan MRC AML 10 çalışmasında daunorubisin, 'ARA-C ve tioguanin' ile 'ARA-C,daunorubisin ve etoposid' randomize edilmiş 10 yıllık hastalısız sağ kalım oranlarında anlamlı fark bulunmamıştır.MRC AML10 çalışmasında otolog KİT yapılanlarda relaps oranı %37 iken yalnızca kemoterapi alanlarda bu oran %58 bulunmuştur. 7 yıllık sağkalım KİT yapılanlarda %53 iken sadece kemoterapi alan grupta %40'tır (75,76).

CCG grup 5 ilaçlı 2 siklustan oluşan yoğun indüksiyon tedavisi sonrası yüksek doz ARA-C ya da KİT uygulamaktadır.

BFM grubu 3 ilaçlı 8 günlük indüksiyon, yüksek doz ARA-C'nin temel olduğu konsolidasyon ve pediatrik ALL protokolüne benzer idame tedavisi uygulayıp çoğunlukla kraniyal radyoterapi ve SSS profilaksisi uygulamaktadır. İlk BFM protokolleri 1978 yılında uygulanmaya başlanmış olup bu protokolde sekiz haftalık indüksiyon ve konsolidasyon tedavisinin ardından 2 yıl süren idame tedavisi uygulanmaktaydı. BFM 78'de olaysız sağ kalım oranları %38 düzeylerinde bulunmuştu. BFM 78'den sonra sırası ile BFM 83 ve BFM 87 çalışmaları yapıldı. BFM 83'te yoğun indüksiyon uygulaması azaltılırken BFM 87'de ise yüksek doz ARA-C ve VP 16 ile yüz güldürücü sonuçlar alınmıştır. Daha sonra BFM 93 çalışması 1993 yılında uygulamaya konulmuş bu çalışmada nüks protokolünde olan mitoksantron tedaviye eklenmiş olup bununla birlikte %50 düzeylerinde olaysız sağ kalım oranlarına ulaşılmıştır. BFM 98'de konsolidasyon tedavisinin blok tedavisine üstünlüğü ile birlikte GCS-F kullanımının etkileri araştırılmıştır. GCS-F'nin anlamlı bir etkisi saptanmazken blok tedavileri anlamlı bulunmuş 3 yıllık EFS oranı BFM 93 'te %58 iken BFM 98'de %69 düzeylerine çıkmıştır (13).

AML tedavisi de aynı şekilde remisyon-indüksiyon tedavisi, konsolidasyon tedavisi ve idame tedavisi olarak şekillenmiştir. St Jude protokollerinde özetle ilk basamakta yüksek doz metil prednizolon tedavisi, sitozin arabinozid, mitoksantron ve etoposid kullanılmaktadır. 2, 5, 8, 11, 14. günlerde intratekal tedavi verilir 14.gün kemik iliği değerlendirilmesi yapılır. Daha sonra 3 hafta ara ile 2 kür konsolidasyon tedavisi uygulanır. Bu tedavide sitozin arabinozid ve daunomisin infüzyonları yapılır. Ayrıca idame tedavisinin 6. ayında ARA-C ve idarubisinle, 12. ayında ARA-C ve etoposid ile güçlendirme yapılır. İdame tedavisinde haftada bir ARA-C (sc, im) , 6 thioguanin (haftada 2 gün po), siklofosfamid (haftada 1 gün po) uygulanır. Her üç ayda bir thioguanin ile 6-merkaptopürin, siklofosfamid ile metotreksat dönüşümlü kullanılır. Tedavi 3 yıl boyunca devam eder. AML'de kraniyal ışınlamanın yeri ortaya konmamıştır. Aynı zamanda SSS tutulumunun prognostik öneme sahip olmadığı bilinmektedir. Yüksek doz ARA-C tedavilerinin bile SSS tutulumu açısından tedavide yeterli olabileceği yönünde görüşler vardır. Bunun dışında AML M3 tedavisinde All Trans retinoik asit kullanımı ile yaşam oranları %85 oranlarına ulaşmıştır (12, 56,77).

2.11. TEDAVİYE BAĞLI KOMPLİKASYONLAR

2.11.1 TEDAVİNİN ERKEN KOMPLİKASYONLARI:

Hasta ve hastalığa bağlı özellikler erken komplikasyonların gelişimini etkilemektedir. Yaş, klinik bulguların başlamasından tanı konuncaya kadar geçen süre, hastalığın yayılımı, lösemi tipi ve organ disfonksiyonu varlığı gibi faktörler erken komplikasyon gelişimini etkiler.

- Tümör lizis sendromu: Artmış sayıda bulunan malign hücrelerin kemoterapi ile ya da kendiliğinden parçalanması sonucu hücre içi ürünlerin dolaşıma salınması ile oluşan organ disfonksiyonu ve biyokimyasal parametrelerin bozulması ile seyreden klinik tablodur. Hiperlökositoz, masif organomegali ve yüksek serum LDH değerleri tümör lizis sendromu riskini artırmaktadır. Hiperürisemi, hiperkalemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, azotemi ve böbrek yetmezliği bu klinik durumun bir parçasıdır.
- Enfeksiyonlar: Akut lösemili hastalarda tanı anında veya tedavi sırasında nötropeniye bağlı olarak gelişir. Nötropenik ateş tablosu mutlak nötrofil sayısı $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düştüğünde çoğunlukla bakteriyel etkenlerin

neden olduğu ciddi bir enfeksiyöz tablodur. Hastanın nötropenisi ve ateşi tespit edilir edilmez tüm kültürleri alınıp geniş spektrumlu antibiyotik başlanmalıdır.

- Kanama ve tromboz: Kanama ve tromboz lösemisinin klinik bulgusu ya da tedavi sonucu ortaya çıkabilen ve lösemi tedavisinin ilk birkaç haftasında önemli mortalite ve morbiditeye yol açan komplikasyonlardandır. Kanama genellikle trombositopeniye bağlı olmakla beraber YDP ve sepsisemiye bağlı olarak da görülebilir.
- Tifilitis: Kemoterapi alan hastalarda sağ alt kadranda ağrı, hassasiyet, karında distansiyon, bulantı-kusma ve septik tablonun eşlik ettiği nekrozitan enterokolit tablosudur. Tanıda ultrason ve direk grafide kolon duvarının kalınlaşmış olarak görünmesi oldukça spesifiktir.
- Nörotoksisite: Kranial radyoterapi, intratekal kemoterapi, yüksek doz sistemik metotreksat gelişen akut nörolojik toksisitenin en sık nedenleridir. Bunun dışında vinkristin tedavisine bağlı periferik ve otonom nöropati gelişebilmektedir. Bulgular tedavi kesildikten sonra düzelmektedir (1,5,56).

2.11.2. TEDAVİNİN GEÇ ETKİLERİ:

Akut lösemili hastalarda son 30 yılda uygulanan yoğun kemoterapi protokolleri ile birlikte yaşam oranları artmakla birlikte tedaviye bağlı geç dönem komplikasyonları artmıştır.

- Büyüme geriliği: Uygulanan yoğun kemoterapi ve spinal bölge, uzun kemikler ve endokrin organlara uygulanan radyoterapi sonucunda büyüme olumsuz etkilenmektedir. Uygulanan steroid tedavisi, araya giren sık enfeksiyonlar ve kötü beslenme gibi faktörlerde büyüme üzerine olumsuz etki yapmaktadır.
- Primer hipotiroidizm: Özellikle baş boyun bölgesine uygulanan radyoterapi neticesinde görülen geç dönem bir komplikasyondur.
- Obezite: Kür elde edilen akut lösemi vakalarında obezite sık rastlanılan bir durumdur. Tedavide kullanılan kortikosteroidlerin obezite gelişiminde önemli rolü olduğu düşünülmektedir.
- Üreme disfonksiyonu: Testislerde lösemik tutulum olması ve testislere uygulanan radyoterapi sonucunda germ hücre sayısı azalıp leydig hücre

disfonksiyonu gelişir. Kız çocuklarda ovaryan fonksiyonların normal olduğu ancak bazı pubertal bozuklukların olabileceği bildirilmiştir.

- Kardiyak komplikasyonlar: Antrasiklinlerde doza bağımlı kardiyotoksikite riski vardır. Akut ve subakut dönemde elektrokardiyografik olarak taşikardi ve atriyo-ventriküler bloklar görülebilir. Uzun dönemde siklofosfamid ve radyoterapi ile birlikte kardiyomiyopati riski vardır.
- Osteopeni ve avasküler kemik nekrozu: Radyoterapi, yüksek doz steroid tedavisi, metotreksat ve siklofosfamid kemiklerde demineralizasyona neden olmakta bunun neticesinde osteopeni ve avasküler nekroz meydana gelmektedir.
- İmmün yetmezlik: Akut lösemi tedavisi sonrasında hücresel ve humoral immünite bozukluğu yaşanabilir. Bu bozukluk 6 ay-1 yıllık sürede düzelir.
- Sekonder malignensi: Alkile edici ajanlar ve epipodofilotoksin kullanımı ile sekonder AML gelişim riski artar. Radyoterapi ise beyin ve tiroid kanseri ile ilişkilendirilmiştir (1,5,56).

3.HASTALAR VE YÖNTEM

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji bölümünde Ocak 1991 ve 2009 yılları arasında akut lösemi tanısı alan 231 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Bu dosyalarda aşağıdaki bilgiler açısından kayıtları yeterli bulunan 186 dosya çalışmaya dahil edildi. Dosyalar aşağıdaki bilgiler açısından değerlendirildi:

- Tanı yaşı
- Cinsiyet
- Başvuru anındaki yakınma ve bulguları
- Başvuru anında yapılan muayene bulguları
- Başvuru anındaki kan sayımından lökosit ve trombosit sayısı ile hemoglobin düzeyleri
- Başvuru sırasında biyokimyasal incelemeler (LDH ve ürik asit düzeyleri)
- Kemik iliği incelemesi
 - Morfolojik özellikleri
 - Akım sitometrisi ile immünofenotiplendirme
 - Sitogenetik inceleme
- Tanı sırasında varsa santral sinir sistemi, mediasten ve testis tulumlarının değerlendirilmesi
- Risk grubunun belirlenmesi
 - Akut lenfoblastik lösemi için
 - Modifiye St Jude ALL protokolüne göre(1,12,56)
 - Yüksek risk grubu
 - Lökosit sayısı $>100000/\text{mm}^3$
 - T-ALL'de lökosit sayısının $>50000/\text{mm}^3$
 - t(9;22), t(4;11),t(1;19) near haploidi
 - Tanıda SSS-3 ve testis tutulumunun olması
 - 15.gün Kİ $> \%5$ 'ten fazla blast
 - 1 yaş altında veya 10 yaş üzerinde olmak
 - 1 yaş altında ve MLL yeniden düzenleme (+)
 - 46. günde remisyona girememe
 - 1.16 $>$ DNA indeksi (hipodiploidi)

- Düşük risk grubu
 - 1 yaş üzeri ya da 10 yaş altında olmak
 - TEL-AML1 t(12;21) varlığı
 - Hiperdiploidi
 - DNA indeksi > 1.16
 - Lökosit sayısı < 50000/mm³

Az sayıda hastaya BFM 98 protokolü uygulandı. Bu protokole göre risk gruplaması aşağıdaki şekilde şekillenmiştir:

- BFM protokolleri
 - Yüksek risk grubu
 - Tedavinin 8. gününde periferik kanda lösemik hücre sayısının 1000/ μ L ve üzerinde olması
 - 33. günde tam remisyon elde edilememesi
 - t(9:22) ve t(4:11) olması
 - Düşük risk grubu
 - Lökosit < 20000/ μ L ve 1≤yaş<6
 - 33. günde tam remisyon varlığı
 - 7 günlük prednizon tedavi ile 8. günde periferik kanda lösemik hücre sayısının <1000/ μ L
 - t(9:22), t(4:11) ve T hücre immünolojisi olmaması.

○ Akut miyeloid lösemili hastalar için Hacettepe AML MDS 2003 protokolü uygulanmış olup prognostik özellikler aşağıdaki gibi şekillenmiştir: (1,12,56).

- AML için kötü prognostik özellikler
 - 10 Yaşın üstünde olmak
 - Lökosit sayısı 50.000/ μ L' den fazla olması
 - Tedaviye sekonder AML gelişmiş olması
 - M6-M7 morfolojisinde olması
 - Monozomi 5 ve 7 kromozomal bozukluk varlığı

- FLT3-ITD AR > 0,4 (internal tandem dublikasyon - allel ratio)
- Remisyon-İndüksiyon tedavisi sonrasında kemik iliğinin remisyonla sokulamaması
- Akım sitometri ile MRD'de pozitiflik
- AML için iyi prognostik özellikler
 - İnv (16) pozitif AML M4Eo
 - t(15;17) pozitif AML M3
 - t(8;21) pozitif AML M2
 - Trizomi 21 Down sendromlu AML
- Verilen kemoterapi protokolleri
 - Akut lenfoblastik lösemi için;
 - Modifiye St Jude ALL protokolleri (Ek 1, 2, 3, 4)
 - BFM 95 protokolleri (Ek 5,6)
 - Akut miyeloid lösemi için;
 - AML MDS 2003 Hacettepe Protokolü (Ek 7, 8, 9, 10, 11)
 - BFM AML 98 Protokolü (12)
- Kemoterapi başlangıç ve bitiş tarihi
- Genel yaşam süresi ve durumu
- Relaps ve ilerleyici hastalıkta relaps yeri ve zamanları
- Ölen hasta ise ölüm nedenleri

Çalışma dışı bırakılma kriterleri: Tedavisini başka bir merkezde yaptırmak isteyen ya da dosyasından yeterli bilgi elde edilemeyen 45 hasta çalışma dışında bırakıldı.

İstatistiksel yöntem

İstatistiksel analiz SPSS sürüm 13.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin değerlendirilmesinde merkezi eğilim ölçütü olarak ortalama, değerlerin dağılım aralığı için ortalamaların yanında standart hata değerleri belirlendi. Dağılım aralığının çok geniş olduğu durumlarda merkezi eğilim ölçütü olarak ortanca değer verildi. Yaşam eğrileri "Kaplan Meier" metodu kullanılarak elde edildi. Prognostik faktörler tek değişkenli model ile "log rank" testi kullanılarak

değerlendirildi. Her durumda 0,05'in altındaki p değerleri anlamlı olarak yorumlandı (78).

4.BULGULAR

01 Ocak 1991–31 Mart 2009 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bölümü'nde 231 akut lösemili hastanın dosyası incelendi. Bu hastalardan dosyalarında yeterli bilgi elde edilemeyen 45 hasta çalışma dışı bırakıldı. Dosya kayıtları yeterli olan 186 hasta çalışmaya dahil edildi.

4.1. Epidemiyolojik ve Demografik Özellikler

Tüm akut lösemili hastalar

Çalışmaya dâhil edilen 186 hastanın 150'si ALL (%80,6), 36'sı AML (%19,4) tanısı almıştı. Tüm hastaların 106 tanesi erkek (%56,9), 80'i (%43,1) kız idi (Tablo 17).

Tablo 17: Akut lösemili hastaların demografik özellikleri

Özellikler	n	%
Yaş aralığı, yıl (ortanca)	0,3–17 yıl (ortanca 7 yıl)	
Yaş Dağılımı		
1-9 yıl	109	59,0
≤1 yıl ya da ≥10 yıl	77	41,0
Cinsiyet		
Erkek	106	56,9
Kız	80	43,1
Tanı		
ALL	150	80,6
AML	36	19,4

Akut Lenfoblastik Lösemili Hastalarının Demografik Özellikleri

ALL'li hastaların 85 tanesi erkek (%56,7), 65 tanesi ise kızdı (%43,3) ve yaşları 4 ay ile 17 yıl arasında değişiyordu (ortanca, 6 yıl) (tablo18).

Tablo 18: Akut lenfoblastik lösemili hastaların demografik özellikleri

Özellikler	n	%
Yaş aralığı, yıl (ortanca)	0,3–17 yıl (ortanca 6 yıl)	
Yaş Dağılımı		
1-9 yıl	95	63,3
≤1 yıl ya da ≥10 yıl	55	36,7
Cinsiyet		
Erkek	85	56,7
Kız	65	43,3

Akut Miyeloid Lösemili Hastaların Demografik Özellikleri

Akut lösemili hastaların 36'sı (%19,4) AML tanısı almıştı. Bu hastaların yaşları 1 ile 16 yıl arasında değişiyordu (ortanca, 9 yıl). Hastaların 21'i erkek (%58,3) ve 15'i kız (%41,7) idi. AML hastalarının ortanca yaşı 9 idi. Yaş dağılımında en küçük hasta 1 yaşındayken en büyüğü ise 16 yaşındaydı (Tablo 19).

Tablo 19: Akut miyeloid lösemili hastaların demografik özellikleri

Özellikler	n	%
Yaş aralığı, yıl (ortanca)	1–16 yıl (ortanca 9 yıl)	
Yaş Dağılımı		
1-9 yıl	14	38,9
≤1 yıl ya da ≥10 yıl	22	61,1
Cinsiyet		
Erkek	21	58,3
Kız	15	41,7

4.2. Klinik Özellikler

Akut lenfoblastik lösemili Hastaların Klinik Özellikleri

Başvuru Yakınmaları

Hastalar çok değişik başvuru yakınması ile başvurduğu, en sık yakınmanın ateş olduğu görüldü (Tablo 20).

Başvuru Anındaki Bulgular

Hastaların tanı sırasında fizik muayene bulguları içerisinde sıklıkla lenfadenopati, splenomegali ve hepatomegali saptandı (Tablo 20).

Tanı anında ek tutulum varlığı ve özellikleri

Hastalarda tanı anında 3 hastada santral sinir sistemi ve 2 hastada testis tutulumu saptandı.

Tablo 20: Akut lenfoblastik lösemili hastaların başvuru anındaki yakınma ve fizik inceleme bulguları

	n	%
Yakınmalar		
Ateş	66	44,0
Artralji	43	28,7
Solukluk	23	15,3
Lenfadenopati	22	14,7
Döküntü	20	13,3
Karın ağrısı	18	12,0
Kanama	17	11,3
Öksürük	12	8,0
Baş ağrısı	9	6,0
İştahsızlık	9	6,0
Kilo kaybı	9	6,0
Çarpıntı	7	4,7
Dispne	7	4,7
Üst solunum yolu enfeksiyonu	7	4,7
Kusma	5	3,3
Sarılık	4	2,7
İshal	2	1,3
Ödem	2	1,3
Senkop	1	0,7
Fizik inceleme bulguları		
Lenfadenopati	49	32,7
Splenomegali	45	30,0
Hepatomegali	37	24,7

Akut miyeloid lösemili hastaların klinik özellikleri

Başvuru yakınmaları

Akut miyeloid lösemili hastalarda en sık başvuru yakınmaları halsizliği (Tablo 21).

Başvuru anındaki bulgular

Başvuru anındaki fizik inceleme bulguları arasında sıklıkla lenfadenopati, splenomegali ve hepatomegali vardı (Tablo 21).

Tanı anında ek tutulum varlığı ve özellikleri

Tanı anında bir hastada santral sinir sistem tutulumu ve bir hastada kemik tutulumu saptandı.

Tablo 21: Akut miyeloblastik lösemili hastaların başvuru anındaki yakınmaları ve fizik inceleme bulguları

	n	%
Yakınmalar		
Haksizlik	21	58,3
İştahsızlık	9	25,0
Kanama	8	22,2
Ateş	8	22,2
Döküntü	7	19,4
Lenfadenopati	5	13,9
Artralji	5	13,9
Baş ağrısı	4	11,1
Kusma	4	11,1
Öksürük	4	11,1
Solukluk	3	8,3
Karın ağrısı	3	8,3
Üst solunum yolu enfeksiyonu	3	8,3
Dispne	2	5,6
Kilo kaybı	1	2,8
Ödem	1	2,8
Fizik muayene bulguları		
Lenfadenopati	8	22,2
Splenomegali	5	13,9
Hepatomegali	4	11,1

4.3. Hastaların Laboratuvar Özellikleri

Akut lenfoblastik lösemili hastaların laboratuvar bulguları

Akut lenfoblastik lösemili hastaların ortalama lökosit sayıları 700–250000/mm³ arasında değişiyordu (ortalama±standart hata, 34723±4230,81/mm³). Hemoglobin düzeyleri incelendiğinde hemoglobin düzeyleri 2 ile 16 gr/dl arasında değişiyordu (ortalama±standart hata, 7,55±0,25 gr/dl). Trombosit değerleri incelendiğinde 2000/mm³ ile 464000/mm³ arasında değişiyordu (ortalama±standart hata, 68764±5972/mm³) (Tablo 22).

Akut lenfoblastik lösemili hastaların LDH düzeyleri 132 hastada (%88) yüksek bulunurken, ürik asit düzeyi 29 hastada (%19,3) yüksek bulundu.

Tablo 22: Akut lenfoblastik lösemili hastaların tam kan sayımları

	n	%
Lökosit sayısı		
<10.000/mm ³	62	41,3
10001–50000/mm ³	56	37,4
>50.000/mm ³	32	21,3
Hemoglobin		
≤7 g/dl	77	51,3
7–11 gr/dl	46	30,7
≥11 g/dl	27	18,0
Trombosit sayısı		
<20000/mm ³	36	24,0
20000–100000/mm ³	81	54,0
>100000/mm ³	33	22,0

Akut miyeloid lösemili hastaların laboratuvar bulguları

Akut miyeloid lösemili hastaların lökosit sayıları 1000/mm³ ile 218.000/mm³ arasında (ortalama±standart hata, 58177±10.339/mm³) idi. Hemoglobin düzeyleri 2 gr/dl ile 13 gr/dl arasında değişiyordu (ortalama±standart hata, 7,66±0,49). Trombosit sayısı ise 9000 ile 220000/mm³ arasındaydı (ortalama±standart hata, 56189±8099/mm³) (Tablo 23).

Tablo 23: Akut miyeloid lösemili hastaların tam kan sayımları

	n	%
Lökosit sayısı		
<10.000/mm ³	9	25,0
10001–50000/mm ³	13	36,1
>50.000/mm ³	14	38,9
Hemoglobin		
≤7 g/dl	15	41,7
7–11 gr/dl	14	38,9
≥11 g/dl	7	19,4
Trombosit sayısı		
<20000/mm ³	9	25,0
20000–100000/mm ³	20	55,6
>100000/mm ³	7	19,4

Hastaların 30'unda (%83,3) LDH değeri ve 6'sında (%16,7) ürik asit yüksekliği saptandı.

