

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN  
ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANA BİLİM DALI

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Dursun ODABAŞ

**ÇOCUKLUK ÇAĞINDA AKUT  
LENFOBLASTİK LÖSEMİ: 10 YILLIK  
TEK MERKEZ DENEYİMİMİZ**

Dr. Selma Erol AYTEKİN

**UZMANLIK TEZİ**

Tez Danışmanı

Yrd. Doç. Dr. Hüseyin TOKGÖZ

KONYA

2016

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER .....	1
KISALTMALAR .....	2
TABLO DİZİNİ.....	4
ŞEKİL DİZİNİ.....	6
1. GİRİŞ.....	8
2. GENEL BİLGİLER.....	9
3. HASTALAR VE YÖNTEM .....	49
4. BULGULAR .....	51
5. TARTIŞMA .....	98
6. SONUÇ.....	116
7. ÖZET.....	119
8. SUMMARY.....	121
9. KAYNAKLAR.....	123

## KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ALL	Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	Akut Miyeloid Lösemi
ANLL	Akut Non Lenfoblastik Lösemi
ARA-C	Sitozin Arabinozid
BFM	Berlin-Frankfurt-München
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CALLA	Common Akut Lenfoblastik Lösemi Antijeni
CD	Cluster of Differentiation
CMV	Sitomegalovirus
COG	Children Oncology Group
EBV	Ebstein Barr Virus
EGIL	European Group for the immunological classification of leukemias
FAB	French-American-British
GMALL	GERMAN MULTICENTER STUDY GROUP FOR ADULT ALL
G-CSF	Granülosit Colony stimulation Factor
HRG	High Risk Group
HPV	Human Papilloma Virus
IG	İmmunglobulin
ITP	İmmun trombositopenik purpura
İ. T.	İntratekal

Kİ	Kemik İliği
KİT	Kemik İliği Transplantasyonu
KLL	Kronik Lenfositer Lösemi
KML	Kronik Miyelositer Lösemi
LAP	Lenfadenopati
LDH	Laktat dehidrogenaz
MDS	Miyelodisplastik Sendrom
MPO	Miyeloperoksidaz
MRD	Minimal reziduel Disease
MRG	Moderate Risk Group
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
MTX	Metotreksat
PAS	Periyodik Asit Shift
Ph	Philedelphia
NEÜMTF	Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi
SB	Sudan Black
SEER	The Surveillance, Epidemiology, and End Results
SRG	Standart Risk Group
SSS	Santral Sinir Sistemi
TdT	Terminal Deoksinükleotidil Transferaz
TRALL	Turkish ALL
VCR	Vincristin
YDMTX	Yüksek Doz Metotreksat

## **TABLO DİZİNİ**

- Tablo 1: Akut lösemi sıklığının arttığı herediter hastalıklar**
- Tablo 2: Lösemi için belirlenmiş bazı riskler ve risk oranları**
- Tablo 3: Akut lösemiye dönüşüm gösteren hematolojik hastalıklar**
- Tablo 4: Akut lösemili çocuklarda klinik belirti ve bulgular**
- Tablo 5: Blastik hücrelerin morfolojik özellikleri**
- Tablo 6: ALL ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar**
- Tablo 7: Bazı kromozomal anomalilerin yaşam beklentileri ve sıklığı**
- Tablo 8: Akut miyeloid lösemide prognostik faktörler**
- Tablo 9: Akut lösemilerde sınıflama**
- Tablo 10: Akut lösemilerde FAB sınıflaması**
- Tablo 11: Akut lenfoblastik lösemilerde FAB sınıflaması**
- Tablo 12: ALL' de immune fenotip sınıflandırma**
- Tablo 13: Akut lenfoblastik lösemilerde translokasyon sıklığı**
- Tablo 14: Miyeloid hücrelerin immunfenotiplendirmesi**
- Tablo 15: AML' de FAB alt tipi ile immune fenotipik belirteçlerin ilişkisi**
- Tablo 16: Akut lösemi WHO sınıflaması**
- Tablo 17: Bifenotipik akut lösemi sınıflaması**
- Tablo 18: Total çalışma XI, XII ve XIII'A' da yüksek risk kriterleri**
- Tablo 19: ALL BFM 76 risk kriterleri**
- Tablo 20: ALL BFM 90 protokolü risk sınıflaması**
- Tablo 21: ALL BFM 95 protokolü risk sınıflaması**
- Tablo 22: ALL BFM 2000 risk sınıflaması**
- Tablo 23: Akut lenfoblastik lösemi hastaların demografik özellikleri**
- Tablo 24: ALL'li hastalarda tedavi protokollerinin cinsiyet açısından değerlendirilmesi**
- Tablo 25: St. Jude protokolüne göre yaş gruplarının dağılımı**
- Tablo 26: BFM 2000 protokolüne göre yaş gruplarının dağılımı**
- Tablo 27: BFM 2009 protokolüne göre yaş gruplarının dağılımı**
- Tablo 28: Başvuru anında yakınma**
- Tablo 29: Fizik Muayene Bulguları**
- Tablo 30: St. Jude protokolü beyaz küre dağılımı**
- Tablo 31 : BFM 2000 protokolü beyaz küre dağılımı**
- Tablo 32: BFM 2009 protokolü beyaz küre dağılımı**
- Tablo 33: Akut lenfoblastik lösemili hastaların tam kan sayımı**
- Tablo 34: ALL' li hastaların hemogram değerlerinin tedavi protokolleri açısından değerlendirilmesi**
- Tablo 35: LDH değerleri açısından tedavi protokollerinin değerlendirilmesi**
- Tablo 36: LDH değerleri açısından tedavi protokollerinin değerlendirilmesi**
- Tablo 37: Ürik asit değerleri açısından tedavi protokollerinin değerlendirilmesi**
- Tablo 38: Akut lenfoblastik lösemilerin morfolojik sınıflaması**
- Tablo 39: FAB sınıflamasının tedavi protokolleri açısından değerlendirilmesi**
- Tablo 40: Akut lenfoblastik lösemi hastalarının akım sitometrik dağılımları**
- Tablo 41: Akut lenfoblastik lösemi hastalarının akım sitometrik dağılımları**
- Tablo 42: İmmunfenotipik sınıflandırma açısından tedavi protokollerinin değerlendirilmesi**
- Tablo 43: İmmunfenotipik sınıflandırma açısından tedavi protokollerinin değerlendirilmesi**
- Tablo 44: Akut lenfoblastik lösemi hastalarında tesbit edilen mutasyonlar**
- Tablo 45: Sitogenetik anomaliler açısından tedavi protokollerinin değerlendirilmesi**

**Tablo 46: Sitogenetik anomaliler açısından tedavi protokollerinin değerlendirilmesi**

**Tablo 47: BFM protokolü alan ALL olgularında 8. gün periferik yaymadaki blast miktarı**

**Tablo 48: BFM protokolü alan ALL olgularında 8. gün periferik yaymadaki blast miktarı**

**Tablo 49: 15. Gün kemik iliği değerlendirmesi**

**Tablo 50: 15. Gün kemik iliği değerlendirmesi**

**Tablo 51: 33. Gün kemik iliği incelemesi**

**Tablo 52: 33. Gün kemik iliği incelemesi açısından BFM protokollerinin değerlendirilmesi**

**Tablo 53: Tedavi protokolleri ve risk gruplarının dağılımı**

**Tablo 54: Hastaların relaps durumunun değerlendirilmesi**

**Tablo 55: Hastaların mortalite durumu**

**Tablo 56: St. Jude protokolü alan ALL' li hastalarda yaşın genel yaşam oranlarına etkisi**

**Tablo 57: BFM 2000 protokolü alan ALL' li hastalarda yaşın genel yaşam oranlarına etkisi**

**Tablo 58: BFM 2009 protokolu alan ALL' li hastalarda yaşın genel yaşam oranlarına etkisi**

**Tablo 59: ALL' li hastalarda cinsiyetin genel yaşam oranlarına etkisi**

**Tablo 60: St. Jude protokolü alan ALL' li hastaların lökosit sayısının genel yaşam oranlarına etkisi**

**Tablo 61: BFM 2009 protokolü alan ALL' li hastaların lökosit sayısının genel yaşam oranlarına etkisi**

**Tablo 62: BFM 2000 protokolü alan ALL' li hastaların lökosit sayısının genel yaşam oranlarına etkisi**

**Tablo 63: ALL' li hastaların hemogloblin değerlerinin genel yaşam oranlarına etkisi**

**Tablo 64: ALL' li hastaların trombosit değerlerinin genel yaşam oranlarına etkisi**

**Tablo 65: ALL' li hastalarda LDH düzeylerinin genel yaşam oranlarına etkisi**

**Tablo 66: ALL' li hastalarda LDH düzeylerinin genel yaşam oranlarına etkisi**

**Tablo 67: Ürik asit düzeylerinin genel yaşam oranlarına etkisi**

**Tablo 68: ALL' li hastalarda FAB sınıflamasının genel yaşam oranlarına etkisi**

**Tablo 69: ALL' li hastalarda sitogenetiğin genel yaşam oranlarına etkisi**

**Tablo 70: St. Jude protokolü alan ALL' li hastaların risk gruplarının genel yaşam oranlarına etkisi**

**Tablo 71: BFM 2000 protokolü alan ALL' li hastaların risk gruplarının genel yaşam oranlarına etkisi**

**Tablo 72: BFM 2009 protokolü alan ALL' li hastaların risk gruplarının genel yaşam oranlarına etkisi**

**Tablo 73: ALL' li hastalarda immunfenotipin genel yaşam oranlarına etkisi**

**Tablo 74: ALL' li hastalarda immunfenotipin subgruplara göre genel yaşam oranlarına etkisi**

**Tablo 75: ALL' li hastalarda 8. gün periferik yaymanın genel yaşam oranlarına etkisi**

**Tablo 76: ALL' li hastalarda 15. gün kemik iliği değerlendirmesinin genel yaşam oranlarına etkisi**

**Tablo 77: ALL' li hastalarda 33. gün kemik iliği değerlendirmesinin genel yaşam oranlarına etkisi**

**Tablo 78: ALL' li hastalarda tedavi protokollerinin genel yaşam oranlarına etkisi**

**Tablo 79: ALL' li hastalarda relapsın genel yaşam oranlarına etkisi**

**Tablo 80 :ALL hastalarda relaps şeklinin genel yaşam oranlarına etkileri**

**Tablo 81: Tedavi alan hastalarda relaps sıklığı**

**Tablo 82: Mortalite oranları**

**Tablo 83: Mortalite sebepleri**

**Tablo 84: Tedavi sırasında gelişen komplikasyonlar**

**Tablo 85: Ünivaryant analizde olaysız sağ kalımı üzerine etki eden faktörler**



## ŞEKİL DİZİNİ

- Şekil 1: Lenfoid farklılaşma
- Şekil 2: B öncül ve Matür B hücreli ALL'lerin akım sitometrik özellikleri
- Şekil 3: Matür T ve T öncül hücreli ALL'lerin akım sitometrik özellikleri
- Şekil 4: St. Jude Total XIIIB ve Total XIV Tedavi Şeması
- Şekil 5: ALL IC-BFM 2009 Tedavi Protokol Şeması
- Şekil 6: St. Jude protokolü alan ALL'li hastalarda yaşın genel yaşam oranlarına etkisi
- Şekil 7: BFM 2000 protokolu alan ALL'li hastalarda yaşın genel yaşam oranlarına etkisi
- Şekil 8: BFM 2009 protokolü alan ALL'li hastalarda yaşın genel yaşam oranlarına etkisi
- Şekil 9: ALL'li hastalarda cinsiyetin genel yaşam oranlarına etkisi
- Şekil 10: St. Jude protokolü alan ALL'li hastaların lökosit sayısının genel yaşam oranlarına etkisi
- Şekil 11: BFM 2009 protokolü alan ALL'li hastaların lökosit sayısının genel yaşam oranlarına etkisi
- Şekil 12: BFM 2000 protokolü alan ALL'li hastaların lökosit sayısının genel yaşam oranlarına etkisi
- Şekil 13: ALL'li hastaların hemogloblin değerlerinin genel yaşam oranlarına etkisi
- Şekil 14: ALL'li hastaların trombosit değerlerinin genel yaşam oranlarına etkisi
- Şekil 15: ALL'li hastalarda LDH düzeylerinin genel yaşam oranlarına etkisi
- Şekil 16: ALL'li hastalarda LDH düzeylerinin genel yaşam oranlarına etkisi
- Şekil 17: Ürik asit düzeylerinin genel yaşam oranlarına etkisi
- Şekil 18 :ALL'li hastalarda FAB sınıflamasının genel yaşam oranlarına etkisi
- Şekil 19: ALL'li hastalarda sitogenetiğin genel yaşam oranlarına etkisi
- Şekil 20: St. jude protokolü alan ALL'li hastaların risk gruplarının genel yaşam oranlarına etkisi
- Şekil 21: BFM 2000 protokolü alan ALL'li hastaların risk gruplarının genel yaşam oranlarına etkisi
- Şekil 22: BFM 2009 protokolü alan ALL'li hastaların risk gruplarının genel yaşam oranlarına etkisi
- Şekil 23: ALL'li hastalarda immunfenotipin genel yaşam oranlarına etkisi
- Şekil 24: ALL'li hastalarda immunfenotipin subgruplara göre genel yaşam oranlarına etkisi
- Şekil 25: ALL'li hastalarda 8. gün periferik yaymanın genel yaşam oranlarına etkisi
- Şekil 26: ALL'li hastalarda 15. gün kemik iliği değerlendirmesinin genel yaşam oranlarına etkisi
- Şekil 27: ALL'li hastalarda 33. gün kemik iliği değerlendirmesinin genel yaşam oranlarına etkisi
- Şekil 28: ALL'li hastalarda tedavi protokollerinin genel yaşam oranlarına etkisi
- Şekil 29: ALL hastalarında relaps varlığının genel sağ kalıma etkisi
- Şekil 30: ALL hastalarda relaps şeklinin genel yaşam oranlarına etkileri
- Şekil 31: Hastaların ortalama takip süresi
- Şekil 32: ALL'li hastaların genel sağ kalım oranları
- Şekil 33: ALL'li hastaların 5 yıllık genel sağ kalım oranları

# 1. GİRİŞ

Akut lösemiler, normal lenfoid ve myeloid ana hücrelerin hematopoezin özgün bir evresinde durarak, klonal genişlemeleri sonucu oluşan, oluşan bu klonal hücrelerin kemik iliğini istila etmesi sonucu normal hematopoezi engelleyerek anemi, trombositopeni, granülositopeni tablosuna yol açtıkları heterojen hastalıklar grubudur. Çevre kanındaki bu değişiklikler kendini hastalarda solukluk, halsizlik, kanama, ateş ve ciddi enfeksiyonlar şeklinde gösterir (1).

Çocukluk çağı lösemilerinin %97' sini akut lösemiler oluşturur. Akut lösemiler akut lenfoblastik (ALL) ve akut nonlenfoblastik (ANLL-AML) olmak üzere klinik, hastalık seyri ve tedaviye cevapları açısından farklı iki ana grubuna ayrılır. ALL çocukluk çağında en sık görülen malignitedir. Avrupa ve Amerika' da 1-15 yaş grubunda kazalardan sonra en sık 2. ölüm nedeni olarak, ülkemizde ise aynı yaş grubunda enfeksiyon, kalp hastalıkları ve kazalardan sonra 4. ölüm nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (2).

ALL sadece çocukluk çağının en sık görülen malign hastalığı olması açısından değil tedavide elde edilen başarıların yüz güldürücülüğü açısından da bu yaş grubunun en önemli malign hastalığıdır. Son yıllarda 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.

Son yıllarda özellikle immunolojik ve genetik yöntemlerdeki gelişmeler tanı ve sınıflamadaki yaklaşımları önemli ölçüde değiştirmiş, eskiden risk faktörleri ile ilgili çalışmalar başlangıçta sadece yaş ve lökosit sayısı gibi faktörlerle sınırlı iken, günümüzde immünolojik ve sitogenetik çalışmalar gibi ileri çalışmalar prognozda ve tedaviye cevapta çok daha önemli hale gelmiştir.

Biz bu çalışmada, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda son 10 yıl içinde akut lenfoblastik lösemi tanısı almış ve tedavileri kliniğimizde verilmiş olan toplam 167 vakanın demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri ile değişik risk gruplarına göre yaşam oranlarını geriye dönük olarak yeni literatür bilgileri ışığında değerlendirmeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### TANIMLAMA

Lösemi; normal miyeloid ya da lenfoid ana hücrelerin hematopoezin özgün bir evresinde durarak, klonal genişlemeleri sonucu oluşan, bu klonal hücrelerin kemik iliğini istila etmesiyle de anemi, trombositopeni, granülositopeniye sebebiyet veren, çocukluk çağının en sık görülen hematolojik malign hastalığıdır (1).

### TARİHÇE

Lösemi tanımı ilk kez 1827' de Dameshek ve Gunz tarafından kullanılmıştır. Velpeau 1827' de ateş, karın şişliği ve güçsüzlüğü olan bir erişkinin otopsisinde dalak ve karaciğerin çok büyük olduğunu ve kanının adeta lapa gibi olduğunu bildirmiştir(3). 1845 yılında Bennet tarafından asetik asitle boyanan nukleus ve granüller içeren değişik büyüklükteki blastik hücreleri Virchow beyaz kan anlamına gelen "leukemia" şeklinde adlandırmıştır (3). Erlich' in 1877' de boyama yöntemlerini keşfinden sonra lösemnin morfolojik özelliklerini tanımlamak mümkün hale gelmiş; 1900 yılında Naegelli lenfoblastların lenfoid hücre dizisine, myeloblastların ise myeloid hücre dizisine ait olduğunu göstermiştir. 1873' te ilk kan transfüzyonu lösemili bir hastanın tedavisinde kullanılmıştır. Bu dönemlerde lösemilerin tedavisi sadece semptomatik olarak yapılırken Röntgen tarafından X ışınının bulunması ile ilk kez Wilhelm 1895 yılında X-ışınlarının tedavide katkısı olabileceğini ileri sürmüş, 1942' de Gilman tarafından nitrojen mustard derivelerini lenfoid doku üzerine etkileri klinik olarak göstermişlerdir. Farber ise folik asit antagonisti aminopterinini kullanmıştır (1).

### EPİDEMİYOLOJİ

Akut lösemi çocuklarda en sık görülen malignitedir. Çocukluk çağında lösemi tüm malignitelerin %30' unu oluşturmaktadır. ABD' de 15 yaşından küçüklerde ALL görülme sıklığı 100000'de 4 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde sıklığı 100000' de 1, 5 olarak bildirilmiştir (1,2). Genel olarak tüm kanserler incelendiğinde gelişmiş ülkelerde bir yılda görülen kanser sıklığı 100000' de 400' ler civarında iken, Sağlık Bakanlığı kayıt sistemine bildirilen kanser sıklığı 100000' de 35-40 civarındadır (3). Bu oranın gerçekte 150-200/100000 olduğu, ülkemizdeki oranların düşük olmasının kayıtlardaki eksikliklerden kaynaklandığı tahmin edilmektedir. Bu yüzden 2002 yılına kadar ülkemizde lösemi sıklığı hakkında konuşmak pek

mümkün değildir. 2000 yılında 22 merkezin katıldığı Türk Çocuk Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) protokolü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı' nın önderliğinde TRALL 2000 adıyla başlamıştır. TRALL 2000 ve 2002-2007 yılları arasında ülkemizde pediatrik hematoloji ve onkoloji derneklerinin yapmış oldukları çalışmalar neticesinde görülmüştür ki çocukluk çağı kanserleri arasında lösemiler %27 ile ilk sırada yer almakta olup onu sırası ile lenfomalar ve SSS tümörleri izlemektedir (1,3,4,5,6). Akut lösemi olgularının %83'ü akut lenfoblastik lösemi, %17' si akut miyeloblastik lösemidir. Akut miyeloblastik lösemi (AML) 3,3/100000 ile ALL' den biraz daha seyrektr. Kronik miyelositer lösemi (KML) çocukluk çağında 100000' de 2 oranında görülmelidir. İlk bir yaşta ve ergenlik çağında sıklığı daha fazladır (3).

ALL' nin frekansı ve yaş dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. Beyaz ırkta siyah ırka göre daha sık rastlanır. Kalıtsal ve çevresel etkenler nedeniyle en az Afrika bölgesinde görülmektedir. Bu coğrafyada en sık görülen çocukluk çağı kanseri non-hodgkin lenfomadır (6). Gelişmiş ülkelerde ALL en sık 1-4 yaş arasında görülmektedir (3). Daha sonra sıklık giderek azalarak yaşamın 3. dekadında yeniden artar. Amerika Birleşik Devletlerinde bulunan SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) erkeklerde lösemi sıklığının kızlara göre 1,1-1,4 kat fazla olduğunu belirtmektedir (3). Bu yükseklik puberte döneminde ve T hücreli ALL' lerde (4:1) daha belirgindir. ALL daha çok 2-6 yaşları arasında pik yaparken çocukluk çağı AML insidansı yenidoğan ve adölesan döneminde hafif bir artışın dışında genellikle tüm yaşlarda aynıdır (7).

## ETİYOLOJİ

Akut lösemilerin oluşum nedeni halen kesin olarak bilinmemekle birlikte hastalığın multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Blastların yüzeyindeki B hücre yüzeyel immunglobulinlerin (Ig) veya T lenfosit reseptörlerinin incelenmesi sonucunda, tüm lösemilerin bu reseptörlerden birinin taşıdığı tek bir hücreden geliştiği anlaşılmıştır (8). Tek bir mutasyondan daha çok ardışık birkaç mutasyon sonrası oluşan mutant hücrelerin çoğalması patogeneizde sorumlu tutulmaktadır. Knudson' un 'iki vuruş teorisi' en fazla destek gören teoridir (8). Bu teoriye göre çocuk henüz anne karnındayken ilk mutasyon oluşur, ikinci mutasyonsa postnatal dönemde çevresel faktörler sonucunda (enfeksiyon, radyasyon, toksin, diyet, immunsupresyon vb.) gelişir. Tüm bu mutasyonlar sonucunda tümör baskılayıcı genlerde işlev kaybı ve proto-onkogenlerde fonksiyon kazanımı meydana gelir.

Programlanmış hücre ölümüne karşı direnç kazanan tek bir hücre serisinin çoğalma yeteneğinin kaybetmeden farklılaşma özelliğini kaybetmesi sonucu, ölümsüz lösemik seri gelişir. Genellikle lösemi kemik iliğinden başlayıp diğer organlara yayılır. Çok nadiren önce kemik iliği dışında bir tutulum yer alır ve kemik iliği daha sonra tutulur (9).

Lösemi patogeneğinde aşağıdaki faktörler önemlidir (10).

- 1- İyonize radyasyon
- 2- Kimyasal ajanlar
- 3- İlaçlar
- 4- Genetik ve konjenital faktörler
- 5- Enfeksiyonlar

İyonize radyasyon lösemi etyolojisinde üzerinde en fazla durulan faktörlerden biridir. Hiroşima' da kurtulanlar arasında 12 yıl içinde lösemi gelişme riski 1/60 olarak bildirilmiştir (3). Ancak ilginç olarak bombalama sırasında hamile olan kadınların çocuklarında lösemi riskinde bir artış saptanmamıştır (3). Doğum öncesinde düşük dozlu röntgen incelemesi sonucunda hamilelerin bebeklerinde risk 1,5-2 kat artmıştır. Bu artış bu çocuklarda lösemi gelişme riskinin sadece ışının doğrudan etkisine değil, anne ile ilgili olası başka etmenleri düşündürmüştür. Radyoaktif ortamlarda çalışan erkeklerin çocuklarında lösemi sıklığının arttığı bildirilmiştir (3). 1960' larda selim hastalıkların tedavisinde kullanılan radyoterapinin lösemi riskini arttırdığı gösterilmiştir (10,11). Radyasyona maruz kalan kişinin aldığı doz ile lösemi gelişim riski doğru orantılıdır (12). Radyasyona maruz kalma AML, ALL, KML riskini artırırken KLL riskinde bir artış saptanmaz (11).

Kimyasal maddelerle lösemi ilişkisi eskiden beri araştırılan ve önem verilen bir konu olmuştur. Bu kimyasal maddelerden belki de en çok araştırılan ajan benzen ve türevleridir. Benzene maruz kalmak daha çok kemik iliği hipoplazisi ya da aplazisi yapar. Fakat lösemi ile ilişkisi kesin olarak gösterilmiş bir ajandır (3). Benzen genellikle AML riskini artırır (1,3,13). Sanayide kullanımı kısıtlanmış olmasına rağmen arabaların egzoz gazında ve sigarada bulunması günümüzün en önemli sağlık sorunları olarak bu atıkları işaret etmektedir. Sadece benzen değil benzenin metabolitleri olan fenol, hidrokinon, katekol ve 1,2,4-benzenetriol de lösemi ile ilişkilidir (3,9,10).

Toprağında fosfat ve radyumun fazla olduğu bölgelerde lösemi sıklığının

arttığı gösterilmiştir. (3,14,15)

Böcek ilaçlarının lösemi sıklığını arttırdığını gösteren yayınlarda mevcuttur. Hamilelikte, çocukluk döneminde evde ya da bahçede böcek ilacı kullanımı, saç biti nedeniyle ilaç kullanımının lösemi ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (3,16).

Petrol ile ilişkili bir işte çalışan babaların çocuklarında lösemi oranının arttığını belirtilmiştir (3). Ekzoz gazı veya başka hidrokarbonları soluyan mesleklerde çalışan babaların çocuklarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek lösemi riski saptanmıştır (3,14,17). Ebeveynin hamileliğin başlangıcında vitamin ve demir kullanımının doğacak çocukta ileride lösemi oluşması riskini azalttığı ancak, amfetamin, zayıflama ilacı, sinir ilaçlarının lösemi gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir (17). Özellikle antihistaminiklerin süt çocuğu lösemisi ile ilgili olabileceği öne sürülmektedir (3,18,19).

Çocukluk çağı lösemileri ile belirli bir enfeksiyon etkeni arasında şimdiye kadar herhangi kesinleşmiş bir ilişki saptanmamıştır. Finlandiya' da lösemili çocuğu olan 403 annenin hamilelikte toplanmış serumlarından yapılan incelemede Epstein-Barr virus (EBV), human herpes virus (HPV) veya sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonlarının çocuklarda olan lösemiyle olan ilişkisi araştırılmış, hamileliğin 12-14. Haftasında EBV IgM (+) olan annelerin çocuklarında lösemi sıklığında artış gösterilmiştir (3,20). Bu ve bunun gibi onlarca diğer çalışma sonucunda enfeksiyonların doğrudan etkisiyle lösemiye neden oldukları ya da lösemi hücrelerinde virus gen dizisi varlığı saptanamamıştır (21). Enfeksiyonlar sonucunda olasılıkla çocuklardaki immun sistemde var olan bir bozukluk sonucunda 2. vuruş gerçekleşmekte ve lösemi ortaya çıkmaktadır (3, 22).

Elektromanyetik dalgalar ve lösemi ile ilgili literatürde çelişkili çalışmalar vardır. Maruziyet seviyesine göre yapılan çalışmalarda genel olarak 0,4  $\mu$ T' nin altındaki maruziyet ile artmış çocukluk çağı lösemileri arasında yeterli kanıt bulunmasına karşın 0,4  $\mu$ T ve üstündeki maruziyetlerde çocukluk çağı lösemi riskinin 2 kat arttığı saptanmıştır (23). Ancak riskin daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar da vardır. Yatak odalarında manyetik alan seviyesi 0.4  $\mu$ T ya da daha yüksek olanların referans kategori (manyetik alan seviyesi altında 0.1  $\mu$ T) ile karşılaştırıldığında çocukluk çağı lösemilerinin AML ve ALL için riskin 2.6 ve sadece ALL için 4.7 kat arttığı saptanmıştır (23).

Lösemnin etyopatogenezinde fetus seviyesindeki olayların rol almış

olabileceği iddia edilmiştir. Bu olasılığı düşündüren tek yumurta ikizlerinde akut lösemi gelişme olasılığının artmış olmasıdır (3,24,25). Çocukluk çağındaki akut lenfoblastik lösemide en sık rastlanan genetik bozukluk 12. kromozomda bulunan 'TEL' ve 21. Kromozomda bulunan 'AML1' isimli iki genin birleşmesi şeklinde görülür (3,25). Bu bozukluk PCR ve FISH yöntemleriyle saptanabilmektedir. Bu iki genin kırılma noktaları her hastada farklıdır fakat tek yumurta ikizlerinde aynıdır. Ayrıca bu kırık, hastalar artık sessiz döneme girdikten sonra saptanamaz yani o klon temizlenir. Dolayısı ile birbirinin eşi olan tek yumurta ikizlerinde fetal dönemde bir kök hücre de birleşme oluşması ve diğer ikize de monokaryotik plasenta aracılığıyla geçmiş olması olasıdır (3). Çocukluk çağı lösemilerinin doğumdan önceki bir zamanda gelişmeye başladığının bir diğer kanıtı da tarama testleri için saklanan Guthrie kartlarının lösemi olan hastalarda geriye dönük incelemesi ile ortaya çıkarılmıştır (26,27,28). Lösemi tanısı anında saptanan gen bozukluğunun bu kartlarda PCR incelemesi ile araştırılarak daha doğumda bazı hücrelerde mevcut olduğunu gösterebilmiştir. Bu araştırmalar sonucunda ortaya çıkan başka bir ilginç gözlem de tek yumurta ikizlerinde lösemi ilk aylarda ya da yılda ortaya çıkarsa hemen hemen %100 oranında diğer ikiz de lösemiye yakalanırken, 2-6 yaş arasında yakalanırsa bu oranın %5 seviyesine inmesidir. Ayrıca ilerde lösemi gelişmemiş çocukların da yaklaşık %1 kadarında topuk kanında birleşmiş genlerin bulunması lösemnin ortaya çıkışında 'çift vuruş' hipotezini desteklemektedir (3, 29).

Bazı genetik hastalıklar ve kromozomal anomalilerin lösemi insidansını arttırdığı bilinmektedir(13). Konjenital agamaglobulinemi, Poland sendromu, Shwachman-Diamond sendromu, Ataksia Telenjiyektazi, Li-Fraumeni sendromu, Nörofibromatozis, Diamond-Blackfan anemisi, Kostman hastalığı, Bloom sendromu bunlardan bazılarıdır (1,13,30).

**Tablo 1: Akut Lösemi Sıklığının Arttığı Herediter Hastalıklar (1,13,30)**

Li-Fraumeni sendromu Ailevi monozomi 7 sendromu	Ailevi geçiş özelliği olan bazı preneoplastik durumlar
Rubinstein Taybi sendromu Poland sendromu Tip 1 nörofibromatozis	Spesifik klinik ve morfolojik özellikleri ile tanınan herediter geçişli bazı hastalıklar
Kostman sendromu Schwachman diamond sendromu Diamond blackfan anemisi	Kemik iliğinin bazı serilerinde hipoplazi ile giden hastalıklar
Ataksi telenjektazi Bloom sendromu Fanconi anemisi	DNA tamir bozukluğu ile giden bozukluklar
X' e bağlı hipogamaglobulinemi Wiskott Aldrich sendromu Ağır combine immune yetmezlik Yaygın değişken immünyetmezlik	Değişik yelpazede immün yetmezlikler
Down sendromu Kleinfelter sendromu Edward sendromu Patau sendromu	Bazı kromozomlarda trizominin eşlik ettiği sayısal kromozomal anomaliler

Tablo 2' de bazı durumlardaki lösemi gelişim riski ortaya konulmuştur (1,4,8,34).

**Tablo 2: Lösemi için belirlenmiş bazı riskler ve risk oranları(1,4,8,34)**

Riskli grup	Oran
Normal çocuklar	1:23750/yıl
Lösemik çocuğun kardeşi	1:21800/yıl
Tek yumurta ikizi kardeş 10 yaşından önce	1:74
Bloom sendromu	1:12
Fankoni anemisi	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 kullanması	1:500

Alkileyici ajanlarla tedavi görenlerde AML ve miyelodisplastik sendrom gelişme riski yüksektir. Genellikle 5 yıllık bir süreden sonra belirir ve sıklıkla öncesinde MDS tablosu gelişir. Genetik olarak da 'çoğul seri displazisi ile seyreden AML özelliği gösterir (33). Topoizomeraz II inhibitörleri (epipodofilotoksin türevleri, antrasiklinler) ile tedavi gören ALL' li vakalarda AML gelişme riski yüksektir. Ortaya çıkışı, alkileyici ajanlarla ilişkili AML' ye nazaran daha erken dönemde olur. Genetik olarak 'tekrarlayan genetik anomalilerle seyreden AML' ile

aynı özelliği gösterir. Epipodofilotoksin daha baskın olarak 11q23/MLL-tipi translokasyon yapar (33). Kloromfenikol ve fenilbutazon da lökomojen olarak tanımlanmaktadır (34).

Bazı kan hastalıklarının da akut lösemi ile sonlanabileceği bilinmektedir. Bunların bir kısmının da uygulanan kemoterapinin rol oynadığı kabul edilmektedir. Kronik myeloproliferatif hastalıklarda akut lösemi insidansı yüksektir. Miyelodisplastik sendrom ve paroksizmal nokturnal hemoglobinuri de akut lösemi ile sonlanabilir. Bütün bu hastalıklarda gelişen lösemi genellikle miyeloblastik, eritroblastik, miyelomonositik tipte AML özelliği gösterir. Tablo 3'de belirtildiği üzere kronik myeloproliferatif hastalıklar ve bazı hematolojik hastalıkların seyrinde lösemik dönüşüm izlenebilmektedir.

**Tablo 3: Akut Lösemiye Dönüşüm Gösteren Hematolojik Hastalıklar (1,30)**

Aplastik anemi
Miyelodisplastik sendrom
Edinsel amegakaryositik trombositopeni
Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri
Kronik myeloid lösemi
Miyeloid metaplazili myelofibrosis
Primer trombositopeni
Polisitemia vera

## KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Aileden alınan ayrıntılı bir anemnez ve dikkatle değerlendirilen fizik muayene lösemi tanısında diğer hastalıklarda olduğu gibi önemli bir yer tutar. Hikaye ve klinik bulgular ile lösemiden şüphelenildiğinde kan sayımı ve kan yaymasının mikroskopik incelemesi bir çok olguda hızlı tanı koydurur. Fakat normal kan sayımı ve mikroskopik inceleme tek başına lösemiye ekarte ettirmez(1,13,30).

ALL'nin klinik bulguları lenfoblast infiltrasyonunun neden olduğu kemik iliği yetersizliğinin derecesi ve ekstra medüller organ infiltrasyonu ile belirlenmektedir. ALL'li çocukların %60 'ında tanı anında hastalığın belirti ve bulguları dört haftadan daha az sürede mevcuttur. İlk bulgular non-spesifik olabilir ve letarji, geçmeyen bitkinlik, kemik ağrısı veya iştah kaybıdır. Anemi, kanama ve enfeksiyonlar gibi daha spesifik semptomlar lenfoblastların kemik iliği infiltrasyonu sonucudur ve geriye kalan normal hematopoezi engellemektedir (35).

**Tablo 4: Akut Lösemili Çocuklarda Klinik Bulgu ve Belirtiler (35)**

<b>Anemi bulguları</b>	Letarji, yorgunluk, hızlı tükenme, iştahsızlık Laboratuvar: normokrom normositer anemi
<b>Enfeksiyon bulguları</b>	Ateş, öksürük, kusma, oral alamama Laboratuvar: azalmış mutlak nötrofil sayısı
<b>Kanamaya eğilim bulguları</b>	Purpura, peteşi, ekimoz, hematoma Laboratuvar: trombositopeni, nadiren koagulopati
<b>Organ tutulum bulguları</b>	Kemik ve eklem ağrıları, hepatosplenomegali, yaygın LAP Mediastinal kitle ve buna bağlı Vena Cava Superior Sendromu
<b>Sistemik hastalık bulguları</b>	Gece terlemesi, nedeni bilinmeyen ateş, kilo kaybı

Hastaların ilk başvuru anında sıklıkla ateş tespit edilir. Ateş hastalarda genellikle nötropeniye bağlı enfeksiyonlar nedeniyle olurken %1-2 olguda lösemik ateş gözlemlenebilir. Nötropenik ateş durumunda mümkün olan en kısa sürede gerekli kültürlerin alınmasını takiben uygun antibiyotik tedavisi düzenlenmelidir. Etken olarak gram negatif bakteriler, gram pozitif koklar, viruslar ve kandida türleri göz önünde bulundurulmalıdır (35).

Lenfadenopati (LAP) sıklıkla mevcuttur. ALL tanılı çocukların %30-60'ında tanı esnasında belirgin hepatomegali ve splenomegali mevcuttur. Hepatomegali sıklıkla yüksek lökosit sayısı ile birlikte. Organomegali AML' de yaklaşık %20 iken ALL' de bu oran yaklaşık %50' dir. Timik kitle görülme oranı T hücreli ALL' de %85 gibi yüksek oranlardadır. Anterior mediastinal kitle T hücreli ALL vakalarının 2/3' ünde mevcuttur. Yine lösemik plevral efüzyon T hücreli ALL hastalarının bir kısmında

mediastinal kitleye eşlik etmektedir. Bu durum Vena Cava Superior Sendromu ve ciddi solunum sıkıntısına yola açarak tıbbi acil bir durum oluşturabilir (13,30).

Başvuru anında ALL' li hastalarda baş ağrısı, kusma, papilla ödemi, hipotalamik sendrom, santral diyabetes insipidus ve kranial sinir felci görülebilir. Bu bulgu ve şikayetler lösemilerin merkezi sinir sistemi tutulumunu telkin eder ve lösemili hastaların %5 kadarında bulunur.

Genital organ tutulumu fizik muayene ve skrotal ultrason ile nadiren saptanır. Fakat testis biyopsisinde bu oran %25 gibi yüksek oranlarda saptanmıştır. Özellikle lökosit sayısı  $25.000/mm^3$  den yüksek olan hastalarda risk daha fazladır. Yoğun ve çoklu ilaç rejimleri, metotreksat kullanımı gizli testis relapsını anlamlı derecede azaltmıştır. Bu nedenle eskiden önerilen, tedaviye başlamadan önce testis tutulumunu değerlendirmek adına rutin yapılan testis biyopsisinde günümüzde vazgeçilmiştir (13,30).

Hastaların 1/3' ü özellikle alt ekstremitelerde topallama veya yürümeyi reddetmeye yol açan ciddi ağrı ile kliniğe başvururlar. Bu hastalar sıklıkla prekursor B-ALL' dir. Normal kan sayımı ya da periferik kanda azalmış ya da saptanamayan lenfoblastlar ile başvurduklarında tanı gecikebilmektedir (35).

Akut lösemili çocuklarda gastrointestinal sisteme ait bulgu ve yakınmalar hem hastalığa bağlı hem de verilen kemoterapötik ajanlar nedeniyle oldukça sıktır. Candida albicans infeksiyonları tanı anında ve çoklu kemoterapi esnasında sık rastlanan bir durumdur. Lösemi tedavisinin yanısıra antifungal tedaviler ve düzenli ağız bakım gibi destek tedavileri tedavinin önemli bir kısmını oluşturur. Ağız içinde peteşi ve dişeti kanamaları ciddi trombositopenisi olan hastalarda sık rastlanır. Ciddi nötropeni varlığında mukozal ülserasyon, fungal ve özellikle streptococcus viridians türü bakteriyel enfeksiyonlara rastlanır. Candida ve HSV özefajiti retrosternal ağrı ile karakterize olur ancak nötropenik çocuklarda, profilaktik flukonazol kullanımı sonucunda artık daha az görülmektedir. Matur B-hücreli ALL'li çocuklarda sıklıkla sağ alt kadranda masif intra abdominal lenf nodu infiltrasyonu mevcuttur. Yoğun kemoterapiye bağlı ciddi nötropeni sırasında sağ alt kadranda ağrısı, hassasiyet, abdominal distansiyon, kusma ve sepsisin oluşturduğu karakteristik sendrom (nötropenik tiflit ya da nekrotizan enterokolit) görülebilir (1,13,30,35).

Perikardiyal efüzyon ekokardiyografik inceleme ile T-ALL hastası çocukların 1/3' ünde saptanmıştır. Sıklıkla lösemik plevral efüzyon ve mediastinal kitle ile beraberdir (13).

## LABORATUAR BULGULARI

Akut lösemiden şüphelenilen hastalarda ilk yapılması gereken tam kan sayımı ve periferik kan yaymasının değerlendirilmesidir. Hemoglobin değerleri çok değişkenlik gösterebilir. Büyük çoğunlukla hafif veya orta derecede düşüktür. Nadiren paraneoplastik olarak salınan eritropoetin nedeniyle anemi görülmeyebilir fakat sıklıkla diğer kan tablosundaki bozukluklara eşlik eden normokrom normositer bir anemi gözlenir. Lökosit sayısı artmış, azalmış ya da normal olabilir. Hastaların %92' sinde trombosit sayısı normalin altındadır. Trombosit sayısı  $25.000/mm^3$ ' den küçük olduğunda ciddi mukozal ve derin organ kanamaları oluşabilir. Periferik yaymada blastlar lökopenili hastalarda az ya da hiç olmayabilir. Lökosit sayısı  $10000/mm^3$ ' den çok olduğunda periferde blastlar genellikle çoktur. Eozinofili ALL' li çocuklarda sıklıkla görülür.

Kemik iliği %80-100 oranında blastlar tarafından işgal edilmiştir. Megakaryositler genellikle yoktur. Kemik iliği %5' den fazla blast tarafından işgal edildiğinde lösemiden şüphelenilmelidir fakat kesin tanı kemik iliğinde %25 üzerinde blast olması ile konur. Blastların ayırıcı özelliği diffüz dağılmış nükleer kromatine, bir veya daha çok nükleolusa ve bazofilik bir sitoplazmaya sahip olmaları ve göreceli olarak diferansiye olmamış olmalarıdır (13).

**Tablo 5: Blastik hücrelerin morfolojik özellikleri (13)**

Özellikler	Lenfoblast	Miyeloblast
Boyut	10-20 $\mu m$	14-20 $\mu m$
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/sitoplazma	Yüksek	Düşük
Sitoplazma rengi	Mavi	Mavi-gri
Genişliği	Dar	Çok geniş
Granüler	Yok	Var
Auer cisimcikleri	Yok	Var-yok

Bazen kemik iliği 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 (13). 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 (1,13). Ayrıntılı hücre sınıflamalarına izin veren özel kemik iliği çalışmaları histokimyasal çalışmalar, immunfenotiplendirme ve sitogenetiği içerir

(35).

Göğüs röntgeni T hücreli lösemide mediastinal kitleyi göstermede yararlıdır.

Merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumunun belirlenmesinde tanısal amaçla lomber ponksiyon hastanın lökosit sayısı  $50.000/mm^3$  altında ve trombosit sayısı  $30.000/mm^3$  üzerinde olması durumunda yapılır. Bunun nedeni merkezi sinir sistemine lösemik hücre ekiminin önlenmesidir (13,36).

Hastalarda koagülasyon anormallikleri oluşabilir, ancak genellikle hastalığın bir özelliği değildir. Tanıda ve tedavinin erken aşamalarında koagülopatiler oluşsa da lösemiden çok genellikle terapi (L-asparaginaz) veya beraberindeki infeksiyon ile ilişkilidir (37).

ALL'li çocukların 1/3'ünde bir ya da daha fazla immünglobulinde düşüklük saptanmıştır. Lösemik hücreler in vitro immünglobulin sentezini baskılaya yeteneğine sahiptirler (37).

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 (1,13,30,39).

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 (40).

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 (8,13,30).

## **AYIRICI TANI**

ALL' nin başlangıç bulguları çocukluk çağında görülen bir çok hastalığı ilk planda düşündürülebilir. Klinik ve laboratuvar bulguları yeterli olmadığında kemik iliği

aspirasyonu ve biyopsisi genellikle kesin tanıyı sağlar. ALL' nin ayırıcı tanısında infeksiyonlar, nöroblastom gibi kemik iliğini tutan çocukluk çağı maligniteleri, kollagen vasküler hastalıklar, idiyopatik trombositopenik purpura (İTP) ve aplastik anemi gibi hematolojik hastalıklar yer alır (1,13,30,39).

**Tablo 6: ALL ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar (1,13,30,39)**

Aplastik anemi ve diğer kemik iliği yetmezlik sendromları (ör: Fanconi Aplastik anemisi)
Romatolojik hastalıklar (ör: Still hastalığı, ARA)
Osteomyelit
Farklı malignitelerin kemik iliğine yayılması (nöroblastom, rabdomyosarkom)
Myeloproliferatif, myelodisplastik sendromlar
Viral ve diğer infeksiyonlar sendromları (ör: infeksiyöz mononükleoz, CMV, Leishmania)
Lökoid reaksiyon (difteri ve sepsis)
İdiyopatik trombositopenik purpura

Hastaların %1-2' si pansitopeni ile başvurur. Yanlışlıkla aplastik anemi tanısı ile takip edilir. Asıl tablo 1-2 ay içinde gelişir ve lösemi tanısı konur. 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 (1,8,13,30,39).

Tanı anında %25 olguda kemik iliğinin lösemik infiltrasyonuna bağlı oluşan periost reaksiyonundan veya kemikte meydana gelen infarklara bağlı olarak gelişen kemik ağrıları saptanır. Aynı zamanda bu hastalarda eklem şikayetlerinin de olması Juvenil Romatoid Artrit (JRA), Akut romatizmal ateş, Sistemik Lupus Eritamatozus (SLE) gibi kollagen doku hastalıkları ve romatolojik hastalıklar ile ayırıcı tanıya girer(39).

Yine lösemik hastalarda blastların organ infiltrasyonuna bağlı gelişen masif organomegaliler miyeloproliferatif hastalıklar Kronik Miyelositer Lösemi (KML), polisitemia rubra vera ve metabolik hastalıklar ile ayırıcı tanıya girer. Ewing sarkom, nöroblastoma, lenfomalar gibi kemik ve kemik iliği tutulumu yapan malignensiler ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Bunun için görüntüleme yöntemleri ve akım sitometri ayırıcı tanıda önem arzeder(8,13).

Ciddi bakteriyel enfeksiyon durumlarında gördüğümüz lökoid reaksiyon ayırıcı tanıda önemlidir.

Nedeni bilinmeyen ateş sebebiyle araştırılan tüm çocuklarda akut lösemiler

akılda tutulmalıdır.

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

## **PROGNOSTİK FAKTÖRLER**

### **ALL İÇİN PROGNOSTİK FAKTÖRLER**

Akut lenfoblastik lösemide birçok klinik ve laboratuvar özellik prognostik değer taşımakta ve bu özellikler nüks olasılığına, dolayısı ile remisyon sürelerine ve kür sonuçlarına yansımaktadır. Prognostik kriterlerin incelenmesi hastalığın biyolojisinin tanınmasının yanı sıra, risk gruplarının belirlenerek bunlara uygun yoğunlukta ve nitelikte tedavi yaklaşımlarının seçilmesi açısından önem taşır. Ancak değişik araştırma gruplarında benzer prognostik faktörler üzerinde durulsa da, bunların risk sınıflamasında kullanımı farklı olabilmekte ve ayrıca uygulanan tedaviye göre de bazı faktörlerin önemi değişebilmektedir. Prognostik faktörlere göre ALL standart, orta, yüksek risk olmak üzere 3 gruba ayrılır. Yaş, lökosit sayısı, immünofenotip, sitogenetik ve moleküler genetik özellikler risk sınıflamasında kullanılan faktörlerdir (41). Klasik prognostik faktörlerden bazıları tedavinin yoğunlaşması ile önemini kısmen veya tamamen kaybetmiştir. Bunlar içinde malnutrisyon, immunoglobulin düzeyleri, mediastinal kitle, testis tutulumu, FAB sınıflamasına göre morfoloji sayılabilir. Ancak zaman zaman bunlardan bazıları tekrar gündeme gelmekte ve yeni koşullarda önemi tekrar değerlendirilmektedir. Yine son yıllarda kullanılan önemli prognostik faktörlerden biri de minimal rezidüel hastalıktır.

Tanı anında yaş bağımsız ve önemli bir prognostik faktördür. 1-9 yaş grubundaki ALL' ler diğer yaş gruplarına göre daha iyi bir seyir gösterirler. İleri yaşlarda remisyona girme oranı ve remisyon süresi kısadır. Çocukluk yaş grubunda 5 yıllık hastalıksız sağ kalım %88 iken, 15 yaş üstü olanlarda bu oran %60-70' tir (41).

Tanı anında lökosit sayısı en değerli prognostik faktörlerden birisi olup  $50000/\text{mm}^3$ 'ün üzeri kötü prognoza işaret eder. Özellikle pro B ALL' de  $50000/\text{mm}^3$  üzeri lökosit sayısı prognoz açısından prediktif bir değerdir. Tanı anında T hücreli lösemilerde  $100.000/\text{mm}^3$  üzeri lökosit sayısı santral sinir sistemi nüksü açısından önem taşır.  $400000/\text{mm}^3$  üzeri lökosit değerleri MSS hemorajileri, pulmoner komplikasyonlara yol açar (42).

Akut lenfoblastik lösemiler immunfenotipik özelliklerine göre farklı klinik seyirler gösterirler. Bu çeşitlilik farklı prognoza sebep olur. Örneğin erken pre B en iyi prognoza sahipken, matür T hücreli ALL yüksek lökosit sayısı ve adölesan dönemde sık görülmesi gibi nedenlerden dolayı kötü prognozludur. Pro-B ve CD10 negatif pre B-ALL kötü seyirlidir. Matür B hücreli ALL önceleri kötü prognozlu olarak bilinirken son tedavi yaklaşımları ile yaşam beklentisi artırılmıştır (41,42,43).

Remisyon indüksiyon tedavisi sonrasında lösemik kolonun erken redüksiyonu bağımsız prognostik bir faktördür. Lösemilerde minimal residuel hastalık durumu nüks riski ya da konsolidasyon tedavisine cevap açısından önem taşır. Tedavinin 3-4. haftalarında rezidüel lösemi varlığı ile prognoz , olaysız sağ kalım ve genel sağ kalım arasında ilişki vardır (41).

DNA indeksinin 1.16 oranının altında olması hipodiploidiye işaret etmekte olup kötü prognozludur. Hiperdiploidi ise artmış hücre apoptozu ve kemoterapötiklere duyarlılıkla birlikte olup iyi prognozu işaret eder. Trizomi 4,10,17 gibi hiperdiploid durumlar iyi prognozludur. Hipodiploidi, Philedelphia kromozomu, MLL gen re-aranjmanı kötü prognozu işaret eder (1,13,44,45).

**Tablo 7: Bazı kromozomal anomalilerinin yaşam beklentileri ve sıklığı (1,13)**

Krozomal 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 İleri yaş, B öncül	25-35
T(4,11) (q21,q23)	4	MLL-AF4	CD10(-), infant Hiperlökositoz	10-35
Hipodiploidi Near haploidi	1	-	Yok	20-30
T(1,19) (q23,p13.3)	5-6	E2A/PBX1	preB, pseudoploidi hiperökositoz	70-80

## SINIFLANDIRMA

Lösemiler başlıca akut ve kronik lösemiler olmak üzere iki başlık altında incelenirken, burdaki akut ve kronik terimleri hastalığın doğal seyirindeki rölatif süreyi gösterir. Lösemide sınıflama, hematopoezin hangi evresinde farklılaşmanın durup klonal çoğalmanın başladığını belirlemeye yöneliktir. Lösemilerin doğru şekilde sınıflandırılması hem hastalığın fizyopatolojisinin anlaşılması, hem de tedavinin şekillendirilmesi açısından elzemdir.

Granülosit ve monositler, lenfoblastlardan farklı olarak içerdikleri enzimlerin aktivitelerini nedeniyle sudan black, non spesifik esterez, peroksidaz gibi sitokimyasal boyaları ile boyanırlar. Lenfoblastın yüzde 50' si ise granülositlerden farklı olarak PAS ile boyanırken, lenfoblastların %90' ı terminal deoksinükleotidil transferaz enzimi içerip anti -TdT ile pozitif boyanma gösterir. AML tiplerinde TdT pozitifliği çok seyrekir. T hücreli blastlar asit fosfataz boyası ile boyanırlar (1,8,13).