4.4. Kemik iliği incelemelerine göre hasta özellikleri

Akut lenfoblastik lösemili hastaların kemik iliği bulguları

FAB sınıflamasına göre:

Akut lenfoblastik lösemili hastaları morfolojik incelemesinde 101 hastada L1 morfolojisi (%67,3), 45 hastada L2 morfolojisi (%30) ve 4 hastada (%2,7) L3 morfolojik özellikleri saptandı. L2 morfolojisine sahip 45 hastanın 12'sinde (%44,4) lökosit sayısı 50000/mm³'ün üzerindeydi. L2 morfolojik grubundaki hastalardan 21 tanesi (%66,6) 9 yaşından büyüktü. L2 morfolojik özelliği gösteren hastalardan 9 tanesi (%20) T hücre immünotipinde idi.

Akım sitometrik inceleme

Akım sitometrik incelemede hastaların yaklaşık yarısı "prepre" B ALL olduğu görüldü.

Tablo 24: Akut lenfoblastik lösemili hastaların akım sitometrik dağılımları

	n	%
"Prepre" B lösemi	69	46,0
"Pre" B lösemi	40	26,7
T hücreli lösemi	19	12,7
Bifenotipik lösemi	5	3,3
Olgun B hücreli lösemi	4	2,7
"True mix" lösemi	3	2,0
Çalışılmayan	10	6,0

Sitogenetik inceleme

136 ALL'li (%90,6) hastaya kemik iliğinde sitogenetik çalışma yapıldı. Sitogenetik çalışma yapılan hastaların 10 tanesinde (%6,6) t(9:22), 5 hastada (%3,3) hiperdiploidi, 3 hastada (%2) t(12:21) ve 1 hastada da (%0,6) t(4:11) saptandı. 14 hastada (%9,4) ise sitogenetik çalışma yapılamamıştır. Bu durum hastaların tanısının hafta sonuna rastlaması ve ailelerin ekonomik nedenlerle başka merkezde sitogenetik çalışma yaptıramaması gibi nedenlerden kaynaklanmaktadır. İyi prognostik özellikli sitogenetikler olan hiperdiploidi ve

t(12:21) toplam 8 hastada (%5,3) bulunurken, kötü prognoza sahip sitogenetikler olan t(9:22) ve t(4:11) ise toplam 11 (%7,2) hastada vardı. Sitogenetik çalışma yapılan 117 hastada (%78) ise herhangi bir sitogenetik anomali saptanmamıştır.

On beşinci gün kemik iliği değerlendirmesi

İndüksiyon tedavisinin 15. gününde 143 hasta değerlendirildi (%95,3). Tam remisyona 137 hastada (%91,3) ulaşıldı. Hastaların 6'sında blast oranı %5'in üzerindeydi. Bu hastalardan 5 tanesinin kemik iliği M2, 1 tanesi M3 remisyon görünümündeydi. Yedi hasta ise indüksiyon tedavisi aldığı dönemde öldüğünden 15. gün değerlendirmesi yapılamamıştı.

Uygulanan tedavi protokollerinin değerlendirilmesi

117 hastamıza (%78) modifiye St Jude protokolü uygulanırken, 33 hastaya (%22) BFM 95 protokolü uygulanmıştı. St Jude protokolü alan hastaların takip süresi 18.3 yıl olup yaşam oranı 5. yıldan sonra değişmemektedir. 5 yıllık sağkalım oranı %75,9 iken 10 yıllık genel sağkalım oranında aynı şekilde %75,9'dur (şekil-3).

BFM protokolü alan hastaların takip süresi 8,2 yıl olup 5 yıllık sağ kalım oranı %69,2 iken 8 yıllık sağkalım oranı %65,9'dur (şekil-3).

AML'li hastalarda AML MDS 2003 protokolü 30 hastada (%83,3) uygulanırken 5 yıllık OS %42,9'du. BFM AML 98 protokolü ise 6 hastaya (%16,7) uygulanmış olup, 5 yıllık OS oranı %66,7 olarak bulundu (şekil-4).

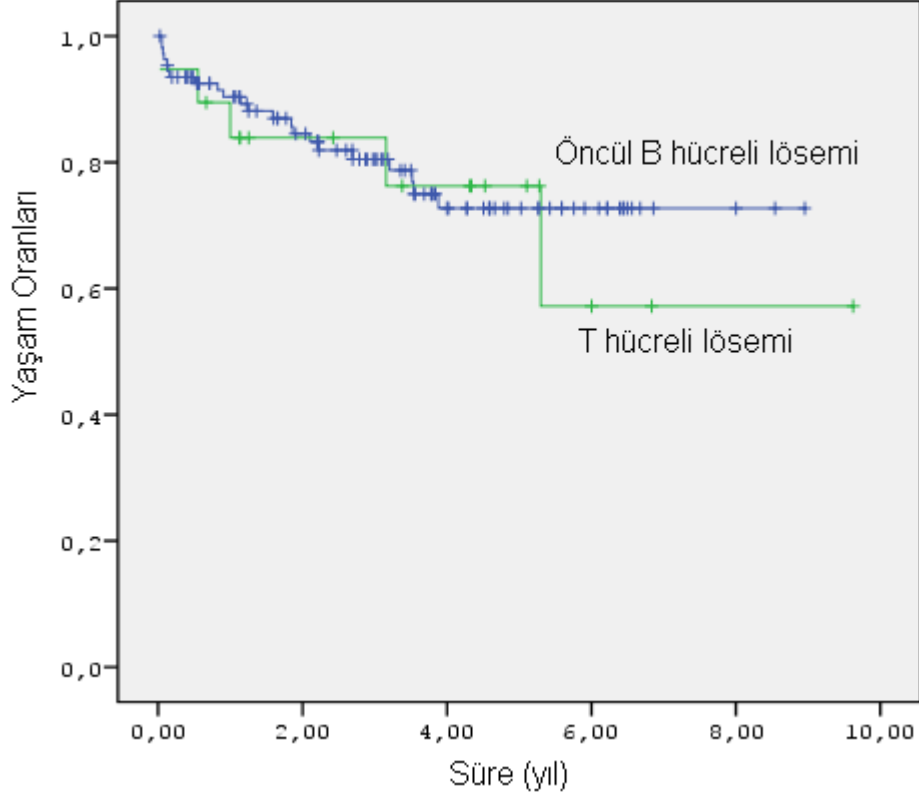
Tüm ALL'li hastaların genel yaşam oranı 5 yıllık %74,2 iken 10 yıllık %72 düzeyinde bulunmuştur. (Şekil-5).

Tüm AML'li hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %47 iken, 8 yıllık sağkalım oranı %35,2 olarak bulunmuştur. (Şekil-5).

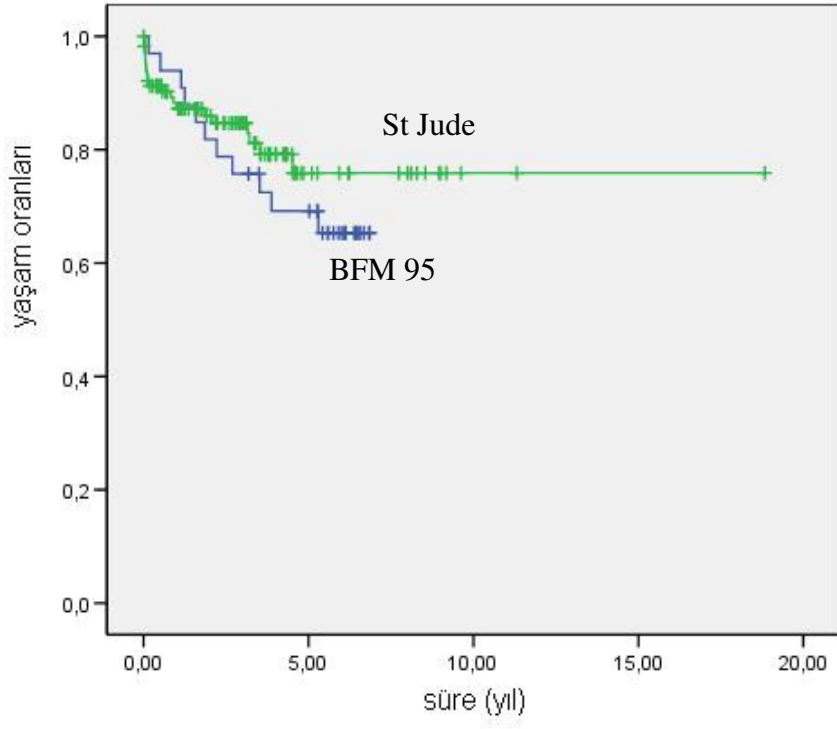
Uygulanan kemoterapi protokollerinin; ALL için modifiye St Jude ile ALL BFM 95, AML içinse Hacettepe AML-MDS 2003 ve AML BFM 98 tedavi protokollerinin yaşam oranları üzerine olan etkileri arasında istatistiki anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ALL protokolleri için P:0,41 iken, AML protokolleri için hesaplanan P değeri ise 0,52 olarak bulunmuştur.

Akut lenfoblastik lösemili hastalarda risk grupları

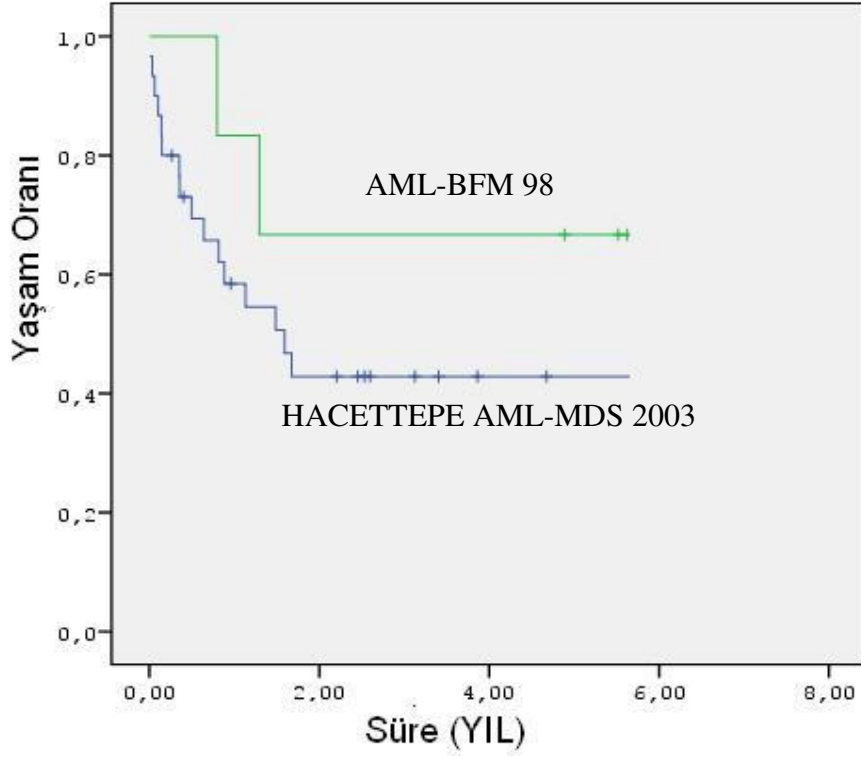
Akut lenfoblastik lösemili hastalarımızdan 86 tanesi (%57,3) yüksek riskliken, 64 hasta ise (%42,7) düşük riskli gruptaydı.



Şekil 3: Öncül B ve T hücreli lösemilerin yaşam grafiği



Şekil 4: ALL'de uygulanan kemoterapi protokollerinin 8 yıllık genel yaşam oranlarına etkisi



Şekil 5: AML'de uygulanan kemoterapi protokollerinin 5 yıllık genel yaşam oranlarına etkisi

Akut miyeloid lösemili hastaların kemik iliği bulguları

FAB sınıflamasına göre:

Morfolojik incelemelerine göre AML-M2 9 hastada (%25), AML-M0 7 hastada (%19,4), AML-M4 7 hastada (%19,4), AML-M3 5 hastada (%13,9), AML-M1 4 hastada (%11,1), AML-M5 2 hastada (%5,6), bir hastada AML-M6 (%2,8) ve bir hastada AML-M7 (%2,8) ile uyumluydu.

Akım sitometri inceleme bulguları

Akut miyeloid lösemili hastaların kemik iliklerinin akım sitometrik inceleme ile değerlendirilmesinde en sık AML-M2'nin olduğu görüldü (Tablo 25).

Tablo 25: Akut miyeloid lösemili hastaların akım sitometri inceleme bulguları

	n	%
AML-M2	11	30,6
AML-M4	8	22,2
AML-M1	6	16,6
AML-M5	4	11,1
AML-M3	4	11,1
AML-M0	1	2,8
AML-M6	1	2,8
AML-M7	1	2,8

Sitogenetik bulgular

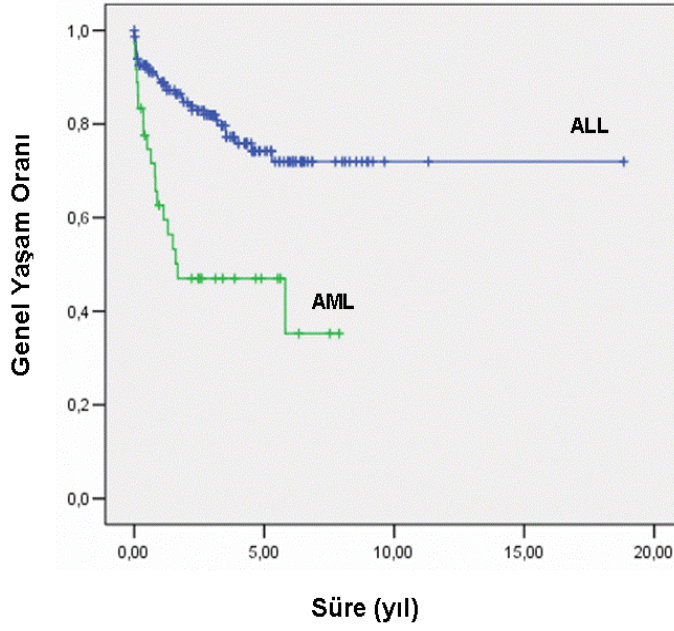
Sitogenetik incelemede 3 hastada (%8,3) inv16, 3 hastada (%8,3) t(8:21), 2 hastada (%5,5) FLT-3 mutasyonu, 1 hastada da (%2,7) t(15:17) saptandı. Yedi hasta (%19,3) iyi prognostik önemi olan sitogenetiğe sahipken (inv(16), t(8:21), t(15:17)), sadece 2 hasta (%5,5) kötü (FLT3-mut) prognostik önemi olan sitogenetik anomali tespit edildi. Inv(16) anomalisi olan hastaların hepsinde M4 morfolojik özellikleri tesbit edilmişken, t(8;21) anomalisi olan hastaların hepsi de M2 morfolojik özellikleri göstermekteydi. M3 morfolojisi gösteren 1 hastamızda t(15;17) izlenirken diğerinde FLT-3 mutasyonu izlenmekteydi. FLT-3 mutasyonu izlenen diğer bir hastamızda ise M1 morfolojik özellikleri izlenmekteydi. 25 hastada (%75) ise herhangi bir sitogenetik anomali saptanmamıştır.

On dördüncü gün kemik iliği değerlendirilmesi

Hücum tedavisininin 14. gününde yapılan kemik iliği değerlendirmesinde 32 hasta remisyonda idi, 4 hasta ise indüksiyon tedavisi aldığı dönemde ölmüş olduğundan 14. gün kemik iliği değerlendirmesi yapılamamıştı.

4.5. Yaşam Analizleri

ALL'li hastaların izlem süreleri 1 ay ile 18,8 yıl (ortanca, 3,5 yıl) arasında değişiyordu ve 8 yıllık genel yaşam oranları %72 iken, Akut miyeloid lösemili hastaların izlem süreleri 3 ay ile 7,9 yıl (ortanca, 3,4 yıl) arasında değişiyordu ve 8 yıllık genel yaşam oranları %35,2 idi. ALL ve AML'nin genel yaşam oranları şekil 6'da izlenmektedir.



Şekil 6: Akut lösemili hastaların 8 yıllık genel yaşam oranları

Akut lenfoblastik lösemili hastaların genel yaşam hızlarına etki eden faktörler

Univaryant analiz yapıldığında ALL'li hastalarımızda *yaş*, *sitogenetik*, *ürük asit düzeyi*, *morfoloji*, ve *risk grubun* prognostik önemde olduğu görülürken, onbeşinci gün kemik iliği değerlendirmesi ise sınırda anlamlı bulunmuştur. Cinsiyet, lökosit sayısı, trombosit sayısı, hemogloblin düzeyi, laktat dehidrogenaz enzim düzeyi, hepatomegali, splenomegali, immünofenotipik özellik ise prognoz üzerine etkisiz bulunmuştur (Tablo-26).

1-9 yaş aralığındaki hastaların 8 yıllık genel yaşam beklentisi %78,7 iken 1 yaş altı ve 9 yaş üzeri grupta bu oran %60,7 olup P:0,001 olarak bulunmuştu. Yaş faktörü genel yaşam oranları üzerine etkili olarak bulunmuştur.

Lökosit sayısı 10000/mm³ten az olan hastaların 8 yıllık yaşa oranları %71,7 iken 10-50000/mm³ olan gruptaki hastaların yaşam oranı %63 ve 50000/mm³ün üzerinde lökosit değeri olan hastaların yaşam oranı %90,1 olarak bulundu. P:0,49 olup lökosit sayısı yaşam oranları üzerine etkili bir parametre olarak bulunmamıştır.

L1 morfolojik görünümüne sahip hastalarda 8 yıllık genel yaşam oranımız %79,2 iken, L2 morfolojik özellikli hastalarda bu oran %54,9'du. L3 morfolojik özelliğine sahip 4 hasta (%2,7) mevcuttu. Bu hastaların tamamı yaşamakta olup,

8 yıllık OS oranı %100 idi. Morfolojik özelliklerin yaşam oranları üzerine etkisini mukayese ederken, hem sayıca az olması hem de tedavi modalitelerinin farklılık göstermesi nedeni ile L3 morfolojisi değerlendirilmeye alınmamıştır. L1 veya L2 morfolojik özelliklerinin yaşam oranları üzerine olan etkisi istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (P:0,005).

Olumlu sitogenetik özelliğe sahip olan hastalarda 8 yıllık genel yaşam oranı %53 iken olumsuz sitogenetik özellikli hastalarda bu oran %0 idi. *P:0,01* olup sitogenetik özellik yaşam oranları üzerine etkili bir faktör olarak bulunmuştur.

Düşük risk grubundaki hasta grubunda olan hastaların 8 yıllık genel yaşam oranı %80,5 iken yüksek risk grubundaki hastaların genel yaşam oranı %65,9 olup *P:0,05* olarak bulundu. Risk grubu sınıflaması genel yaşam oranları üzerine etkili olarak bulunmuştur.

İmmünofenotipik olarak prepreB özelliği gösteren hastaların 8 yıllık genel yaşam oranı %71,2 iken, preB lösemi için bu oran %76,2 idi. T hücreli lösemide 8 yıllık genel yaşam oranı %57,2 iken bifenotipik lösemide %53,3, trumiks lösemide %66,2 olarak bulundu. *P:0,81* olup akım sitometrik çalışmanın prognostik önemi bulunmamıştır.

15. gün Kİ değerlendirmesi M1 remisyon içeren hastaların 8 yıllık genel yaşam oranı %76,2 iken M2 remisyon bulgusu olan hastaların genel yaşam oranı %50 olarak bulunmuştu. *P:0,05* olup sınırdan anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 26: Univaryant analizde genel yaşam oranları üzerine etki eden faktörler

Genel Yaşam Oranları (%)	
Yaş	
1-9 yıl	78,7
<1 yıl ya da ≥10 yıl	60,7
<i>Log rank</i>	0,001
Cinsiyet	
Erkek	67,3
Kız	75,7
<i>Log rank</i>	0,79
Lökosit sayısı	
0-10000/mm3	71,7
10001-50000/mm3	63,0
>50000/mm3	90,1
<i>Log rank</i>	0,08
Hemoglobin	
≤7 gr/dl	71,0
7-11 gr/dl	78,5
>11 gr	61,9
<i>Log rank</i>	0,49
Trombosit	
<20000/mm3	70,8
20000-100000/mm3	76,0
>100000/mm3	64,4
<i>Log rank</i>	0,53
LDH	
Normal	83,1
Yüksek	69,6
<i>Log rank</i>	0,39
Ürik asit	
Normal	75,6
Yüksek	59,2
<i>Log rank</i>	0,002
Karaciğer	
Normal	72,4
Büyük	68,5
<i>Log rank</i>	0,57
Dalak	
Normal	68,8
Büyük	76,7
<i>Log rank</i>	0,83
Morfoloji	
L1	79,2
L2	54,9
<i>Log rank</i>	0,005
Sitogenetik	
Olumlu	53,0
Olumsuz	0,0
Negatif	76,5
<i>Log rank</i>	0,01
Risk grupları	
Düşük risk grubu	80,5
Yüksek risk grubu	65,9
<i>Log rank</i>	0,05
İmmüfenotiplendirme	
Prepre B	71,2
Pre B	76,2
B hücreli	100,0
Bifenotipik	53,3
T-hücreli	57,2
True-mix	66,2
Yapılamayan	89,2
<i>Log rank</i>	0,81
15. gün kemik iliği değerlendirilmesi	
M1	76,2
M2+M3	33,30
<i>Log rank</i>	0,03

Akut miyeloblastik lösemili hastalarda genel yaşam hızlarına etki eden faktörler

AML'li hastalarda yalnızca hepatomegali prognostik değerde bulundu. Yaş, cinsiyet, lökosit sayısı, trombosit sayısı, hemogloblin düzeyi, kan ürik asit ve laktat dehidrogenaz enzim düzeyi, splenomegali, sitogenetik ve immünofenotipik özellikler prognostik değerde bulunmamıştır (tablo 27).

Tablo 27: AML'li Hastalarda univaryant analizde genel yaşam oranlarına etki eden faktörler

Yaş	
1-9 yıl	41,9
<1 yıl ya da ≥10 yıl	36,1
Log rank	0,18
Cinsiyet	
Erkek	21,9
Kız	50,9
Log rank	0,58
Lökosit sayısı	
0-10000/mm ³	63,5
10001-50000/mm ³	46,2
>50000/mm ³	18
Log rank	0,46
Hemogloblin	
≤7 gr/dl	33,9
7-11 gr/dl	31,4
>11 gr	71,4
Log rank	0,31
Trombosit	
<20000/mm ³	27,8
20000-100000/mm ³	46,4
>100000/mm ³	38,1
Log rank	0,58
LDH	
Normal	0,00
Yüksek	31,9
Log rank	0,39
Ürik asit	
Normal	33,3
Yüksek	33,3
Log rank	0,45
Karaciğer	
Normal	49,6
Büyük	0,00
Log rank	0,008
Dalak	
Normal	36,2
Büyük	40,0
Log rank	0,77
Sitogenetik	
Olumlu	83,3
Negatif	27,2
Log rank	0,04
İmmünofenotiplendirme	
M1	50,0
M2	32,7
M3	75,0
M4	31,3
M5	0,00
M6	0,00
M7	0,00
M0	100,0
Log rank	0,55

Akut lenfoblastik lösemide relaps ve ölüm oranları:

150 ALL'li olgudan 20 tanesinde (%13,3) relaps izlenmiştir. 130 hastada (%86,7) relaps izlenmemiştir. 14 hastada izole kemik iliği (%9,4), 2 hastada (%1,3) izole MSS, 2 hastada (%1,3) MSS+kemik iliği relapsı, 2 hastada ise (%1,3) testis+ kemik iliği relapsı izlenmiştir (tablo-28).