**Tablo 5: Blastik hücrelerin morfolojik özellikleri (13)**

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/sitoplazma	Yüksek	Düşük
Sitoplazma rengi	Mavi	Mavi-gri
Genişliği	Dar	Çok geniş
Granüler	Yok	Var
Auer cisimcikleri	Yok	Var-yok

Lösemiler ayrıca morfolojik, sitokimyasal, immunolojik, sitogenetik ve moleküler olarak sınıflandırılabilir. Akut lösemiler, lösemik hücrelerin özelliklerine göre başlıca dört grupta incelenirler (13).

- 1- Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)
- 2-Akut Nonlenfoblastik Lösemi veya Akut Miyeloid Lösemi (ANLL veyaAML)
- 3- Akut Undiferansiye Lösemi
- 4- Akut karışık lösemi

**Tablo 9: Akut Lösemilerde Sınıflandırma (13)**

<b>1. Akut lenfoblastik lösemi (ALL)</b> - %75-80 - Morfoloji: L1, L2, L3 - immunfenotip: B hücreli (progenitor, erken PreB, PreB, B ALL), Thücreli
<b>2. Akut Miyeloid lösemi</b> - %15-20 - morfoloji: M0-M7
<b>3. Akut Undiferansiye Lösemi</b> - <%0.5
<b>4. Akut Karışık Lösemi</b> - ALL + 2 miyeloid antijen (%6) - AML + 2 lenfoid antijen (%17)

### **AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE (ALL) SINIFLAMA**

1976 yılında 200 ALL olgusunun periferik yayma ve kemik iliği aspirasyon yaymalarının hücrelerin büyüklüğü, çekirdek şekli, çekirdekçik sayısı, sitoplazmanın bazofili derecesi esas alınarak; Fransız, Amerikan ve İngiliz hematologlarından oluşan bir grup tarafından morfolojik olarak incelenmesiyle FAB klasifikasyonu oluşturulmuştur. Ancak değerlendirmelerde evrensel uyumun düşük olması nedeniyle FAB sınıflaması 1981 yılında tekrar gözden geçirilerek modifiye edilmiştir. Yapılan güncellemeler, getirilen kalitatif ve kantitatif kriterler ile hematologların morfolojik değerlendirmeleri arasındaki uyum %64'ten %84'e çıkarılmıştır. FAB sınıflamasına göre akut lösemiler Tablo-10' da belirtildiği şekliyle 2 gruba ayrılmıştır (13).

**Tablo 10: Akut Lösemilerde FABSınıflaması (13)**

<b>Akut lenfoblastik lösemi (ALL)</b>	
<b>L1</b>	Çocukluk tipi Akut Lenfoblastik Lösemi
<b>L2</b>	Erişkin tipi Akut lenfoblastik Lösemi
<b>L3</b>	Burkitt tipi Akut Lenfoblastik Lösemi
<b>Akut Miyeloblastik Lösemi (AML)</b>	
<b>M0</b>	Minimal farklılaşma gösteren akut myeloblastik lösemi
<b>M1</b>	Olgunlaşma göstermeyen akut miyeloblastik lösemi
<b>M2</b>	Granülositik olgunlaşma gösteren akut miyeloblastik lösemi
<b>M3</b>	Akut promiyelositer lösemi
<b>M4</b>	Akut miyelomonositer lösemi
<b>M5</b>	Akut monoblastik/monositer lösemi
<b>M6</b>	Akut eritrolösemi
<b>M7</b>	Akut megakaryoblastik lösemi

Akut lenfoblastik lösemiler ise FAB sınıflamasına göre 3 gruba ayrılır.

FAB L1: Hücreler homojen ve küçük olup, sitoplazmaları hafif bazofilik ve dardır. Çekirdek sınırları düzenlidir ve çekirdekçik belirsizdir. Sitoplazmada değişik düzeyde vakuolizasyon izlenebilir. L1 morfolojisi çocukluk çağı lösemi vakalarının %80 kadarını oluşturmaktadır (13).

FAB L2: Hücreler heterojen ve daha büyük olup, sitoplazmaları 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 (13).

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 (13).

**Tablo 11: Akut Lenfoblastik Lösemilerde FAB sınıflaması (13)**

<b>Sitoloji</b>	<b>L1</b>	<b>L2</b>	<b>L3</b>
<b>Hücre boyutu</b>	Küçük	Büyük ve heterojen	Büyük homojen
<b>Nükleer kromatin</b>	Homojen	Değişken, heterojen	Noktalı homojen
<b>Nükleus şekli</b>	Düz konturlu, Bazen çentikli	Irregular sıklıkla Çentikli	Düzensiz konturlu oval-yuvarlak
<b>Nükleolus</b>	Görülmez	>1, sıklıkla belirgin	>1, belirgin, veziküller silik, küçük
<b>Sitoplazma</b>	Dar	Değişken, sıklıkla büyük	Orta derecede büyük
<b>Sitoplazmik bazofil</b>	Hafif veya orta, Nadiren belirgin	Değişken, bazen koyu	Çok koyu
<b>Sitoplazmik vakuol</b>	Değişken	değişken	Sıklıkla belirgin

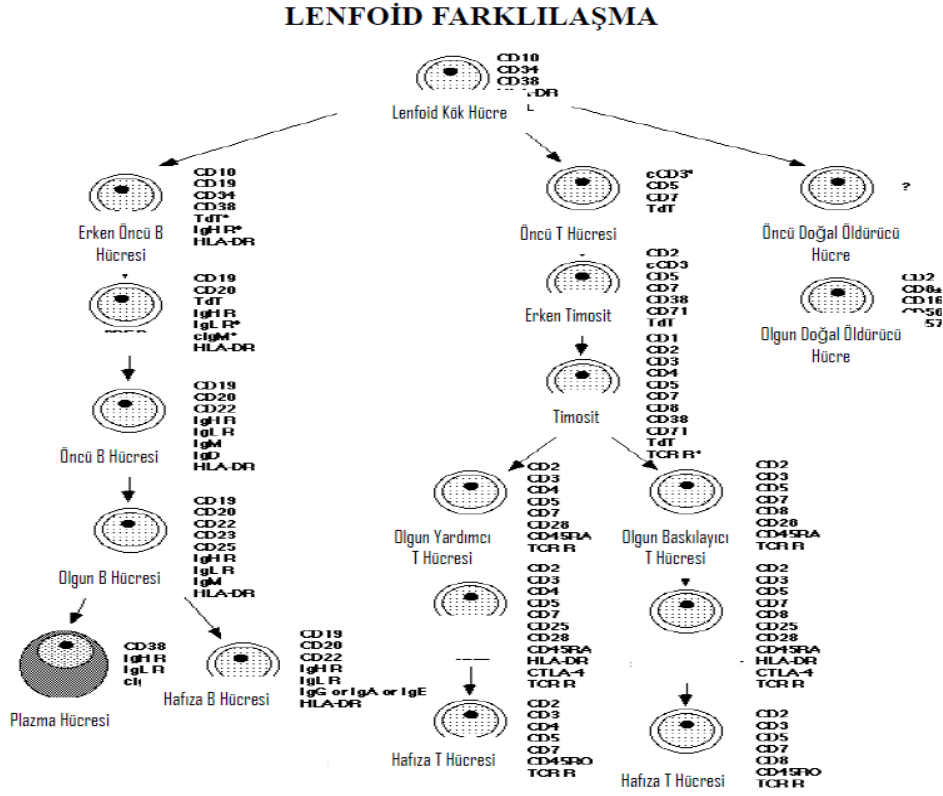
Geniş seri çalışmalarında ALL' de FAB morfolojisinin remisyon indüksiyonu, hastalıksız sağ kalım ile toplam sağ kalım açısından oldukça belirgin bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir (31). FAB L1 lenfoblastlar daha yüksek bir remisyon indüksiyon oranı, uzamış remisyon ve sağ kalım oranı gösterirler. FAB L2 morfolojisindekiler diğer prognostik faktörlerden bağımsız olarak daha yüksek nüks oranı ile kötü prognoz gösterirler. Diğer prognostik faktörler iyi olsa da daha yoğun bir protokolle tedavi edilmelidirler (31).

## AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLERDE İMMÜNOFENOTİPLENDİRME

İmmun fenotiplendirme lösemik hücrelerin gelişimlerinin hangi aşamasında durduğunu anlamaya yönelik bir tekniktir. Normal B ve T lenfositlerin yüzeylerinde gelişim aşamalarının evrelerine göre bir takım antijenler belirip kaybolur. Bu antijenlere Cluster of differentiation (CD) denir. Bu yüzey antijenlerinin belirlenmesinde ise monoklonal antikorlar kullanılır. İşaretli monoklonal antikorlar anahtar kilit hipotezi doğrultusunda kendine uygun CD' yi bağlayarak yüzey antijeninin belirlenmesini sağlar. İlk kez 1970 yıllarında bazı lenfoblastların koyun eritrositleri ile rozet oluşturduğunun ve bu lösemilerin kötü seyrettiğinin saptanması immunfenotiplendirmenin ilk aşamasını oluşturmuş, bunu 1970' lerin ortasında lökosit ortak antijeninin (CD10-CALLA - common ALL antigen) keşfi izlemiştir. Sonrasında 1980' li yıllarda monoklonal antikorların tanımlanması ile blastların kemik iliğinde hangi diziden hangi aşamada farklılaştığını belirleyen yüzey antijenleri keşfedilmiştir (46).

Lenfosit sistemi fonksiyonel özellikleri ve antijenik belirteçleri temelinde B ve T lenfosit olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Dolaşımdaki lenfositlerin %10-20' sini oluşturan B lenfositlerin yapımı ve gelişimi kemik iliğinde olur. B lenfositler gelişimin erken dönemlerinde yüzeyel belirteçleri HLA-DR, CD-19, CD34 ve nükleer Tdt enzimi ortaya çıkar. CD10 (CALLA-common leukemia associated antigen) yüzeyel immunglobulinler ortaya çıktığı zaman izlenmez olur. CD10 ve CD19' u CD20' nin ortaya çıkışı takip eder. CD19 ve CD20, B hücre özgül belirteçleridir ve olgunlaşma evresi ne olursa olsun B lenfositlerin çoğunda bulunurlar. Yüzeyel immunglobulinlerin ortaya çıkması ve Tdt' nin kaybolması B hücre öncülerinden immunolojik olarak olgun B hücrelerine geçişi gösterir (10). Periferik kandaki lenfositlerin %75' ini oluşturan T hücreleri bu hücre serisine özgü CD2, CD3, CD5, CD7 gibi yüzey belirteçlerinin varlığıyla tanınırlar. Yardımcı T lenfositlerin üzerinde CD4; baskılayıcı (sitotoksik) T lenfositler üzerinde de CD8 bulunur. T lenfositler kemik iliğindeki öncü hücrelerden köken alır ve timusta olgunlaşır. T hücrelerin en erken yüzey belirteci CD7 olup, T hücre gelişiminin her aşamasında hücre yüzeyinde mevcuttur. Olgunlaşma dönemine girişte T hücre reseptör geni yeniden düzenlenir, nükleer Tdt varlığı kaybolur ve hücre yüzeyinde CD3 belirir (46).

Şekil 1: Lenfoid Farklılaşma



1985 yılında 'Lökosit Farklılaşma Antijenleri Çalışma Grubu' bu antijenlerin FAB alt gruplarıyla ilişkisini belirlemiştir (13,43,46,47). Tüm bu gelişmeler ışığında akut lenfoblastik lösemiler akım sitometrik özelliklerine göre tablo 13'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 12: ALL' de immunfenotip sınıflandırma (13,45,46,47)

<b>B hücreli ALL</b>	<b>CD</b>
Pro-B ALL (B-I)	CD 19+ CD 79a + CD 22 +
Common ALL (B-II)	CD 10+ Sitoplazmik Ig -
Pre-B ALL (B-III)	Sitoplazmik Ig + Yüzeyel Ig -
Olgun B ALL (B-IV)	Yüzeyel Ig +
<b>T hücreli ALL</b>	<b>CD</b>
Pro-T ALL (T-I)	Sitoplazmik CD3 + CD7 +
Pre-T ALL (T-II)	CD 2 + CD 5 + CD 8 +
Kortikal T ALL	CD 1 a +
Olgun T ALL (T-IV)	CD 1 a - Membran CD 3 +

Prekürsor B ve T ALL' lerde fenotipik heterojenite vardır. Bu özellik kaynaklandıkları B ve T lenfoblastların matürasyon çizgisindeki farklılaşma aşamalarında farklı markerları eksprese etmelerine bağlıdır. Lenfoblastların bu farklılaşma şemaları, prekürsor B ve T ALL' lerin farklı klinik ve biyolojik özellik gösteren fenotipik gruplarının anlaşılması ve belirlenmesi için önemlidir.

### **B-ALL**

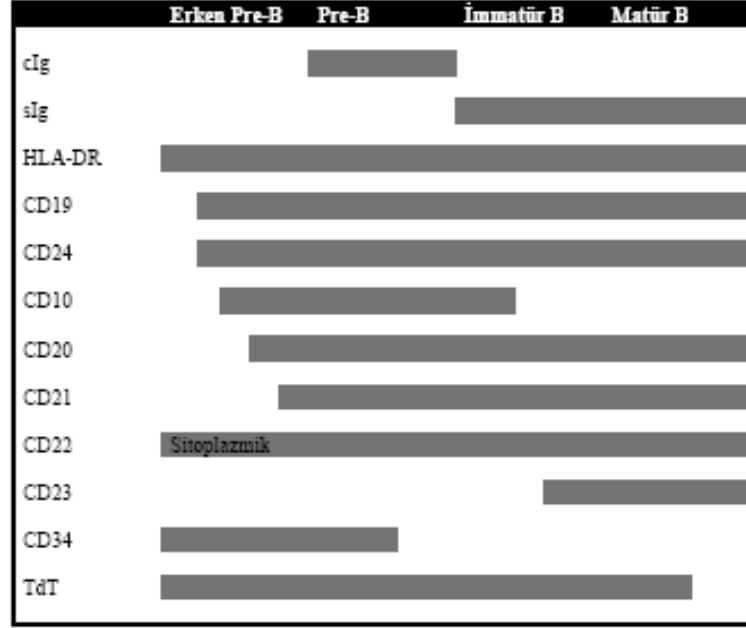
Lenfoblastlar farklılaşma şemalarına göre erken prekürsor B-ALL denilen erken aşamada CD19, sitoplazmik CD79a, sitoplazmik CD22 ve nükleer Tdt eksprese ederler. Blastlar common ALL denilen sonraki aşamada CD10 eksprese ederler. Prekürsor B hücrelerin en matür formundan kaynaklanan pre-B ALL' de ise ilave olarak sitoplazmik m saptanır (49).

B lenfoblastlar Tdt +, HLA DR+ ve hemen her zaman CD19 ve sitoplazmik CD79a +' dir. Çoğu olguda CD10 ve CD24 de pozitifdir. CD20 ve sitoplazmik CD22 bazı olgularda saptanır. Sitoplazmik CD 22 ve sitoplazmik İgM B hücre serisi için spesifik kabul edilir. B lenfoblastlarda yüzeyel immunoglobulin ekspresyonu yoktur, ancak yokluğu prekürsor B ALL olduğunu göstermez. Nadir olarak Burkitt lösemide saptanmıştır. Miyeloid markerlar CD13 ve CD33 aberan olarak olguların %45' inde eksprese edilir. Bu olguların MPO immune bifenotipik B lenfoid/miyeloid lösemi belirlenmesi için önemlidir. Olguların değerlendirilirken Avrupa grubu tarafından ileri sürülen lösemilerin immunolojik sınıflandırmasıyla ilgili skorlama sistemi dikkate alınmalıdır. Skor miyeloid ve lenfoid serilerden herhangi biri için 2' nin üzerinde ise o seri var olarak kabul edilir (33).

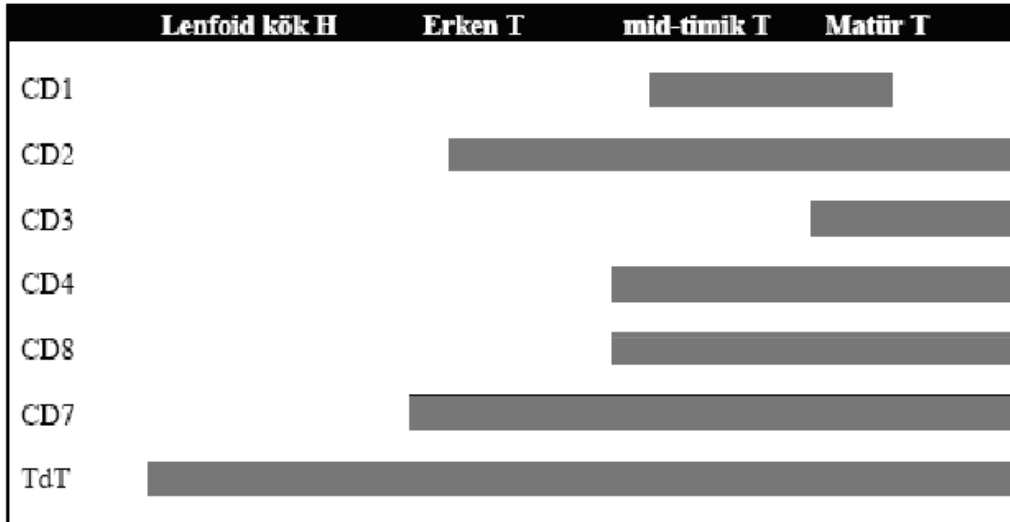
### **T-ALL**

T lenfoblastlar intratimik farklılaşma aşamalarına göre sitoplazmik CD3, CD2 ve CD7, sonra da CD5 ve CD1a ve daha sonra yüzey CD3 eksprese ederler. T lenfoblastlar Tdt pozitifdir. Sıklıkla CD7 ve sitoplazmik CD3 eksprese ederler. T hücre markerlarından sadece sitoplazmik CD3 T hücre serisi için spesifik kabul edilir. Diğer T markerlardan CD4 ve CD8 sıklıkla birlikte eksprese edilir. CD10 ve CD79a da pozitif olabilir. Miyeloid markerların CD13 ve CD33 ekspresyonu olguların %32' sinde belirlenebilir. Nadiren CD117 pozitif olabilir. Bunlar T lenfoblastların aberan miyeloid marker ekspresyonu olabileceği gibi bifenotipik T lenfoid akut lösemi de olabilir. Olguları değerlendirirken Avrupa grubu tarafından ileri sürülen lösemilerin immunolojik sınıflandırması ile ilgili skorlama sistemi dikkate alınmalıdır. Blastik hücreler T hücre reseptör geninde (TCR) klonal yeniden düzenleme gösterebilirler. Ancak bu bulgu T hücre serisi için spesifik olarak kabul

edilmemektedir. Çünkü prekursor B hücreli neoplaziler ve akut miyeloid lösemilerde de TCR gen yeniden ayarlaması saptanmıştır (49).



Şekil 2: B öncül ve Matür B hücreli ALL'lerin akım sitometrik özellikleri(13, 45).



Şekil 3: Matür T ve öncül T hücreli ALL'lerin akım sitometrik özellikleri (13,45).

## AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE SİTOGENETİK SINIFLAMA

Hızla ilerleyen genetik bilimi, lösemi sınıflandırmasına yeni bir boyut kazandırmıştır. 19. yüzyılda patologlar tarafından tanımlanan mitotik düzensizlikler, Von Haseman tarafından neoplazi ile ilişkilendirilmiş, 1960' ta Nowell ve Hungelford Philadelphia kromozomunu bulmuş, 1970' te ise bantlama teknikleri geliştirilmiştir (49). Kromozomal sayısal anomaliler akım sitometrisi ile blastik ve normal hücre içindeki DNA miktarının ölçülüp, miktarları oranlanarak tesbit edilir. Bu oran 1.16 dan büyük ise hiperdiploidi, 1' den küçük ise hipodiploidi kabul edilir. ALL'li çocukların yaklaşık %90' nında anormal karyotip bildirilmiştir (52,53). ALL olgularını %10' nunda diploidi, en sık 20. Kromozomda kayıp olmak üzere %8' inde hipodiploidi, % 40'ında ise psödodiploidi görülür. Hipodiploidi vakalarında prognoz kötüdür. Psödodiploidi vakaları ise yüksek lökosit ve LDH seviyeleriyle seyreder (4). ALL' de translokasyonlar en sık izlenen yapısal anomaliler olup, vakaların %75' inde görülürler. Bazı translokasyonlar spesifik immünofenotiplerle birlikte dir. Bunların en sık görülenleri 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 birlikteliğidir (48). (Tablo 14)

**Tablo 13: Akut lenfoblastik lösemilerde translokasyon sıklığı (48)**

Hücre tipi	Translokasyon	Sıklığı (%)
Pre-B/erken Pre-B	T(9,22)(q34q11)	3-5
Pre-B/erken Pre-B	T(1,19)(q23p13)	5-6
Pre-B/erken Pre-B	T(11,V)(q23V)	3
Pre-B/erken Pre-B	T(4,11)(q21q23)	2
Pre-B/erken Pre-B	T(1,11)(p32q23)	1' den az
Pre-B/erken Pre-B	T(10,11)(p14-p15q22)	1' den az
Pre-B/erken Pre-B	T(9,11)(p21-p22q23)	1' den az
Pre-B/erken Pre-B	T(11,19)(q23p13)	1' den az
Pre-B/erken Pre-B	T(12,V)(p12-p13p12)	5
T hücre	T(11,14)(p3q11)	1
T hücre	T(10,14)(q24q11)	1' den az
T hücre	T(7,V)(q35V)	2
B hücre	T(8,22)(q24q11)	0,3

Bu translokasyonlardan t(11,14) ve t(9,22) önem arzeden iki psödodiploididir. t(11,14) 12 aydan küçük süt çocuklarında görülür. Kötü klinik gidişe sahiptir ve tedaviye yanıt kötüdür. Philadelphia (Ph) kromozomu olarak da adlandırılan t(9,22) varlığı, kronik miyeloid lösemiden (KML) farklı olarak, çocukluk çağı lösemilerinde kötü prognostik faktördür (44).

## AKUT LENFBLASTİK 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 santral sinir sistemi (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, merkezi sinir sistemi (MSS) profilaksisi, konsolidasyon ve idame tedavisidir (1, 13, 37).

### Remisyon-indüksiyon

İndüksiyon tedavisi sırasında metabolik komplikasyonların önlenmesi tedavisi, akut lösemi tedavisinde ilk aşamayı oluşturur. Hiperürisemi, hiperlökositoz, renal yetersizlik varlığı metabolik komplikasyon riskini daha da artırır. Komplikasyonların önlenmesi için tedavi öncesi hidrasyon (asgari 100 ml/saat) yanında 8 saatte bir 100 mg allopurinol başlatılması, hastanın sıvı elektrolit dengesinin yakın takibini gerektirir. Kreatin düzeyi > 1.6 mg/dl ve ürik asit düzeyi >8 mg/dl olanlarda özellikle dikkatli olunmalıdır (54,56). İndüksiyon tedavisinin amacı tam remisyon sağlamaktır. Hastalığın aktif dönemlerinde var olduğu düşünülen  $10^{12}$  malign hücrenin  $10^3$  veya  $10^4$  azaltılması hedeflenir. Genel olarak glukokortikoid, vinkristin ve L-asparaginaz uygulamasını kapsar. Amaç hızla kemik iliğini remisyona sokmaktır. Tam remisyon, blastların periferik yaymada görünmemesi ve kemik iliğinde %5' ten az blast olması, kan değerlerinin normale gelmesi, organomegalinin kaybolması ve hastanın normal performansının geri dönmesi olarak tanımlanır. İndüksiyon tedavisinde steroid olarak deksametazon kullanımı ile daha iyi antilösemik etki ve merkezi sinir sistemi penetrasyonu sağlanmakla birlikte merkezi sinir sistemi nüksünü azaltabileceği ifade edilse de deksametazon kullanımının septisemi ve fungal enfeksiyon riskini arttırdığı bir gerçektir (57, 58). Randomize çalışmalar ile indüksiyon tedavisine siklofosamid eklenmesinin yararı gösterilememiştir. Antrasiklin olarak çalışmaların çoğu daunorubisin kullanmaktadır. Daunorubisini haftada bir olmak üzere 4 kez veren protokoller olduğu gibi ardışık 3 gün veren çalışmalarda vardır. Büyük çok merkezli çalışmalar ile antrasiklin dozunu arttırmanın remisyon oranını arttırmadığı buna karşılık ciddi G-CSF gerektirdiği gösterilmiştir (61, 62). İndüksiyon tedavisi sırasında L-asparaginazın rolünü

araştıran tek çalışma remisyon oranına etkisini ispatlayamamıştır. L-asparaginazın remisyon süresini uzatacağı düşünülmektedir (64). ARA-C indüksiyondan önce veya hemen sonra kullanımı ile tam remisyon oranının %85 e ulaştığı çalışmalar vardır (65). Nötropeni süresini ve mortaliteyi arttıracığı göz ardı edilmemelidir (66). Bütün bu verilere International ALL Trial' a ait ve 1500 hastayı kapsayan çalışma da induksiyon rejimi olarak daunorubisin, vinkristin, L-asparaginas, prednisone ile %91 oranında tam yanıt elde edildiği dikkate alındığında ALL de indüksiyon rejiminin bu dört ajandan oluşacağı gerçeği ortaya çıkar.

### **MSS koruma tedavisi**

Nükseden akut lösemi hastalarında merkezi sinir sistemi kaynaklı nükslerin sık rastlanması üzerine mevcut kemoterapilerin BOS' a yetecek düzeyde geçmediği düşünülmüştür. Yapılan çalışmalar doğrultusunda MSS' ne yönelik tedavi ALL tedavisinin önemli bir basamağını oluşturmuştur (67). MSS tutulumunu önlemek için genel yaklaşım metotreksat (ve/veya ARA-C, steroid) ile intratekal tedavi ve sistemik yüksek doz metotreksat ve santral sinir sisteminin ışınlanmasıdır. Bu kombinasyonla SSS nüks olasılığı %5' in altına iner. GMALL' ın SSS ışınlamasını ihmal ettiği çalışmalarda SSS nüksünde artış görülmüştür (68). Akut lenfoblastik lösemilerin %5' inde tanı anında MSS tutulumu vardır. BOS' da 5 µ/l' den fazla lökosit varlığı ve bunların lenfoblast olduğunun anlaşıldığı olgular başlangıçta SSS tutulumu olarak kabul edilir. Merkezi sinir sistemi tutulumu durumunda prognoz kötüdür (69, 70). Tanı anında testiküler tutulum, mediastinal kitle, olgun B ve T hücreli ALL durumunda MSS tutulumu daha yüksek oranda görülür (70). Ayrıca LDH seviyesinin 1000 µ/L üzerinde olması MSS rekürrensi açısından güçlü prediktif bir değer olduğu saptanmıştır. MSS tutulumu olan hastalara remisyon indüksiyon evresinde sık (haftada iki) intratekal metotreksat tedavisine başlanmalı, BOS' un iki kez normal görülmesine kadar en az 5 kez uygulanmalıdır (71). Hasta remisyon girer girmez MSS ışınlanması yapılmalıdır. Önceleri yüksek dozda uygulanan ışınlama dozu proflakside 1200 cGy, MSS tutulumu olanlarda 1800 cGy' ye çekilmiştir. Yapılan çalışmalarda sistemik tedaviye ek olarak intratekal uygulama sonuçları MSS ışınlanması ile benzerdir. Ayrıca MSS ışınlamasının geç yan etkileri düşük risk gruplarında tedavi protokollerinden ışınlamanın çıkarılmasına neden olmuştur (72).

### **Konsolidasyon tedavisi**

Genel olarak idame tedavisi öncesinde yaptığımız konsolidasyon (pekiştirme) ile hastalık seyrinin düzeltildiği düşünülür. Amaç remisyon ile 3-4 log azaltılmış tümör yükünün 3 log daha azaltılmasıdır. Böylelikle kemik iliği aspirasyonunun incelenmesi ile tesbit edilemeyen rezidüel lösemik hücreler dahi yok edilir. Amaç nüks riskinin azaltılmasının yanısıra ilaca dirençli blastik hücrelerin gelişmesinin engellenmesidir. Her ne kadar bu tedavi fazının protokoldeki önemi tartışmasız bir gerçek olsa da tedavi süresi uzunluğu ve en iyi tedavi protokolünün içeriği hakkında uzlaşma henüz sağlanmamıştır. Konsolidasyonda optimal kemoterapötikler ve süresi konusunda randomize çalışma yoktur. Çoğu konsolidasyon rejimi GMALL (germal multicenter ALL) protokolünden origin alır. Genel olarak aktif kemoterapötiklerin alterne kullanılması hedeflenir. Bu rejimde yüksek doz ARA-C, yüksek doz metotreksat ve yüksek doz etoposide özellikle orta ve yüksek risk hastaya uygulanmaktadır. Ayrıca yüksek riskli hasta uygun donör varlığında allojenik kök hücre transplantasyonuna tabi olmaktadır. 20-30 hafta süre ile kortikosteroid, vinkristin ve yüksek doz asparaginaz içeren sık tekrarlayan pulse tedaviler uygulanır (73, 74, 75).

### **İdame tedavisi**

Yoğun ilaç tedavisini 6 ayda tamamladıktan sonra ve düşük risk grupları dışında kraniyal radyoterapi uygulamasından 15-30 gün sonra başlayan ve 1.5 yıl süren bir tedavi dönemidir. İdame tedavisi nüksün önlenmesi için günlük 6-merkaptopurin ve haftalık metotreksat kullanımı içerir. Bazı tedavi protokollerinde idame tedavisinde prednisolon ve vinkristin bulunmaktadır.

Çocukluk çağı lösemi vakalarının %65' inde 12 ay idame tedavisi ile kür elde edilirken, hedef %100 kür olması nedeniyle idame tedavisi ortalama 2 yıl devam eder (77,78). Pek çok araştırmacı idame fazı sırasında yeterli doz yoğunluğu sağlamak için ilaç dozlarının lökosit sayısı  $3 \times 10^9$  /L altında ve nötrofil sayılarının  $0.5$  ve  $1.5 \times 10^9$  /L arasında kalacak şekilde ayarlanmasını savunur (42). Haftalık kan sayımları ile hastanın lökosit sayısının  $2000-3000/\text{mm}^3$  arasında tutacak şekilde her gün 6-merkaptopürin  $50 \text{ mg}/\text{m}^2$  ve haftada bir gün metotreksat  $20 \text{ mg}/\text{m}^2$  ağızdan uygulanır.

### **Akut lenfoblastik lösemide hastalık tekrarı:**

Yeni tanı akut lösemi vakalarının tedavisinde büyük mesafeler katedilmesine rağmen (%85 kür) nüks eden vakaların yönetiminde yıllara bakıldığında önceki

yıllara benzer sonuçlar elde edildiği görülmüştür (%20-30 kür). Örneğin COG (Children's Oncology Group) protokolünün uygulandığı 1961 nüks ALL vakalı bir çalışmada, 1988-2002 tarihleri arasında elde edilen sonuçların önceki yıllardaki (1988-1994) ve (1995-2002) sonuçlarla benzer olduğu bulunmuştur (76). Bunun sebebi olarak mevcut tedaviler ile daha az dirençli olgularda kür sağlanırken, çok az sayıdaki vakada, kemoterapi protokollerine dirençli hasta grubunda halen nüks görülmesinin devam ettiği olarak düşünülebilir. Halen tedavi başarısızlığının temel nedeni hastaların %20-30 unda ortaya çıkan nükslerdir. Nüks hasta oranı az gibi görünse de çocukluk çağı lösemilerinin insidansı yüksek olması nedeniyle gelişmiş ülkelerde nüks lösemiler kansere bağlı ölüm nedenlerinin başında gelir.

Tedavi bitiminden sonra tam remisyon elde edilen bir hastanın klinik takibinde karşılaşılan şüpheli bir durumda uygulanan kemik iliği aspirasyonunda %5 veya daha fazla lösemik hücre saptanması (genelde <%20 blast saptanırsa 1-2 hafta sonra kemik iliği tekrarı önerilir) veya vücutun kemik iliği dışında herhangi bir yerinde (MSS, testis) lösemik hücre saptanması nüks açısından uyarıcıdır.

Klinik şüphe ile birlikte kemik iliği aspirasyonunda %50' den fazla lenfoblast saptanması veya kemik iliğinde %25' den ve periferik kan yaymasında %2' den fazla lenfoblast saptanması veya kemik iliğinde >%5' den fazla lenfoblast saptandıktan sonra 1 haftalık aralarla tekrarlanan kemik iliğinde ikiden fazla kez >%25 lenfoblast saptanması izole kemik iliği nüksünü düşündürürken, ekstramedüller organlarda (MSS, testis) lenfoblast saptanması (izole ekstramedüller nüks denebilmesi için nüks sırasında yapılan kemik iliğinde <%5 lenfoblast olmalı), BOS' da >5/mm<sup>3</sup> lenfoblast varlığı ekstramedüller nüksü düşündürür (77).

BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) grubuna göre ilk tanı anından itibaren 18 ay içinde gelişen nüks çok erken nüks, tedavi tamamlanmasında itibaren ilk 6 ay içinde gelişen nüks erken nükstür. Tedavi bitiminden 6 ay sonra gelişen nüksler geç nükstür (77).

Nüks ilk tanı sırasındaki bulguların tekrarlaması (solukluk, kanama, ateş) ile olabileceği gibi merkezi nüksü belirten baş ağrısı, kusma, fokal nörolojik bulgular, kafa sinir felçleri gibi değişik bulgularla da ortaya çıkabilir. Testis nüksleri ise genellikle ağrısız şişlik şeklinde gözlenebilir.

İzole nükslerin çoklu nükslerden daha iyi prognozu olduğunu belirten çalışmalar vardır. Testis nüksü ise MSS nüksüne göre daha iyi prognoza sahiptir. Merkezi sinir sistemi nüksü tedavisinde sistemik kemoterapi, sık intratekal tedavi

ve radyoterapi uygulanmazsa 3-4 ay içinde merkezi sinir sistemi nüks tekrarlar.

İlk tanı anında risk sınıflandırmasında bazı klinik laboratuvar ve moleküler testler yardımcı iken nüks vakaların değerlendirilmesinde çok az yardımcı bulgu vardır. Bunlar nüksün zamanı (en güçlü prognostik değişkendir), nüksün yeri ve immune fenotiptir (79).

Genellikle tesbit edilen nükslerin 2/3' ü tedavi esnasında, 1/3' ü tedavi kesildikten sonraki ilk 6 ayda veya sonrasında izole kemik iliği tutulumu veya nadiren MSS veya testis gibi diğer ekstramedüller bölge tutulumu olarak ortaya çıkar. Nüks olguların tedavisinde kullanılan tedavi protokollerinde tedavi yoğunluğu düzenlenirken, tekrar nüks etme riski göz önünde bulundurularak tanı ve nüks anındaki klinik özellikleri dikkate alınır. Özellikle nüksün yeri, tam remisyon süresi, erkek cinsiyet, başlangıçtaki lökosit sayısının  $50000/\text{mm}^3$  ün üzerinde olması, 1 yaş altı ya da 10 yaş üzerinde olmak, Philadelphia kromozom pozitifliği, t(4,11)pozitifliği, tedavi yanıtı, hipodiploidi, T hücre immune fenotipi ve tedaviye geç yanıtın nüks riskini arttırdığını düşündürmektedir. Genel sağ kalım çok erken kemik iliği nüksünde %0-15, erken süredeki kemik iliği nüksünde %10-40, geç kemik iliği nüksünde %14-53 dolaylarındadır(80).

Relaps akut lenfoblastik lösemide nüks vakaların, tanı anında saptanan lösemik blastlara göre indüksiyon-konsolidasyon-idame fazındaki ilaçlara daha dirençli olduğu düşünülür. Tedavi seçenekleri kombinasyon kemoterapisi ve kök hücre nakli olarak kabaca iki sınıfa ayrılabilir. Kombinasyon kemoterapisinde ilk induksiyon tedavisinde kullanılan kemoterapi programı, remisyon süresi, relapsın karakteri ve uygun allojenik dönörün olup olmamasına göre planlanır. Bu amaçla değişik kombinasyon kemoterapi protokolleri uygulanmıştır. Bunlar a-vinkristin, steroid ve antrasiklinler, b-asparaginaz ve methotreksat, c-sitozin arabinozid temelinde olanlar, d-diğer kombinasyonlar şeklinde sınıflandırılabilir. Bu tedavilerle özellikle kombinasyon şeklinde uygulanan tedavilerle başarı %50-60 arasında değişmektedir. Fakat remisyon süreleri 6-11 ay arasında değişmektedir. Sonuç olarak bu tedavilerle remisyon elde edilen uygun hastaların hızla kök hücre nakline yönlendirilmesi en uygun tedavi gibi gözükmektedir. Nüks hastalarda otolog naklin kombine kemoterapiye üstünlüğü gösterilememiştir fakat Philadelphia kromozomu (+) olan hastalarda uzun süreli yaşam süresi %10' un altında olduğu için bu hastalara HLA uyumlu allojenik kök hücre nakli birinci remisyonda kullanılmalıdır (81).

## **TEDAVİYE BAĞLI KOMPLİKASYONLAR**

Lösemi tedavisinin komplikasyonlarını erken ve geç komplikasyonlar olarak iki grupta incelemek daha uygundur.

### **Erken komplikasyonları**

#### **Hiperürisemi ve böbrek yetmezliği:**

Yüksek lökosit ve organomegalisi olan hastalarda kemoterapi başladıktan sonra blastların yıkılması ile hücre içinden açığa çıkan K, ürik asit ve fosforun yetersiz atıldığı durumlarda, özellikle ürik asidin böbrek tübüllerinde birikmesi sonucunda oluşur. Tedavide hidrasyon, idrar alkalizasyonu, ürik asit azaltmak için allopurinol veya ürat oksidaz enzimi kullanılmalıdır (1,8,13).

#### **Nötropenik ateş**

Kemoterapik ilaçların kullanımı sonrasında mutlak nötrofil sayısının  $<500/\text{mm}^3$  olduğu durumlarda, birlikte ateş saptandığı tablodur. Hastalar kendi floralarındaki veya hastane ortamından edindikleri enfeksiyon etkenleri ile enfekte olurlar. Kanserli hastalar en çok enfeksiyonlar ve tedaviye yanıt vermeyen febril nötropeni atakları nedeni ile kaybedilirler. Kemoterapiden sonra ateşlenen hasta acil olarak tedavi edilmelidir. Aksiller yoldan bir kez  $>38^\circ\text{C}$  veya bir saatten uzun süren  $37.5^\circ\text{C}$  vücut ısısı ateş olarak kabul edilmiştir. Ateşin olmadığı ancak nötropenisi olan hastalarda hipotermi ateşten daha tehlikelidir. Hastalardan olası etkenin belirlenmesi amacı ile mutlaka en az iki adet kan, varsa kateter (kateter giriş yeri gözden geçirilerek) giriş yerinden de (tünel enfeksiyonu) gerektiğinde örnekleme yapılmalıdır. Şikayet olsun olmasın tam idrar bulguları normal olsa bile en az bir idrar kültürü alınmalıdır. Kültürler alındıktan hemen sonra geniş spektrumlu bir antibiyotik başlanarak hasta sıkı takip edilmeli, uzun süren nötropeni durumlarında klinik şüphe varsa antifungaller tedaviye eklenmelidir. Febril nötropenik hastalarda sağ alt kadranda ağrısı varsa nekrotizan enterokolit (tiflit) akla gelmelidir. Tanı için ultrasonografik olarak bağırsak duvarında kalınlaşma ve intramural hava kabarcıklarının görülmesi tipiktir (8).

#### **Hemostaz-tromboz bozuklukları**

Tedavide kullanılan ilaçların yan etkileri karaciğer toksisitesi olarak ortaya çıktığında, bir çok pıhtılaşma ve antikoagulan maddelerin karaciğerde yapılması nedeniyle hastalarda etkilenmenin oranına bağlı olarak kanama ve tromboz saptanabilir. Özellikle L-asparaginaz ve steroidin birlikte kullanıldığı dönemlerde tromboz açısından dikkatli olmak gerekir (8).

### **Nörolojik yan etkiler**

Intrakranial kanama ve tromboz tedavi komplikasyonu olarak gelişebilir. Sinir kılıfında bulunan tubulinler üzerine toksik olan antimitotiklerin (vinkristin, vindesin, vinblastine) en belirgin yan etkileri ses kısıklığı, çene ağrısı, göz kapağında pitoz, düşük ayak, kabızlık, tendon reflekslerinde azalmadır. Ayrıca intratekal verilen ilaçlara bağlı şimik menenjit oluşabilir. Steroidlerin kişilik değişikliği, yüksek doz sitozin arabinozidin nistagmus, halusinasyon, yüksek doz metotreksatin mukozit ve kemik iliği toksisitesi yanında lökoensefalomalazi yapma olasılığı vardır. Kraniyal radyoterapi sonrasında akut dönemde beyin ödemeine bağlı kusma ve bulantı, 6-8 hafta sonrasında ise uykuya meyil, letarji ile MSS nüksü ile karışabilen bir klinik durum ortaya çıkabilir. Ayrıca kullanılan steroidlerin yan etkisi olarak gelişen hipertansif ensefalopatide nörolojik bulgularla tanı alabilir.

### **Pankreatit ve hiperglisemi**

Pankreatit L-asparaginaz tedavisinin en korkulan komplikasyonudur. Hiperglisemi ise L-asparaginaz ve steroidin birlikte neden olduğu bazen insülin kullanılmasını gerektirecek boyutlara varan geçici bir durumdur.

### **Geç yan etkiler**

Akut lenfoblastik lösemide yaşam olasılığının %80' lere ulaşması sonucunda, iyileşen her olgunun önünde yaşayacağı 60-70 yıllık bir süre vardır. ALL' yi alt eden her hastanın yaşamının geri kalanını kaliteli geçirmesi ise, çocukluk çağı kanserlerinin tedavisinde göz ardı edilmemesi gereken önemli bir noktadır. Yaşayanların artması ile tedavi komplikasyonları izlenmeye ve dikkate alınmaya başlanmıştır. Nörolojik, kardiyak, endokrin, kemik, psikiyatrik, seksüel ve fertilitite ile ilgili komplikasyonlar saptanmaya başlamıştır (35). Ayrıca ikincil tümör gelişme riski de bu hastalarda vardır. Sonuç olarak çocukluk çağında ALL artık tedavi edilebilen kanserler arasında yer almaktadır. Tedavide bundan sonraki hedef %20-30 nüksleri de ortadan kaldıracak ancak hastada geç yan etkilere neden olmayacak, risk gruplarına ve hastanın biyolojik ve sitogenetik özelliklerine göre ayarlanmış tedavi protokolleri keşfetmektir (8).

## AKUT LENFBLASTİK LÖSEMİDE TEDAVİ PROTOKOLLERİ

Çalışmaya alınan hastaların bir kısmına St. Jude protokolu, bir kısmına BFM 2000 ve bir kısmına da BFM 2009 protokolu uygulanmıştır.

### St. Jude tedavi protokolü

Bu protokolün en önemli özelliği tedavinin %80' inin ayaktan yapılabilmesi, tedavi maliyetinin az ve hasta uyumunun iyi olmasıdır. Bu nedenle gelişmekte olan ülkelerde daha rahat uygulanabilmektedir. Akut lenfoblastik lösemi tedavisinde St. Jude tedavi protokolleri 1962 yılından beri kullanılmaktadır. Bu protokolün 1962-1984 yılları arasında ilk 10 klinik çalışmasının (Total I-X) uzun süreli sonuçları yayımlanmıştır (30).

**Total XIII A (1991-1994)** protokolünde kraniyel radyoterapi daha az hasta grubunda (%17) uygulanmasına rağmen, erken dönemde indüksiyon tedavisinin tekrar kullanılması ve intratekal tedavinin yoğun bir şekilde uygulanması ile SSS rölapsları azalmış ve prognoz üzerinde olumlu etkisi gözlenmiştir. Total XI protokolünde median SSS relapsın 7, hematolojik relapsın 22 ayda olması, erken yoğunlaştırma tedavilerini kullanılmasını gerekli kılmıştır. BFM çalışmalarında dahu uygulamanın başarılı olduğu gösterilmiştir. Remisyon indüksiyon tedavisi Total XI ile aynı olup, hastalar konsolidasyon tedavisi için 2 hafta YDMXT (2 gr/m<sup>2</sup>) ve 6MP almaktadır. Idame tedavisinde düşük risk grubunda 120 hafta boyunca antimetabolit bazlı tedaviye ek olarak ilk 1 yılda 8 haftada bir YDMXT tedavisi ve 4 haftada bir VCR-prednisone tedavisi eklenmiştir. Yüksek risk grubunda ise hastalar Total XI çalışmasında olduğu gibi haftalık dönüşümlü rejimler almışlardır. Bu protokolda ayrıca VCR-prednisone kombinasyonuna L-asp eklenmiştir. Yüksek risk grubunda ise idamede ilk 1 yıl boyunca 6 haftada bir YDMXT ve 32-37. Haftalar arasında reindüksiyon tedavisi verilmiştir. Indüksiyon sonunda MRD' nin, hastanın ilk tanı sırasındaki özelliklerine bakılmaksızın önemli bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (30,38).

**Total XIII B (1994-1998)** amacı risk kriterlerinin tekrar değerlendirilmesi sonucunda daha çok hastanın düşük risk protokolü alması ve uzun süreli sekellerin azaltılması olmuştur. Bu amaçla kraniyel radyoterapi alacak hastalar daha da sınırlandırılmıştır. T hücreli ALL olup beyaz küre sayısı  $100 \times 10^9$  /L olan hastalar ve SSS-3 (BOS' da lökosit sayısı 5 U l veya kraniyel sinir tutulumu) veya her ikisi birden mevcut olan hastalara kraniyel radyoterapi verilmiştir. Ayrıca indüksiyon sonrası dönemde prednisone yerine deksametazon kullanılmıştır.

Lökomojenik etkiyi arttırdığı için idame tedavisinde kullanılan L-asp tedaviden çıkarılmıştır. Ayrıca reindüksiyon tedavisi 32. Haftadan 16. Haftaya çekilmiştir. Multivariate analizde t(4,11) ve t(9,22) kötü prognostik faktör olarak bulunmuş, MRD' nin indüksiyon sonunda  $\geq 0.01$  olması bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. Yüksek risk tedavisi alan hasta grubu Total XIII B' de az olmasına rağmen (%47 ve %88) total XIII A kadar etkili tedavi protokolü olduğu görülmüştür (30).

**Tablo 18: Total çalışma XI, XII ve XIII A' da yüksek risk kriterleri (30)**

Yüksek risk (çalışma XI ve XII)	Yüksek risk (çalışma XIIIa)
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <math>BK \geq 100 \times 10^9 /L</math> veya</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Aşağıdaki kriterlerin en az 2'sinin olması</li> <li>• <math>BK \geq 25 \times 10^9 /L</math></li> <li>• 2 yaş veya &gt;10 yaş</li> <li>• DNA indeksi &lt;1.16 veya bilinmiyor</li> <li>• Herhangi bir kromozomal translokasyon veya hipodiploidi olması</li> <li>• Başlangıçta SSS tutulumu</li> <li>• CALLA(-) T veya B hücreli ALL</li> <li>• 15. Gün kemik iliği &gt;%5 blast</li> </ul>	<p>Aşağıdakilerden herhangi biri varsa</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>BK \geq 25 \times 10^9 /L</math></li> <li>• &lt;1 yaş veya &gt;10 yaş</li> <li>• DNA indeksi &lt;1.16 veya &gt;1.60</li> <li>• Pre B ALL ile T(9,22) veya T(1,19)</li> <li>• Başlangıçta SSS lösemisi: travmatik olmayan LP de beyaz küre sayısına bakılmaksızın (&gt;veya &lt;5) sitosantrifüjde blast görülmesi veya kraniyel sinir tutulması</li> </ul>
<p>SSS radyoterapisi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Yüksek risk olan tüm hastalar</li> </ul>	<p>SSS radyoterapisi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>BK \geq 100 \times 10^9 /L</math></li> <li>• T hücre ALL+ <math>BK &gt; 50 \times 10^9 /L</math></li> <li>• Başlangıçta SSS tutulumu</li> <li>• Ph +ALL</li> </ul>

#### Şekil 4: St. Jude Total XIII B ve Total XIV Tedavi Şeması

	TOTAL XIII B		TOTAL XIV	
	Yüksek risk	Düşük risk	Standart/Yüksek risk	Düşük risk
İndüksiyon	P.VDA→E+C	PVDA→E+C	P.VDA→E+C	P.VDA→E+C
Konsolidas.	YDMTX (2 gr/m <sup>2</sup> ) +MP 2 kez	YDMTX (2 gr/m <sup>2</sup> ) +MP 2kez	YDMTX (5 gr/m <sup>2</sup> ) +MP 2 kez	YDMTX(2.5 gr/m <sup>2</sup> ) +MP 2 kez
İdame			DEX+V+İT	
	E+Cy	MP+MTX	E+Cy +İT	MP+MTX+İT
	MP+MTX	MP+MTX	MP+MTX	MP+MTX+İT
	MTX+C	MP+MTX	MTX+C	MP+MTX
	Dexa+V	Dexa+V	DEX+V	MP+MTX+ Dexa+V
	E+Cy	MP+MTX	E+Cy	MP+MTX
	MP+YDMTXa	MP+MTX	MP+YDMTXc+İT	MP+MTX
	E+C	MP+YDMTXa +İT	MP+MTX	MP+YDMTXc
	Dexa+V	Dexa+V	Dexa+V	MP+MTX+ Dexa+V
			Haftalık dönüşüm	
Reindüksiyon	16-21. haftalar	16-21. haftalar	12-16. haftalar ve 28 -32. haftalar	12-16. haftalar ve 28-32. haftalar
CNS Therapy	TIT +KRT	TIT+KRT	TIT +KRT	TIT

P, prednisone; D,Dexametazon; YDMP, yüksek doz methylprednisolone; V, vincristine; D, Daunorubicin; A, asparaginase; C, cytarabine; E, etoposide; YDMTX, yüksek doz methotrexate; MP, mercaptopurine; Cy, cyclophosphamide; MTX, methotrexate; TIT, triple intratecal tedavi methotrexate, hidrokortizon ve cytarabine; (Başlangıçta SSS-2 ve SSS3 olanlara ve travmatize olanlarda ek dozlar verilir)KRT, kranial radyasyon tedavisi (yüksek risk kriterlerini taşıyan ve başlangıçta SSS lösemisi olan hastalar için)

<sup>a</sup>Yüksek doz methotrexate en son 53. haftada veriliyor, sonar yerini normal doz MTX alıyor.

<sup>b</sup>Haftalık dönüşüm tedavisi 96 haftadan sonar antimetabolit bazı tedavi ile devam ediyor.

<sup>c</sup>8 ay boyunca her 8 haftada bir YDMTX (düşük risked 2.5 g/m<sup>2</sup>, standart/çok yüksek risk 5 gr/m<sup>2</sup>)

**Total XV(2003-) protokolü:** Uzun süreli remisyon sağlamak ve yan etkileri daha da azaltmak için yapılmıştır. Kraniyel radyoterapi kullanılmamıştır. VP-16 sadece KİT gerektirecek çok yüksek riskli hastalarda kullanılması planlanmıştır. Kardiyak yan etkileri ve infertiliteyi azaltmak için antrasiklin ve siklofosamid dozlarında sınırlandırma getirilmiştir. Daha az yan etkili ilaçlar daha çok kullanılmıştır. Çalışma 2003 yılında başlamıştır. YDMXT' in kümülatif dozu çalışma XI' de 4 g/m<sup>2</sup>, çalışma XII' de 7.5 gr/m<sup>2</sup>, XIIIa' da 20-21 g/m<sup>2</sup>, XIII B' de 20-21 g/m<sup>2</sup> ve Total XIV' de 15-37 g/m<sup>2</sup> olarak kullanılmıştır (30).