13 hastada (%8,6) erken relaps izlenirken, 7 hastada (%4,7) ise geç dönemde relaps izlenmiştir. Geç dönem relapslardan 4'ü (%2,7) izole kemik iliği relapsı, 1 tanesi (%0,7) izole merkezi sinir sistemi, 2 tanesi de (%1,3) kemik iliği+ testis kombine relapsı idi. 13 erken relapslı olgunun 10'u (%6,6) izole kemik iliği relapsı iken 2 tanesi (%1,3) MSS+kemik iliği, 1 tanesi (%0,7) ise MSS relapsı idi (tablo-28).

Toplam 50 vaka eksitus olarak kayıtlı olup bunların 31'i ALL, 19'u AML vakası idi. Toplam ölümlerin 13 tanesi tedavinin başlangıcındaki yoğun indüksiyon tedavisi sırasında, 27 tanesi ise hastalık tekrarı sonrasında olmuştur. Geri kalan 10 ölüm olayı ise kemik iliği remisyondayken araya giren nedenlerle olmuştur.

31 ALL vakasının 9'u (%5,9) primer hastalıktan erken dönemde kaybedilirken, 16 ALL olgusu (%10,7) ise hastalık tekrarı sonrasında kaybedilmiştir. Kalan 6 hasta (%4) ise kemik iliği remisyondayken araya giren nedenlerle kaybedilmiştir (tablo-28) .

Tablo 28: ALL Vakalarının Remisyon, Relaps, Ölüm ve Yaşam Oranları

	%
Tam Remisyon Oranı	91,3
Total Ölüm Oranı	20,6
İndüksiyon Dönemi Ölüm Oranı	5,9
Remisyondayken Ölüm Oranı	4,0
Relaps Sonrası Ölüm Oranı	10,7
Total Relaps Oranı	13,3
İzole Kİ	9,4
İzole SSS	1,3
Kİ+ SSS	1,3
Kİ+ Testis	1,3
Erken Relaps Oranı	8,6
İzole Kİ	6,6
İzole SSS	0,7
SSS+Kİ	1,3
Geç Relaps Oranı	4,7
İzole Kİ	2,7
İzole SSS	0,7
Kİ+Testis	1,3
Genel Yaşam Oranı	
8 Yıllık OS	72,0
5 yıllık OS	74,2

Akut Miyeloid Lösemide relaps ve ölüm oranları:

36 AML olgusunun 11 tanesinde (%30,5) hastalık tekrarı izlenmiştir. 25 hastada (%69,5) ise relaps izlenmemiştir. Hastaların 8 tanesi (%22,2) izole kemik iliği relapsı iken 3 tanesi (%8,3) kloroma+ kemik iliği relapsıydı. Relapsların tümü erken relaps idi. AML hastalarının relaps yer ve oranları tablo 29'da gösterilmektedir.

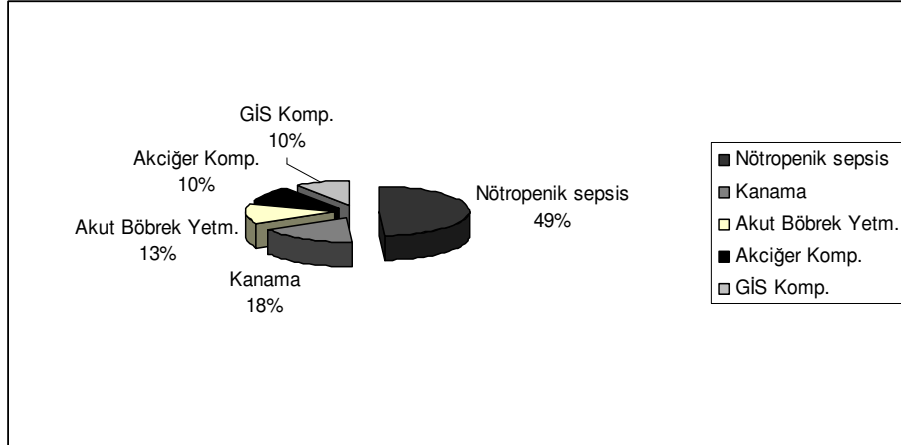
36 AML vakasından 19'u (%52,7) ölmüş olup, bunların 4'ü (%11,1) erken dönemde primer hastalıktan kaybedilmişti. Hastalık tekrarı sonrasında ölenler 11 kişi (%30,5) iken, kemik iliği remisyondayken araya giren kanama, sepsis, akciğer ve gastrointestinal sistemden kaynaklanan nedenlerle ölenlerin sayısı ise 4 kişi (%11,1) idi (tablo-29).

Tablo 29: AML Vakalarının Remisyon, Relaps, Ölüm ve Yaşam Oranları

	%
Tam Remisyon Oranı	88,8
Total Ölüm Oranı	52,7
İndüksiyon Dönemi Ölüm Oranı	11,1
Remisyonda Ölüm Oranı	11,1
Relaps Sonrası Ölüm Oranı	30,5
Total Relaps Oranı	30,5
İzole Kİ	22,2
Kloroma	8,3
Erken Relaps Oranı	30,5
İzole Kİ	22,2
Kloroma	8,3
Geç Relaps Oranı	0,0
Genel Yaşam Oranı	
8 Yıllık OS	35,2

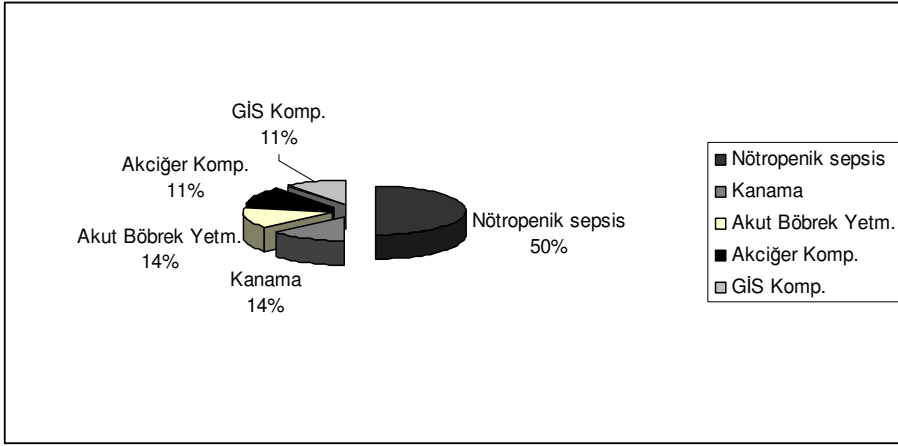
Akut Lösemili Vakalarda Ölüm Nedenleri

Hastaların başlıca ölüm nedenleri nötrojenik sepsis, akut böbrek yetmezliği, kanama, pnömoni ve gastrointestinal sistemle ilişkili nedenler olup, en sık ölüm nedeni nötrojenik sepsis iken, bunları sırasıyla kanama, akut böbrek yetmezliği, pnömoni ve gastrointestinal kaynaklı nedenler izlenmekteydi (Şekil-7).



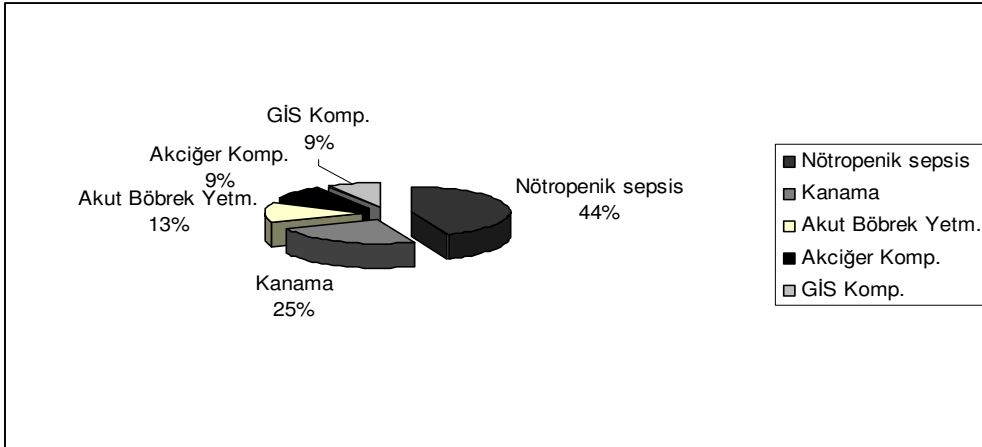
Şekil 7: Akut Lösemilerde Ölüm Nedenlerinin Dağılımı

ALL olguları arasında en sık ölüm nedeni nötrojenik sepsistir. Bunu sırası ile kanama (%18), akut böbrek yetmezliği (%13), akciğer (%10) ve gastrointestinal kaynaklı nedenler (%10) izlenmektedir (Şekil-8).



Şekil 8: ALL olgularında ölüm nedenlerinin dağılımı

AML vakalarında kanamaya bağlı ölümler daha fazla izlenmektedir(%25). Diğer nedenler sırasıyla, nötropenik sepsis, böbrek yetmezliği, akciğer ve GiS komplikasyonları idi (Şekil-9).



Şekil 9:AML Olgularında Ölüm Nedenlerinin Dağılımı

5-TARTIŞMA

I-Akut Lenfoblastik Lösemili Hastalarda Genel ve Prognostik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Akut lösemiler çocukluk çağı kanserlerinin 1/3 kadarını teşkil etmekte olup, bu dönem maligniteleri arasında en sık izlenen grubu oluşturmaktadır. Çukurova üniversitesince yapılan bir çalışmada çocukluk çağı maligniteleri içinde lösemiler %22'lik bir oranda bulunmuştur. Ülkemiz genelinde lösemilerin sıklığı ile ilgili henüz bir oran ortaya konmuş değildir. ABD'de akut lösemilerin sıklığı 3,4/100000 olarak bildirilmiştir (1,3,4,5).

Akut lösemilerin yaklaşık %80'ini ALL, %20'sini AML oluşturmaktadır. AML erişkinlerde daha sık görülmekle birlikte infant ve adölesan dönemde sıklığında artışlar izlenmektedir. ALL ise daha çok 2-6 yaşları arasında pik yapmaktadır. ALL erkek cinsiyette daha sık görülmekte olup E/K oranı 1,3-1,5 arasında değişmektedir. AML için genelde cinsiyet farkı bildirilmemiştir (3,5).

Lösemilerde en sık yakınmalar ateş, solukluk, döküntü ve eklem şikayetleri olup, fizik muayenede sıklıkla hepatomegali, splenomegali ve lenfadenopati saptanır.

Hastaların kan tablosunda lökositoz, anemi ve trombositopeni sıklıkla izlenirken, ürik asit ve LDH gibi biyokimyasal parametreler tanı sırasında yüksek bulunabilir. Periferik yayma ve kemik iliği incelemelerinde L1 morfolojisi çocukluk çağı lösemilerinde en sık görülen morfolojik tiptir (3,5,12,13).

Biz çalışmamızda akut lösemilerde ALL/AML oranını 4,16 olarak bulduk. Tüm akut lösemili vakaların yaş ortalaması 7 yaş iken, erkek/kız oranı 1,32 idi. ALL'li olguların yaş ortalaması 6 yaş iken AML'li olguların yaş ortalaması 9 yaş idi. ALL'li olgularda hastaların % 63,3'ü 1-9 yaş aralığında iken AML'de bu oran %61,1 idi. ALL'li hastalarda infant yaş grubundaki hastaların oranı %4,6 iken, AML için bu oran %13 idi. AML infant yaş grubunda ALL'den daha fazla izlenmektedir.

Biz çalışmamızda 1-9 yaş aralığındaki hastalarımızda 8 yıllık OS oranını %78,7 olarak bulurken, 1 yaş altı ve 10 yaş üzeri grupta bu oranı %60,7 olarak bulduk. Bu iki yaş grubunun yaşam oranları arasındaki fark tablo 26'da görüldüğü gibi istatistiki olarak da anlamlıydı.

St Jude hastanesinin total XII uygulamasında 1-9 yaş aralığındaki hastaların 5 yıllık EFS oranı %75 iken, 10 yaş üzeri grupta bu oran %55, 1 yaş altında ise %25 olarak bildirilmiştir. Bu oranlar bizim bulduğumuz oranlara benzer olup 1-9 yaş aralığında olmak bu çalışmada da iyi prognostik bir özellik olarak bulunmuştur (68).

St Jude hastanesi total XIII A protokolü çalışmasında 1-9 yaş aralığındaki grubun 5 yıllık EFS oranı %87 iken 1 yaş altındaki hastalarda %20, 10 yaş üzeri hastalarda bu oran %55,7 olarak bildirilmiştir. Total XIII B uygulamaları neticesinde infant dönemi yaşam oranları %70 düzeyine çekilmiş olup, 1-9 yaş arası grupta ise yaşam oranları %84,3 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmalarda 1-9 yaşları arasındaki grubun yaşam oranları bizim çalışmamızdan yüksek iken, 1 yaş altı ve 9 yaş üstü grupların yaşam oranları ise benzer bulunmuştur. Yaş faktörü her iki çalışmada da bizim çalışmamızdaki gibi prognostik değerde bulunmuştur (68,79).

ALL BFM 81-83-86 ve 90 çalışmalarının sonuçlarında 1-9 yaş arası hasta grubunun yaşam oranları sırası ile %69.6, %67.9, %76.1 ve %81.9 olarak bildirilmiş olup, bu oranlar bizim oranımıza benzerdi. Tüm bu çalışmalarda da yaş faktörü sağkalım oranları üzerine etkili olarak bulunmuştur (80).

Ülkemizde TR ALL BFM 2000 protokolü alan hastaların çok merkezli olarak değerlendirildiği bir çalışmada 1 yaş altındaki hastaların EFS oranı %29 iken, 1-9 yaş aralığındaki hastaların yaşam oranları %70-78 düzeyinde bulunmuş olup bu çalışmada da bizim çalışmamızdaki gibi yaş faktörü ALL için prognostik önemde bulunmuştur (64,66).

Ülkemizde modifiye St Jude XIII A protokolü alan hastaların değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada 1 yaş altı grupta 8 yıllık EFS %47,8 iken 1-9 yaş arası grupta 8 yıllık EFS %65,5 olarak bildirilmiştir (67).

Bizim çalışmamızda bulduğumuz 1-9 yaş arası ile 1 yaş altı ve 9 yaş üstü hasta gruplarının genel yaşam oranları yukarıda belirtilen çalışmaların oranlarına benzer olup, yaş faktörü de bu çalışmalardaki gibi prognostik önemde bulunmuştur ($P:0,001$) (64,66,67).

Bizim çalışmamızda ALL ve AML erkeklerde sırasıyla 1,3 ve 1,4 kat daha fazla görülmekteydi. ALL'li erkek hastalarda 8 yıllık OS %67,5, kız hastalarda ise %75,7 olarak bulunmuştur.

Ülkemizde TR ALL BFM 2000 çalışması verilerine göre ALL hastalarının 2/3'ü erkek cinsiyette olup 5 yıllık EFS %67,7 iken, kız hastalarda bu oran %73,8 olarak bildirilmiştir. Bu oranlar bizim sonuçlarımıza benzer bulundu (64,66).

Ülkemizde St Jude modifiye XIII A protokolü uygulamaları sonuçlarında erkek hastaların 8 yıllık EFS oranı %60,5 iken, kız hastaların 8 yıllık EFS oranı %73,7 olarak rapor edilmiştir. St Jude hastanesinin Total XIII B protokolü sonuçlarında 5 yıllık EFS oranı erkekler için %79,1 iken, kızlar için %83,3 olarak belirtilmektedir. Bu çalışmada erkek hastaların yaşam oranları bizim çalışmamızdan yüksek olup, kız ve erkek hastalar için birbirine yakın oranlar bulunmuştur (67,79).

Schrapp ve arkadaşlarının raporladığı BFM 90 çalışmalarının sonuçlarına göre 5 yıllık EFS oranı erkek hastalar için %74,7 iken, kız hastalar için %82,5 olarak bildirilmiş olup her iki oran da bizim yaşam oranlarımızdan yüksek ve kız hastaların yaşam oranı bizim çalışmamızda olduğu gibi daha fazla bulunmuştur (80).

Genel olarak yukarıda belirtilen çalışmalarda erkek/kız oranı ve genel yaşam oranı bizim çalışmamızdaki oranlara benzer olup, erkek hastalardaki yaşam oranları daha düşük bulunmuştur. İki cinsiyet arasındaki bu fark, kemoterapötik ajanların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin her iki cinsiyet için farklı olmasından kaynaklanabilir. Bizim çalışmamızda erkek ve kız hastaların yaşam oranları arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır. Günümüzde uygulanmakta olan yoğun kemoterapi protokolleri neticesinde testis relapslarının azaltılması, erkek hastalar için yaşam oranlarının düzelmesiyle neticelenmiş olabilir.

Bizim çalışmamızda ALL'li hastaların en sık başvuru şikayeti ateş iken AML'de en sık şikayet halsizlik idi. ALL'de LAP ve hepatosplenomegali %45-50 oranlarında iken AML'de bu oranlar %10-22 arasında bulundu. Bu oranlar düşük görünmekle beraber biz çalışmamızda hepatomegali ve splenomegali için anlamlı organomegali sınırı olarak, literatürdeki benzer çalışmalara dayanarak 5cm ve üzerini belirledik (83). Bu nedenle bulmuş olduğumuz oranlar düşük olabilir.

TR-ALL BFM 2000 çalışmasında hastaların %22-24'ünde hepatosplenomegali tespit edilmiş olup bizim sonuçlarımızın altında bulunmuştur. COG ALL Türkiye çalışmasında ise hepatomegali %62, splenomegali %57 olarak bildirilmiş olup bizim oranlarımıza daha yakındı (64).

Hammond ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hepatomegalisi olan ALL olgularının 1,6 kat, splenomegalisi olan olgularınsa 1,9 kat daha az olaysız sağ kalım oranları olduğunu raporlamışlardır. Biz çalışmamızda buna benzer bir ilişki bulmadık (64,66,81,82).

Biz çalışmamızda tanı anında mevcut olan organomegalinin ALL için prognostik önemi olmadığını gösterdik. Çalışmamızda hepatomegalisi olanların 8 yıllık OS oranı %68,5 iken splenomegalisi olanlarda bu oran %76,7 olarak bulunup genel yaşam oranlarımıza benzer oranlar bulunmuştur.

Lökosit sayısı tüm protokollerde ve NCI kriterlerinde yüksek risk grubunun içine alınmıştır. BFM protokolleri 20000/mm³'ün üzerini yüksek riskli olarak kabul ederken, St Jude protokolleri 50000/mm³'ün üzerini yüksek riskli olarak kabul etmiştir (3,4,12).

Çalışmamızda hastalarımızın %21,3'ünün lökosit sayısı 50000/mm³'ün üzerinde idi. Hastaların %41,3'ünün lökosit sayısı 10000/mm³'ün altında idi. St Jude hastanesinin total 11, 12, 13A ve 13B çalışmalarında lökosit sayısı 50000/mm³'ün üzerinde olan hastaların tüm hasta popülasyonuna oranları %22-27 olup, bizim çalışmamızdaki oranlara benzerdi (68,79).

St Jude Total 13B sonuçlarında lökosit sayısı 50000/mm³'ün altında olan grupta 5 yıllık EFS oranı %88,6 düzeylerindeyken, 50-99000/mm³ olan grupta bu oran %78,6 ve 100000/mm³'ün üzerinde olan grupta %63 olarak bildirilmiş olup bu sonuçlar istatistiksel anlamlı bulunmamıştır (68,79).

TR ALL BFM 2000 çalışması sonuçlarında da lökosit sayısının prognoz ve yaşam oranları üzerine istatistiksel anlamlı olabilecek etkisi gösterilememiştir (64).

Ülkemizde çok merkezli olarak yürütülen modifiye St Jude XIII A sonuçlarına göre 8 yıllık EFS oranları 100000/mm³'ün üzerinde lökosit sayısı olan grup için %47,8 iken, 10000/mm³'ün altında lökosit sayısı olan grupta bu oran %73,7 olarak bildirilmiştir (67).

Dana-Farber konsorsiyum 87-01 çalışması ve BFM 81, 83, 86, 90 çalışmalarında da aynı şekilde lökosit sayısı 50-99000/mm³ olan grupla 10000/mm³'ün altında olan grupların yaşam oranları arasında farklılık bulunmazken, lökosit sayısı 100000/mm³'ün üzerinde olan grupta yaşam oranlarını azalmış olarak bulmuşlardır (80,84).

Biz çalışmamızda lökosit sayısı için 50000/mm³'ün üzerini kötü prognostik özellik olarak aldık ve 100000/mm³'ün üzerini ayrı grupta ele almadık. Çalışmamızda ilginç şekilde yüksek lökosit sayısı olan grupta yaşam oranları genel bilgilerin aksine genel yaşam oranımızdan yüksek bulundu. Bu durumu ortaya koymak için diğer faktörleri irdelediğimizde, lökosit sayısı 50000/mm³'ün üzerinde olan hastalardan 10 tanesi T hücre immünofenotipinde, 12 tanesi L2 morfolojisinde, 11 tanesi ise 10 yaşından büyüktü. 17 hastanın lökosit sayısı 50-100000/mm³ aralığında iken 15 hastanın lökosit sayısı 100000/mm³'ün üzerindeydi. Hastalardan 12 tanesinin kemoterapisi devam ediyordu. Sadece 4 hasta (%12,5) BFM 95 protokolü alırken, 28 tanesi (%87,5) modifiye St Jude protokolü almıştı. Sadece 1 hastada t(9-22) anomalisi vardı. Hastaların hiçbirisinde SSS ve testis tutulumu yoktu. Tüm bu bilgilerle birlikte değerlendirdiğimizde hastaların ek organ tutulumları ve ek sitogenetik bozukluklarının olmaması surviyeye olumlu katkı yapmış olabilir. Hastaların yüksek lökosit sayılarına rağmen yüksek yaşam oranlarının olması, verilen kemoterapötiklerin metabolizmasına etki eden enzimlerdeki genetik polimorfizm sonucunda olmuş olabilir. Son zamanlarda bilinen prognostik faktörlerin yanında timidilat sentaz, glutatyon transferaz, tiopürin metil transferaz gibi enzimlerdeki genetik polimorfizm nedeni ile risk yönelimli tedaviler, yerini kişiye özel tedavilere bırakmaktadır. Çalışmamız bu açıdan anlamlı olabilir (13,85,86).