#### BFM 2000 tedavi protokolü

BFM grubu, 1970 yılından günümüze yürüttükleri birbirini izleyen dokuz çok merkezli çalışma ile ALL tedavisinde önemli bir yer edinmiş ve uygulamaları diğer ülkeler tarafından kısmen ya da tamamen benimsenmiştir. Tedavideki değişikliklerin önemli bir kısmı empirik olarak başlatılmıştır. Bunlardan bazıları önemli gelişmelere neden olurken, bazıları etkisiz kalmış, hatta olumsuz sonuçlara yol açmıştır. Ters yöndeki etkilerin birbirini örterek belirsiz kalmaları da söz konusudur. Bu çalışmalarda randomizasyon önem taşır. Çünkü sadece iyi planlanmış, yeterli

sayıda hastaya uygulanan ve doğru bir yöntemle değerlendirilen randomize çalışmalar ile değerli bilgiler elde edilebilir (32).

### **ALL BFM 70**

BFM grubu ilk çalışmasını empirik olarak 1970 yılında başlamıştır. İlk olarak Berlinde ardından Frankfurt ve Munich' de 8 ilaçtan oluşan yoğun bir indüksiyon tedavisi kullanılmaya başlanmıştır. BFM protokollerinin omurgasını oluşturan ve halen geçerli olan protokol I olup, tedavi başarısında %20 ilerleme sağlamıştır.

### **ALL BFM 76**

BFM 76 protokolü 1976-1979 tarihleri arasında kullanılmış olup, ilk defa risk grupları kullanılmıştır. En önemli risk faktörü 25000/mm<sup>3</sup> ve üzeri lökosit sayısı olup risk indeksi bir puanlama ile hesaplanmıştır. (tablo)

**Tablo 19: ALL BFM 76 risk kriterleri**

Risk faktörü	Risk indeksi
Lökosit sayısı=25000/mm <sup>3</sup>	3
SSS tutulumu	2
Timik kitle	1
Fokal ACP pozitifliği	1
PAS negatifliği	1
Yaş <2 veya=10 yıl	1
Ekstranodal tümör	1

Bu skorlamaya göre 3 ve üzeri risk indeksi yüksek risk olup, bu hastalar induksiyondan sonraki 6 ay içinde yine 8 ilaçtan oluşan yoğun bir reindüksiyon (protokol II) eklenmiştir. Bu çalışmada standart risk grubu 24 ay, yüksek risk grubu 30 ay tedavi alır.

### **ALL BFM 79**

Başarısı kanıtlanan Protokol I ve II den sonra diğer BFM protokollerinde yerini korumuş ve BFM çatısı adını almıştır. Bu protokol 1979-81 yılları arasında uygulanmış. Yüksek risk hastalarda tedavinin 24 aya indirilmesinin olumsuz bir etkisi

görülmemiş, diğer protokollere göre daha az toksik ve istatistiksel anlam gösterse de hastalısız sağ kalımda daha başarılı bulunmuştur.

### **ALL BFM 81**

Bu protokol daha çok risk faktörleri üzerinde durmuştur. Periferik kanda mutlak blast sayısı, karaciğer ve dalak büyüklüğü içeren formüller ile hesaplanan risk faktörü 1995 yılına kadar risk gruplarını belirlemede temel oluşturmuştur. Bu protokolle ayrıca ilk kez B-ALL ayrı bir protokole göre tedavi edilmiş ve ilk 4 hafta içinde remisyona girmeyen hastalar yüksek risk grubuna alınmıştır. BFM 81 protokolünde sorgulanan en önemli sorun SSS proflaksisinde İV metotreksatın kranial radyoterapinin yerini alıp almayacağıdır. Bu amaçla standart risk grubunda protokol I ve II'nin arasında uygulanan 4x0,5 g/m<sup>2</sup> metotreksat (protokol M) 11 Gy radyoterapi ile randomize edilmiştir. Risk faktörü 0,8' in altında olan hastalarda İV metotreksatın radyoterapinin yerini alabileceği görülmüştür.

### **ALL BFM 83**

Bu protokoldeki bir yenilik tedaviye 1 haftalık oral prednisolone ile başlanmasıdır. Periferik kanda 8. Gün mutlak blast sayısı hastaların %8' inde  $\geq 1000/\text{mm}^3$  bulunmuş ve bu hastalarda ilk 30 ayda nüks ortaya çıktığı görülmüştür. Tüm risk gruplarında konsolidasyonda 4x0,5 g/mm<sup>2</sup> İV metotreksat uygulanmış ve bu dozda testis nüksünü azaltmada etkili olmuştur.

### **ALL BFM 86**

Bu protokoldeki en önemli 2 yenilik oral steroid tedavisine yeterli cevap vermeyen hastalar yüksek risk grubuna alınmış ve tüm hastalarda empirik metotreksat dozu 10 katına çıkarılarak 5 g/mm<sup>2</sup> olarak uygulanmıştır. Yüksek risk grubunun steroide yanıtız, 33. Gün kemik iliğinde remiyon elde edilememesi ve indiferansiye lösemi olduğu bu çalışmada yüksek risk grubuna indüksiyon sonrası uygulanan yoğun protokol E bir önceki çalışmaya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yararlı bulunmamıştır. Bu yoğun kemoterapi protokolü ile T-immunfenotipi olumsuz bir prognostik faktör olmaktan çıkmıştır.

### **ALL BFM 90**

BFM 90 protokolü tedavi yoğunluğunu azaltırken başarıyı arttırmayı hedeflemiştir. Daha kısa sürede verilerek yoğunlaştırılan indüksiyonda toplam

antrasiklin dozu azaltılmış ve sadece orta ve yüksek risk gruplarında 12-Gy kraniyel ışınlama verilerek tedavi toksisitesi düşürülmüştür.

**Tablo 20: ALL BFM 90 protokolü risk sınıflaması**

Risk grubu	Kriterler
Standart (SRG)	RF<0.8 8. periferde blast sayısı<1000/mm <sup>3</sup> Pre-T, T olmayan SSS tutulumu olmayan t(9,22) ve bcr/abl(-), 33. Gün M1 kemik iliği
Orta (MRG)	RF≥0.8 8. gün periferde blast sayısı<1000/mm <sup>3</sup> T(9,22) ve bcr/abl (-) 33. gün M1 kemik iliği
Yüksek (HRG)	8. periferde blast sayısı≥1000/mm <sup>3</sup> T(9,22) ve bcr/abl + 33. gün M2/M3 kemik iliği (bu kriterlerden biri yüksek risk için yeterli)

### **ALL BFM 95**

Elde edilen bu veriler ve tecrübeler ışığında 1995' e gelindiğinde 1981' den bu yana kullanılan risk faktörü sorgulanmaya başlanmıştır. BFM 90 çalışmasında prednisolone yanıtı ile birlikte hastaların %30' u SRG, %60' u MRG, %10' u HRG' ye girmiş. Fakat hastaliksız sağ kalım açısından SRG ve MRG arasında fark olmamıştır. Böylece BFM 95 protokolünde uygulanması daha kolay, daha geniş bir SRG tanımlayan ve prognoz açısından daha net bir ayırım sağlayan bu kriterler risk faktörlerinin yerini almıştır. Bu yeni risk sınıflamasında hastaliksız sağ kalım oranı %90' ları geçen standart risk grubunda tedavi indirimi gündeme gelmiş, protokol l' deki daunorubisin dozu iki doz azaltılmıştır. Ayrıca bu grupta nükslerin erkeklerde daha sık ortaya çıkması sebebiyle erkeklerde SRG erkeklerde toplam tedavi süresi 3 yıla çıkarılmıştır. Önceki protokollere ek olarak t(4,11) saptanan hastalar yüksek risk grubuna alınmıştır. Ayrıca birinci remisyonda allojen KİT endikasyonlarına BFM

90' dakine ek olarak prednisone yanıtı olmayan olgularda pro-B immunolojisi katılmış, 1997' den sonra da myeloid markerların varlığı çıkarılmıştır.

**Tablo 21: ALL BFM 95 protokolü risk sınıflaması**

Risk grubu	Kriterler
Standart (SRG)	Lökosit < 20000/mm <sup>3</sup> ve yaş ≥ 1, < 6 yıl 8. gün periferde blast sayısı < 1000/mm <sup>3</sup> T olmayan t(9,22) ve bcr/abl(-), T(4,11) ve MLL/AFA4(-) 33. Gün M1 kemik iliği
Orta (MRG)	Lökosit ≥ 20000/mm <sup>3</sup> veya yaş < 1 veya ≥ 6 yıl 8. gün periferde blast sayısı < 1000/mm <sup>3</sup> t(9,22) ve bcr/abl(-), T(4,11) ve MLL/AFA4(-) 33. Gün M1 kemik iliği
Yüksek (HRG) (kriterlerden biri yeterli)	8. gün periferde blast sayısı ≥ 1000/mm <sup>3</sup> t(9,22) ve/veya bcr/abl(+), T(4,11) ve MLL/AFA4(-) 33. Gün M2/3 kemik iliği

### **ALL BFM 2000**

BFM protokollerinde çözüm bulunamamış önemli bir sorun nükslerin sayıca çoğunluğunun genelde prognozu iyi olan standart ve orta risk gruplarında ortaya çıkması ve bu hastaların hangilerinin olacağına önceden bilinmemesidir. Bu nedenle bu hastalara yönelik daha yoğun bir tedavi denemek mümkün olmamıştır. Nüks riski yüksek ancak diğer kriterler yönünden riski yüksek olmayan bu hastaların belirlenmesinde tedaviye yanıtın kullanılması düşünülmüş, ve BFM 90 protokolünden itibaren bir taraftan 15. Gün kemik iliğinin durumu değerlendirilirken, bir taraftan da minimal rezidüel hastalık araştırılmaya başlanmıştır. Bu bilgilerin sonucu tedavilerin yönlendirilmesinde kullanılmamıştır.

BFM 90 protokolünde 15. Gün M3 kemik iliği saptanan hastaların nüks riskinin diğer SRG ve MRG hastalardan yüksek olduğu saptanmıştır. Risk gruplarına bakılmaksızın hastaların 15. Gün kemik iliği değerlendirildiğinde ise önemli bir risk faktörü olduğu görülmüştür. Yeni protokolün hazırlıklarının sürdüğü 1999 yılında 15. gün kemik iliği M3 protokolü risk sınıflamasında yer alabilecekken, üzerinde yine 1990' lardan bu yana durulan minimal rezidüel hastalık (MRD) verilerinin daha anlamlı olduğu ve daha net ayırım sağladığı bildirilmiştir. Kemik iliği 15. Gün M1 olanlarda  $MRD < 10^3$  olanlar hiç nüks etmezken,  $MRD \geq 10^3$  olanlar kötü seyretmektedir. MRD' nin risk sınıflamasında kullanılmasını denemek amacı ile 1999 yılında yürütülen ALL-BFM 99 MRD-Pilot çalışmasında hastaların en az %80' nin de örneklerin tanı ve tedavide başarı ile incelenebileceği öngörülerek ALL BFM 2000 protokolünün MRD' ye dayandırılmasına karar verilmiştir.

**Tablo 22: ALL BFM 2000 risk sınıflaması**

Risk grubu	Kriter
Standart (SRG)	8. gün periferde blast sayısı $< 1000/mm^3$ t(9,22) ve bcr/abl(-), T(4,11) ve MLL/AFA4(-) 33. Gün M1 kemik iliği 33. Gün ve protokol M öncesi MRD (-)
Orta (MRG)	8. gün periferde blast sayısı $< 1000/mm^3$ t(9,22) ve bcr/abl(-), T(4,11) ve MLL/AFA4(-) 33. Gün M1 kemik iliği MRD düşük ve yüksek risk kriterlerinin dışında
Yüksek (HRG) (kriterlerden biri yeterli)	8. gün periferde blast sayısı $\geq 1000/mm^3$ t(9,22) ve/veya bcr/abl(+), T(4,11) ve MLL/AFA4(-) 33. Gün M2/3 kemik iliği MRD protokol M öncesi + ( $\geq 10^3$ ) olanlar

BFM 95' teki doz azaltımları kaldırılmış, tüm hastalarda toplam tedavi süresi 24 ay olarak uygulanmıştır. Ancak BFM 95' te yararlı olduğu gösterilen alkilleyici

dozundaki artış gibi değişiklikler korunmuştur. Bu protokole 2006 yılına kadar 4449 hasta kaydedilmiş, indüksiyon ölümü %1.3, remisyon %98,4, remisyonda ölüm %2.1 bulunmuştur. 5. Yılda tüm sağ kalım %89,4 ve hastalısız sağ kalım %79,4' tür.

### **ALL BFM 2002**

ALL-BFM 2000 protokolüne katılmayan ülkelerin biraraya gelmesi ile 2002 yılında ALL IC-BFM 2002 protokolü başlamış, risk grubunda MRD yerine 15. Gün kemik iliğinin konması dışında randomizasyonlar dahil ALL BFM 2000 protokolü uygulanmıştır. Çek cumhuriyeti, Macaristan, İsrail, Şili, Arjantin, Hong Kong gibi kıtalararası 15 ülkenin katıldığı protokolün ön sonuçlarına göre SR, MR, HR risk gruplarında sırasıyla %31, %53 ve %16 hasta yer almış, 3. yılda olaysız sağ kalım sırası ile %90, %78, ve % 53 bulunmuştur.

### **BFM 2009 tedavi protokolü**

#### **Tedavi prensipleri**

Standart risk grubu randomize edilmeyecektir. Orta ve yüksek riskdeki tüm hastalar erken intensifikasyon tedavisi açısından randomize edilecektir. Bunun ileriki gelişmelerde anahtar nokta olacağı düşünülmektedir.

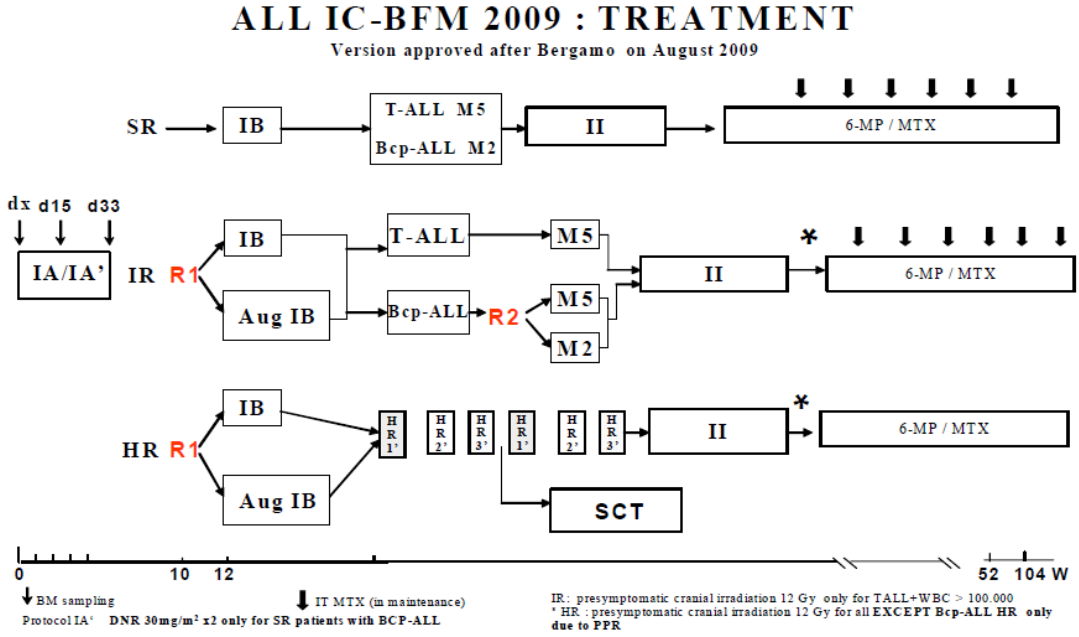
Erken intensifikasyon tedavisi randomizasyon şeması şu şekildedir:

- Orta risk, uzatılmış protokol IB (IR-2) ve protokol IB (IR-1)
- Yüksek risk, uzatılmış protokol IB (HR-2) ve protokol 1B (HR-1)

Orta risk grubundaki prekursor B hücreli ALL hastaları, metotreksat 2g/m<sup>2</sup> (x4) ve metotreksat 5 g/m<sup>2</sup> (x4) açısından randomize edilecektir. Daha sık intratekal metotreksat uygulaması düşük doz İV metotreksat uygulamasını kompanse edecektir. Ancak metotreksat 5 g/m<sup>2</sup> (x4) standart ve orta risk grubundaki T-hücreli ALL hastalarında kullanılacaktır. Çünkü çalışmalar farmakokinetik ve klinik datalar göstermiştir ki yüksek doz metotreksattan en fazla bu grup fayda görmektedir. Bu dozdaki metotreksat COG ve St. Jude protokollerinde de T hücreli ALL tedavisinde uygulanmıştır. Koruyucu radyoterapi beyaz küre sayısı 100000/mm<sup>3</sup> üzerinde olan T hücreli ALL hastalarında 12 Gy olarak uygulanacaktır (51).

- Orta risk grubu prekursor B hücreli, protokol M5(IR-4) ve Protokol mM(IR-3) şeklinde randomize edilecektir.

Şekil 5: ALL IC-BFM 2009 Tedavi Protokol Şeması



Kullanılan tüm tedavi elementleri daha önce kullanılan tedavi şemalarından esinlenmiştir. Augmented (uzatılmış) faz 1B COG tarafından kullanılmıştır ve tedaviye yavaş cevap veren hastalarda etkilidir. Her ne kadar bu protokolda farklı bir katmanlaşmayla uygulansa da, sağ kalımı arttıracığı ümit edilmektedir. BFM 2009 protokolünde farklı çalışma kollarının bir kompozisyonu bulunmaktadır fakat risk grupları farklı tanımlanmıştır (51).

BFM 2002 protokolünde standart ve orta risk grubuna giren prekursor B hücreli ALL hastalarına koruyucu kraniyel radyoterapi verilmemişti. BFM 2009 protokolünde ise steroid direnci sebebiyle yüksek riske giren hastalara ve beyaz küre sayısı 100.000/mm<sup>3</sup>' ün altında T hücreli ALL hastalarına kraniyel radyoterapi verilmeyecektir. Tüm santral sinir sistemi tutulumu olan hastalara yaşlarına göre ayarlanmış şekliyle 12/18 Gy terapötik radyasyon uygulanacaktır. Sonuç olarak, standart ve orta risk grubundaki prekursor B hücreli ALL hastaları, kraniyel radyoterapi uygulamamak ve protokol M fazındaki görece düşük metotreksat dozları sebebiyle oluşan SSS relapse riskini intratekal enjeksiyonları eşitleyerek (17+ 4 eğer SSS pozitifse) minimize edilecektir. Konsolidasyon sonrası SSS tutulumu olan prekursor B hücreli ALL hastaları BFM 2002' de olduğu gibi 4 kez intratekal metotreksat alacakken, beyaz küre sayısı 100000/mm<sup>3</sup>' ün altındaki T hücreli ALL hastaları 6 kez intratekal tedavi alacaktır (51).

Bu protokolde yüksek riskli hasta grubu BFM 2002' ye göre daha fazla olacaktır. 15. Gün kemik iliği incelemesinde MRD varlığı risk grubunu belirlemede etkin olduğu için standart ve orta riskdeki hastaların >%10' dan fazlası yüksek risk grubuna girecektir. Hipodiploidi <44 kromozom varlığı kötü prognozla ilişkilidir ve hem BFM 2009 hem de diğer çalışmalarda yüksek riskin özelliği olarak kabul görmüştür.

BFM 2009 protokolünde yüksek risk grubunda olmayan T hücreli ALL hastaları BFM 2002' den farklı olarak prednisone yerine deksametazon alacaklardır.

Hem standardizasyon hem de bir çok laboratuarda henüz kullanılmadığı için minimal rezidüel hastalığın tesbitinde flow sitometri kullanılmayacaktır (51).



### 3. YÖNTEM VE GEREÇ

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji bölümünde Nisan 2006 ve Nisan 2016 yılları arasında akut lösemi tanısı alan 188 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Bu dosyalardan aşağıdaki bilgiler açısından kayıtları yeterli bulunan ve tedavilerini merkezimizde yaptıran 167 hasta 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 ve hemoglobin düzeyleri
- Başvuru sırasında biyokimyasal incelemeler (LDH ve ürik asit düzeyleri)
- Kemik iliği incelemesi
  - Morfolojiközellikleri
  - Akım sitometrisi ile immünfenotiplendirme
  - Sitogenetikinceleme
- Tanı sırasında varsa santral sinir sistemi, mediasten ve testis tutulumlarının değerlendirilmesi
- Risk grubunun belirlenmesi
  - Akut lenfoblastik lösemi için BFM 2000, BFM 2009, St. Jude protokolleri açısından ayrı ayrı düşük, orta, yüksek risk grubu
- Verilen kemoterapi protokolleri
  - Akut lenfoblastik lösemi için; BFM 2000, BFM 2009 ve St.Jude protokolleri
- Kemoterapi başlangıç ve bitiş tarihi, takip süresi
- Gelişen komplikasyonlar
- Genel yaşam süresi vedurumu
- Relaps ve ilerleyici hastalığa 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 21 hasta çalışma dışında bırakıldı.

### **İstatistiksel yöntem**

İstatistiksel analiz SPSS sürüm 16.0 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 değerleri anlamlı olarak yorumlandı.



#### 4. BULGULAR

01 Nisan 2006-01 Nisan 2016 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bölümü' nde 188 akut lenfoblastik lösemi tanısı alan hastanın dosyası incelendi. Bu hastalardan dosyasından yeterli bilgi edinilemeyen ya da takiplerini başka merkezde yaptırmaya karar veren hastalar çalışma dışı bırakıldı. Dosya kayıtları yeterli olan 167 hasta çalışmaya dahil edildi.

##### **Epidemiyolojik ve Demografik özellikler**

Çalışmaya dahil edilen 167 hastanın 106' sı erkek (%63,5), 61' i kız (%36,5) idi. Erkek kız oran E/K: 1,7/1 idi.

Hastaların yaşları 9 ay ile 204 ay arasında (ortanca 80 ay) değişiyordu. (Tablo 23)

**Tablo 23: Akut lenfoblastik lösemi hastaların demografik özellikleri**

Özellikler	n	%
Yaş aralığı, ay (ortanca)	9-204 ay (ortanca 80 ay)	
Cinsiyet		
Erkek	106	63,5
Kız	61	36,5

Cinsiyet açısından tedavi protokolleri arasında anlamlı fark yoktu. (p:0,89)  
(Tablo 24)

**Tablo 24: ALL'li hastalarda tedavi protokollerinin cinsiyet açısından değerlendirilmesi**

Cinsiyet	St. Jude	BFM 2000	BFM 2009	Toplam	p
Erkek	59	29	18	106	0,89
Kız	32	17	12	61	
Toplam	91	46	30	167	

St. Jude protokolü ile tedavi edilen hastaların yaş gruplarının dağılımı şu şekildeydi. (Tablo 25)

**Tablo 25: St. Jude protokolüne göre yaş gruplarının dağılımı**

Yaş dağılımı	n	%
St. Jude protokolü		
• 0-24 ay	11	%12
• 24-120 ay	61	%67
• >120 ay	19	%21

BFM 2000 tedavi protokolü ile tedavi edilen hastaların yaş gruplarının dağılımı şu şekildeydi. (Tablo 26)

**Tablo 26: BFM 2000 protokolüne göre yaş gruplarının dağılımı**

Yaş dağılımı	n	%
BFM 2000		
• 0-12 ay	0	%0
• 12-72 ay	25	%54,3
• >72 ay	21	%45,6

BFM 2009 tedavi protokolü ile tedavi edilen hastaların yaş gruplarının dağılımı şu şekildeydi. (Tablo 27)

**Tablo 27: BFM 2009 protokolüne göre yaş gruplarının dağılımı**

Yaş dağılımı	n	%
BFM 2009		
• 0-12 ay	0	%0
• 12-72 ay	20	%66,7
• >72 ay	10	%33,3

## Akut lenfoblastik lösemili hastaların klinik özellikleri

### Başvuru yakınmaları

Hastaların çok değişik başvuru yakınmalarının olduğu, en sık yakınmanın ateş olduğu görüldü. (Tablo 28)

**Tablo 28: Başvuru anında yakınma**

Yakınmalar	n	%
Ateş	50	30,0
Halsizlik	40	24,0
Boyunda şişlik	18	10,8
Eklem ağrısı	17	10,2
Peteşi	9	5,4
Diş eti kanaması	5	3,0
Kilo kaybı	4	2,4
Öksürük	4	2,4
Göz kapaklarında şişlik	3	1,8
Solukluk	3	1,8
İştahsızlık	2	1,2
Kabızlık	1	0,6
Bel ağrısı	1	0,6
Kusma	1	0,6

### Fizik muayene bulguları

Başvuru anındaki fizik muayene bulguları arasında sıklıkla hepatomegali, splenomegali ve lenfadenopati saptandı. (Tablo 29)

**Tablo 29: Fizik Muayene Bulguları**

	n	%
Hepatomegali	86	51,5
Splenomegali	86	51,5
Lenfadenopati	68	40,7
Peteşi	9	5,4
Diş eti kanaması	5	3,0
Solukluk	3	1,8
Göz kapaklarında şişlik	3	1,8

### Tanı anında ek tutulum varlığı ve özellikleri

Tanı anında hastaların beşinde mediasten tutulumu saptandı. Tanı anında santral sinir sistemi ve testis tutulumu olan hasta yoktu. Mediasten tutulumu olan hastaların tamamı T hücreli ALL idi.