Çalışmamızda ALL'li hastaların hemoglobin düzeyi ortalama 7,55 gr/dl iken trombosit sayısı ortalama 68634/mm³'tü. COG-ALL Türkiye çalışmasında ortalama hemoglobin düzeyi 8,1 gr/dl iken ortalama trombosit sayısı 70727/mm³ olarak bildirilmiştir. Ülkemizde modifiye St Jude 13A protokolü alan hastaların değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada ortalama hemoglobin düzeyi 7,3 gr/dl iken, trombosit sayısı ortalama 46000/mm³ olarak bildirilmiştir. Bizim değerlerimiz bu değerlere benzer bulunmuştur (67,81).

Kutaniş ve Yurdaşık'ın yapmış olduğu çalışmalarda da hemoglobin düzeyi ve trombosit sayısı yaşam oranları üzerinde etkili bir faktör olarak bulunmamıştır (87,88). Bizim çalışmamızda hemoglobin düzeyi 11 gr/dl'nin üzerinde olan ve trombosit sayısı 100000/mm³ün üzerinde olan gruplarda genel yaşam oranları hafif düşük bulunmakla birlikte istatistiki anlamlı değildi.

LDH düzeyleri tanı sırasında hastaların %83'ünde laboratuvarımızın sınır değeri olan 192 iU/L sınırının üzerindeydi. Bu durum LDH enziminin tanısai önemini ortaya koymaktadır. Ancak çalışmada bu enzim düzeyinin yüksekliği ile yaşam oranları arasında istatistiki anlamlı bir ilişki yoktu (P:0,39). Bunun nedeni, çalışmamızda LDH enzim düzeyi yüksekliği için üst sınırın 192 iU/L değeri ile sınırlandırılması olabilir. Pui ve arkadaşları LDH için 1000 iU/L üzerini yüksek riskli olarak değerlendirirken, 300İU/L düzeylerini düşük risk olarak belirtmiştir (18). Bizde çalışmamızda Pui ve arkadaşlarının yaptığı gibi enzim sınırlarını birkaç kat arttırıp, bir karşılaştırmaya gitseydik LDH enziminin prognostik özelliklerini daha iyi ortaya koyabilirdik. Bununla birlikte literatürde bu enzimin prognostik olduğunu bildirir fazlada yayın bulunmamaktadır.

Kan ürik asit düzeyi için laboratuvarımızda 7,5 mgr/dl düzeyi üst sınır olarak kabul edilmiştir. Ürik asit düzeyi yüksek olan hastalarda 8 yıllık genel yaşam oranı %59.2 düzeyindeydi. Ürik asit düzeyi normal sınırdaki olan hastalarımızın yaşam oranları %75 bulunmuştur. Ürik asit düzeylerinin yaşam oranlarını istatistiki olarak anlamlı şekilde etkilediği saptanmıştır (P:0,002).

Ürik asit düzeyi tümoral yük ve böbrek fonksiyonlarının bir göstergesidir. Tümör lizis sendromunun bir parçası olması nedeni ile yaşam oranlarını etkilemesi beklenmektedir. Literatürde benzer veriler bulunmakta ancak istatistiki anlamlı olan çalışmalar pek göze çarpmamaktadır. Bu açıdan bizim çalışmamız anlamlıdır. 2005 yılında Hacettepe Üniversitesinden yapılan bir yayında tümör lizis sendromunun Nonhodgkin lenfomalı hastalarda yaşam oranları üzerine etkili olduğu ortaya konulmuştur. Bu çalışmada TLS'nun yaşam oranlarını etkilediği ancak ürik asit düzeylerinin TLS'unun en iyi göstergelerinden birisi olduğu vurgulanmıştır. Renal fonksiyonları normal olsa bile TLS'nun mortal seyir gösterebileceğini de ortaya konulmuştur (89).

ALL'li hastalarımızın morfolojik değerlendirmelerinde %67,3'ü L1 morfolojik özelliklerini taşıırken, %30'u L2 ve %2,7'si L3 morfolojik özelliklerini taşıyordu.

Hacettepe Üniversitesinin St Jude XIII A çalışmalarında L1 morfolojisi %61, L2 morfolojisi %17 olarak bildirilmiştir (67). Ülkemizde 1997-2007 yılları arasında COG-ALL protokolü alan 663 hastanın morfolojik değerlendirmesinde L2 morfolojisi gösteren grup %31 oranında iken, L3 morfolojisi %2,4 oranında bulunmuştur. Kutanış yapmış olduğu çalışmada L1 morfolojik görünümü oranını %73,2 olarak belirtirken, L2 morfolojisini %24,7 ve L3 morfolojisini ise %2,1 olarak bildirmiştir. Tüm bu oranlar bizim çalışmamızdaki oranlara benzer bulunmuştur (81,87).

Dr. Mutlu'nun yapmış olduğu çalışmada BFM 2000 protokolü verilen hastalarda L1 ve L2 morfolojilerinin yaşam oranları benzer olarak bulunmuştur (90). Ancak miyeloid antijen taşıma özelliği açısından L2 morfolojisi ön planda bulunmuştur. Yetgin ve arkadaşları da HDMP tedavisinin etkinliğini ortaya koydukları çalışmada morfolojik özelliğin yaşam oranları ile ilişkisi olmadığını ortaya koymuşlardır (70,90).

Çalışmamızda L1 morfolojisine sahip hastalarımızın 8 yıllık yaşam oranları %79,2, L2 morfolojisine sahip hastalarımızda ise bu oran %54,9 olarak bulunmuştur. Bu durum genel bilgilerimizi desteklemekte olup istatistiki olarak anlamlıydı ($P:0,005$). Çalışmamızda L2 morfolojisine sahip grupta T hücreli lösemi oranı %20 iken, T hücre immünofenotipindeki hastaların yarısı L2 morfolojik görünümüne sahipti. Tüm L2 morfolojik grubundaki hastaların %46,6'sının yaşı, 9 yaş üzerinde idi. Lökosit sayısı 50000/mm³'ün üzerinde olan L2 morfolojili hastaların oranı ise %26,6 idi. Tüm bu oranlar genel hasta popülasyonundaki oranlardan fazlaydı. Yani büyük yaş, yüksek lökosit sayısı ve T hücre immünofenotipik özellikleri L2 morfolojisinde sık izlenmekteydi. Bu yüzden L2 morfolojisi olan hastaların yaşam oranları, T hücreli lösemilerin %57,2 olan yaşam oranına yakın bulunmuştur. L2 morfolojisi taşıyan hastaların %50'ye yakını 9 yaş üzerinde olup çalışmamızda L2 morfolojisi yüksek yaş gibi kötü prognostik değerde bulunmuştur.

ALL'li hastaların akım sitometrik incelemeleri sonuçlarına göre prepre-B hücreli lösemi oranı %46, pre-B hücreli lösemi oranı %26,7, T hücreli lösemi oranı %12,7 idi. Bifenotipik ve trumiks lösemi toplamı %5,7 iken hastaların %6,7'sinin immünofenotiplendirmesi ise yapılamamıştı. Bu grupta pre-B hücreli lösemilerin 8 yıllık OS oranı %76,2 iken, prepre B hücreli lösemilerin 8 yıllık OS oranı %71,2

olarak bulundu. Çalışmamızda pre-B ve prepre-B lösemili hastaların yaşam oranları birbirine benzerdi. T hücre kökenli lösemilerde 8 yıllık genel yaşam oranı %57,2 idi. T hücreli lösemide yaşam oranları öncül B hücreli lösemilerden belirgin şekilde azalmış olarak bulunmasına karşın bu oranlar istatistiki olarak anlamlı değildi (Şekil-5).

Bu oranlara göre çalışmamızda prepre-B hücreli lösemi en fazla görülen immünofenotip olmasına karşın beklenenden daha az oranda bulundu (3,4,63). İmmünofenotip çalışması yapılamayan hastalar ve bifenotipik lösemilerin değerlendirilmeye alınması gibi nedenlerle prepre-B immünofenotip oranı düşük bulunmuş olabilir. Matür B hücreli lösemi ise %2,3 oranında idi. Çalışmamızda immünofenotipi B ve T hücre kökenli olarak yalnızca 2 grupta ele alırsak, öncül B hücre kökenli lösemi oranımız %72,7 olmaktadır. Akut lenfoblastik lösemileri immünofenotipik olarak Öncül B ve T hücreli olarak yalnızca 2 grupta değerlendirirsek, öncül B hücreli lösemilerin 8 yıllık genel yaşam oranı %73,4 iken, T hücreli lösemilerde bu oran %57,2 idi (P:0,64).

Ülkemizde BFM 95 protokolü uygulayan merkezlerin çok merkezli olarak bildirdikleri verilerde öncül B hücreli lösemi oranı %75 olarak bildirilirken, T hücreli lösemi oranı %14 düzeyinde bildirilmiştir. Bu çalışmada öncül B hücreli lösemi grubunun 5 yıllık EFS oranı %84 iken, T hücreli lösemi için bu oran %56 olarak bildirilmiştir (64). Bu çalışmadaki T hücreli lösemilerin dağılım ve yaşam oranları ile bizim çalışmamızdaki T hücreli lösemi dağılım ve yaşam oranları benzer bulundu.

Pui ve arkadaşları yapmış oldukları St Jude total 11 çalışmasında B hücre kökenli lösemi oranını %82,7, T hücreli lösemi oranını ise %17,3 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada B hücre kökenli lösemide 5 yıllık EFS oranı %76,4 iken, T hücre kökenli lösemide bu oran %50,5 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada ki T ve öncül B hücreli lösemilerin dağılım ve yaşam oranları bizim oranlarımıza benzer bulunmuştur (68).

Pui ve arkadaşlarının yaptıkları total 13B çalışmasında ise hastaların %82,4'ü öncül B hücre kökenli lösemi iken %17,6'sı T hücre kökenli lösemi idi. Bu çalışmada T hücre kökenli lösemilerde 5 yıllık EFS oranı %71,9 düzeyine çekilmişken, öncül B hücreli lösemilerin yaşam oranı 5 yıllık EFS olarak %82,6 idi (80). Bu çalışmada T hücreli lösemilerin yaşam oranlarında belirgin artış

sağlanmış olup, bu oran bizim oranlarımızdan daha yüksekti. Bu çalışmada öncül B hücreli lösemilerin yaşam oranlarında da artış sağlanmış olup yaşam oranları %80 düzeyinin üzerine çekilmiştir.

Dana Farber konsorsiyumu her iki immüfenotipte 9 yıllık EFS'yi %73-74 oranında bildirmiştir (84). Bu çalışmada immüfenotipik özellikler prognostik önemde bulunmamıştır. LeClerc ve arkadaşlarının ortaya koydukları öncül B hücreli lösemilerin yaşam oranları bizim oranlarımıza benzerken, T hücre kökenli lösemilerin yaşam oranları ise bizim oranlarımızdan daha yüksek bulundu.

Ülkemizde TR ALL 2000 çalışması sonuçlarında öncül B hücreli lösemide 5 yıllık EFS oranı %84 olarak bildirilirken, T hücreli lösemide bu oran %56 düzeyinde bildirilmiştir (64). T hücre kökenli lösemiler için yaşam oranlarımız benzer bulunurken, öncül B hücreli lösemiler için bizim oranlarımız bu çalışmadan düşük bulunmuştur.

Ülkemizde modifiye St Jude çok merkezli çalışması sonuçlarına göre T hücreli ALL'de %73,2 , öncül B hücreli ALL'de ise %65 düzeyinde 5 yıllık EFS oranları bildirilmektedir. Bu çalışmada genel bilgilerimizin ve çalışmamızın aksine öncül B hücreli lösemide yaşam oranları T hücreli lösemiden düşük bulunmuş ancak bu fark istatistiki anlam oluşturmamaktadır. Bu son çalışma dışında belirtilen tüm çalışmalarda öncül B hücreli lösemilerin yaşam oranları T hücreli lösemilerden genel olarak biraz yüksekti. Bununla birlikte bu çalışmalarda immüfenotipik özellik prognostik önemde bulunmamış olup bizim çalışmamızı desteklemekteydi (64,67).

Bizim çalışmamızda öncül B hücre kökenli (pre-B + prepre-B) lösemilerde bulduğumuz 8 yıllık genel yaşam oranı %71-76 iken, T hücre kökenli lösemide 8 yıllık genel yaşam oranı %57,2 idi (şekil-5). Bu oranlar yukarıda ifade edilen çalışmalardaki oranlara benzer olarak bulundu. Yaşam oranları arasındaki bu fark istatistiki olarak anlamlı değildi (P:0,64). Son dönemde yapılan çalışmalarla T ve B hücre kökenli lösemilerin yaşam oranları arasındaki fark giderek kapanmaktadır. St Jude total 13B çalışması bunu desteklemektedir (80). Bu durum, santral sinir sistemi profilaksisi ve yüksek riskli hastalara daha sıkı ve yoğun tedavi rejimlerinin verilmesinden kaynaklanabilir.

Çalışmamızda miks lineage lösemi hem sıklık hem yaşam oranları açısından literatür ile benzerlikler göstermektedir (90,91) . Bifenotipik ve trumiks lösemilerde 8 yıllık genel yaşam oranlarımız sırasıyla %53,3 ve %66,2 olarak bulundu. Bu oranlar AML ve ALL yaşam oranlarının arasında ve T hücreli lösemiye yakın düzeydedir. Rubnitz ve arkadaşları akut miks lineage lösemili 35 hastada yaptıkları çok merkezli bir çalışmada 5 yıllık EFS oranını %49 olarak bildirmişlerdir (91). Dr Mutlu yaptığı çalışmada miks lineage lösemilerde 25 aylık EFS oranını %68 düzeyinde bildirirken, aynı dönemde miyeloid belirteç taşımayan lösemiler için 5 yıllık EFS oranını %81 olarak bildirmiştir. Bu oranlar bizim çalışmamızdaki oranlara benzer bulunmuştur.

Miks lineage lösemilerde bulmuş olduğumuz 8 yıllık %53,3 ve %66,2'lik OS oranları Rubnitz ve Mutlu'nun vermiş oldukları yaşam oranlarına benzerdi (90,91). Bifenotipik lösemide 8 yıllık genel yaşam oranlarımız tüm hastaların genel yaşam oranından düşüktür. Bu oranların düşüklüğü istatistiki anlamlı değildi. Bizim çalışmamızda bifenotipik ve trumiks lösemili hastalar tüm grubun %5,3'ünü oluşturmakta olup hasta sayımız az idi. Bu açıdan miks kökenli lösemiler için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

150 ALL hastasının 136'sında kemik iliğinden sitogenetik inceleme çalışılmış olup, yalnızca 19 hastada (%12) sitogenetik anomali saptanmıştır. Akut lösemilerde %80-90'ları bulan oranlarda sitogenetik anomali saptanabilmektedir. (2,3,4,63). Bizim çalışmamızdaki %12 oranı bu açıdan çok düşük bulunmuştur.

Bu durum öncelikle ekonomik nedenlerle belli başlı sitogenetik bozuklukların araştırılması ve alınan örneklerin farklı merkezlerde değerlendirilmesi, uygun şekilde alınmayan veya alınsa bile taşınma aşamasında uygun taşınmaması gibi nedenlerden kaynaklanabilir.

Çalışmamızda 8 (%5,3) hastada iyi prognostik, 11(%7,3) hastada ise kötü prognostik özellik gösteren sitogenetik anomali saptanmıştır. İyi prognostik anomalilerden 5 tanesi (%3,3) hiperdiploidi iken, 3 tanesi (%2) t(12;21) anomalisi idi. Kötü prognostik sitogenetik özellikleri olan gruptaki 11 hastadan 10'u (%6,6) t(9;22) iken, 1 hastada (%0,7) t(4;11) saptanmıştır. Hastalardan olumlu prognostik özellik gösterdiği bilinen kromozom anomalisi olanlarda 8 yıllık OS %53 iken, olumsuz prognostik özellikteki anomalileri olanlarda ise 8 yıllık OS oranı %0 idi. Bu oranlar her iki grup için de düşük bulunmakla birlikte sitogenetik özelliklerle

yaşam oranları arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($P:0,01$). Sitogenetik çalışması negatif olarak bildirilen 117 hastanın 8 yıllık yaşam oranı ise %76,5 idi. Bu oran genel yaşam oranımıza yakındı.

St Jude hastanesinin 13 B çalışmalarında t(9;22) ve t(4;11) her ikisinde %3 kadar sıklıkta görülmekte olup bu grupların 5 yıllık EFS oranları sırası ile %28,6 ve %42,9 olarak bildirilmiştir (79). Schrappe ve arkadaşları yaptıkları BFM 90 çalışmasında t(9;22) sıklığını %2,3 olarak bildirirken, t(9;22)'li hastaların 5 yıllık EFS oranını %35,7 olarak bildirilmişlerdir (80). Bu çalışmaların her ikisinde de t(9;22) sıklığı bizim çalışmamıza göre düşük olup yaşam beklentisi ise bizim çalışmamızdan yüksek bulunmuştur.

Gaynon ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada 5121 hastadan, %1 kadar hastada t(9;22) ve t(4;11) bulunmuş olup bu hastaların 5 yıllık EFS oranları %24 ve %26 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada hipodiploidi sıklığı %2,2 iken hiperdiploidi sıklığı %9,4 oranında bildirilmiş olup bunların 5 yıllık EFS oranları %81 ve %58 olarak bildirilmişti. Bu çalışmadaki t (9;22) sıklığı bizim çalışmamıza göre düşük olup yaşam oranları bizim yaşam oranlarımızdan yüksek bulunmuştu (93).

Maloney ve arkadaşlarının 2000 yılında bildirdikleri bir çalışmada t(9;22) sıklığı %2 oranında bulunmuş olup, bu hastaların 5 yıllık EFS oranı %29,2 idi. Aynı çalışmada %1 kadar hastada t(4;11) anomalisi mevcut olup 5 yıllık EFS oranı %29 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmadaki her iki kromazomal anomali sıklığı çalışmamızdan düşük olmasına karşın yaşam oranları bizim çalışmamızdan yüksek, kendi çalışmalarındaki genel yaşam oranları olan %70,9'dan ise çok düşük bulunmuştur (94).

Arico ve arkadaşları 326 Ph (+) ALL'li hastada yaptıkları çalışmada yaş ve lökosit sayılarına göre iyi, orta ve kötü prognostik 3 grup arasında yaşam oranlarını değerlendirmişler ve sırası ile %49, %30 ve %20 EFS oranları bildirmişlerdir. Ph+ hastaların yaş ve lökosit sayısı arttıkça yaşam oranlarının azaldığı belirtilmiştir (54).

Çalışmamızda olumsuz prognostik özellik gösteren sitogenetik bozukluklar toplam 11 hastada saptanmış olup bunların 10 tanesi t(9;22) idi. Bu kromozomal bozukluk %6,6 oranında saptanmış olup yukarıda belirtilen literatürlerdeki

oranlardan yüksek bulunmuştur. Yukarıda belirtilen çalışmalarda yaşam oranları %20-40 olarak bildirilmiş olup bu oranlar bizim çalışmamızdan yüksek, kendi yapmış oldukları çalışmaların genel yaşam oranlarından ise düşüktü. Çalışmamızda iyi prognostik gruptaki hasta sayımız beklenenden azdı. Tüm buna rağmen olumlu ve olumsuz sitogenetik olarak ayırdığımız 2 grup arasındaki yaşam oranlarımız istatistiki olarak anlamlı bulunmuştu. Çalışmamızda olumsuz prognostik özellikteki hastaların yaşam oranlarındaki düşüklüklüğün en önemli nedeni hastalarımıza uygun kardeş donör veya tam uyumlu unrelated donör bulunamaması nedeniyle kemik iliği nakli yapılamaması olabilir. Çalışmamız yukarıda belirttiğimiz çalışmalardaki gibi t(9;22) anomalisinin kötü prognostik önemini bir kere daha ortaya koymuştur.

15. gün Kİ cevabı en önemli prognostik değerlendirmeler arasına girmiştir(64,66). Hastalarımızın %91,3'ü 15. gün kemik iliği değerlendirmesinde M1 remisyon bulguları gösterirken bu oran bazı merkezlerde %96-98 oranlarına kadar ulaşmaktadır. Bizim çalışmamızda M1 remisyon sağlanan hastalardaki 8 yıllık genel yaşam oranımız %76,2 iken, M2 remisyon bulguları sağlanan hastaların 8 yıllık genel yaşam oranı %50, M3 remisyon değerlendirmesi olan tek hastanın 8 yıllık genel yaşam oranı ise %0 olup, 15.gün kemik iliği değerlendirmesinin yaşam oranları üzerine etkisi sınırdan anlamlı olarak bulunmuştur ($P:0,05$) (tablo-26).

Ülkemizde 1995-2006 yılları arasında BFM-95 protokolü ile tedavi edilen hastaların verilerinin geri dönük olarak yapılan değerlendirmesinde 33. gün Kİ'de %96 oranında M1 remisyon bulguları saptanmıştır (64,66). Ankara Üniversitesinin 1998-2006 yılları arasında CCG protokolleri uyguladığı hastalarda %96 oranında tam remisyon oranlarına ulaşılmıştır (81). Maloney ve arkadaşlarının yaptığı POG grubu sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada standart riskli hastalarda 15.gün kemik iliği değerlendirmesinde %98 remisyon oranı bildirilirken yüksek riskli hasta grubunda %95 oranında remisyon oranları bildirilmiştir (94). St Jude Hastanesinin total 13B çalışmasında %98 tam remisyon oranlarına ulaşılmıştır (79). Schrappe ve arkadaşlarının 2000 yılında yayınladıkları BFM 81, 83, 86 ve 90 çalışmalarının sonuçlarında %98'in üzerinde remisyon oranları bildirilmektedir. Möricke ve arkadaşları 2008 yılında yayınladıkları BFM 95 çalışmasında 15. gün kemik iliği değerlendirmesinde %25 hastada M2 ve M3

kemik iliği bulguları bulmalarına karşın 33. gün kemik iliği değerlendirmesinde hastaların %97,7'si remisyona sokulmuştu (95). Dokuz Eylül Üniversitesinden İrken ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptıkları bir yayında BFM 90 ve 95 protokolleri verilen hastaların 15.gün kemik iliği değerlendirmesinde %76 oranında remiyon sağlanmışken, 33.gün kemik iliği değerlendirmesinde %100 remiyon oranına ulaşıldığı belirtilmektedir. Tüm bu belirtilen çalışmalarda 15. gün ve 33. günlerde yapılan kemik iliği değerlendirmelerinin yaşam oranları üzerine olan etkisi prognostik olarak bulunmuştur.

SJCRH XIII B çalışmasının 2004 yılında açıklanan sonuçlarına göre 15. gün Kİ'de remiyon sağlanamayan hastaların 5 yıllık EFS oranı %55,6 iken, M1 remiyon sağlanan hastalarda bu oran %83,5 olarak bildirilmiş olup, 15. gün Kİ değerlendirmesi önemli bir prognostik faktör olarak yerini almıştır (79). Schrappe ve arkadaşlarının BFM 90 protokolü verdikleri hastalarda bildirdikleri 15. gün Kİ sonuçlarına göre remiyon sağlanamayan hastaların 5 yıllık EFS oranı % 63,1 iken M1 remiyon sağlanan hastalarda bu oran %86 olarak bildirilmiştir (80). Bizim çalışmamızda hem remisyona sokulan hem de remisyona sokulamayan hastaların genel yaşam oranı bu iki çalışmadan düşük bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda hastalarımızdan yedisinde ağır nötropeni nedeni ile 15. gün Kİ değerlendirmesi yapılamamış olup, bu 7 hasta indüksiyon tedavilerini tamamlayamadan kaybedilmiştir. Bu nedenle daha sonradan da kemik iliği değerlendirmeleri yapılamamıştır. Ağır nötropeni olması muhtemelen kemik iliğinin baskılanıp remisyona sokulmuş olabileceğini düşündürmektedir. 15.gün kemik iliği değerlendirmesi yapılamayan 7 hastanın bu nedenle remisyona sokulduğunu varsaydığımızda tam remiyon oranımız %96 olurken, kemik iliği değerlendirmesi yapılamayan hastaları değerlendirmeye almadan 143 hasta üzerinden hesaplanan 15. gün remiyon oranımız %95,8 olacaktır. Bulmuş olduğumuz %95,8 ve %96 değerleri yukarıda belirttiğimiz literatürlere benzerdi. Çalışmamızda M3 olarak ifade edilen ve kemik iliği remisyona sokulamamış olan 1 hastayı tek başına değilde M2 grubunun içinde değerlendirdiğimizde M2 grubunun 8 yıllık genel yaşam oranı %33,3 olacak ve çalışmamız istatistiki olarak anlamlı hale gelecektir ($P:0,03$). Böylece aslında sınırda anlamlı kabul ettiğimiz onbeşinci gün kemik iliği değerlendirmesi çalışmamızda prognostik değerde bulunmuş olacaktır. Çalışmamızda ortaya koymuş olduğumuz remiyon oranları ve remiyon

sağlanan hastalardaki genel yaşam oranları yukarıda ifade edilen literatürle benzer olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda hastalar düşük ve yüksek riskli olmak üzere 2 grupta değerlendirilmiştir. BFM ve modifiye St Jude Total protokolleri verilen hastaların orta risk grubunda olanları yüksek riskli grup içinde değerlendirilmiştir. Yüksek riskli hastaların oranı %57,3 iken düşük risk grubundaki hastaların oranı %42,7 olarak bulundu. Yüksek riskli hasta grubumuzda 8 yıllık OS oranı %65,9 olarak bulunurken düşük riskli hasta grupta %80,5 düzeyindeydi. Bu iki grubun yaşam oranları arasındaki farklılık istatistiki olarak da anlamlı bulunmuştur ($P:0,05$).

St Jude Hastanesi'nin total 13B çalışması verilerine göre yüksek riskli hastaların oranı %52,6 iken, 5 yıllık EFS oranları %73'tü, düşük risk grubundaki hastaların oranı %47,4 iken, 5 yıllık EFS oranları %88,1 olarak bildirilmiştir (79). Bu çalışma risk gruplarının sağ kalım üzerine etkisini ortaya koymuştur. Bu çalışmadaki oranlar hem dağılım oranı hem de yaşam oranları olarak bizim çalışmamıza benzer bulunmuştur.

Maloney ve arkadaşlarının yayınmamış oldukları POG çalışma grubunun sonuçlarında standart riskli hasta grubunun 5 yıllık EFS oranı %77,4 iken yüksek riskli grupta 5 yıllık EFS oranı %55,3 olarak bildirilmiştir (94). Gaynon ve arkadaşlarının 1989-1995 yılları arasında CCG-1922 ve CCG-1901 protokolleri uyguladıkları hastalardan yüksek riskli olan grubun 5 yıllık EFS oranı %70 iken düşük riskli grupta 5 yıllık EFS oranı %80 düzeyinde bildirilmiştir (93). Bu çalışmalardaki oranlar bizim oranlarımıza benzer olarak bulunmuştur.

Möricke ve arkadaşlarının 2008 yılında yayınladıkları BFM 95 çalışmasının uzun süreli sonuçlarında hastaların %71'i standart riskli grupta olup 6 yıllık EFS oranları %86 iken, yüksek riskli hastalar %29 oranında olup 6 yıllık EFS oranı %67,5 olarak bildirilmiştir (95). Bu çalışmadaki oranlar yaşam oranları açısından bizim çalışmamıza benzer bulundu.

Ülkemizde uygulanan TRALL BFM 2000 çalışmasının uzun süreli sonuçlarında standart riskli hastaların 7 yıllık genel yaşam oranı %90 düzeylerine ulaşmışken, yüksek riskli grupta 7 yıllık OS %53,3 olarak bildirilmiştir (64,66). Bu çalışmada standart risk grubunun yaşam oranı bizim çalışmamızdan yüksek olarak bulunurken, düşük riskli grubun yaşam oranları ise bizim yaşam

oranımızdan düşük bulunmuştur. Bu çalışmada düşük risk grubundaki hastaların oranı %28 düzeyinde olup, bu oran bizim çalışmamızdaki orandan düşük bulunmuştur.

LeClerc ve arkadaşlarının 2001 yılında yayınlamış oldukları Dana Farber konsorsiyum 87-01 çalışmasının uzun süreli sonuçlarında standart riskli hastaların 9 yıllık EFS oranı %77 iken, yüksek riskli grubun 9 yıllık EFS oranı %73 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada risk grupları arasındaki yaşam oranları istatistiki anlamlı değildi (84).

Çalışmamızda 33 hasta (%22) BFM 95, 117 hasta (%78) ise modifiye St Jude Total XIII protokolleri ile tedavi edilmiştir. BFM protokolü ile tedavi edilen hastaların 8 yıllık OS oranı %65,3 iken, St Jude XIII protokolü alan hastalarımızda bu oran %75,9 olarak bulundu. Ancak iki grubun yaşam oranları arasında anlamlı istatistiki fark bulunmadı (P:0,41). Tüm hastaların 8 yıllık genel yaşam oranı ise %72 olarak bulundu.

Çok merkezli ALL BFM 95 çalışmasında ülkemizde bildirilen 5 yıllık OS oranı %80 (66), TR ALL-BFM 2000 çalışmasında 5 yıllık EFS %70 olarak bildirilmiştir (64). BFM 95 protokolü uygulayan Avrupadaki bazı ülke çalışma gruplarına göre 5 yıllık EFS %79 (Almanya), %72 (Macaristan,Çek Cumhuriyeti) gibi benzer oranlar raporlamışlardır. Ülkemizde St Jude protokolü uygulayan merkezlerin çok merkezli olarak ortaya koydukları çalışmanın sonucunda hastaların 5 yıllık EFS %73,3 olarak bildirilmiştir (67). St Jude hastanesinin kendi total çalışma gruplarının 5 yıllık EFS oranları total XI için %71,8, XII için %67,6, XIII-A için % 76,9 ve XIII-B için %80,2 olarak bildirilmiştir (68).

Yukarıda belirtilen çalışmalarda verilen oranlar, genel olarak %70-80 aralığında genel yaşam oranları ortaya koymakta olup bu oranlar bizim %72 olan tüm hastalardaki ve %75,9 olan modifiye St Jude protokolü alan hastalardaki oranlarımızla benzer bulunmuştur. Çalışmamızda BFM 95 protokolü alan hastaların 8 yıllık OS oranı %65,3 iken bu oran 5 yıl üzerinden değerlendirildiğinde %69,2 olarak bulunmuştur. Yukarıda belirtilen yayınlarda yaşam oranları 5 yıl üzerinden değerlendirilmiş olup %69,2 oranı literatürdeki çalışmalara yakın bir değer olarak bulunmuştur. Çalışmamızda her iki protokolü alan hastaların yaşam oranları arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

II-Akut Miyeloblastik Lösemili Hastaların Genel ve Prognostik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

AML'li vakalar tüm akut lösemilerin %19,4'ünü oluşturuyordu. Ortanca yaş ise 9 yıldı. AML'li vakaların %61,1'i 1-9 yaş aralığındaydı. ALL'li hastalarımızın yaş ortalaması 6 yıldı. AML'li olguların yaş ortalaması ALL'li olguların ortalamasından büyüktü. AML'de 1 yaşından küçük olan olgular %11'lik bir dilim oluştururken, ALL'de bu oran %3 düzeyindeydi. AML'li olguların %38,9'u 1-9 yaş arasında yer almakta olup bu yaş aralığındaki hastaların 8 yıllık genel yaşam oranları %41,9 idi. 1 Yaş altı ve 9 yaş üstü grupta ise yaşam oranı %36,1 idi. Bu iki grubun yaşam oranları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Ülkemizde çok merkezli yürütülen BFM AML (87, 93, 98) çalışmalarında yaş ortalaması 8,2 yıl iken, CCG grubunda 9,5-11,5 yaş olarak bildirilmiştir. Yaş ortalamamız bu çalışmalara benzemekteydi (75,76).

Riberio ve arkadaşlarının St Jude hastanesinde uyguladıkları AML 80, 83, 87 ve 91 protokol çalışmalarında yaş ortalamaları sırasıyla 7,4- 4,3- 7,3 ve 4,5 yıl idi. Bu yaş ortalamaları bizim çalışmamızın yaş ortalamasından düşüktü (92).

Ülkemizde Uludağ Üniversitesinin öncülüğünde yapılan çok merkezli bir çalışmada 108 hasta çalışmaya alınmış olup bu hastaların yaş ortalaması 8,18 yıl bulunmuştur. Bu çalışmanın yaş ortalaması bizim ortalamamıza benzerdi (76).

Rubnitz ve arkadaşları St Jude hastanesinde AML 87, 91 ve 97 protokolü uyguladıkları 291 hastanın yer aldığı bir çalışmada, 10 yaş üzerindeki hastaların 5 yıllık EFS oranını %32,4 olarak bildirirken, 10 yaş altı grup için EFS oranını %47,8 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada yaş faktörü AML için prognostik bulunmamıştır (97). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde yaş faktörü AML için prognostik değerde bulunmamıştır.

AML vakalarının %58,3'ü erkek, %41,7'si kız hastaydı. Erkek/Kız oranı 1,4 olarak bulundu. Bu oran ALL'deki orana (1,3) benzerdi. Genel olarak tüm yaş gruplarında belirgin bir cinsiyet farklılığı göstermediği düşünülen AML için, bizim çalışmamızda erkeklerde daha sık olarak görüldüğü saptandı. Ülkemizde BFM sağaltımları (87, 93 ve 98) alan 180 hastada erkek/kız oranı 1,5 olarak bildirilmiş olup bu oran bizim oranımıza benzer bulunmuştur (75). David Webb ve arkadaşlarının yayınlamış olduğu MRC 10 ve 12 çalışmalarında da erkek/kız oranı

bizim oranımıza benzer şekilde 1,2 olarak bildirilmiştir (98). Bu çalışmalarda cinsiyet faktörü prognostik bulunmamıştır.

St Jude hastanesinin 1980-2000 yılları arasında uyguladığı dört çalışmada erkek/kız oranı 1,04 olarak bildirilmiş olup bu oran bizim oranımızın altındadır (92,97)

Bizim çalışmamızda erkek hastaların 8 yıllık genel yaşam oranı %20,1 iken kız hastalarda %50,1 olarak bulunmuştur. Erkek hastaların yaşam oranları belirgin olarak kız hastalardan düşük bulunmasına karşın aradaki bu fark istatistiki olarak anlamlı değildi (P:0,58).

Ülkemizde AML BFM protokolleri verilen hastalardan kız hastaların 10 yıllık EFS oranı %58,3 iken, erkek hastaların 10 yıllık EFS oranı %43,6 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada cinsiyet faktörü için P değeri <0,05 bulunmuştur (75). Bizim çalışmamızda erkek ve kız cinsiyetlerin yaşam oranları arasında fark bulunmuş ancak istatistiki anlamlı bulunmamıştır.

Rubnitz ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 1987-2002 yılları arasında St Jude hastanesinde AML 87, 91 ve 97 protokolü verilen erkek hastaların 5 yıllık EFS oranı %35 iken kız hastalarda bu oran %47,6 olarak bulunmuştur (97). Bizim çalışmamızda erkek hastaların 5 yıllık OS %20,1 iken kız hastalarda %50,1 idi. Bulduğumuz yaşam oranları bu çalışmadaki oranlara benzer olup, bu sonuçlar istatistiki olarak anlamlı değildi.

Çalışmamızda LAP, hepatosplenomegaliye göre fazla görülmekteydi. Bunun nedeni vaka sayısının az olması ve organomegali sınırı olarak 5 cm'nin üzerini kabul etmemiz olabilir. İlginç bir şekilde hepatomegali çalışmamızda AML için yaşam oranları üzerine etkili bir faktör olarak bulundu (P:0,008). Hepatomegalisi olan hastalarda yaşam oranı %0 iken hepatomegalisi olmayan hastalarda bu oran %49,6 idi. Hepatomegalisi olup kaybedilen hastalar diğer faktörler açısından irdelendiğinde 4 hastanın da erkek cinsiyette olduğu ve lökosit sayılarının %50'sinde $150.000/mm^3$ 'ün üzerinde olduğu yine % 50'sininde infant olduğu izlendi. Ayrıca bu hastaların hiçbirinde sitogenetik olarak herhangi bir anomali saptanmamıştı. Bu nedenle hepatomegalinin tek başına prognostik bir faktör olarak ele alınmasından ziyade diğer faktörlerle birlikteliği durumunda

anlamli bir prognostik faktör olduğunu düşünmekteyiz. Bu durumun net olarak ortaya konması için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

AML'li olgularımızın lökosit sayısı 1000-218.000/mm³ arasında değişmektedir. Ortalama 58177/mm³tür. Bu değer ALL'li vakalarda 34000/mm³ olup AML'deki lökosit sayısından düşüktü. AML'li hastalardan lökosit sayısı 50.000/mm³ üzerinde olanların oranı %38,9 iken, lökosit sayısı 10000/mm³ün altında olan grup ise hastaların %25'ini oluşturuyordu.

Hastalardan lökosit sayısı 0-10000/mm³ aralığında olanlarının 8 yıllık genel yaşam oranları %63,5 iken, 10-50000/mm³ aralığında lökosit sayısı olan hastalarda 8 yıllık OS %46,2 olarak bulundu. Bu yaşam oranları AML için ortaya konulan %35,2 genel yaşam oranından yüksekti. Lökosit sayısı 50.000/mm³ün üzerinde olan hastalarda 8 yıllık OS %18 olarak bulundu. Tüm bu oranlar AML'de lökosit sayısının prognostik önemine işaret etmesine karşın, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (P:0,46).

St Jude hastanesinde yapılan AML 80-83-87 ve 91 çalışmalarında lökosit sayıları ortalaması sırasıyla 25000, 31000, 17000 ve 16000/mm³ olarak bildirilmiş olup bu değerler bizim ortalamamızdan çok düşüktür. Bu çalışmada da lökosit sayısı prognostik önemde bulunmayıp bizim çalışmamızı desteklemektedir (91,92).

Apak ve arkadaşlarının BFM 93-98 sağaltım protokolü vermiş oldukları 180 AML hastanın ortalama lökosit sayısı 43000/mm³ olup, bu hastalardan lökosit sayısı 20000/mm³ün altında olanlarda 5 yıllık EFS oranı %53,8 bulunurken, lökosit sayısı 100000/mm³ün üzerinde olan grupta EFS oranları %0 olarak bildirmiştir. Bu sonuçlar istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (75). Bizim çalışmamızda da yaşam oranları lökosit sayısı arttıkça azalmasına karşın ortaya koyduğumuz oranlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştı. Bu durum hasta sayımızın az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

AML'li olguların hemoglobin düzeyi ortalama 7,66 gr/dl düzeyinde olup bu düzey ALL (7,55gr/dl) ile benzer bulunmuştur. AML'li olguların sadece %19,4'ü normal hemoglobin düzeyleri ile başvururken ALL'li olguların %18'i normal hemoglobin düzeyleri ile başvurmaktadır.

Çalışmamızda ilginç şekilde hemoglobini düzeyi normal olan grubun genel yaşam oranları %71 düzeylerinde bulunmuştur. Hemoglobini düzeyi 7-11gr/dl olan grubun genel yaşam oranı %31,4 iken 7 gr/dl'nin altında olan grubun genel yaşam oranı %33,9 idi. Bu iki grubun genel yaşam oranları tüm AML hastalarının genel yaşam oranlarına benzerdi. Hemoglobini 11 gr/dl'nin üzerinde olan hasta grubunun 8 yıllık genel yaşam oranının %71 olması ilginç bulunmakla beraber buna benzer bir literatür bulunmayıp bu oranlar arasındaki ilişki de istatistiki olarak anlamlı değildi.

AML'li olgularımızın ortalama trombosit sayısı 54.861/mm³ iken ALL'de trombosit sayısı ortalaması 68734/mm³ idi. Bu ortalama değerler birbirine benzer bulunmuştu. AML'li hastaların %25'i tanı anında ağır trombositopeni sınırı kabul edilen 20.000/mm³'ün altında trombosit sayısına sahipken, ALL'de de benzer şekilde hastaların %24'ü 20000/mm³'ün altında trombosit sayısına sahipti. AML ile ALL'nin başvuru esnasındaki kan tabloları birbirine benzemekteydi. Çalışmamızda hem AML hem de ALL için hemoglobini ve trombosit düzeylerinin genel yaşam oranları üzerine bir etkisi bulunmamıştır.

Rubnitz ve arkadaşlarının çalışmasında trombosit sayısı 50000/mm³'ün üzerinde ve altında olan hastaların yaşam oranları karşılaştırılmış ancak yaşam oranları arasında istatistiki bir fark izlenmemiştir. Bu sonuç bizim sonucumuzla uyumludur (97).

AML'li hastalarımızın %83,3'ünde LDH, %16,7 sinde ürik asit düzeyleri tanı sırasında artmış olarak bulunmuştur. ALL'de ise tanı sırasında %88 hastanın LDH, %19,3 hastanın ürik asit düzeyleri artmış olup ALL ve AML'nin tanı esnasındaki biyokimyasal parametreleri de benzer bulunmuştur.

Çalışmamızda LDH değeri normal olan hastaların tamamı yaşamını kaybetmişti. LDH değeri yüksek olan grubun 8 yıllık genel yaşam oranı ise %31,9 olarak bulundu. LDH enzim düzeyleri prognostik önem taşımayıp diagnostik öneme sahiptirler. AML'li hastalarda ürik asiti normal olan ve artmış olan grupların her ikisinde 8 yıllık genel yaşam oranları %33,3 olarak bulunmuştu. ALL'li hastalarda yaşam oranları üzerine etkisi saptanan ürik asit düzeylerinin AML için prognostik bir anlamı bulunmadı.

AML tanılı hastaların morfolojik olarak dağılımları; M2 %30,6, M4 % 22,2, M1 %16,7, M5 % 11,1, M3 %11,1, M0, M6 ve M7 ise %2,8 şeklindeydi.

Çok merkezli BFM AML Türkiye çalışmasında en fazla görülen blastik hücre morfolojisi M2 morfolojisi iken bunu sırasıyla M4, M1ve M5 izlemektedir (75). Ülkemizde Uludağ Üniversitesi öncülüğünde yürütülen AML MRC10-12 çalışmalarında 108 hastanın verilerine göre AML M2 %32, M4 %20, M3 %13 ve M1 %11 oranlarında saptanmış olup bu dağılım oranları bizim çalışmamıza benzemektedir (76). Rubnitz ve arkadaşlarının yayınladığı St Jude hastanesi verilerinde de aynı şekilde M2 ve M4 morfolojileri en fazla rastlanan morfolojik görünümüdür. Bu şekilde akım sitometri ile desteklenmiş morfolojik değerlendirmelerimizin neticesi yukarıda belirtilen literatürlere benzer bulunmuştur (80).

Çalışmamızda morfolojik ve akım sitometrik incelemelerin ortak değerlendirmesi sonucunda yaşam oranları en yüksek olan AML subgrupları sırası ile M0, M3, M1, M2 ve M4 şeklinde olmuştur. Bunların yaşam oranları ise sırası ile %100, %75, %50, %32,7 ve %31,3 olarak bulunmuştur. M6 ve M7 subgrubundaki birer hasta kaybedildiği için yaşam oranları %0 olarak bulunurken, M0 morfolojisine sahip tek hasta yaşamakta olduğu için M0 en fazla genel yaşam oranına sahip morfoloji gibi görünmektedir. Bu değerler hem total AML'li hasta sayısının hem de tek tek subgruplardaki hasta sayısının yetersizliğinden dolayı istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır (P:0,55).

AML tanılı 36 hastanın 34'ünden sitogenetik analiz yapılabilmemiş ve bu hastaların 9 tanesinde (%25) yapısal kromozomal anomalisi tespit edilmiştir. AML vakalarında ALL'ye oranla daha fazla sitogenetik anomali saptanmıştır. Vakaların 7 tanesi olumlu prognostik özellik göstermekteydi.

Sitogenetik olarak olumlu prognostik özellik gösteren t(8:21) anomalisi olan hastaların 8 yıllık OS oranı %66,7 iken, inv (16) anomalisi taşıyan 3 hasta ile t(15;17) anomalisi taşıyan 1 hastanın yaşam oranları %100 olarak bulunmuştur. Olumlu sitogenetik özellik gösteren grubun 8 yıllık genel yaşam oranı %83,3 olarak bulunmuştur. Olumsuz prognostik özellik gösteren 2 hastadan 1 tanesi yaşarken diğeri kaybedilmişti. Olumsuz prognostik sitogenetik anomali içeren hasta grubunun genel yaşam oranı %50 olarak bulunmuştur. Sitogenetik çalışması yapılamayan 2 hasta ise kaybedilmişti. Herhangi bir sitogenetik anomali

tesbit edilmeyen hastalardaki yaşam oranımız ise %27,2 olarak bulunmuştu (P:0,10). Çalışmamızda hastaları olumlu sitogenetik anomalisi olan grup ve olumlu sitogenetik taşımayan grup (negatif sitogenetik + olumsuz sitogenetik) şeklinde değerlendirdiğimizde *P değeri 0,04* olarak değişecek ve istatistiki olarak anlamlı hale gelecektir.

Ülkemizde BFM AML sağaltımı verilen 180 hastadan % 50'sinde sitogenetik çalışma yaptırılırlabilirken bunların 1/3'ünde (%18) sitogenetik anomali saptanmıştır (75). Bizim çalışmamızda %25 oranında hastada sitogenetik anomali saptanmış olup bu oranlar bizim çalışmamıza benzemektedir.