### Hastaların laboratuvar özellikleri

Akut lenfoblastik lösemili hastaların ortalama lökosit sayıları 100-274000/mm<sup>3</sup> arasında değişiyordu. (ortalama±standart sapma, 30699±47092 /mm<sup>3</sup>, median 9750/mm<sup>3</sup>). Hemoglobin düzeyleri 2,9 ile 18 g/dl arasında değişiyordu. (ortalama±standart sapma, 7,8±2,8 g/dl, median 7,8 g/dl) Trombosit sayısı 0 ile 679000/mm<sup>3</sup> arasında değişiyordu. (ortalama±standart hata, 89743±112537/mm<sup>3</sup>, median 45000 /mm<sup>3</sup>) (Tablo 53). St. Jude protokolü ile tedavi edilen hastaların %72,5' inde beyaz küre sayısı 50000/mm<sup>3</sup>' ün altında idi. BFM 2000 protokolü ile tedavi edilen hastaların %73,9' unun, BFM 2009 protokolü ile tedavi edilen hastaların %80' inin beyaz küre sayısı 20000/mm<sup>3</sup>' ün altında idi. (Tablo 30-33)

**Tablo 30: St. Jude protokolü beyaz küre dağılımı**

St. Jude	n	%
Beyaz küre sayısı		
≤50000/mm <sup>3</sup>	66	72,5
≥50000/mm <sup>3</sup>	25	27,5
Toplam	91	100

**Tablo 31 : BFM 2000 protokolü beyaz küre dağılımı**

BFM 2000	n	%
Beyaz küre sayısı		
≤20000/mm <sup>3</sup>	34	73,9
≥20000/mm <sup>3</sup>	12	26,1
Toplam	46	100

**Tablo 32: BFM 2009 protokolü beyaz küre dağılımı**

BFM 2009	n	%
Beyaz küre sayısı		
≤20000/mm <sup>3</sup>	24	80
≥20000/mm <sup>3</sup>	6	20
Toplam	30	100

**Tablo 33: Akut lenfoblastik lösemili hastaların tam kan sayımı**

	n	%
Hemoglobin		
≤7 gr/dl	28	40
7-11 g/dl	31	44,3
≥11 gr/dl	11	15,7
Trombosit sayısı		
<20000/mm <sup>3</sup>	67	40,1
20000-100000/mm <sup>3</sup>	67	40,1
>100000/mm <sup>3</sup>	33	19,8

Tedavi protokollerinde hemoglobin, trombosit grupları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. (sırasıyla p:0,162; 0,352) (Tablo 34 )

**Tablo 34: ALL' li hastaların hemogram değerlerinin tedavi protokolleri açısından değerlendirilmesi**

	St. Jude	BFM 2000	BFM 2009	p
Hemoglobin				
≤7 gr/dl	38	16	13	0.162
7-11 g/dl	34	17	16	
≥11 gr/dl	19	13	1	
Trombosit sayısı				
<20000/mm <sup>3</sup>	20	9	8	0.352
20000-100000/mm <sup>3</sup>	50	19	13	
>100000/mm <sup>3</sup>	21	18	9	

Hastaların LDH düzeyleri 142 hastada yüksek (%85) bulunurken, ürik asit düzeyi 68 hastada (%40,7) yüksek bulundu. Hastaların %77,9' unun LDH düzeyi 1000 İU/L' nin üzerindeydi. Ldh ve ürik asit değerleri açısından tedavi protokolleri arasında anlamlı bir fark yoktu. (sırasıyla p:0,352; 0,646) (Tablo 35, 36, 37)

**Tablo 35: Ldh değerleri açısından tedavi protokollerinin değerlendirilmesi**

	St. Jude	BFM 2000	BFM 2009	Toplam	p
Ldh normal	16	7	2	25	0.352
Ldh yüksek	75	39	28	142	
Toplam	91	46	30	167	

**Tablo 36: Ldh değerleri açısından tedavi protokollerinin değerlendirilmesi**

	St. Jude	BFM 2000	BFM 2009	Toplam	p
Ldh <1000 IU/L	20 (%21,9)	11 (%23,9)	6 (%20)	37 (%22,1)	0.921
Ldh >1000 IU/L	71 (%78,1)	35 (%76,1)	24 (%80)	130 (%77,9)	
Toplam	91 (%100)	46 (%100)	30 (%100)	167 (%100)	

**Tablo 37: Ürik asit değerleri açısından tedavi protokollerinin değerlendirilmesi**

	St. Jude	BFM 2000	BFM 2009	Toplam	p
Ürik asit normal	49	31	19	99	0.646
Ürik asit yüksek	42	15	11	68	
Toplam	91	46	30	167	

**Akut lenfoblastik lösemili hastaların kemik iliği bulguları****FAB sınıflamasına göre**

Akut lenfoblastik lösemi hastaları morfolojik incelemede 125 hastada L1 morfolojisi (%74,9), 41 hastada L2 morfolojisi(%24,6), 1 hastada L3 morfolojisi (0,6) saptandı. (Tablo x) FAB sınıflaması açısından tedavi protokollerinin arasında anlamlı bir fark yoktu. (p:0,749) (Tablo 38, 39)

**Tablo 38: Akut lenfoblastik lösemilerin morfolojik sınıflaması**

	n	%
L1	125	74,9
L2	41	24,6
L3	1	0,6

**Tablo 39: FAB sınıflamasının tedavi protokolleri açısından değerlendirilmesi**

	St. Jude	BFM 2000	BFM 2009	Toplam	p
L1	67	33	25	125	0.749
L2	23	13	5	41	
L3	1	0	0	1	
Toplam	91	46	30	167	

**Akım sitometrik inceleme**

Akım sitometrik incelemede 143 hasta prekursor B hücreli ALL (%85,6), 21 hasta T hücreli ALL (%12,6), 3 hasta bifenotipik lösemi (%1,8) tanısı almıştı. T hücreli ALL tanısı alan hastaların 19' u erkek, 2' si kızdı. T hücreli ALL tanısı alan hastalarda K/E:1/9.5 idi. Tedavi protokolleri arası akım sitometrik incelemede anlamlı fark yoktu (p:0,235). 55 hastada pre B ALL (%32,9), 82 hastada pre pre B ALL (%49,1), 6 hastada B ALL (%3,6), 21 hastada T ALL (%12,6), 3 hastada bifenotipik lösemi (%1,8) tanısı kondu. Tedavi protokolleri alt gruplar açısından da benzerdi (p:0,91). (Tablo 40, 41, 42, 43)

**Tablo 40: Akut lenfoblastik lösemi hastalarının akım sitometrik dağılımları**

	n	%
B hücreli ALL	143	85,6
T hücreli ALL	21	12,6
Bifenotipik lösemi	3	1,8

**Tablo 41: Akut lenfoblastik lösemi hastalarının akım sitometrik dağılımları**

	n	%
Prepre B lösemi	82	49,1
Pre B lösemi	55	32,9
B ALL	6	3,6
T ALL	21	12,6
Bi fenotipik lösemi	3	1,8

**Tablo 43: İmmunfenotipik sınıflandırma açısından tedavi protokollerinin değerlendirilmesi**

	St. Jude	BFM 2000	BFM 2009	Toplam	p
Pre B	25 (%27,4)	18 (%39,1)	12 (%40)	55 (%32,9)	0.91
Pre pre B	49 (%53,8)	17 (%36,9)	16 (%53,3)	82 (%49,1)	
B hücreli	1 (%1,1)	4 (%8,7)	1 (%3,3)	6 (%3,6)	
T hücreli	13 (%14,3)	7 (%15,2)	1 (%3,3)	21 (%12,6)	
Bifenotipik	3 (%3,3)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%1,8)	
Toplam	91 (%100)	46 (%100)	30 (%100)	167 (%100)	

### Sitogenetik inceleme

Hastaların sitogenetik incelemesinde t(9,22) 4 hastada (%2,4), t(12,21) 12 hastada (%7,2), t(4,11) 4 hastada (%2,4), t(8,14) 1 hastada (%0,6), t(1,19) 6 hastada (%3,6) saptandı. t(9,22) ve t(4,11) hastalarının tamamı yaşıyordu. t(4,11) anomalisi olan hastalardan (4 hasta) hiçbirine vericisi olmadığı için KİT yapılamazken, t(9,22) anomalisi olan 4 hastadan 2' sine KİT yapılmıştır. Sitogenetik inceleme açısından uygulanan tedavi protokolleri arasında t(1,19) haricinde (p:0.006) istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. t(9,22), t(4,11), t(1,19) sitogenetik anomalisi saptananlar (kötü sitogenetik), bu mutasyonlar dışı mutasyon

saptananlar (iyi sitogenetik) ve sitogenetik anomali saptanmayanlar açısından gruplar arasında anlamlı fark var idi (p:0.001). (Tablo 44, 45, 46)

**Tablo 44: Akut lenfoblastik lösemi hastalarında tesbit edilen mutasyonlar**

	n	%
t(9,22)	4	2,4
t(12,21)	12	7,2
t(4,11)	4	2,4
t(8,14)	1	0,6
t(1,19)	6	3,6

**Tablo 45: Sitogenetik anomaliler açısından tedavi protokollerinin değerlendirilmesi**

	St. Jude	BFM 2000	BFM 2009	Toplam	p
T(9,22)	2	2	0	4	0.472
T(12,21)	0	8	4	12	0
T(4,11)	3	0	1	4	0.459
T(8,14)	1	0	0	1	0.657
T(1,19)	1	1	4	6	0.006

**Tablo 46: Sitogenetik anomaliler açısından tedavi protokollerinin değerlendirilmesi**

	St. Jude	BFM 2000	BFM 2009	Toplam	p
Mutasyon saptanmayan	83	33	21	137	0.001
Kötü sitogenetik	6	3	5	14	
İyi sitogenetik	2	10	4	16	
Toplam	91	46	30	167	

## 8. Gün periferik yayma değerlendirmesi

8. gün periferik yayma sadece BFM 2000 ve BFM 2009 protokolüyle tedavi edilen hastalarda yapılmıştır. İndüksiyon tedavisinin 8. Gününde yapılan periferik yayma 62 hastada blast<1000/mm<sup>3</sup>, 14 hastada blast>1000/mm<sup>3</sup> idi. BFM 2000 protokolü alan 46 hastanın 8' inde; BFM 2009 protokolü alan 30 hastanın 6' sında blast>1000/mm<sup>3</sup> yani steroide kötü cevap mevcut idi. (Tablo 47)

**Tablo 47: BFM protokolü alan ALL olgularında 8. Gün periferik yaymadaki blast miktarı**

	N	%
Blast<1000/mm <sup>3</sup>	62	81,6
Blast>1000/mm <sup>3</sup>	14	18,4
Toplam	76	100

8. gün periferik yayma değerlendirme açısından tedavi protokolleri arasında anlamlı fark yoktu. (p:0.471)(Tablo 48)

**Tablo 48: BFM protokolü alan ALL olgularında 8. Gün periferik yaymadaki blast miktarı**

	BFM 2000		BFM 2009		Toplam	p
Blast<1000/mm <sup>3</sup>	38	%82,6	24	%80	62	0.471
Blast>1000/mm <sup>3</sup>	8	%17,4	6	%20	14	
Toplam	46	%100	30	%100	76	

## 15. gün kemik iliği değerlendirme

İndüksiyon tedavisinin 15. gününde kemik iliği incelemesi 167 hastanın tamamına yapılmıştır. 158 hastada (kemik iliği yapılanların %94,6' i) kemik iliğinde blast saptanmamış, 4 hastada (kemik iliği yapılanların %2,4 ' ü) kemik iliğinde %0-5 blast saptanmış, 2 hastada (kemik iliği yapılanların %1,2' si) kemik iliğinde %5-20 blast saptanmış, 3 hastada (kemik iliği yapılanların %1,8' i) >%20 blast saptanmıştır. (Tablo 57). 15. gün kemik iliği değerlendirme açısından uygulanan tedavi protokolleri arasında anlamlı fark yoktur. (p:0.553) (Tablo 49, 50)

**Tablo 49: 15. Gün kemik iliği değerlendirilmesi**

	N	%
Blast %0-5 (M1)	162	97,0
%5-20 blast (M2)	2	1,2
>%20 blast (M3)	3	1,8
Toplam	167	100

**Tablo 50: 15. Gün kemik iliği değerlendirilmesi**

	BFM 2000	BFM 2009	ST. JUDE	Toplam	p
Blast %0-5 (M1)	46 (%100)	28 (%93,3)	88 (%96,7)	162 (%97,0)	0.553
%5-20 blast (M2)	0	1 (%3,3)	1 (%1,1)	2 (%1,2)	
>%20 blast (M3)	0	1 (%3,3)	2 (%2,2)	3 (%1,8)	
Toplam	46 %100	30 %100	91 %100	167 %100	

**33. gün kemik iliği değerlendirilmesi**

İndüksiyon tedavisinin 33. gününde yapılan kemik iliği incelemesi BFM tedavi protokolü alan 76 hastaya yapılmıştır. St. Jude protokolünde rutin 33. gün kemik iliği incelemesi bulunmadığı için sadece lazım halinde ve 15. gün kemik iliği çok hiposelüler olup, remisyon değerlendirilmesi için uygun olmadığı zamanda yapıldı. 33. günde kemik iliği incelemesi yapılan 76 hastanın 75' inde kemik iliği incelemesinde blast saptanmamış, 1 hastada ise kemik iliğinde %5-20 blast saptanmıştır. (Tablo 51) (Tablo 52) 33. gün kemik iliği incelemesi açısından uygulanan tedavi protokolleri arasında anlamlı fark yoktu (p:0.43). (Tablo 51, 52)

**Tablo 51: 33. Gün kemik iliği incelemesi**

	N	%	Toplam
Blast %0-5	75	98,7	73
%5-20 blast	1	1,3	
Toplam	76	100	

**Tablo 52: 33. Gün kemik iliği incelemesi açısından BFM protokollerinin değerlendirilmesi**

	BFM 2000	BFM 2009	Toplam	p
Blast %0-5	46 %100	29 %96,7	75 %98,7	0.392
% 5-20 blast	0	1 %3,3	1 %1,3	
Toplam	46 %100	30 %100	76 %100	

### Uygulanan tedavi protokollerinin değerlendirilmesi

Hastaların 46' sına BFM 2000 tedavi protokolu uygulanırken (%27,5), 30' una BFM 2009 tedavi protokolü (%18), 91' ine Saint Jude protokolü (%54,5) uygulanmıştı. BFM 2000 tedavi protokolü uygulanan hastaların 19' u standart risk, 24' ü orta risk, 3' ü yüksek risk grubundaydı. (Sırasıyla % 41,3; %52,2; %6,5) BFM 2009 protokolu uygulanan hastaların 16' sı standart risk, 12' si orta risk, 2' si yüksek risk grubundaydı. (Sırasıyla % 53,3; %40; %6,6) Saint Jude protokolu alan hastaların 40' ı standart risk, 51' i yüksek risk grubunda idi. (Sırasıyla %43,9; %56,1) (Tablo 53)

**Tablo 53: Tedavi protokolleri ve risk gruplarının dağılımı**

Risk grubu	BFM 2000	BFM 2009	Saint Jude	Toplam
Standart	19 (BFM 2000 protokolünün %41,3' si)	16 (BFM 2009 protokolünün %53,3' ü)	40 (saint jude protokolünün %43,9' u)	75 (%44,9)
Orta	24 (BFM 2000 protokolünün %52,2' i)	12 (BFM 2009 protokolünün %40,0' ı)		36 (%21,6)
Yüksek	3 (BFM 2000 protokolünün %6,5' si)	2 (BFM 2009 protokolünün %6,6' sı)	51 (saint jude protokolünün % 56,1)	56 (%33,5)
Toplam	46 (%100)	30 (%100)	91 (%100)	167(%100)

### Relaps durumunun değerlendirilmesi

Hastaların 2' sinde (%1,2) SSS relapsı, 6' sında (%3,6) kemik iliği relapsı, bir hastada (%0,6) testis relapsı, 1 hastada (%0,6) ise hem SSS hem de Kİ kombine relapsı gelişti. SSS relapsı gelişen hastaların tamamı St. Jude protokolü alıyordu. Kemik iliği relapsı gelişen hastaların 5' i St. Jude protokolü, 1' i BFM 2000 protokolü alıyordu. Testis relapsı gelişen ve hem SSS hem de Kİ relapsı gelişen hastalar St. Jude protokolü alıyordu. Protokoller arasında relaps durumu açısından anlamlı bir fark yoktu. (p: 0.847) (Tablo 54)

**Tablo 54: Hastaların relaps durumunun değerlendirilmesi**

	St.Jude	BFM 2000	BFM 2009	Toplam	p
Relaps yok	81 (%90)	45 (%97,8)	29 (%100)	155 (%93,9)	0.847
SSS relapsı	2 (%2,2)	0	0	2 (%1,2)	
Kİ relapsı	5 (%5,5)	1 (%2,2)	0	6 (%3,6)	
Testis relaps	1 (%1,1)	0	0	1 (%0,6)	
Kİ+SSS	1 (%1,1)	0	0	1 (%0,6)	
Toplam	90 (%100)	46 (%100)	29 (%100)	165 (%100)	

Relaps gelişen 10 hastamızın 9' u St. Jude protokolü, 1' i BFM 2000 protokolü alıyordu. Relaps gelişen BFM 2009 protokolü alan hastamız yoktu. St. Jude protokolu alan 9 hastanın 6' sı erken relaps, 3' ü geç relaps idi. Geç relapsların 2' si Kİ relapsı, 1' i testis relapsı idi. BFM 2000 protokolü alan tek hastamızda relaps gelişmiştir. O hastamız da çok erken Kİ relapsı şeklindedir. BFM 2000 protokolü alan hastalarımızda erken ya da geç relaps yok idi. (Tablo 55)

**Tablo 55: Relaps gelişen hastaların relaps zamanları**

	St. Jude		BFM 2000			Toplam
	Erken	Geç	Çok erken	Erken	Geç	
Kİ	3	2	1	0	0	6
SSS	2	0	0	0	0	2
Testis	0	1	0	0	0	1
Kİ+SSS	1	0	0	0	0	1
Toplam	6	3	1	0	0	10

Takiplerimiz süresince 167 hastadan 20' si öldü (%12). Ölen hastalardan 3' ü BFM 2000 protokolü, 4' ü BFM 2009 protokolü, 13' ü hastamız St. Jude protokolü alan grupta idi. Bununla birlikte St. Jude protokolü alan hasta sayısı ve takip süresi, BFM 2000 ve BFM 2009 alanlara göre daha fazla idi. Hastaların genel sağ kalım oranı %88 olarak bulundu. Tedavi protokolleri arasında mortalite açısından fark bulunmadı (p: 0.442). (Tablo 55) Hastaların 5 yıllık sağ kalımı da yine %88 idi.

**Tablo 55: Hastaların Mortalite durumu**

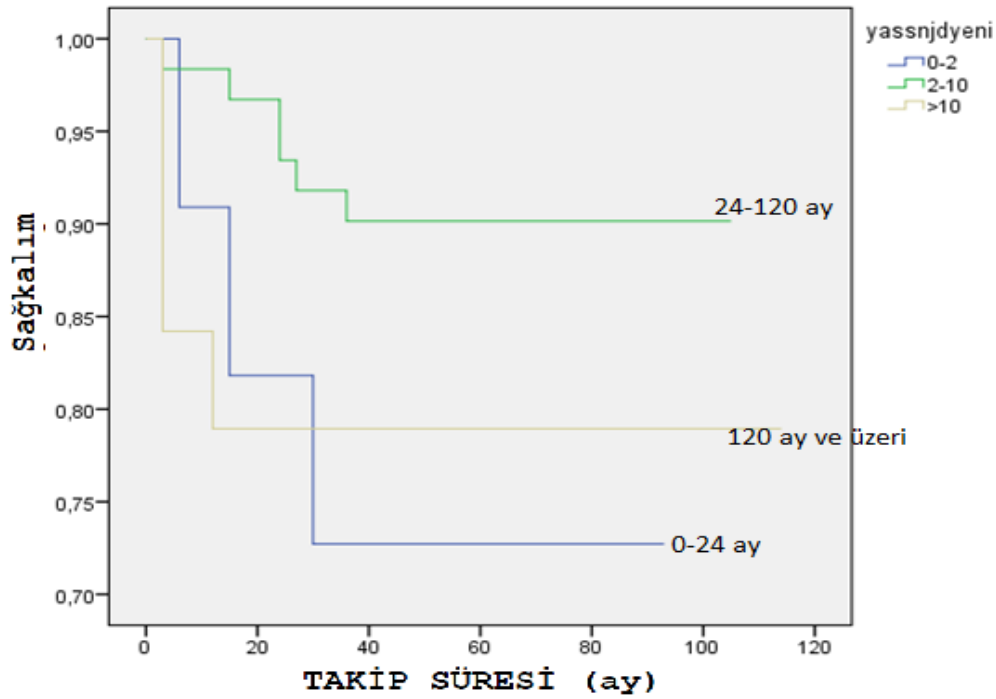
	St. Jude	BFM 2000	BFM 2009	Toplam	P
Sağ	78 (%85,7)	43 (%93,5)	26 (%86,7)	147 (%88)	0.424
Ölen	13 (%14,3)	3 (%6,5)	4 (%13,3)	20 (%12)	
Toplam	91 (%100)	46 (%100)	30 (%100)	167 (%100)	

## Akut lenfoblastik lösemili hastaların genel yaşam hızlarına etki eden faktörler

Ünivaryant analiz yapıldığında St. Jude protokolü alan ALL' li hastalarda yaş grupları arasında prognostik açıdan anlamlı fark bulunmadı (Tablo 56) (Şekil 6).

**Tablo 56: St. Jude protokolü alan ALL' li hastalarda yaşın genel yaşam oranlarına etkisi**

	Genel yaşam oranları
<b>Yaş St. Jude</b>	
0-24 ay (n:11)	%72,7
12-120 ay (n:61)	%90,2
≥120 ay (n:19)	%78,9
<b>Log rank</b>	<b>0,171</b>

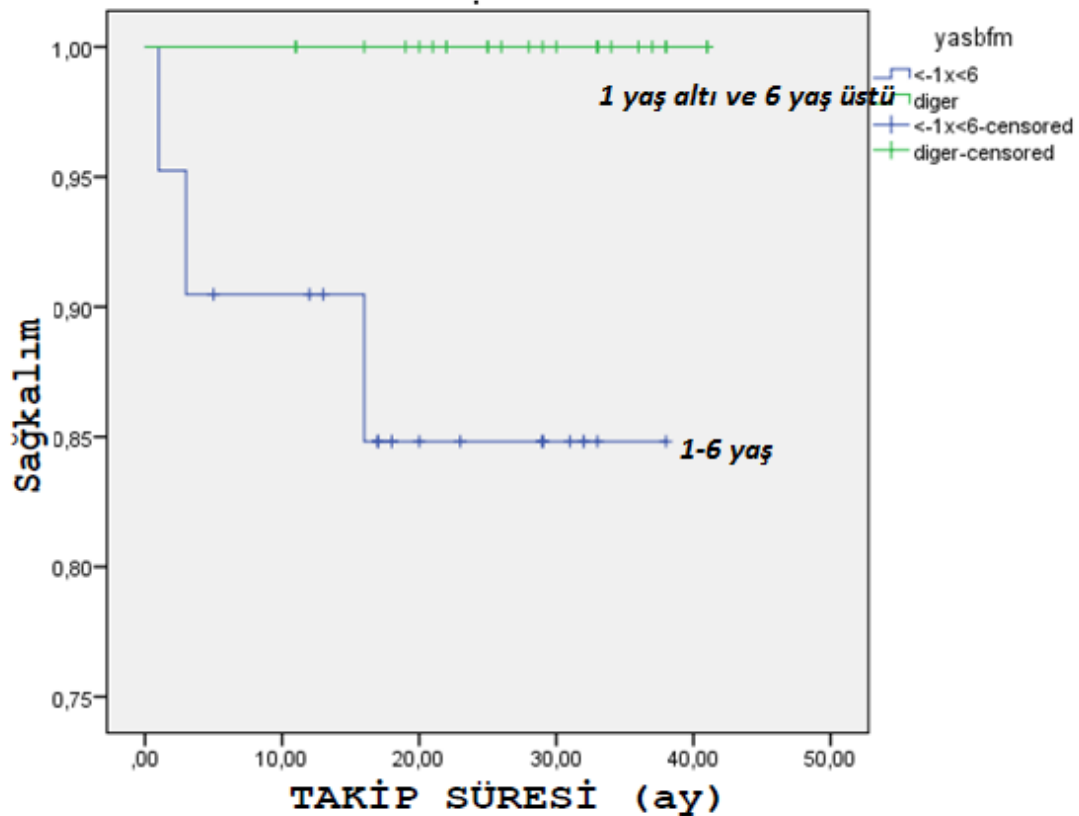


**Şekil 6: St. Jude protokolü alan ALL' li hastalarda yaşın genel yaşam oranlarına etkisi**

Ünivaryant analiz yapıldığında BFM 2000 protokolü alan ALL' li hastalarda yaş grupları arasında prognostik açıdan anlamlı fark bulundu (p:0.049). (Tablo 57) (Şekil 7)

**Tablo 57: BFM 2000 protokolü alan ALL' li hastalarda yaşın genel yaşam oranlarına etkisi**

	Genel yaşam oranları
<b>Yaş BFM 2000</b>	
13-72 ay (n:25)	%85,7
≤12 ay veya ≥72 ay (n:21)	%100
<b>Log rank</b>	<b>0,049</b>