Rubnitz ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada AML M3 dışındaki gruplarda izlenen sitogenetik anomalilerin yaşam oranları üzerine etkisinin olmadığı ifade edilmiştir (97).

Uludağ Üniversitesi öncülüğündeki Türkiye AML MRC 10-12 çalışmalarında 108 hastanın %67'sinde sitogenetik anomali saptanmazken %7 hastada sitogenetik çalışma yapılamamıştır. Hastaların %5'i inv(16), %9'u t(15;17) ve %12'si t(8;21) olarak tesbit edilmiştir. Inv(16) bizim çalışmamızda daha yüksek oranda iken, t(15;17) ise MRC çalışmalarında daha yüksek oranda bulunmuştur. t(8;21) oranlarımız ise benzer bulundu. MRC-10 çalışmasında herhangi bir iyi sitogenetik özellik taşıyan hastaların 5 yıllık EFS oranı %83 iken, genetik çalışmada anomali tesbit edilmeyen grubun 5 yıllık EFS oranı %56,3 olarak bildirilmiştir. MRC-12 çalışmasında ise iyi sitogenetik özellik taşıyan hastaların 5 yıllık EFS'si %69,2 iken genetik çalışması negatif olan grubun EFS oranı %43,1 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmalarda da bizim çalışmamızda olduğu gibi sitogenetik özelliklerin sağkalım oranları üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (76).

Hastalarımızın 32 tanesinin 14. gün kemik iliği incelemesi remisyonla uyumluyken, 4 hastamız ise erken dönemde kaybedilmiş olup kemik iliği incelemesi yapılamamıştı. Tam remisyon oranımız %88 olarak bulundu. Bu oran MRC 10 ve 12 uygulamalarında %93 ve %92 olarak bulunurken (76), St Jude hastanesi AML 87-91 ve 97 sonuçları ortalaması ise %84 olarak bildirilmiştir (77,92). Bizim oranlarımız bu oranlara benzer bulundu.

Ankara Üniversitesi ve Marmara Üniversitesinin 1997-2007 yılları arasında uyguladıkları CCG protokolü sonuçlarında 15.gün remisyon oranları %72-73

düzeylerinde kalmıştır (99). Ülkemizde yapılan BFM AML 93 ve 98 çalışmalarında ise tam remisyon oranı % 70 olarak bildirilmiş olup, bu oranlar bizim çalışmamızda bulduğumuz oranlardan düşük bulunmuştur (75).

Kliniğimizde yaygın ve halen uygulanmakta olan protokol AML MDS 2003 protokolü olup çalışmamıza katılan hastaların 30'u (%83,3) bu protokolü almış olup, kalan 6 hasta ise (%16,7) AML BFM 98 protokolü almıştır. 5 yıllık OS AML MDS 2003 protokolü alan hastalarımızda %42,9 iken, AML BFM 98 alan grupta 5 yıllık OS %66,7 idi. Bu iki grup arasında istatistiki anlamlı bir farklılık yoktu. Mevcut olan fark ise BFM protokolü alan hasta sayısının az olmasına bağlandı.

Genel Yaşam Oranlarının Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan 186 akut lösemili hastanın ortalama takip süresi ALL için 1 ay ile 18,8 yıl arasında idi. Ortanca takip süresi ise 3,5 yıl idi. 8 yıllık genel yaşam oranı ise %72 olarak bulundu.

AML vakaları ise 3 ay ile 7,9 yıl arasında takip görmüş olup ortanca takip süresi 3,4 yıldır. AML'li olgularımızın 8 yıllık genel yaşam oranı ise %35,2 olarak bulundu.

Günümüzde bazı merkezler ALL için %80-90 oranlarına varan OS oranları belirtmektedirler. Bazı çalışma gruplarının 5 yıllık EFS oranları ise şu şekildedir; COGALL-92 %77, SJCRH-13A %77, SJCRH 13B %80,8, AIEOP-91 %71, BFM-90 %75,9, DFC 91-01 %83, CCG-1800 %75, NOPHO ALL92 %77,6, BFM 95 %77,5 ve BFM 2000 protokolünde ise %79,4'tür, Ülkemizde 2007 yılında Hacettepe üniversitesi ve St Jude prokollerini uygulayan bazı merkezlerin açıkladıkları 8 yıllık EFS oranları %71 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde 1995-2006 yılları arasında çok merkezli olarak yapılan BFM-95 çalışması sonuçlarında 5 yıllık OS oranları % 80 olarak bildirilmiştir (67,100,101). Bununla birlikte çalışmamızda ALL kemoterapi protokollerinden modifiye St Jude total XIII protokolü ağırlıklı olmak üzere hastaların %22'sinde BFM protokolleri uygulanmıştır. Bu durumda çalışmamızda modifiye St Jude protokolü için 8 yıllık OS oranı %75,9 olarak hesaplanmıştır. Elde edilen yaşam oranları dünyadaki diğer merkezlerin oranlarına benzemektedir (64).

SJCRH AML 80- 83- 87- 91 ve 97 tecrübelerinde 5 yıllık olaysız sağ kalım oranlarını sırası ile %30,8, %11,1, %35,9, %43,5 ve %45 olarak açıklanmıştır. Bu oranlar bizim merkezimizin oranlarına benzerdir (92).

Ülkemizde Uludağ Üniversitesi öncülüğünde yapılan çok merkezli bir çalışmada AML MRC12 ve MRC10 protokollerinde 5 yıllık EFS oranları sırasıyla %52,9 ve %60 olarak bildirilmiştir. AML BFM 93'te 3 yıllık EFS %59 iken AML-BFM 98'de bu oran %69 düzeylerine çekilmiştir (75,76). Bizim oranımız bu oranlardan düşük olmakla birlikte çalışmamızda hem hastalarımızın yaş ortalaması hem de lökosit sayıları bu çalışmalardan fazla idi. Ayrıca uygun kardeş donör ve uygun unrelated donör bulunamadığı için hastalarımızın hiç birine kemik iliği nakli yapılamamış olup bu nedenle hastalarımızın genel yaşam oranları bir miktar azalmıştır.

Relaps ve Ölüm Oranlarının Değerlendirilmesi:

Çalışmamızda ALL'li olgularda relaps oranı %13,3 bulunmuş olup hastaların 2/3'ü erken, 1/3'ü geç relaps şeklindeydi. İzole kemik iliği relapsı % 9,4 oranında olup, izole SSS relapsı %1,3, SSS+Kİ relapsı %1,3 ve testis+Kİ relapsı %1,3 idi. Erken relapsların %76,6'sı geç relapsların ise %57,7'si kemik iliği relapsı idi.

ALL'de ölüm oranımız %20,6 olup ölümlerin %10,7'si relaps sonrası, %5,9'u erken dönemde indüksiyon tedavisi alırken, %4 oranında hasta ise hastalığın remisyonda bir olduğu dönemde kaybedilmişti. Genel anlamda ölümlerin büyük bir kısmı nötropenik sepsise bağlı ölümlerdi. Kanama, böbrek yetmezliği, akciğer ve gastro intestinal sistem kaynaklı ölümler ise azalan sıklıkta izlenmekteydi.

ALL BFM 2000 protokolü sonuçlarında relaps oranı %15 olarak bildirilirken, izole Kİ relapsı oranı %7,9, izole SSS relapsı %1,4 idi. BFM 2000 Türkiye sonuçlarında ölüm oranı %17,6 iken ölümlerin %6,8'i nüks sonrası, %3,5'i indüksiyon tedavisi alırken gerçekleşmişti (64,66).

ALL 95'te relaps oranı %10 iken izole Kİ relapsı oranı %7, izole SSS relapsı oranıysa %0,7 idi. BFM 2000 Türkiye sonuçlarıyla relaps oranları ve ölüm oranlarımız benzer bulundu. BFM 95 çalışması sonuçlarında relaps oranları çalışmamızdan ve BFM 2000 çalışmasından daha düşük düzeylerde bulunmuştu (64,66).

Hacettepe üniversitesi St Jude total XI uygulamalarında total relaps oranını %31,2 olarak bildirmiş olup, bunlardan %23,4'ü izole Kİ, %7,3'ü izole SSS relapsıydı. Bizim çalışmamızdaki oranlar total XI sonuçlarından belirgin olarak daha iyi bulunmuştur(68).

St Jude hastanesi total XII sonuçlarında izole SSS relapsı oranı %10 düzeyinde iken, total 13 B uygulamaları sonuçlarında toplam relaps oranı %19,5 olarak bildirilirken izole Kİ relapsı %12, izole SSS relapsı %1,7 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda genel relaps oranımız %13,3 olup bu iki çalışmadan düşük olarak bulunmuştur. SSS relapsı oranımız %1,3 olup St Jude total 13B çalışması oranlarından yüksek, total XII çalışmasındansa anlamlı şekilde düşüktü (68).

Hacettepe Üniversitesinin modifiye ederek uyguladığı total XIII çalışmasında izole Kİ relapsı oranı %13,9 olarak bildirmiştir (67).

Bizim verilerimiz bu merkezlerin verilene yakındı. Testis ve SSS relapsları oldukça azalmıştı. Ki relapsı daha çok erken dönemde izlenirken SSS relapsları daha geç dönemde karşımıza çıkmaktaydı.

AML'de relaps oranımız %30,5 idi. Relapsların hepsi erken dönem izlenmişti. %22,2'si izole Kİ relapsı iken, %8,3'ü kloroma şeklindeydi. Primer hastalığa bağlı erken dönem ölüm oranımız %10,9 iken hastalık tekrarına bağlı ölümler %30,1 olarak bulunmuştu. En sık ölüm nedeni nötroopenik sepsis iken, kanamaya bağlı ölümler ALL'ye oranla daha fazla bulunmuştu.

Türkiye AML MRC 10 ve 12 uygulamalarının çok merkezli verilerine göre ilk 5 yılda relaps oranı %17-18 düzeylerinde olup bu relaps oranları merkezimizin oranlarından daha iyi düzeyde idi. Aynı çalışmada bulunan erken ölüm oranı %3 olup, bizim oranımızdan daha düşük bulundu (76).

Marmara Üniversitesi AML CCG 2941 uygulaması sonuçlarında relaps oranını %16,6 olarak bildirmiş olup, bu oran bizim oranımızdan daha iyi bulundu. Bu çalışmada indüksiyon dönemindeki ölüm oranı ise %32 olarak bildirilmiş olup bizim relaps sonrası olan ölüm oranımıza benzemekteydi (99).

Ankara üniversitesi hematoloji bölümü CCG 2961 sonuçlarında relaps oranları %22,2 olup bizim relaps oranımızdan düşük olarak bulundu. İndüksiyon dönemi ölüm oranı ise %6,3 olarak bildirilmiştir. Bu oran da bizim oranımızdan düşük idi. (92).

St Jude hastanesinin AML 87-91-97 neticelerine göre ilk 1 yılda hastalarda %43 oranında relaps bildirilmiş olup bu oran bizim relaps oranımızın üzerindeydi. (91).

Bizim çalışmamızda ortaya koyduğumuz relaps oranımız AML için yüksek ALL için makul düzeylerdeydi. AML'deki relapsların hemen hepsi erken ve ilk bir yılda ortaya çıkmıştı. Hem ALL hem de AML'de relaps sonrası ölümler daha sık görülürken, relaps sonrası ölüm oranı ölüm AML'de çok daha fazla bulunmuştu.

6.SONUÇ

Her iki lösemi grubu da erkek cinsiyette daha sık görülmektedir. Yaş ortalaması olarak ALL 6 yaş, AML ise 9 yaşlarında sık görülür. Yaş faktörü ALL için prognostik bulunurken AML için böyle bir sonuç bulunmamıştır.

Laboratuvar bulgusu olarak trombosit ve hemoglobin düzeyleri ortalaması ALL ve AML için benzer iken lökosit sayısı AML'de belirgin olarak fazla bulunmuştur. Literatürde prognostik olan lökosit sayısı çalışmamızda prognostik değer ifade etmemektedir.

Tanı anında HSM ve LAP akut lenfoblastik lösemide daha sık izlenirken prognostik anlam taşımamaktadır. AML'de ise hepatomegalinin yaşam oranları üzerine etkisi gösterilmiş olup bunun farklı çalışmalarla desteklenmeye ihtiyacı vardır.

ALL'de başvuru şikayeti olarak ateş ve eklem yakınmaları ön plana çıkarken, AML'de ise iştahsızlık ve halsizlik gibi nonspesifik şikayetler ve kanama problemleri ön plana çıkmaktadır.

ALL'de L1 morfolojisi daha sık görülmekte olup, L2 morfolojik özelliğini taşıyan hastaların yaşam oranları ise anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

ALL'de İmmüfenotipik olarak öncül B hücreli lösemi tüm olguların ¾'ünü oluştururken, T hücre kökenli lösemiler %12 oranında bir dağılım göstermekteydi. İmmüfenotipik alt grupların genel yaşam oranlarına etkisi istatistiki olarak anlamlı olmamakla beraber, T hücreli lösemilerin genel yaşam oranları belirgin olarak öncül B hücreli lösemilerden düşüktü.

AML'de morfolojik ve immüfenotipik çalışmalar neticesinde en sık görülen subgruplar M2, M4, M1, M5 ve M3 idi. Yaşam oranları açısından ise M0, M3, M1,

M2 ve M4 şeklinde çoktan aza doğru sıralanmaktadır. AML'de morfolojik özelliklerin yaşam oranları üzerine etkisi bulunmamıştır.

Sitogenetik olarak ALL'lerde %80 oranında olması beklenen yapısal ve sayısal kromozom anomali sıklığı çalışmamızda çok düşük oranlarda kalmıştır. ALL'li hastalarımızda olumsuz prognostik özellik gösteren t(9:22) literatürde belirtilen düzeylerde çalışmamızda saptanmış olup yaşam oranlarımızda bu grupta oldukça düşük bulunmuştur.

Hem ALL hem de AML için sitogenetik çalışmalar sağkalım oranları üzerine etkili bulunmuştur.

ALL için yüksek riskli grup ile düşük riskli gruplar arasında yaşam oranları arasında istatistiki anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.

ALL'li hastalarda 15. günde yapılan Ki değerlendirmesi yaşam oranları üzerine prognostik olarak önemli bulunmuştur.

Kliniğimizde hastaların % 78'i Modifiye St Jude total XIII protokolü alırken, %22'si BFM 95 protokolleri ile tedavi edilmiştir. Bu iki protokol sonuçları arasında istatistiki anlamlı bir sonuç bulunmamıştır.

AML tedavisi için kliniğimizde yaygın olarak Hacettepe AML-MDS 2003 protokolü uygulanmaktadır. 8 yıllık OS oranlarımız %35,2 olup bu beklenildiği üzere ALL'den belirgin şekilde düşük olup dünyada değişik merkezlerden bildirilen oranlara ise benzer bulunmuştur.

ALL'li hastaların %13,7'sinde nüks izlenirken bu daha çok erken dönemde ve izole kemik iliği şeklinde olmaktadır. AML'li hastalarda nüks oranımız %30,5 düzeylerinde olup kloroma ve kemik iliği nüksü şeklinde olup genellikle de ilk 1 yıl içinde görülmektedir.

Hem ALL hem de AML için en sık ölüm nedeni nötropenik sepsis iken her iki lösemi grubunda da hastaların yaklaşık yarısı bu nedenle kaybedilmektedir. Kanamaya bağlı ölümler ise AML'de daha fazla olup her grup için de ikinci sık ölüm nedenidir.

Özetle:

ALL için univaryant analizde yaş, kemik iliği morfolojisi, serum ürik asit düzeyleri, risk grupları, sitogenetik özellikler ve 15. gün kemik iliği değerlendirmesi prognostik olarak bulunmuştur. Bu bilgiler genel literatür bilgilerimize de uygundur. Multivaryant analizde ise LDH düzeyleri ile immüfenotipik değerlendirmeler prognoz üzerine etkili bulunmuştur.

AML içinse tüm veriler ve oranlarımız literatürdeki sonuçlara benzer olsa da istatistiksel olarak *hepatomegali* ve *olumlu sitogenetik* anomali varlığı dışında prognostik etkisi olan parametre gösterilememiştir. Bu durum vaka sayılarımızın az olmasından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle daha geniş serilerle çalışmamızın desteklenmesi gerekmektedir.

7.ÖZET

Amaç: Merkezimizde akut lösemi tanısı almış hastaların epidemik, klinik, laboratuvar ve prognostik özellikleri ile tedavi sonuçlarımız değerlendirilmiştir.

Hastalar ve Yöntem: Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatrik Hematoloji bölümünde 1991-2009 yılları arasında tanı alan 231 akut lösemi vakası retrospektif olarak incelendi. Bu hastalardan dosya bilgileri yeterli olan 186 vaka çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru yakınmaları, tanı sırasındaki fizik muayene bulguları, tanı anındaki kan değerleri, kemik iliği değerlendirme sonuçları ile bunların neticesinde belirlenen risk faktörlerinin prognostik özellikleri ve verilen kemoterapi protokollerinin sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Merkezimizde tanı alan akut lösemi vakalarının % 80,6'sı akut lenfoblastik lösemi, %19,4'ü akut miyeloid lösemi idi. Vakaların yaş ortalaması 7 yıldır. Erkek/ kız oranı 1,33'tü. Ortalama hemoglobin 7,57gr/dl, ortalama lökosit sayısı 39262/mm³ ve ortalama trombosit sayısı 66330/mm³ olarak bulundu. En sık başvuru yakınması ateş iken en sık fizik muayene bulgusu lenfadenopati idi. En sık görülen morfoloji ALL'de L1 iken AML'de M2 idi. İmmüfenotipik olarak prepre B en sık görülen immüfenotipik özellikti. ALL'de en sık kromozomal anomali t(9;22) iken AML'de Inv (16) ve t(8;21) anomalileri idi. ALL'de 8 yıllık sağ kalım oranı %72 iken AML'de %35,2 idi. ALL için univaryant analizde yaş, kemik iliği morfolojisi, serum ürik asit düzeyleri, risk grupları, sitogenetik özellikler ve 15. gün kemik iliği değerlendirmesi prognostik olarak bulunurken, AML için hepatomegali ve olumlu sitogenetik anomali varlığı yaşam oranlarına üzerine etkili bulundu.

Sonuç: Akut lösemiler çocukluk çağı kanserlerinin en sık görülen grubu olup, tanısı fizik muayene ve kemik iliği incelemesi ile konulur. Yapılan diğer incelemeler hastalığın prognozunu ve tedavi rejimini belirlemek amacıyla yapılmaktadır. Risk yönelimli kemoterapi protokolleri ile bir yandan yan etkiler azaltılırken diğer yandan yaşam oranları artırılmaktadır. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda 5 yıllık sağ kalım oranları ALL için %80-90 düzeylerine çekilirken AML içinse %60 düzeylerine ulaşmıştır.

Anahtar kelimeler: Çocuk, Lösemi, Retrospektif.

8.SUMMARY

Purpose: The characteristic of epidemical, clinical, laboratory and treatment outcome of children with acute leukemia in our department of hematology-oncology are reported.

Patient and Methods: We conducted a retrospective analyses of 186 children diagnosed as acute leukemia. Variables analyzed included age, sex, diagnosis time of examination finding, blood account of diagnosis time, examination of marrow, prognostic feature and treatment outcome.

Result: During the period 1991 to 2009, 186 children with acute leukemias were diagnosed in our center. ALL accounted for 80,6 % of cases of all acute leukemias. The mean age was 7 years and male/female ratio was 1,33. The most common of complaint was fever and the most of common examination finding was lenfadenopatı. The mean of hemoglobin level was 7,55 gr/dl and the mean initial white blood count was 39262/mm³. The most of common morphological features was L 1 morphology, immunphenotypic features was pre preB for ALL. The most of common cytogenetic abnormality for ALL was t(9;22), inv(16) and t(8;21) for AML. Survival ratio for ALL and AML accounted 72%, 35,2%. In univariant analyses for ALL age, morphological features, cytogenetic abnormality, blood uric acid levels, response to chemotherapy of bone marrow in 15 th day and risk groups were found to be related with treatment outcome. In univariant analyzes for AML, except for hepatomegaly, others parameters weren't found to be related with treatment outcome.

Discussion: In children with acute leukemia, survival rate were significantly improved last years by managements of risk chemotherapy protocols.

Keyword: Children, Leukemia, Retrospective

9.KAYNAKLAR

1. Elmas SA, Yetgin S, Kuşkonmaz B, Çetin M. Akut Lösemi. Katkı Dergisi 2004;1:372-403.
2. Poplack DG, Morgolin. Management of common cancers of childhood İn: Poplack, editors. Principles and Practice of Pediatric Onkology I. Philedelphia Saunders,1997:409-504.
3. Lanzkowsky P. Leukemias. Manual of Pediatric Hematology Oncology 4th Ed. Elseiver Academic Pres. 2005:415-50.
4. SH Orkin, DE Fisher, AT Look, SE Lux, D Ginsburg, DG Nathan. Hematology of Infancy and Childhood VII. Edit. Philedelphia Saunders. Acute Lymphoblastic and Myeloblastic Leukemia İn: Nathan DG editors. 2009: 298-374.
5. Tubergen DG, Bleyer A. The Leukemias. İn Behrman RE, Kliepman RM, Jenson UB, Editors Nelson Textbook of Pediatrics of 18th edit. Philedellphia W.B Saunders Company;2004:1694-98.
6. Bennet J.M, Catovsky D, Daniel MT. Proposals for the classitification of the acute leukemias. Br Journal Hematology 1976;33:451-58
7. Mathe G, Rappaport H. Histological and cytological typing of neoplastic disease of hemapoietic and lymphoid tissues.World Health Organization. Geneve 1976.
8. Bennet JM, Catvsky D, Daniel MT, Flatrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C, French-American-British (Fab) Cooperative Group: The Morphological classification of acute lymphoblastic leukemia:concosdance among observers and clinical correlations.Br. J Heematology;1981:47:533-61
9. Lilleyman JS, Hann IM, Stevens RF, Eden OB, Richards SM. The French American British morphological classification of childhood lymphoblastic leukemia and its clinical impotence. J Clin. Patholgy; 1986;39:998-1002
10. Miller DR, Krailo M, Bleyer WA. Prognostic implications of blast cell morphology in acute lymphoblastic leukemia:A report form the Children's Cancer Study Group. Cancer Treat Rep 1985;69:1211-21.
11. Hauser K, Longo B, Jameson F. Malignency of lymphoid cells. Harrison's Principals of internal Medicine McGraw- Hill Companies 16. edit. 2005 II philedelphia:Saunders, 2005:631-47.
12. Ching H Pui. Childhood Leukemias. St Jude Children's Research Hospital Memphis, Tennessee, Cambridge Universty Pres 2006;2-190.
13. Celkan T. Akut lösemiler. Klinik Gelişim Dergisi. 2007;20:14-32.