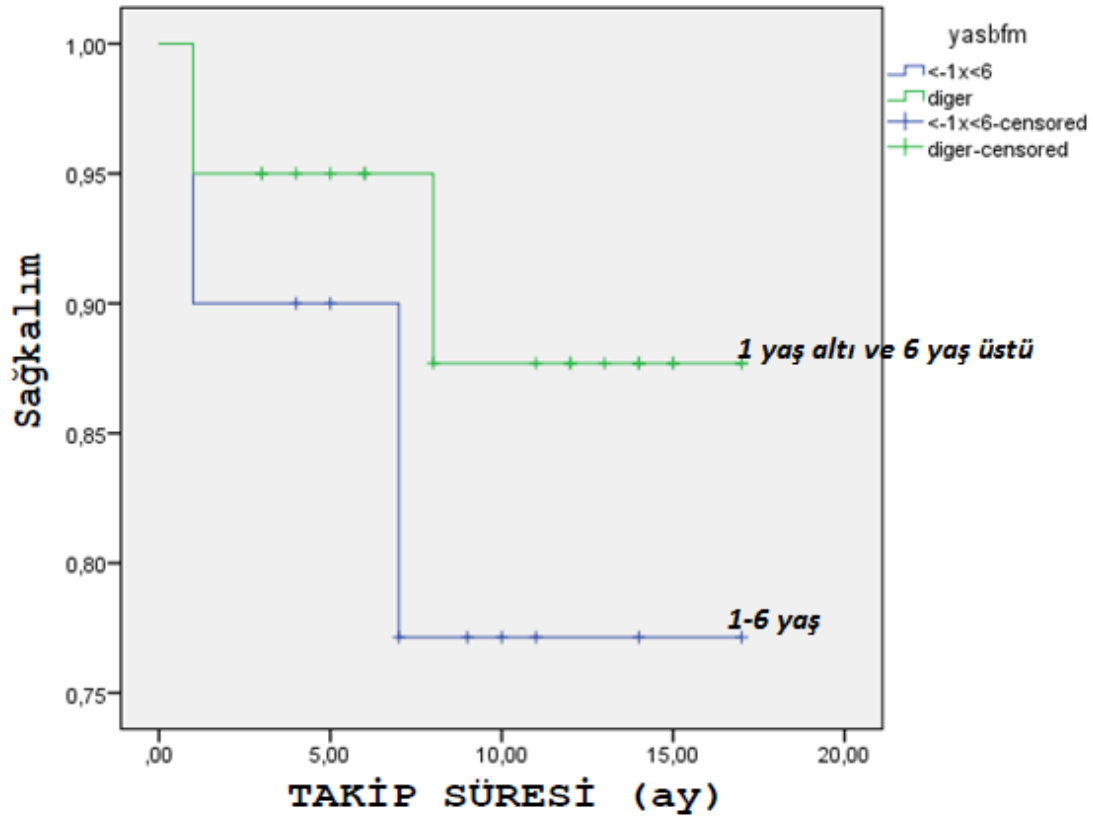


**Şekil 7: BFM 2000 protokolu alan ALL' li hastalarda yaşın genel yaşam oranlarına etkisi**

Ünivaryant analiz yapıldığında BFM 2009 protokolü alan ALL' li hastalarda yaş grupları arasında prognostik açıdan anlamlı fark bulunmadı. (Tablo 58) (Şekil 8)

**Tablo 58: BFM 2009 protokolü alan ALL' li hastalarda yaşın genel yaşam oranlarına etkisi**

	Genel yaşam oranları
<b>Yaş BFM 2009</b>	
13-72 ay (n:20)	%80
≤12 ay veya ≥72 ay (n:10)	%90
<b>Log rank</b>	<b>0,446</b>

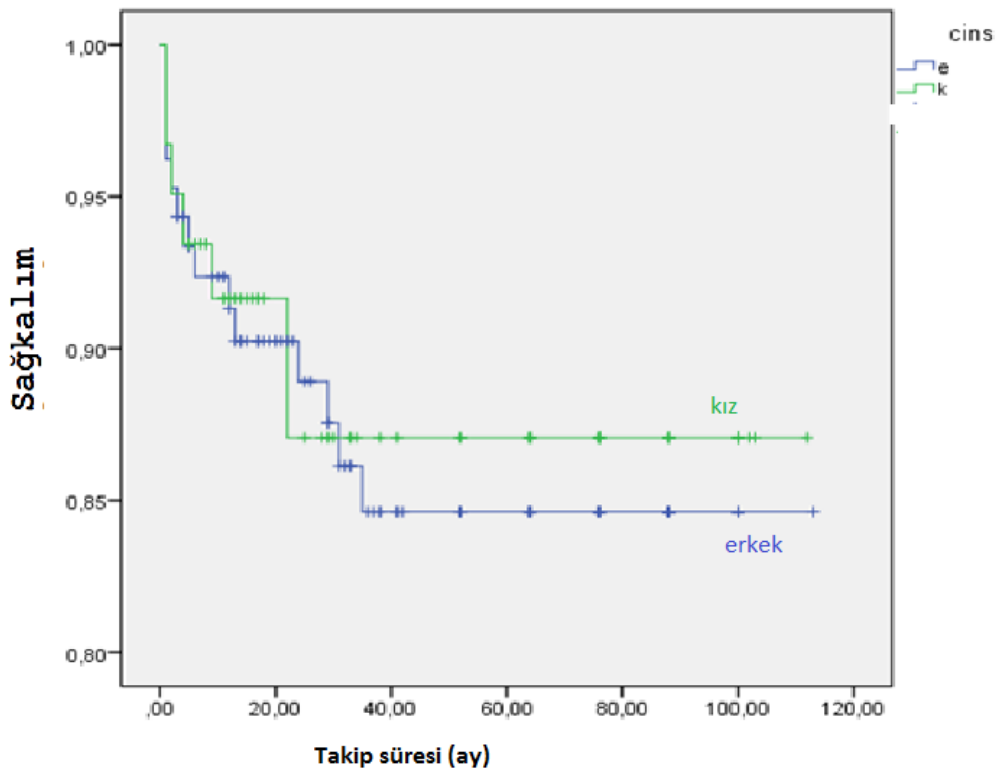


**Şekil 8: BFM 2009 protokolü alan ALL' li hastalarda yaşın genel yaşam oranlarına etkisi**

Ünivaryant analiz yapıldığında çalışmaya dahil edilen ALL' li hastalarda cinsiyetin prognoz üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı sonucu ortaya çıktı. (Tablo 59) (Şekil 9)

**Tablo 59: ALL' li hastalarda cinsiyetin genel yaşam oranlarına etkisi**

	Genel yaşam oranları
<b>Cinsiyet</b>	
Erkek (n:106)	% 86,8
Kız (n:61)	%88,5
<b>Log rank</b>	<b>0,781</b>

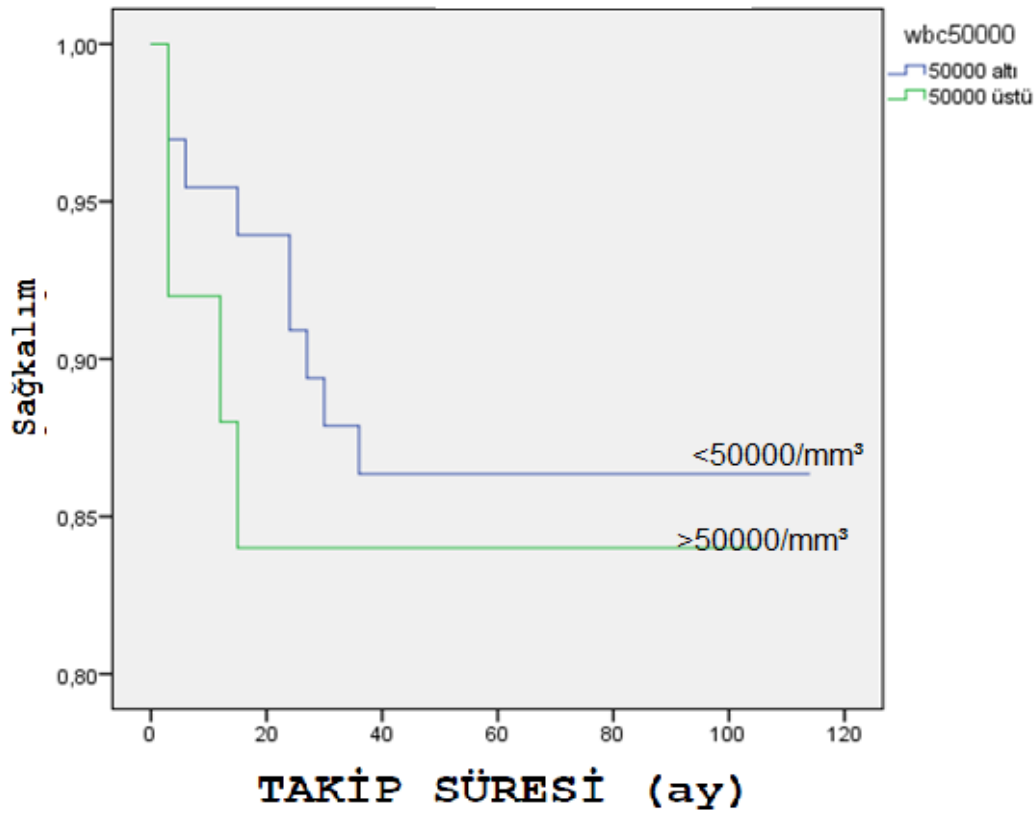


**Şekil 9: ALL' li hastalarda cinsiyetin genel yaşam oranlarına etkisi**

Ünivaryant analiz yapıldığında çalışmaya dahil edilen St. Jude protokolü alan ALL' li hastalarda lökosit sayısının 50000/mm<sup>3</sup> den az ya da fazla olmasının prognoz üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmadı. (Tablo 60) (Şekil 10)

**Tablo 60: St. Jude protokolü alan ALL' li hastaların lökosit sayısının genel yaşam oranlarına etkisi**

	Genel yaşam oranları
<b>Lökosit sayısı</b>	
<50000/mm <sup>3</sup> (n:66)	%86,4
>50000/mm <sup>3</sup> (n:25)	%84,0
<b>Log rank</b>	<b>0,720</b>

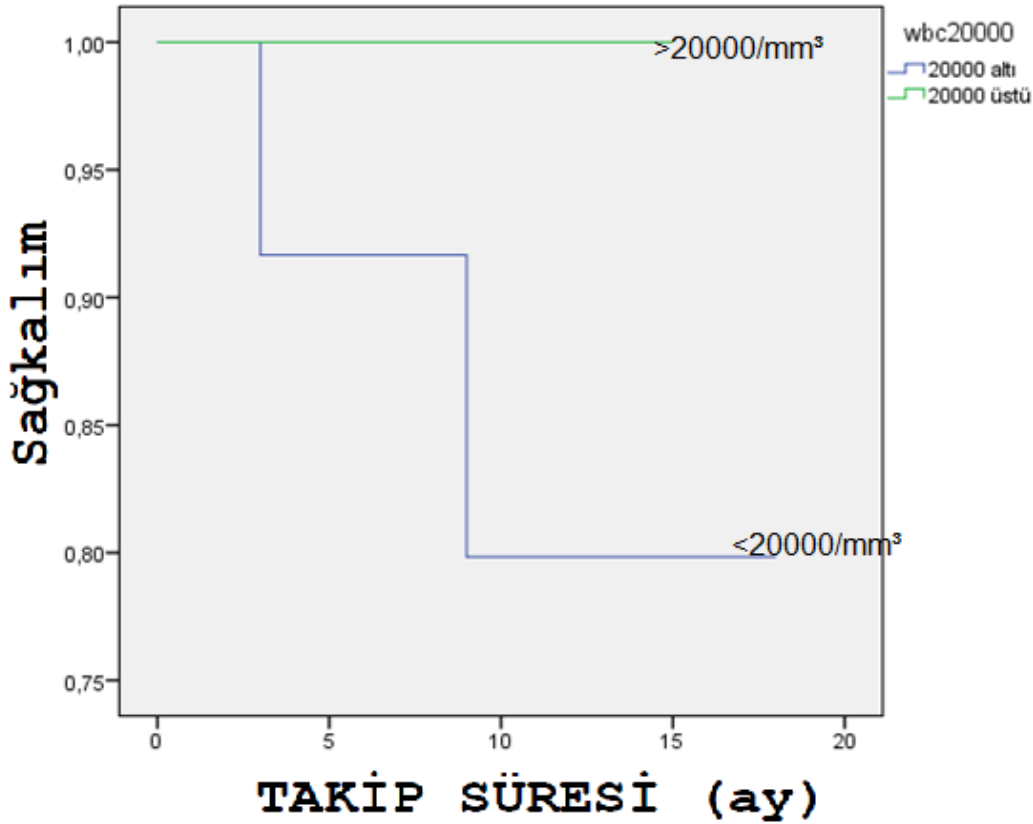


**Şekil 10: St. Jude protokolü alan ALL' li hastaların lökosit sayısının genel yaşam oranlarına etkisi**

Ünivaryant analiz yapıldığında çalışmaya dahil edilen BFM 2009 protokolü alan ALL' li hastalarda lökosit sayısının  $20000/\text{mm}^3$  den az ya da fazla olmasının prognoz üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmadı. (Tablo 61) (Şekil 11)

**Tablo 61: BFM 2009 protokolü alan ALL' li hastaların lökosit sayısının genel yaşam oranlarına etkisi**

	Genel yaşam oranları
<b>Lökosit sayısı</b>	
< $20000/\text{mm}^3$ (n:34)	%83,3
> $20000/\text{mm}^3$ (n:14)	%100
<b>Log rank</b>	<b>0,305</b>

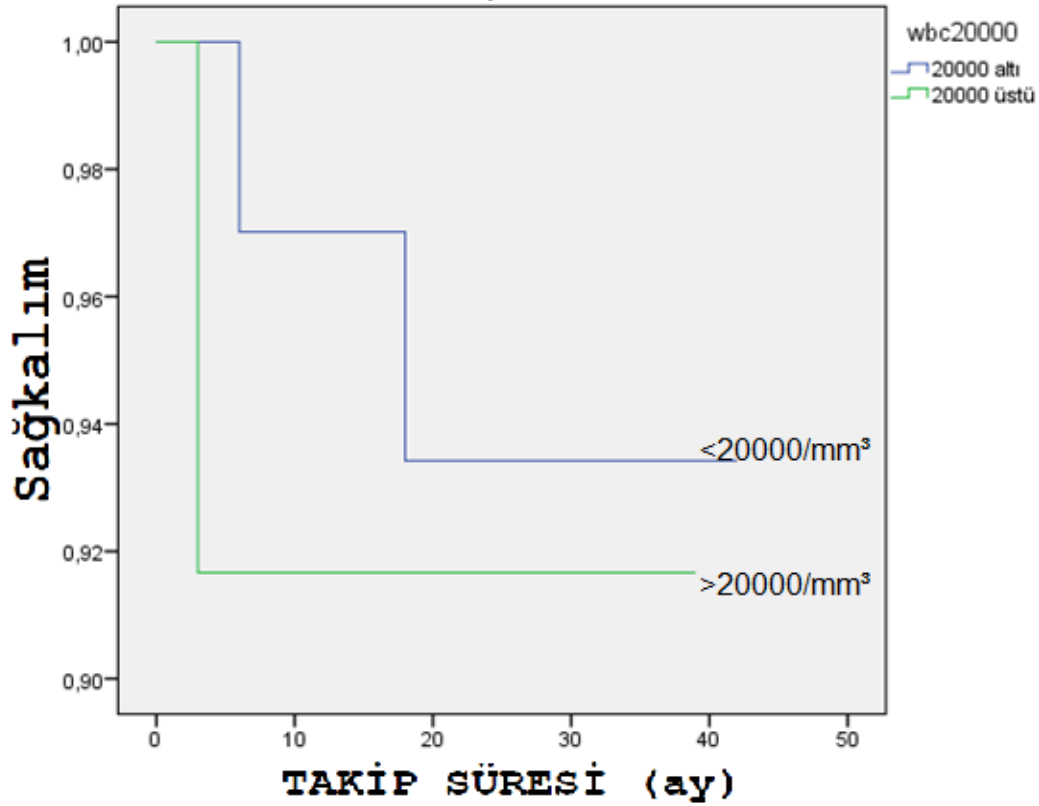


**Şekil 11: BFM 2009 protokolü alan ALL' li hastaların lökosit sayısının genel yaşam oranlarına etkisi**

Ünivaryant analiz yapıldığında çalışmaya dahil edilen BFM 2000 protokolü alan ALL' li hastalarda lökosit sayısının  $20000/\text{mm}^3$  den az ya da fazla olmasının prognoz üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmadı. (Tablo 62) (Şekil 12)

**Tablo 62: BFM 2000 protokolü alan ALL' li hastaların lökosit sayısının genel yaşam oranlarına etkisi**

	Genel yaşam oranları
<b>Lökosit sayısı</b>	
< $20000/\text{mm}^3$ (n:24)	%94,1
> $20000/\text{mm}^3$ (n:6)	%91,7
<b>Log rank</b>	<b>0,780</b>

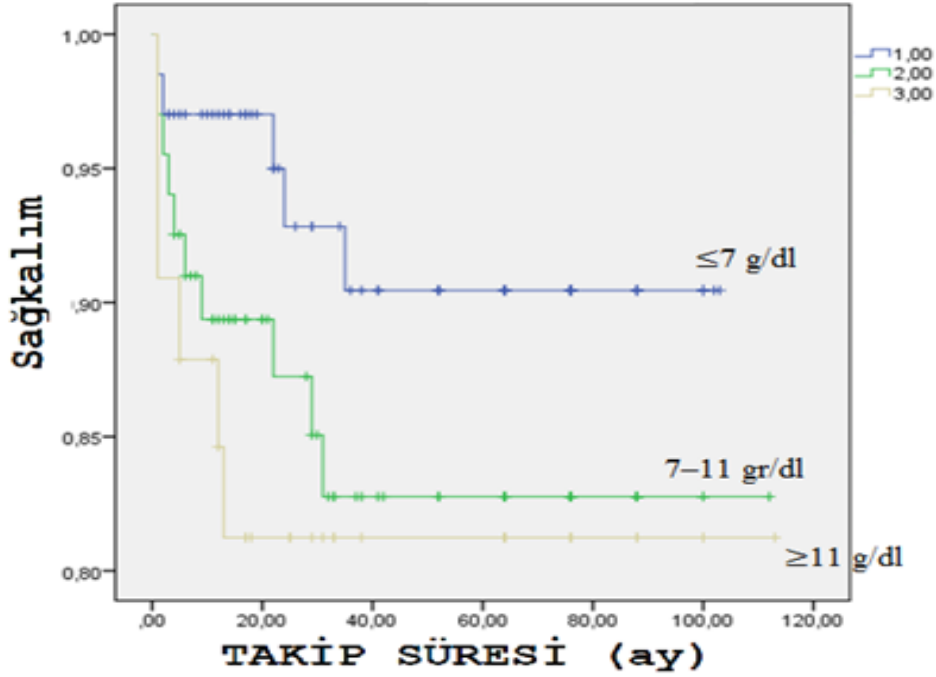


**Şekil 12: BFM 2000 protokolü alan ALL' li hastaların lökosit sayısının genel yaşam oranlarına etkisi**

Ünivaryant analiz yapıldığında çalışmaya dahil edilen ALL' li hastalarda hemogloblin değerlerinin gruplanmış şeklinin prognoz üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmadı. (Tablo 63) (Şekil 13)

**Tablo 63: ALL' li hastaların hemogloblin değerlerinin genel yaşam oranlarına etkisi**

	Genel yaşam oranları
<b>Hemogloblin</b>	
≤7 gr/dl (n:67)	%92,5
7-11 gr/dl (n:67)	%85,1
>11 gr/dl (n:33)	%81,8
<b>Log rank</b>	<b>0,235</b>

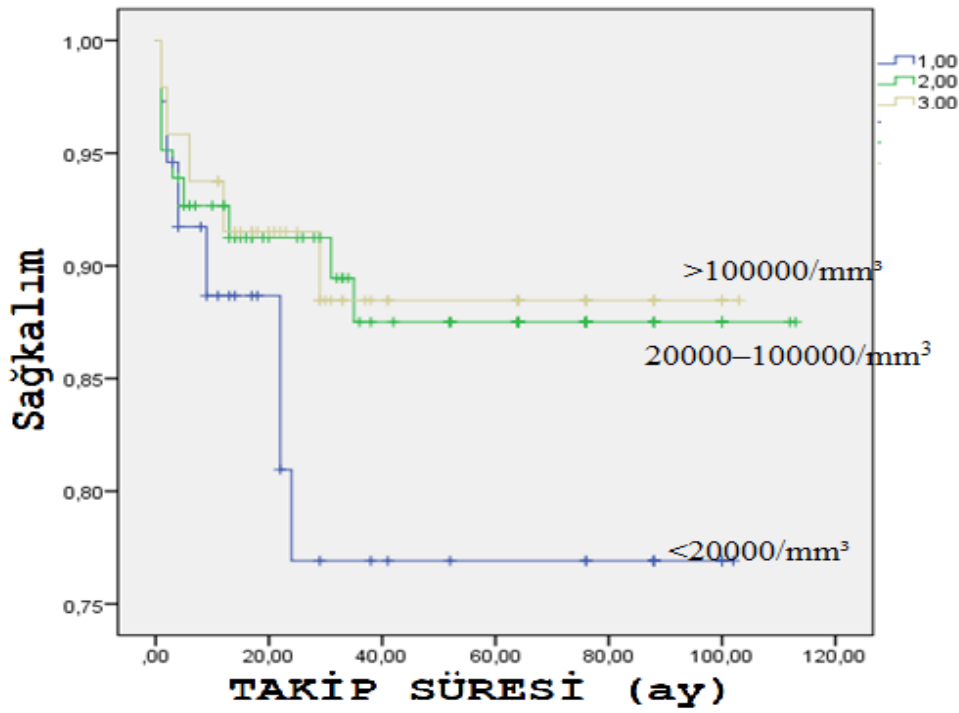


**Şekil 13: ALL' li hastaların hemogloblin değerlerinin genel yaşam oranlarına etkisi**

Ünivaryant analiz yapıldığında çalışmaya dahil edilen ALL' li hastalarda trombosit sayısının gruplanmış şeklinin prognoz üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmadı. (Tablo 64) (Şekil 14)

**Tablo 64: ALL' li hastaların trombosit değerlerinin genel yaşam oranlarına etkisi**

	Genel yaşam oranları
<b>Trombosit</b>	
<20000/mm <sup>3</sup> (n: 37)	%81,3
20000-100000/mm <sup>3</sup> (n:82)	%89,0
>100000/mm <sup>3</sup> (n:48)	%89,6
<b>Log rank</b>	<b>0,378</b>

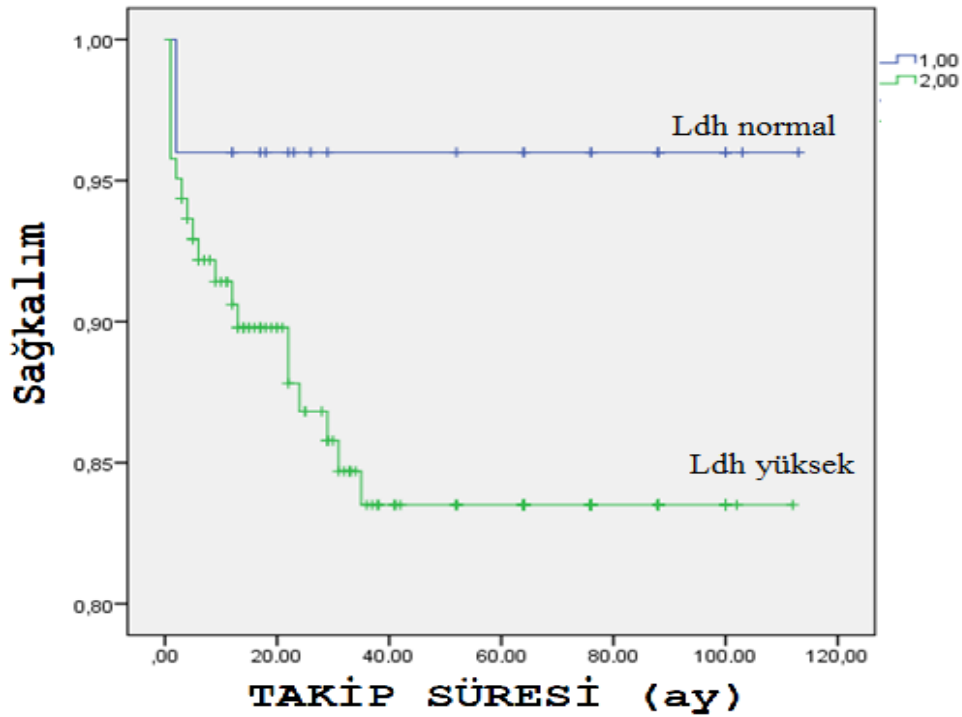


**Şekil 14: ALL' li hastaların trombosit değerlerinin genel yaşam oranlarına etkisi**

Ünivaryant analiz yapıldığında çalışmaya dahil edilen ALL' li hastalarda laktat dehidrogenaz değerinin yüksek ya da düşük olmasının prognoz üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmadı. (Tablo 65) (Şekil 15)

**Tablo 65: ALL' li hastalarda Ldh düzeylerinin genel yaşam oranlarına etkisi**

	Genel yaşam oranları
<b>Ldh</b>	
Normal (n:25)	%96
Yüksek (n:142)	%85,9
<b>Log rank</b>	<b>0,154</b>

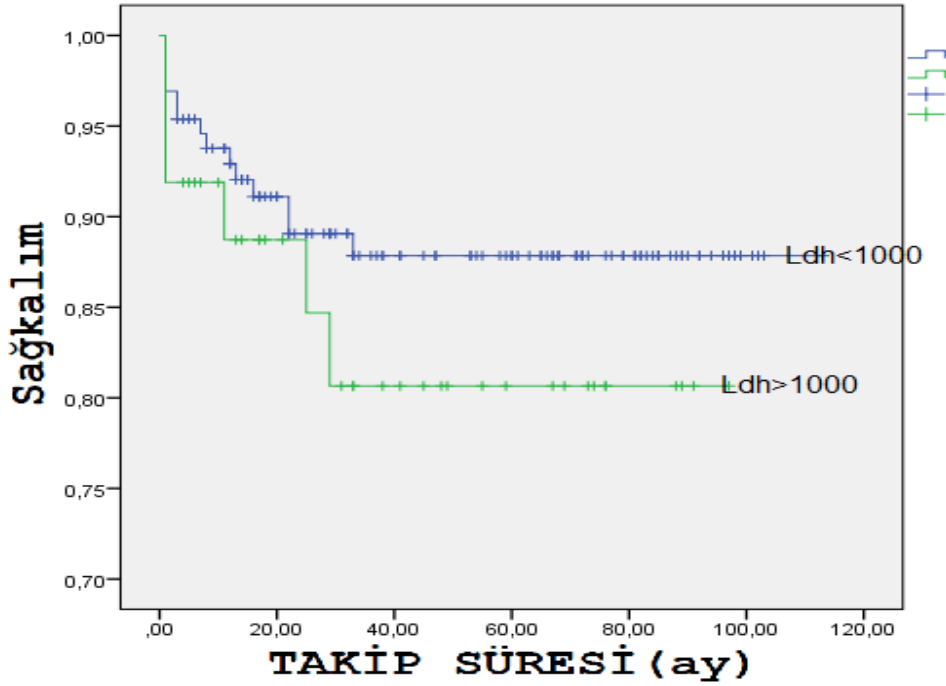


**Şekil 15: ALL' li hastalarda Ldh düzeylerinin genel yaşam oranlarına etkisi**

Ünivaryant analiz yapıldığında çalışmaya dahil edilen ALL' li hastalarda laktat dehidrogenaz değerinin 1000 İU/L' den yüksek ya da düşük olmasının prognoz üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmadı. (Tablo 66) (Şekil 16)