14. Lichtman MA, Beutler E, Selishon U, Kaushanasky K, Kipps TU. Acute Lymphoblastic leukemia and Acute Myeloid Leukemia. Williams Hematology 7th Edit 2007:87-91.
15. Owen PS, Ian MH. Clinical Features and thrapy of Lymphoblastic Leukemia Pediatric Hematology Third edit 2006;20:450-87.
16. McKenna RW.Multifaceted Aproach to the Diagnosis and classification of Acute Leukemia.Clinical Chemistry 2000;46:8:1252-59.
17. Crist WM, Carrol AJ,Pui CH.PreB cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood. Leukemia and Lymphoma 1990;3:1-6.
18. Pui CH,Williams DL, Kalwinsky DK, Look AT, Melvin LS,Dodge RK et al.Cytogenetic Features and Serum Lactic Dehidrogenase Level Predict a Poor Treatment Outcome for Children with PreB cell Leukemia.1988;67:1688-92.
19. Kantarjian HM, Wolff RA, Koller CA. The MD Anderson Manual of Medical Oncology. 2007,192-3.
20. Third İntenational Wotkshopon Chormosomes in Leukemia:Chorosomal Abnormalitis and their clinical significanse in acute lymphoblastic keukemia.Caencer Res.1983;43:868-73.
21. Williams DL, Tsiatis A, Brouder GM,Look T, Melvin SL, Brawman EP,Kalwinsky DK, Rivera G, Dahl GV. Prognostic impotence of chromosome number in 136 untreated children with acute lymphoblastic leukemia. Blood 1982;864-71.
22. Uçkun FM, GajPeczalska KJ, Provisor AJ, Heerama NA. İmmunophenotype-karyotype associations in human lymphoblastic leukemia.Blood 1989;12:272-80.
23. Look AT.The emerging genetics acute lymphoblastic leukemia. Clinical biological implications.Semin oncology.1985;92-104.
24. Yunis JJ, Brunning RD. Prognostic significance of chromosomal abnormalites in acute leukemias and myelodisplastic syndromes.Clin Haematology 1986;15:597-620.
25. Ching-Hon Pui MD. Acute Lymphoblastic Leeukemia.Pediatric Clinics of North America 1997;44:831-41.
26. James WV, Nancy LH, Richard UB. The World Health Organisation Classification of the Myeloid Neoplasm.Blood 2002;100:2292-302.
27. Robins LS, Cotran RS, Kumar V. Basic Patholgy. İn: Çevikbaş U. Hemapoetik Sistem. 1995;333-84.
28. Voute PA, Barret A,Michell CG, Coren HN.Cancer and Children 5th ed.2005:138-68.

29. Wiersma RS, Ortega J, Sobel E. Clinical importance of myeloid antigen expression in acute lymphoblastic leukemia of childhood. *N Eng. J. Med* 1991;321:800-8.
30. Pui CH, Raimondi SC, Head DR. Characterization of childhood acute leukemia with multiple myeloid and lymphoid markers at diagnosis and relapse. *Blood* 1991;78:1327-40.
31. Stanulla M, Cario G, Schrappe M. The European Hematology Association Education Program. 2006;2:132-45.
32. Apak H. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi Sempozyumu No:45. Kasım 2005:155-9.
33. Artan AE, Şengelen M, Vaizoğlu SA. Önlenebilir çocukluk çağı kanserleri. *Cumhuriyet Üni. Tıp Fak. Dergisi* 2004;26 (1):48-54.
34. Büyükpamukçu M. Türkiye ve gelişmekte olan ülkelerde Lenfomalar. *Güncel Pediatri* 2007;5:23.
35. Deviren A. Hematolojik malignitelerde sitogenetik inceleme. İÜ.Cerrahpaşa Tıp Fak. Sempozyum no:45 Kasım 2005:75-81.
36. Apak H. Çocukluk çağı lösemileri. *Türk Pediatri Arşivi* 2006;41:189-96.
37. Yarış N. Adölesan kanserlerin epidemiyolojisi. *Güncel Pediatri* 2007;5:105-10.
38. Dorak MT. Lösemilerde Cinsiyet Farklılığı. XXXI. Ulusal Hematoloji Kongresi Eylül 2004:58-62.
39. Çavdar AO. Gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağı kanserleri: Tübitak 1999.
40. Ronald H, Benz EJ, Shattil SJ, Bruce F, Cohen HJ, Silberstein LE. Hematology Basic Principles and Practice. Pathology of human akut myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia. In Collins J, Look T. Second ed. Churchill Livingstone 1995;983-1073.
41. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for Acute Leukemia in Children. *Environmental Health Perspectives*. 2007;115:138-145.
42. Rinsky RA, Smith AB, Homung R, Benzen and leukemia. *N Medikal Journal* 1987;316:1044-50.
43. Menegaux F, Baruchel A, Bertrand Y. Household exposure to pesticides and risk of childhood acute leukemia. *Occup Environ Med* 2006;63:131-34.
44. Kwa SL, Fine LJ. The association between parental occupation and childhood malignancy. *J Occup Med*. 1980;22:792-4

45. Julia AR, Cindy KB, Andrew FO. Periconceptional vitamin use and leukemia risk in children with Down syndrome. *Cancer* 2005;104:405-10.
46. Lehtinen M, Koskela P, Ögmundsdottir MH. Maternal Herpesvirus infections and risk of acute lymphoblastic leukemia in the offspring. *Am J Epidemiology* 2005;162:662-67
47. Kürekçi AE. Genetik geçişli immün yetmezlikler ve lenfoproliferatif hastalıklar. XIII. TPOG Ulusal Pediatrik Kanser kongresi:93-7.
48. Austin H, Cole P, Cigarette smoke and leukemia. *J Clin Dis* 1986;39:417-21.
49. McKinney PA, Fear NT, Stockton D. Parental occupation at periconception: findings from the United Kingdom Childhood Cancer Study Group. *Occup Environ Med* 2003;60:901-9.
50. Pui CH, Saunlund JT, Pei D, Riviera GK, Howard SC, Riberio RC. Result of Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia in Black and White Children. *JAMA* 2003;290:2001-7.
51. Downing JR, Shannon KM. Acute leukemia: A pediatric perspective. *Cancer Cell* 2002;2:437-44.
52. Raimondi SC, Behm FG, Roberson PK, Pui CH, Rivera GK, Murphy SB et al. Cytogenetics of T cell Leukemia. *Blood* 1988;72:1560-6.
53. Leikin S, Miller D, Sather H. Immunologic evaluation in the prognosis of acute lymphoblastic leukemia. A report from childrens cancer study group. *Blood* 1981;58:501-4.
54. Arico M, Valsecchi MG, Camitta B, Sharapp M, Chessells J, Baruchel A Et Al. Outcome of Treatment in Children with Philadelphia Chromosome- Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *The New E.J. Med* 2000;342:998-1006.
55. Fıratlı T. Akut lösemi etiyopatogenezi: Sitogenetik. XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi 2006:119-26.
56. Kale G, Coşkun T, Yurdakök M. Pediatride Tanı ve Tedavi Hacettepe Uygulamaları. 2009;486-93.
57. Pui CH. Childhood Leukemia. *New Eng. J MED*. 1995;332:1618-30.
58. Sather HN. Statistical evaluation of prognostic factors in ALL and treatment result. *Med. Pediatric Oncology* 1986;14:158-165.
59. Miller DR. Clinical and biologic features of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1986;68:227.
60. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Mechanism of disease Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J MED* 2004;350:1535-48.

61. Castello BE, Lösemilerde transplantasyon yönetimi, Türk Çocuk Hematoloji Dergisi, 2009;3:128-37.
62. Pui CH, Evans WE. Drug Therapy Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med 2006;354:166-78.
63. Rubnitz J.E, Pui C-H. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. The Oncologist 1997;2:374-80.
64. Soycan LY. BFM ALL Protokolleri. 6. Ulusal Hematoloji Kongresi 2007;12:77-86
65. Rubnitz J.E, Pui C-H.Recent advances in the treatment and understanding of childhood acute lymphoblastic leukemia.Cancer Treatment Reviews 2003;29:31-44.
66. Ören H. Akut Lenfoblastik Lösemi Berlin-Frankfurt-Münster 95 Protokolü Sonuçları. 6. Ulusal Hematoloji Kongresi 2007;10:59-70.
67. Çetin M. Akut lenfoblastik lösemili çocuklarda St Jude total tedavi protokolleri. 6. Ulusal Hematoloji Kongresi 2007;8:42-52
68. Pui C-H, Boyyet JM, Hancock ML, Saunlund JT,Riberio RC, Rubnitz JE et al. Long-term result of total therapy 11,12 and 13A for childhood acute lymphoblastic leukemia at St Jude children's research hospital.Leukemia 2000;14:2286-94.
69. Coccia PF, Miller DR, Bleyer WA.Early response to induction therapy as a predictor of disease free survival and late recurrence of childhood ALL: A report from the CCG. j Clin Oncology 1989;7:1807-15.
70. Yetgin S, Tuncer MA, Gümrük F, Yenicesu I, Tunç B, Öner AF et al.Benefit of high dose Methylprednisolone in comparison with conventional-dose prednisolone during remission induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia for long-term follow-up.Leukemia 2003;17:328-33.
71. Carrol WL, Bhojwani D, Min D-J, Raetz E, Relling M, Davies S. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia.American Society of Hematology 2003:102-30
72. Ören H, Rölaps akut lenfoblastik lösemili hastaların yönetimi, Türk Çocuk Hematoloji Dergisi, 2009;3:124-27.
73. Soycan LY, BFM nüks ALL protokolleri. Türk Çocuk Hematoloji Dergisi, 2009;3:138-51.
74. Aytaç S, Rölaps ve rezistan ALL tedavisinde ST Jude tedavi protokolleri. Türk Çocuk Hematoloji Dergisi, 2009;3:152-9.
75. Apak H.Türkiyede uygulanan AML sağaltım protokolleri ve sonuçları: BFM AML sağaltım protokolleri 6. Ulusal Hematoloji Kongresi 2007;15:92-5.

76. Güneş AM. Türkiyede uygulanan AML sağaltım protokolleri ve sonuçları. 6. Ulusal Hematoloji Kongresi 2007;16:96-9.
77. Rubnitz JE, Razzouk BI, Lensing S, Pounds S, Pui CH, Ribeiro RC. Prognostic Factors and Outcome of Recurrence in Childhood Acute Myeloid Leukemia. American Cancer Society, 2007;109: 157-63.
78. Özdamar K. SPSS ile biyoistatistik, 2003:478.
79. Pui CH, Saundlund JT, Pei D, Campana D, Rivera GK, Ribiero Cet al. Improved outcome with acute lymphoblastic leukemia:result of Total Therapy Study XIIB at St Jude Children's Research Hospital.Blood 2004;104:2690-96.
80. Schrappe M, Zimmermann M, Harbot J, Ludwig W-D, Henze G, Gadner H et al. Long-term result of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995.Leukemia 2000;14.2205-22.
81. Ünüvar A. COG-ALL Türkiye çalışması sonuçları. 6. Ulusal Hematoloji Kongresi 2007;9:53-58.
82. Hammond D, Sather H, Nesbit M. Analysis of prognostic factors in childhood acute lymphoblastic leukemia.Med Pediatric Onkology 1986;14:124-34.
83. Pui CH, Dodge R, Look AT, George SL, Riviera GK, Abromowitch M at all.Risk of Advers Events in Children Completing for Acute Lymphoblastic Leukemia:St Jude Total Therapy Studies VIII,IX and X.Journal of Clin.Oncol.1991;9:1341-47.
84. LeClerc JM, Bilet AL, Gelber RD, Dalton V, Tarbel N, Lipton JM et al.Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia:Result of Dana-Farber ALL consortium Protocol 87-01.2002;20:237-46.
85. Davies SM, Bhatia S, Ross JA, Kiffmeyer WR, Gaynon PS, Radloff GA et al. Glutathione S-transferase genotypes, genetic susceptibility, and outcome of therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood 2002;100(1):67-1.
86. Rocha JCC, Cheng C, Liu W, Kishi S, Das S, Cook EH et al. Pharmacogenetics of outcome in children with acute lymphoblastic leukemia. Blood 2005;105(12):4752-8.
87. Kutaniş A. Çocukluk Çağı Akut Lösemi Vakalarının Retrospektif Değerlendirilmesi.Uzmanlık tezi İstanbul 2005.
88. Yurdaışık Y.Çocukluk çağı akut lösemi olgularının geriye dönük incelemesi. Uzmanlık Tezi Samsun 2002.

89. Büyükpamukçu M, Varan A, Aydın B, Kale G, Akata D, Yalçın B et al. Renal involvement of Non-Hodgkin's Lymphoma and its Prognostic Effect in Childhood. *Nephron Clinical Practice*. 2005;100:86-91.
90. Mutlu N. BFM 2000 protokolü almış akut lenfoblastik lösemili çocuklarda miyeloid işaretleyici pozitifliğinin prognostik değeri ve diğer prognostik faktörler ile ilişkisi. *Uzmanlık Tezi*. İstanbul 2005.
91. Rubnitz JE, Onciu M, Pounds S, Shurtleff S, Cao X, Raimondi SC et al. Acute mixed lineage leukemia in children: the experience of St Jude Children's Research Hospital. *Blood* 2009;113:5083-89.
92. Ribeiro RC, Razzouk BI, Pounds S, Hijjiya N, Pui CH, Rubnitz JE. Successive clinical trials for acute myeloid leukemia at St Jude Children's Research Hospital, from 1980 to 2000. *Leukemia* 2005;19:2125-9.
93. Gaynon PS, Trigg ME, Heerema NA, Sensel MG, Sather HN, Hammond GD et al. Children's Cancer Group trials in childhood acute lymphoblastic leukemia: 1993-1995. *Leukemia*. 2000;14:2223-33
94. Maloney KW, Shuster JJ, Murphy S, Pullen J, Camitta BA. Long-term result of treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia Pediatric Oncology Group studies from 1986-1994. *Leukemia*. 2000;14:2276-85
95. Möricke A, Reiter A, Zimmermann M, Gadner H, Stanulla M, Dördelmann M, et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve Survival: treatment result of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood*. 2008;111:4477-4489
96. Irken G, Ören H, Gülen H, Duman M, Uçar C, Atabay B et al. *Ann Hematology*. 2002;81:641-5.
97. Rubnitz JE, Razzouk BI, Lensing S, Pounds S, Pui CH, Ribeiro RC. Prognostic factors and Outcome of Recurrences in Childhood Acute Myeloid Leukemia. *Cancer*. 2007;109:157-63.
98. Webb DKH, Harrison G, Stevens RF, Gibson BG, Hann IM, Wheatley K. Relationships between age at diagnosis, clinical features, and outcome of therapy in children treated in the Medical Research Council AML10 and 12 trials for acute myeloid leukemia. *Blood*, 2001;98:1714-21.
99. Yavuz G. Çocukluk Çağı Akut Myelositer Lösemi Tedavisinde "Children's Cancer Group" Tedavi Protokolları ve Ülkemizde CCG-AML Protokolları Kullanan Merkezlerin Sonuçları. 6. Ulusal Hematoloji Kongresi-Kongre Bildirimi. 2007, Bursa.

100. Pui CH, Cheng C, Leung W, Rai SN, Riviera GK, Saundlund JT et al. Extended Follow-up of Long-term Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl. J Med.* 2003;349:360-9.

101. Mody R, Suwen L, Douglas CD, Sallan S, Leisenring W, Oefinger KC et al. Twenty-five-year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the childhood cancer survivor study. *Blood.* 2008;111:5515-23.

EK -1- TOTAL XIII REMİSYON-İNDÜKSİYON TEDAVİ ŞEMASI

ALL TXIII REMİSYON İNDÜKSİYON TEDAVİSİ

İlaçlar/Günler	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	43
Prednison 20mg/kg/gün POx7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Prednison 10mg/kg/gün POx7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Prednison 2mg/kg/gün POx15	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Vincristin 1.5mg/m2/hafta IVx4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Daunomycin 25mg/m2/hafta IVx2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Asparaginase 10.000U/m2/doz IMx9	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
VP-16 300mg/m2/doz IVx3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
ARA-C 300 mg/m2/doz x3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Üçü İntratekal tedavi x3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	



K e m i k i i i i ğ i

İntratekal Tedavi Dozları		
Yaş	Methotraxate	Ara-C
12-23 ay	8 mg	24 mg
24-35 ay	10 mg	30 mg
>36 ay	12 mg	36 mg

Konsolidasyon Tedavisi

Yüksek doz MTX 2gr/m2 IV 2 doz 44 ve 51.günlerde
 6Mercaptopurine 75mg/m2/gün PO 14 doz 44 ve 57.günlerde
 Üçü İntratekal Tedavisi (ARA-c, MTX, prednison) 50.günde

ALL TXIII-LR İDAME PROTOKOLÜ

Hafta	Tarih	Lökosit	İlaçlar
1			Purinethol-Methotrexate İ.T.
2			Purinethol-Methotrexate İ.T.
3			Purinethol-Methotrexate
4			Prednisone-Vincristine
5			Purinethol-Methotrexate
6			Purinethol-Methotrexate
7			Purinethol-Yüksek Doz MTX
8			Prednisone-Vincristine
9			Purinethol-Methotrexate
10			Purinethol-Methotrexate
11			Purinethol-Methotrexate
12			Prednisone-Vincristine
13			Purinethol-Methotrexate
14			Purinethol-Methotrexate
15			Purinethol-Yüksek Doz MTX
16			Prednisone-Vincristine
17			Purinethol-Methotrexate
18			Purinethol-Methotrexate
19			Purinethol-Methotrexate
20			Prednisone-Vincristine
21			Purinethol-Methotrexate
22			Purinethol-Methotrexate
23			Purinethol-Yüksek Doz MTX
24			Prednisone-Vincristine
25			Purinethol-Methotrexate
26			Purinethol-Methotrexate
27			Purinethol-Methotrexate
28			Prednisone-Vincristine
29			Purinethol-Methotrexate
30			Purinethol-Methotrexate
31-Kİ			Purinethol-Yüksek Doz MTX
32			Prednisone-Vincristine
33			Purinethol-Methotrexate
34			Purinethol-Methotrexate
35			Purinethol-Methotrexate

Hafta	Tarih	Lökosit	İlaçlar
36			Prednisone-Vincristine
37			Purinethol-Methotrexate
38			Purinethol-Methotrexate
39			Purinethol-Yüksek Doz MTX
40			Prednisone-Vincristine
41			Purinethol-Methotrexate
42			Purinethol-Methotrexate
43			Purinethol-Methotrexate
44			Prednisone-Vincristine
45			Purinethol-Methotrexate
46			Purinethol-Methotrexate
47			Purinethol-Yüksek Doz MTX
48			Prednisone-Vincristine
49			Purinethol-Methotrexate
50			Purinethol-Methotrexate
51			Purinethol-Methotrexate
52			Prednisone-Vincristine
53			Purinethol-Methotrexate
54			Purinethol-Methotrexate
55-Kİ			Purinethol-Yüksek Doz MTX
56			Prednisone-Vincristine
57			Purinethol-Methotrexate
58			Purinethol-Methotrexate
59			Purinethol-Methotrexate
60			Prednisone-Vincristine
61			Purinethol-Methotrexate
62			Purinethol-Methotrexate
63			Purinethol-Methotrexate
64			Prednisone-Vincristine
65			Purinethol-Methotrexate
66			Purinethol-Methotrexate
67			Purinethol-Methotrexate
68			Prednisone-Vincristine
69			Purinethol-Methotrexate
70			Purinethol-Methotrexate

ALL TXIII-I/H İDAME PROTOKOLÜ (YÜKSEK RİSK)

Adı soyadı:

Dosya no:

Ağırlığı:

Vücut Yüzei:

Hafta	Tarih	Lökosit	İlaçlar
1			Vepesid+Endoxan İ.T.
2			Purinethol-Methotrexate İ.T.
3			Methotrexate-ARA-C
4			Pred-Vincristine-Asparaginase 1
5			Vepeside-Endoxan
6			Purinethol-Yüksek Dox MTX-IT
7			Vepeside-ARA-C
8			Pred-Vincristine-Asparaginase 2
9			Vepeside-Endoxan
10			Purinethol-Methotrexate İ.T.
11			Methotrexate-ARA-C
12			Pred-Vincristine-Asparaginase 3
13			Vepeside-Endoxan
14			Purinethol-Yüksek Dox MTX-IT
15			Vepeside-ARA-C
16			Pred-Vincristine-Asparaginase 4
17			Vepeside-Endoxan
18			Purinethol-Methotrexate İ.T.
19			Methotrexate-ARA-C
20			Pred-Vincristine-Asparaginase 5
21			Vepeside-Endoxan
22			Purinethol-Yüksek Dox MTX-IT
23			Vepeside-ARA-C
24			Pred-Vincristine-Asparaginase 6
25			Vepeside-Endoxan
26			Purinethol-Methotrexate İ.T.
27			Methotrexate-ARA-C
28			Pred-Vincristine-Asparaginase 7
29			Vepeside-Endoxan
30			Purinethol-Yüksek Dox MTX-IT
31			Vepeside-ARA-C
32-Kİ			REİNDÜKSİYON (İT)
33			REİNDÜKSİYON
34			REİNDÜKSİYON
35			REİNDÜKSİYON

Hafta	Tarih	Lökosit	İlaçlar
36			REİNDÜKSİYON
37			REİNDÜKSİYON
38			Purinethol-Yüksek Dox MTX-IT
39			Vepeside-ARA-C
40			Prednisone-Vincristine
41			Vepeside-Endoxan
42			Purinethol-Methotrexate İ.T.
43			Methotrexate-ARA-C
44			Prednisone-Vincristine
45			Vepeside-Endoxan
46			Purinethol-Yüksek Dox MTX-IT
47			Vepeside-ARA-C
48			Prednisone-Vincristine
49			Vepeside-Endoxan
50			Purinethol-Methotrexate İ.T.
51			Methotrexate-ARA-C
52			Prednisone-Vincristine
53			Vepeside-Endoxan
54			Purinethol-Yüksek Dox MTX-IT
55			Vepeside-ARA-C
56-Kİ			Prednisone-Vincristine (CNS RT)
57			Vepeside-Endoxan
58			Purinethol-Methotrexate
59			Methotrexate-ARA-C
60			Prednisone-Vincristine
61			Vepeside-Endoxan
62			Purinethol-Methotrexate
63			Vepeside-ARA-C
64			Prednisone-Vincristine
65			Vepeside-Endoxan
66			Purinethol-Methotrexate
67			Methotrexate-ARA-C
68			Prednisone-Vincristine
69			Vepeside-Endoxan
70			Purinethol-Methotrexate

EK -4- TOTAL XIII İDAME TEDAVİ ŞEMASI

Hafta	Tarih	Lökosit	İlaçlar	Hafta	Tarih	Lökosit	İlaçlar
71			Vepesid-ARA-C	96			Prednisone-Vincristine (BOS al)
72			Prednisone-Vincristine	97			Vepeside-endoxan
73			Vepeside-endoxan	98			Purinethol-Methotrexate
74			Purinethol-Methotrexate	99			Methotrexate-ARA-C
75			Methotrexate-ARA-C	100			Prednisone-Vincristine
76			Prednisone-Vincristine	101			Vepeside-endoxan
77			Vepeside-endoxan	102			Purinethol-Methotrexate
78			Purinethol-Methotrexate	103			Vepesid-ARA-C
79			Vepesid-ARA-C	104			Prednisone-Vincristine
80			Prednisone-Vincristine (BOS al)	105			Vepeside-endoxan
81			Vepeside-endoxan	106			Purinethol-Methotrexate
82			Purinethol-Methotrexate	107			Methotrexate-ARA-C
83			Methotrexate-ARA-C	108			Prednisone-Vincristine
84			Prednisone-Vincristine	109			Vepeside-endoxan
85			Vepeside-endoxan	110			Purinethol-Methotrexate
86			Purinethol-Methotrexate	111			Vepesid-ARA-C
87			Vepesid-ARA-C	112			Prednisone-Vincristine
88			Prednisone-Vincristine	113			Vepeside-endoxan
89			Vepeside-endoxan	114			Purinethol-Methotrexate
90			Purinethol-Methotrexate	115			Methotrexate-ARA-C
91			Methotrexate-ARA-C	116			Prednisone-Vincristine
92			Prednisone-Vincristine	117			Vepeside-endoxan
93			Vepeside-endoxan	118			Purinethol-Methotrexate
94			Purinethol-Methotrexate	119			Vepesid-ARA-C
95			Vepesid-ARA-C	120			Prednisone-Vincristine (BOS,Kl al)

AÇIKLAMALAR

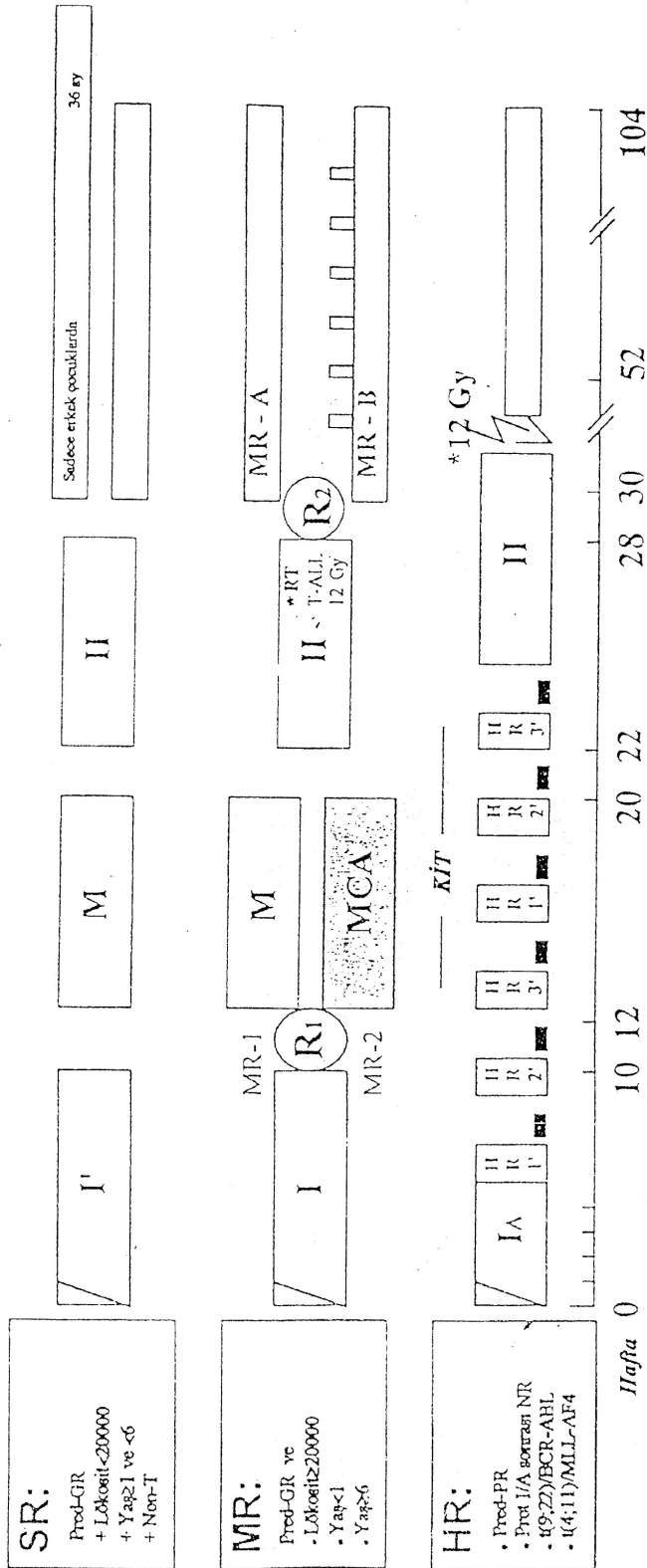
- 1-Yüksek doz methotrexate tedavisi (2gr/m²): Bu tedavi sırasında bir hafta boyunca günlük 6-MP alınmalıdır.
- 2- Parantez içindeki İ.T. Tedaviler sadece CNC relaps riski yüksek olan hastalara verilecektir.
- 3- CNC Radyoterapisi: a) Lökosit sayısı>100.000/mm³ b)T-ALL Lökosit sayısı>50.000/mm³ c)Ph+ALL d)Tanıda CNS lösemisi olan hastalara v

İLAÇ DOZLARI

Vepeside (Etoposide, VP-16): 300mg/m², IV. Işıktan koruyarak, en az 1 saatlik sürede 150 cc serum fizyolojik içinde yavaş infüzyonla.
 Endoxan (Cyclofosamid): 300mg/m², IV
 Purinethol (6-Merkaptopurin): 75mg/m²/gün, PO. Akşam yatmadan önce, o gece süt içirilmeden. 7 gün süre ile.
 Methotrexate: 40mg/m², IM

NOT: YÜKSEK ATEŞLİ HASTALIKLAR

NOT: Yüksek ateşli hastalıklar, Beyaz küre sayısı 200/m² veya absölu nötrofil sayısı 500/mm³'ün altında olduğu durumlarda tedavi verilemez



I' Protokol I': DNR 2x30 mg/m² (8+15. gün)

DEXA/VCR pulsaları

G-CSF: Blok bitiminden sonraki 3. günden itibaren

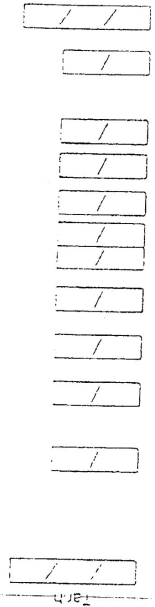
R1 Randomizasyon 1: Protokol M, MCA'ya karşı (IID-MTX+ARA-C)

R2 Randomizasyon 2: DEXA/VCR pulsaları Standart idame tedavisine karşı

SSS **iptinlamaları:** 1*RT/Preventif 12 Gy, Sadece T-ALL (MR) ve HR
 2. SSS (+): ≥ 2 yaş = 18 Gy ≥ 1 yaş, < 2 yaş = 12 Gy
 < 1 yaş = 0 Gy

TEDAVI ÇALIŞMASI ALL-BFM 95: Protokol 1A
TEDAVİ ALT GRUBU HR

Klinik: _____
İsim : _____
Yaş : _____



Faz 1 Başlangıcı

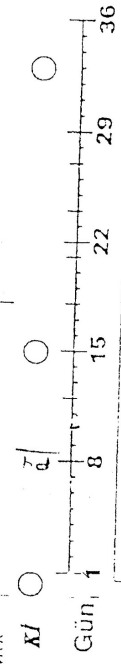
VA : _____ kg Boy: _____ cm
Vücut yüzeyi : _____ m²

PRED 60 mg/m²/d p.o. = _____ mg
VCR 1,5 mg/m²/d i.v. = _____ mg
DNR 30 mg/m²/d p.i.(1h) = _____ mg
ASP 5.000 E/m²/d (medac) p.i. (1h) = _____ E

MTX İ.t.h. = _____ mg
Yaşa göre doz : <1 1 2 >=3 Yaş
6 8 10 12 mg MTX

* İnciyal SSS bulunmamasında et olarak 18. günde II MTX

Blok HR-1'
DEXA, ASP, CPM,
HD-MTX, HD-ARA-C,
MTX, ARA-C, PRED



Tedavi sırasında aklı bulanıklık:
Tromboz: Yok Var, Tarihi: _____
Kanama: Yok Var, Tarihi: _____
Sistemik venedik kateter: Yok Var, implantasyon tarihi: _____
Tipi: Port sistemli Diğer

33. Günde tam remisyona geçti mi?
 Evet
 Hayır, çünkü oKİ'de blast sayısı > %5
oBOS'ta blast mevcut
oB3. Günde medikal destek için başlangıçtaki %30' lüden büyüdü

EK -7- HACETTEPE AML-MDS 2003 REMİSYON-İNDÜKSİYON TEDAVİ ŞEMASI

REMİSYON İNDÜKSİYON TEDAVİSİ

Hacettepe Üniversitesi
Pediyatrik Hematoloji Bilim Dalı
AML ve MDS Tedavi Protokolü 2003

Tedavi Günleri	Veriliş şekli	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	19	33	34	
Metil prednisolon 30mg/kg/gün	PO																			
Metil prednisolon 20mg/kg/gün	PO																			
ARA-C 10mg/m2/gün	SC																			
Mitoksantron 10mg/m2/gün (5mg/m2/gün <3 yaş)	IV INF 45 dk																			
VP-16 150mg/m2/gün	IV INF 45 dk																			
ARA-C 1 00mg/m2/gün	IV 1 st Inf																			
Üçlü intratekal tedavi	IT																			

MP toplam dozu 1 gr'ı geçmeyecek. İlk gelişte beyaz küre sayısı >25.000 mm3 ise kemoterapi ile aynı zamanda başlanacak. İlk gelişte beyaz küre sayısı >25.000 mm3 ise MP+mitoksantron ilk gün başlanacak. Mitoksantron 1 ve 2. gün yapılacak (4. ve 5. günler yapılmayacak) beyaz küre sayısı <25.000 mm3 ise 4. gün başlanıp 4. ve 5.gün yukarıdaki gibi yapılacaktır

AML-M3'de LD-ARA-C yerine 4. gün ATRA 45 mg/m2/gün 2 dozda başlanacak. (<15 yaş olanlarda ATRA 25 mg/m2/gün) remisyona girene kadar devam edilecek. protokolün diğer serisi aynen devam edilecek.

FAB M4-M5 hastalara birinci yıl 2 ayda bir intratekal tedavi verilecek.

12.gün KI remisyonda değilse konsoliasyon öncesi KI yapılacaktır. 12. gün KI remisyonda ise yapılmayacaktır.

ÜÇLÜ INTRATEKAL TEDAVİ	<1 yaş	1-3 yaş	3 yaş
Methoteksat	8mg (0.3 cc)	10 mg (0.4 cc)	12 mg (0.5 cc)
Prednisolon	16 mg (0.6 cc)	20 mg (0.8 cc)	24 mg (1 cc)
ARA-C	24 mg (1.2 cc)	30 mg (1.5 cc)	36 mg (1.8 cc)

Konsolidasyon tedavisi başka taraftadır

EK -8- AML-MDS 2003 KONSOLIDASYON TEDAVİ ŞEMASI

KONSOLIDASYON TEDAVİSİ (Konsolidasyon tedavilerine başlamadan önce BK yükseltmek amacıyla HDMP (20mg/kg/gün) 4 gün verilecek
A 3 hafta ara ile 2 kür olarak verilecek. Absolu nötrofil sayısı >1000/mm³ ise

	Veriliş Şekli	1.kür			2.kür		
		1.gün	2.gün	3.gün	1.gün	2.gün	3.gün
ARA-C 1.5g/m ² /gün ikiye bölünerek (12 h) (3 yaştan küçükler 500 mg/m ² /gün)	IV infüzyon 3 saatte verilecek						
Daunomycin 30 mg/m ² /gün	IV infüzyon 45 dakikada verilecek	1.gün		3.gün	1.gün		3.gün

H.Ü. PEDIATRİK HEMATOLOJİ BİLİM DALI
AML VE MDS TEDAVİ PROTOKOLÜ, 2003
İDAME TEDAVİSİ (1. VE 2.YILLAR)

İsim:
Protokol No:

Ağırlık
Vücut yüzeyi

Hafta	Tarih	BK	TEDAVİ
1			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
2			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
3			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
4			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
5			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
6			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
7			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
8			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
9			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
10			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
11			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
12			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
13 Güçlendirme			HDMP 30mg/kg PO 1-5 gün Mitoksantron 10mg/m ² gün 1,7 gün
14			ARA-C+6-MP+MTX 6MP her gün
15			ARA-C+6-MP+MTX 6MP her gün
16			ARA-C+6-MP+MTX 6MP her gün
17			ARA-C+6-MP+MTX 6MP her gün
18			ARA-C+6-MP+MTX 6MP her gün
19			ARA-C+6-MP+MTX 6MP her gün
20			ARA-C+6-MP+MTX 6MP her gün
21			ARA-C+6-MP+MTX 6MP her gün
22			ARA-C+6-MP+MTX 6MP her gün
23			ARA-C+6-MP+MTX 6MP her gün
24			ARA-C+6-MP+MTX 6MP her gün
25			ARA-C+6-MP+MTX 6MP her gün
26 Konsolidasyon			ARA-C 1 gr/m ² /gün IV 1-3 gün ida 12mg/m ² /IV in 4.gün

Hafta	Tarih	BK	TEDAVİ
27			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
28			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
29			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
30			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
31			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
32			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
33			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
34			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
35			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
36			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
37			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
38			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
39 Güçlendirme			HDMP 30mg/kg PO 1-5 gün VP-16 150mg/m ² IV inf 1,2 g
40			ARA-C+6-MP+MTX 6MP her gün
41			ARA-C+6-MP+MTX 6MP her gün
42			ARA-C+6-MP+MTX 6MP her gün
43			ARA-C+6-MP+MTX 6MP her gün
44			ARA-C+6-MP+MTX 6MP her gün
45			ARA-C+6-MP+MTX 6MP her gün
46			ARA-C+6-MP+MTX 6MP her gün
47			ARA-C+6-MP+MTX 6MP her gün
48			ARA-C+6-MP+MTX 6MP her gün
49			ARA-C+6-MP+MTX 6MP her gün
50			ARA-C+6-MP+MTX 6MP her gün
51			ARA-C+6-MP+MTX 6MP her gün
52 Konsolidasyon			ARA-C 1 gr/m ² /gün IV 1-3 g VP-16 150mg/m ² IV inf 1,2 g

EK -10- AML-MDS 2003 İDAME TEDAVİ ŞEMASI

Hafta	Tarih	BK	TEDAVİ
53			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
54			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
55			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
56			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
57			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
58			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
59			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
60			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
61			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
62			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
63			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
64			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
65			HDMP 30mg/kg PO 1-5 gün Mitoksantron 10mg/m ² gün 1,7 gün
Güçlendirme			
66			ARA-C+6-MP+MTX 6MP her gün
67			ARA-C+6-MP+MTX 6MP her gün
68			ARA-C+6-MP+MTX 6MP her gün
69			ARA-C+6-MP+MTX 6MP her gün
70			ARA-C+6-MP+MTX 6MP her gün
71			ARA-C+6-MP+MTX 6MP her gün
72			ARA-C+6-MP+MTX 6MP her gün
73			ARA-C+6-MP+MTX 6MP her gün
74			ARA-C+6-MP+MTX 6MP her gün
75			ARA-C+6-MP+MTX 6MP her gün
76			ARA-C+6-MP+MTX 6MP her gün
77			ARA-C+6-MP+MTX 6MP her gün
78			ARA-C 1 gr/m ² /gün IV 1-3 g VP-16 150mg/m ² IV inf 1,2 g
Konsolidasyon			

Hafta	Tarih	BK	TEDAVİ
79			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
80			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
81			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
82			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
83			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
84			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
85			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
86			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
87			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
88			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
89			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
90			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
91			HDMP 30mg/kg PO 1-5 gün Mitoksantron 10mg/m ² gün 1,7 gün
Güçlendirme			
92			ARA-C+6-MP+MTX 6MP her gün
93			ARA-C+6-MP+MTX 6MP her gün
94			ARA-C+6-MP+MTX 6MP her gün
95			ARA-C+6-MP+MTX 6MP her gün
96			ARA-C+6-MP+MTX 6MP her gün
97			ARA-C+6-MP+MTX 6MP her gün
98			ARA-C+6-MP+MTX 6MP her gün
99			ARA-C+6-MP+MTX 6MP her gün
100			ARA-C+6-MP+MTX 6MP her gün
101			ARA-C+6-MP+MTX 6MP her gün
102			ARA-C+6-MP+MTX 6MP her gün
103			ARA-C+6-MP+MTX 6MP her gün
104			ARA-C 1 gr/m ² /gün IV 1-3 g VP-16 150mg/m ² IV inf 1,2 g
Konsolidasyon			

İdame tedavisi ilaç Dozları

ARA-C (aleksan) 3 mg/kg/gün SC, IM haftada 1 gün
 6 TG (Lanvis) 2.5 mg/kg/gün PO, haftada 2 gün
 Cyclo (endoksan) 5 mg/kg/gün PO, 1 gün
 6-MP (Puri-nethol) 1.5 mg/kg/gün PO, 7 gün
 MTX (methotrexate) 0.5-1 mg/kg/gün PO, haftada 1 gün
 Güçlendirme Tedavisi ilaç dozları
 HDMP (Metilprednisolon) 30 mg/kg/gün PO 1-5 gün
 Mitoksantron 10 mg/m²/gün IV inf, 1.7. günler

B ve C konsolidasyon Tedavisi ilaç dozları

ARA-C (Aleksan) 1g/m²/gün, ikiye bölünerek, 3 satte, 1-3 günler (500 mg/m²/gün
 <3 yaş) (6 ve 12. aylarda)
 İdarubicine (Ida) 12 mg/m², IV inf 15-30 dk, 4. gün (6 ay)
 VP-16 (vepcid) 150 mg/m²/gün IV inf 45 dk, 1,2 günler (12.ay)
 FAB M4-M5 hastalara 1.yıl 2 ayda bir intratekal tedavi verilmelidir.
 AML M3 hastalara MP yanında 2 hafta süre ile ATRA verilecektir.

H.U. PEDIATRİK HEMATOLOJİ BİLİM DALI
AML VE MDS TEDAVİ PROTOKOLÜ, 2003
3.YIL İDAME TEDAVİSİ

İsim:
Protokol

Hafta	Tarih	BK	Tedavi
1			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
2			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
3			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
4			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
5			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
6			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
7			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
8			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
9			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
10			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
11			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
12			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
13 Güçlendirme			HDMP 30 mg/kg PO 1-5 gün

Hafta	Tarih	BK	Tedavi
14			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
15			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
16			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
17			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
18			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
19			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
20			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
21			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
22			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
23			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
24			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
25			ARA-C+6-TG+Cyclo 6-TG
26 Güçlendirme			HDMP 30 mg/kg PO 1-5 gün

İdame tedavisi ilaç dozları

ARA-C (aleksan) 3 mg/kg/gün SC, 1M haftada 1 gün
6 TG (Lanvis) 2.5 mg/kg/gün PO, haftada 2 gün
Cyclo (endoksan) 5 mg/kg/gün PO, 1 gün

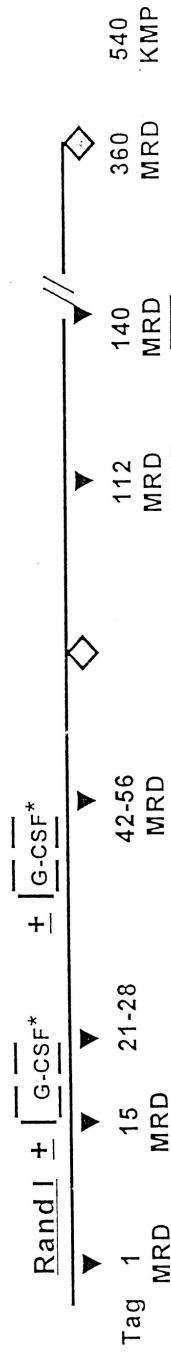
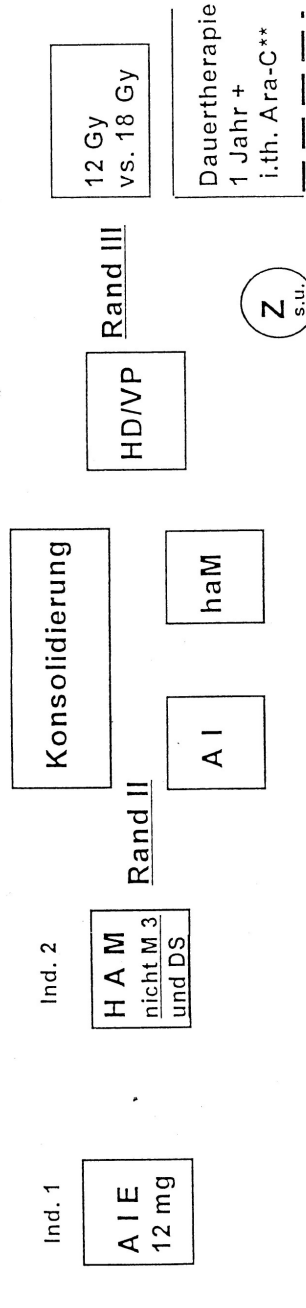
Güçlendirme Tedavisi ilaç dozları

HDMP (Metilprednisolon) 30 mg/kg/gün PO 1-5.gün

6-MP (Puri-nethol) 1.5 mg/kg/gün PO, 7 gün
MTX (methotrexate) 0.5-1 mg/kg/gün PO, haftada 1 gün
HDMP (Metilprednisolon) 30 mg/kg/gün PO 1-5.gün

Studie AML-BFM 98

Sonderregeln für FAB M3 und Down Syndrom Patienten. KMT nur für HR-Patienten



*Randomisiert G-CSF von Tag 15 für 5- 8 Tage, jedoch nicht bei Patienten mit > 5% Blasten Tag 15.
 Nach HAM ab Tag 15 bis Neutrophilenanstieg >500/mm³.
 **Zusätzlich zu den i.th. Ara-C-Gaben während d. intensiven Chemotherapie: Ara-C i.th. 1x/Woche
 4 Gaben am Anfang der Dauertherapie.

Bei Nachweis eines klonalen Markers (positiver MRD-Befund): (Z) = Zusatzblock

▼ obligate KMP / MRD ◊ bei Blastenpersistenz ◊ bei initialem Nachweis eines klonalen Markers