**Tablo 66: ALL' li hastalarda Ldh düzeylerinin genel yaşam oranlarına etkisi**

	Genel yaşam oranları
<b>Ldh</b>	
>1000 İU/L (n:37)	%89,2
<1000 İU/L (n:130)	%83,8
<b>Log rank</b>	<b>0,329</b>

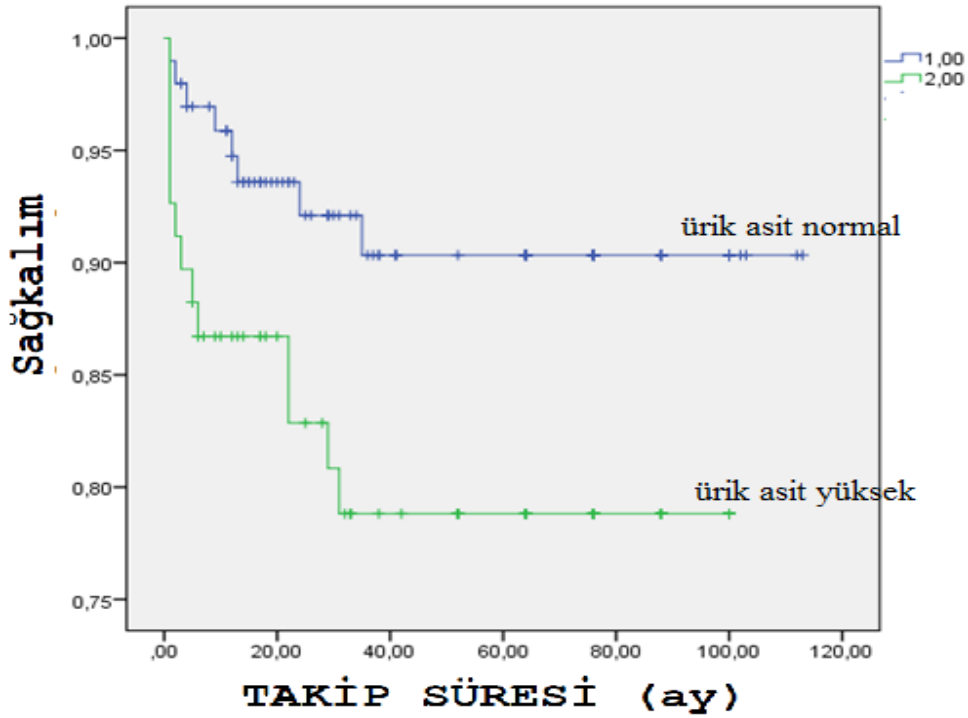


**Şekil 16: ALL' li hastalarda Ldh düzeylerinin genel yaşam oranlarına etkisi**

Ünivaryant analiz yapıldığında çalışmaya dahil edilen ALL' li hastalarda ürik asit değerlerinin yüksek ya da düşük olmasının prognoz üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olduğu bulundu. (Tablo 67) (Şekil 17)

**Tablo 67: Ürik asit düzeylerinin genel yaşam oranlarına etkisi**

	Genel yaşam oranları
<b>Ürik asit</b>	
Normal (n:99)	%91,9
Yüksek (n:68)	%80,9
<b>Log rank</b>	<b>0,038</b>

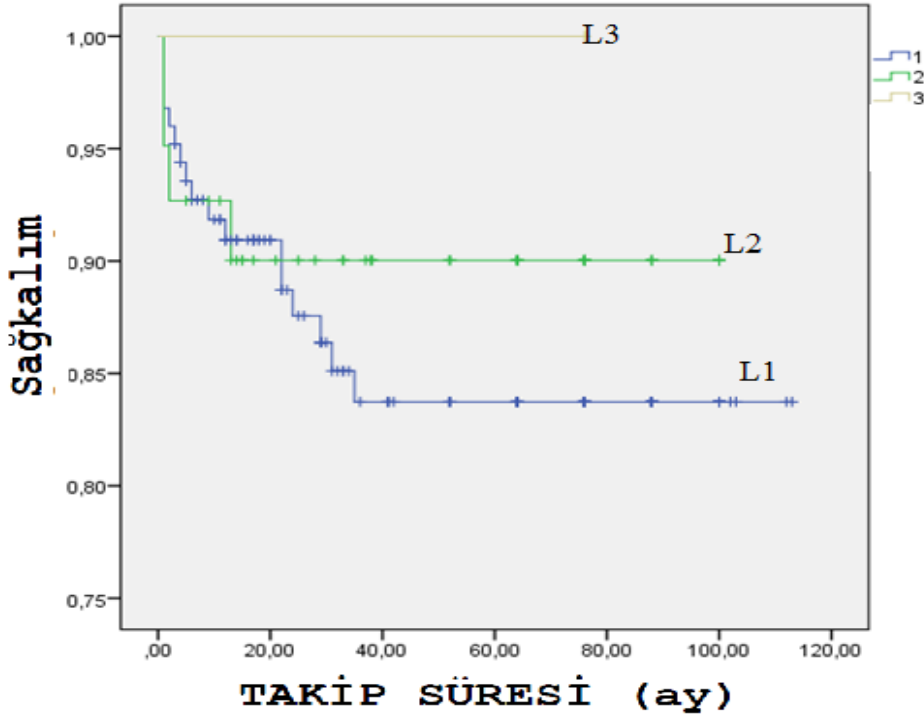


**Şekil 17: Ürik asit düzeylerinin genel yaşam oranlarına etkisi**

Ünivaryant analiz yapıldığında çalışmaya dahil edilen ALL' li hastalarda morfolojik FAB sınıflamasının prognostik açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı sonucu ortaya çıktı. (Tablo 68) (Şekil 18)

**Tablo 68: ALL' li hastalarda FAB sınıflamasının genel yaşam oranlarına etkisi**

	Genel yaşam oranları
<b>Morfoloji</b>	
L1 (n:125)	%86,4
L2 (n:41)	%90,2
L3 (n: 1)	%100
<b>Log rank</b>	<b>0,737</b>

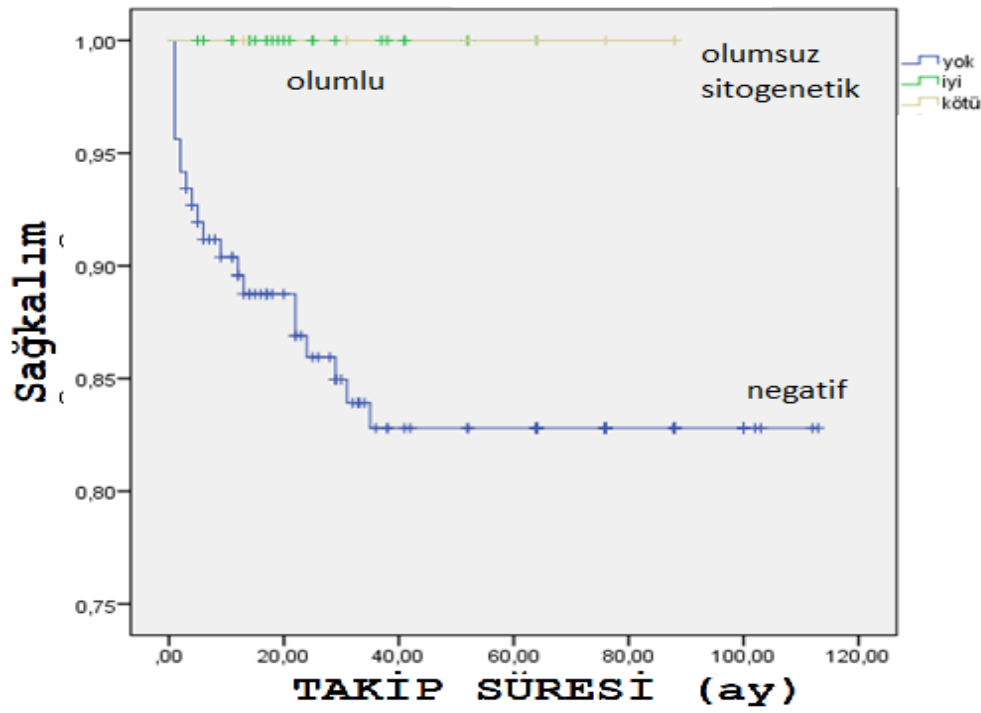


**Şekil 18 :ALL' li hastalarda FAB sınıflamasının genel yaşam oranlarına etkisi**

Ünivaryant analiz yapıldığında çalışmaya dahil edilen ALL' li hastalarda olumsuz sitogenetik değişikliklerin ( t(9,22), t(4,11), t(1,19) varlığının) prognostik önemi olmadığı sonucu ortaya çıktı. (Tablo 69) (Şekil 19)

**Tablo 69: ALL' li hastalarda sitogenetiğin genel yaşam oranlarına etkisi**

	Genel yaşam oranları
<b>Sitogenetik</b>	
Olumlu (n:14)	%100
Olumsuz (n:16)	%100
Mutasyon saptanmayan (n:137)	%85,4
<b>Log rank</b>	<b>0,123</b>

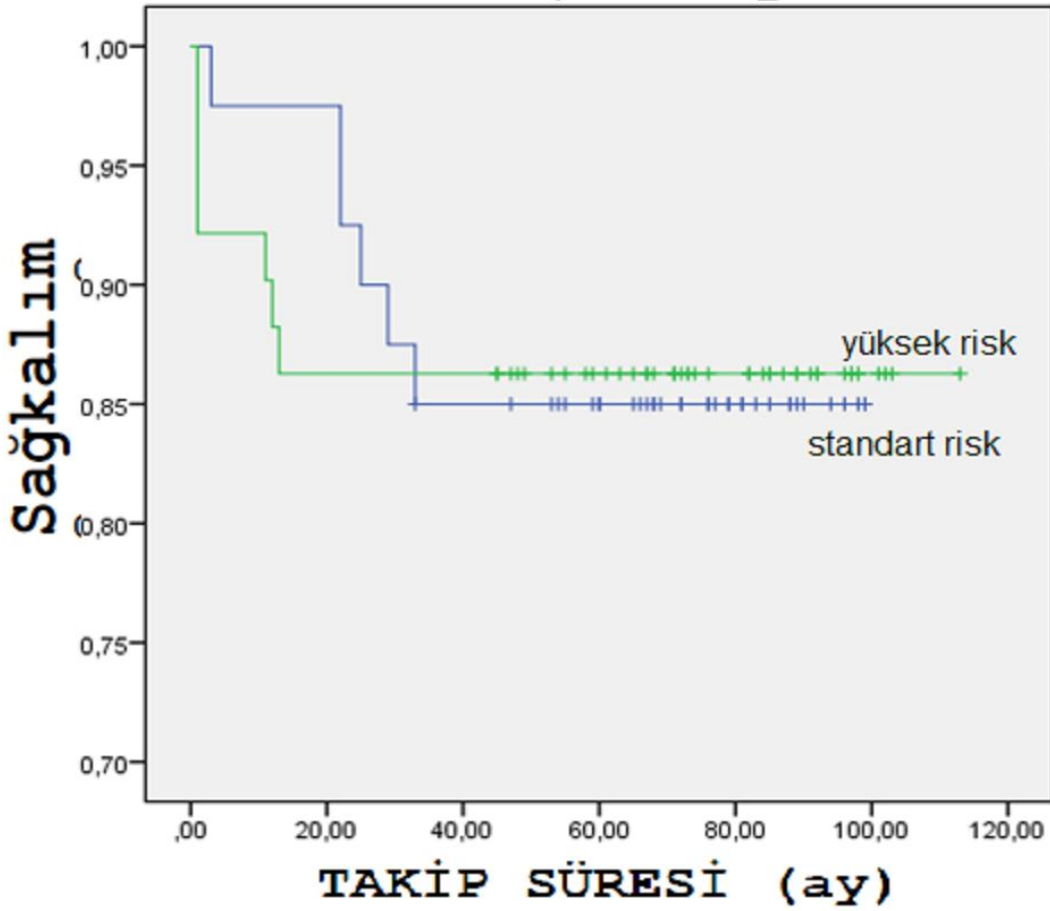


**Şekil 19: ALL' li hastalarda sitogenetiğin genel yaşam oranlarına etkisi**

Ünivaryant analiz yapıldığında çalışmaya dahil edilen St: Jude protokolü ile tedavi edilen ALL hastalarının risk gruplarının prognostik açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı sonucu ortaya çıktı. (Tablo 70) (Şekil 20)

**Tablo 70: St. jude protokolü alan ALL' li hastaların risk gruplarının genel yaşam oranlarına etkisi**

	Genel yaşam oranları
<b>Risk grubu</b>	
Standart risk (n:40)	%85
Yüksek risk (n:51)	%86,3
<b>Log rank</b>	<b>0,948</b>

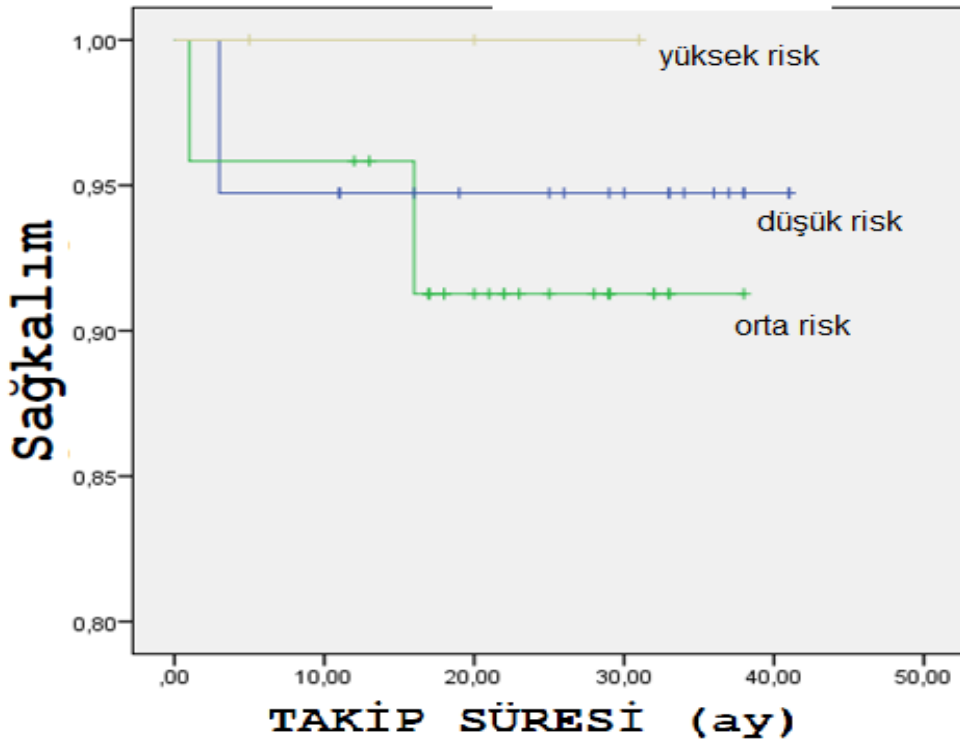


**Şekil 20: St. Jude protokolü alan ALL' li hastaların risk gruplarının genel yaşam oranlarına etkisi**

Ünivaryant analiz yapıldığında çalışmaya dahil edilen BFM 2000 protokolü ile tedavi edilen ALL hastalarının risk gruplarının prognostik açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı sonucu ortaya çıktı. (Tablo 70) (Şekil 20)

**Tablo 71: BFM 2000 protokolü alan ALL' li hastaların risk gruplarının genel yaşam oranlarına etkisi**

	Genel yaşam oranları
<b>Risk grubu</b>	
Standart risk (n:19)	%94,7
Orta risk (n:24)	%91,7
Yüksek risk (n:3)	%100
<b>Log rank</b>	<b>0,840</b>

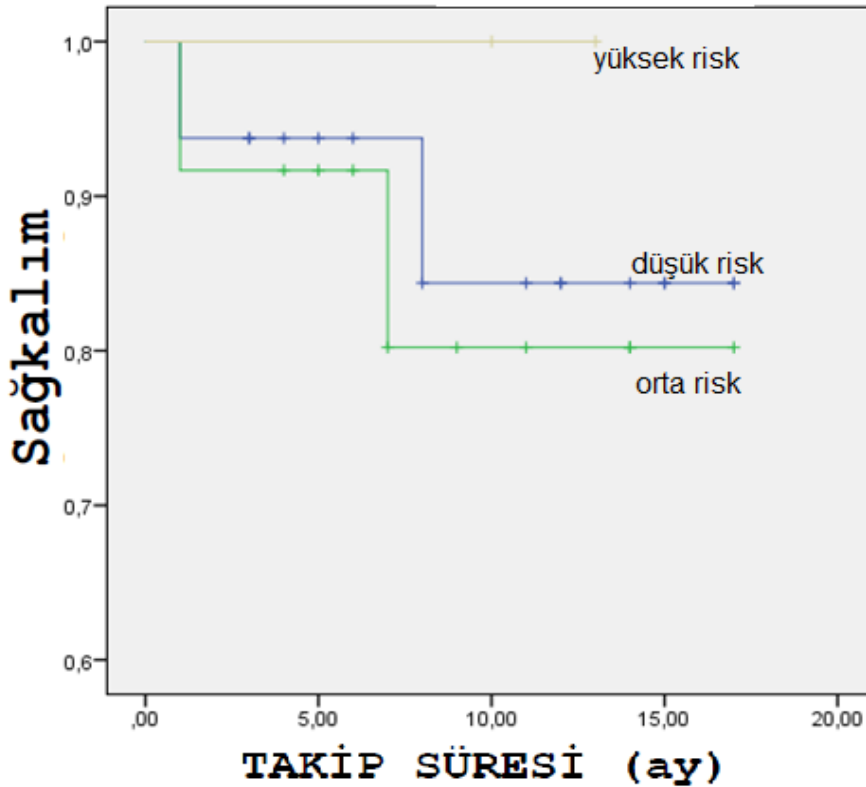


**Şekil 21 : BFM 2000 protokolü alan ALL' li hastaların risk gruplarının genel yaşam oranlarına etkisi**

Ünivaryant analiz yapıldığında çalışmaya dahil edilen BFM 2009 protokolü ile tedavi edilen ALL hastalarının risk gruplarının prognostik açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı sonucu ortaya çıktı. (Tablo 70) (Şekil 20)

**Tablo 72: BFM 2009 protokolü alan ALL' li hastaların risk gruplarının genel yaşam oranlarına etkisi**

	Genel yaşam oranları
<b>Risk grubu</b>	
Standart risk (n:19)	%87,5
Orta risk (n:24)	%83,3
Yüksek risk (n:3)	%100
<b>Log rank</b>	<b>0,777</b>

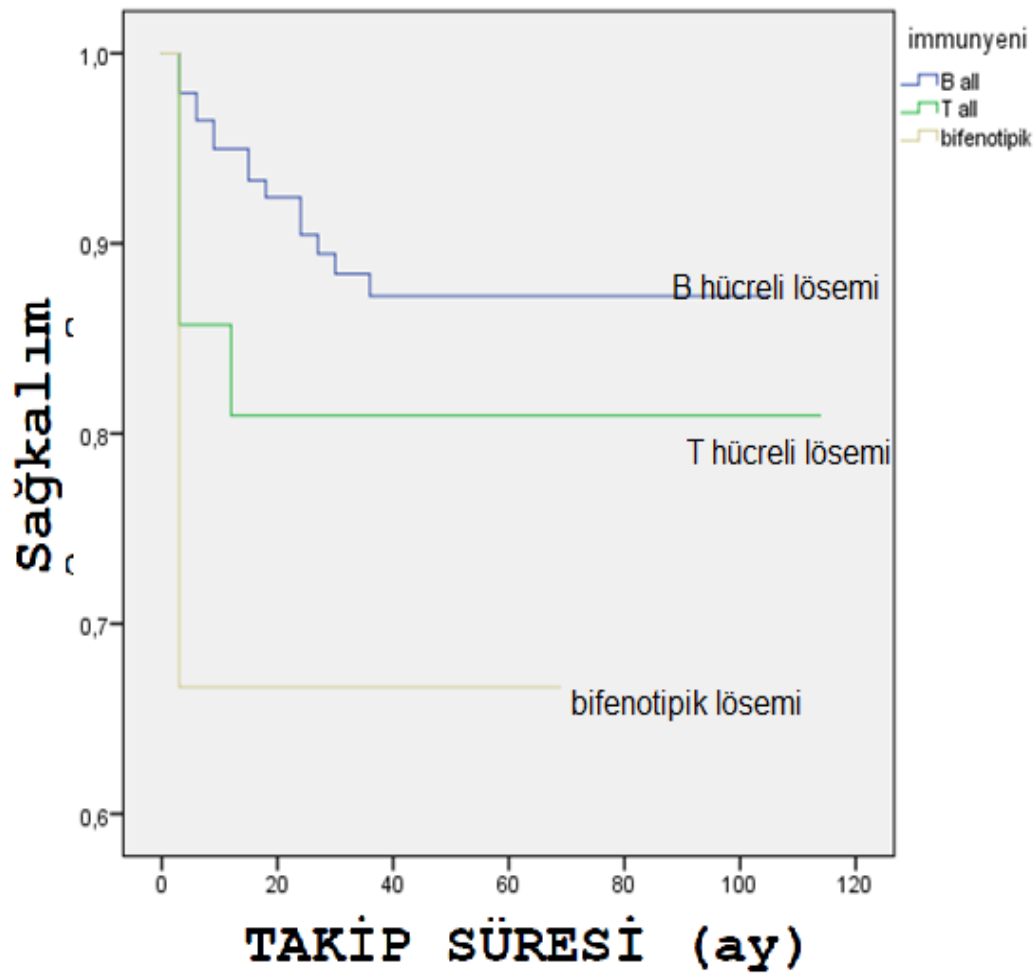


**Şekil 22: BFM 2009 protokolü alan ALL' li hastaların risk gruplarının genel yaşam oranlarına etkisi**

Ünivaryant analiz yapıldığında çalışmaya dahil edilen ALL' li hastalarda immunfenotiplendirmenin prognostik açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı sonucu ortaya çıktı. (Tablo 71) (Şekil 21)

**Tablo 73: ALL' li hastalarda immunfenotipin genel yaşam oranlarına etkisi**

	Genel yaşam oranları
<b>Immunfenotiplendirme</b>	
B hücreli (n:143)	%89,5
T hücreli (n:21)	% 81
Bifenotipik lösemi (n:3)	% 66,7
<b>Log rank</b>	<b>0,276</b>

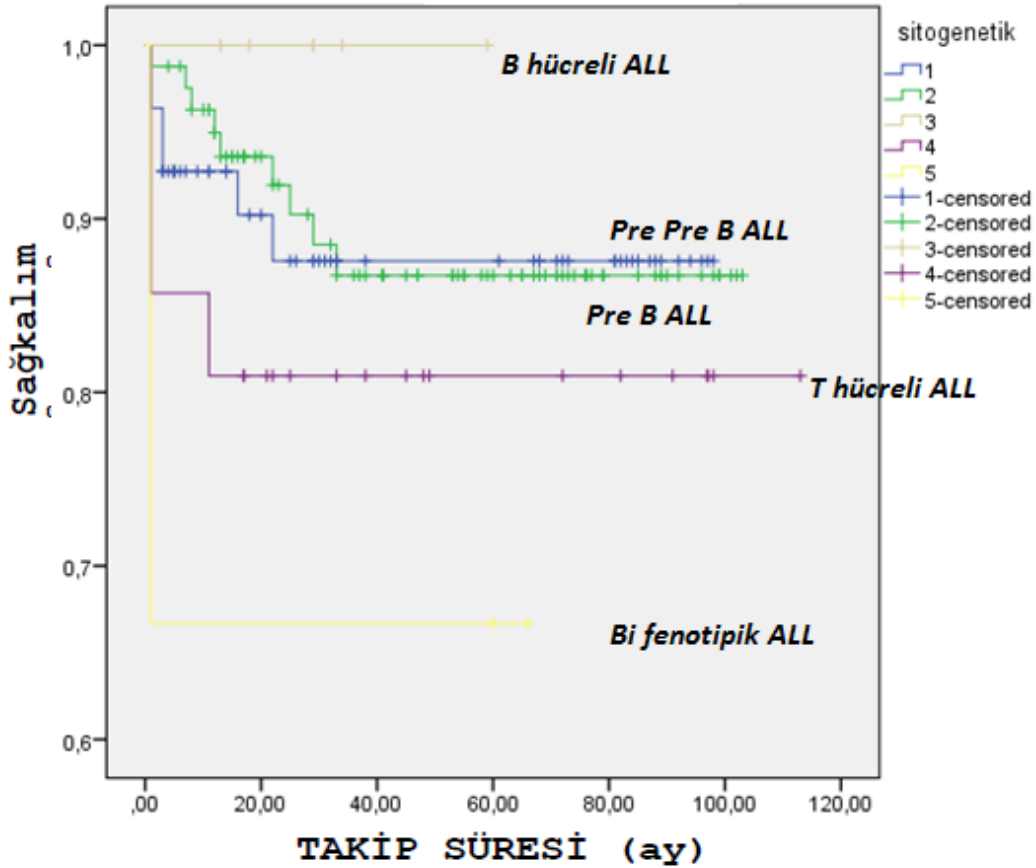


**Şekil 23: ALL' li hastalarda immunfenotipin genel yaşam oranlarına etkisi**

Ünivaryant analiz yapıldığında çalışmaya dahil edilen ALL' li hastalarda immunfenotiplendirmenin prognostik açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı sonucu ortaya çıktı. (Tablo 72) (Şekil 22)

**Tablo 74: ALL' li hastalarda immunfenotipin subgruplara göre genel yaşam oranlarına etkisi**

	Genel yaşam oranları
<b>Immunfenotiplendirme</b>	
Prepre B (n:82)	%89,0
Pre B (n:55)	%89,1
B hücreli (n:6)	%100
T hücreli (n:21)	% 81
Bifenotipik lösemi (n:3)	% 66,7
<b>Log rank</b>	<b>0,525</b>



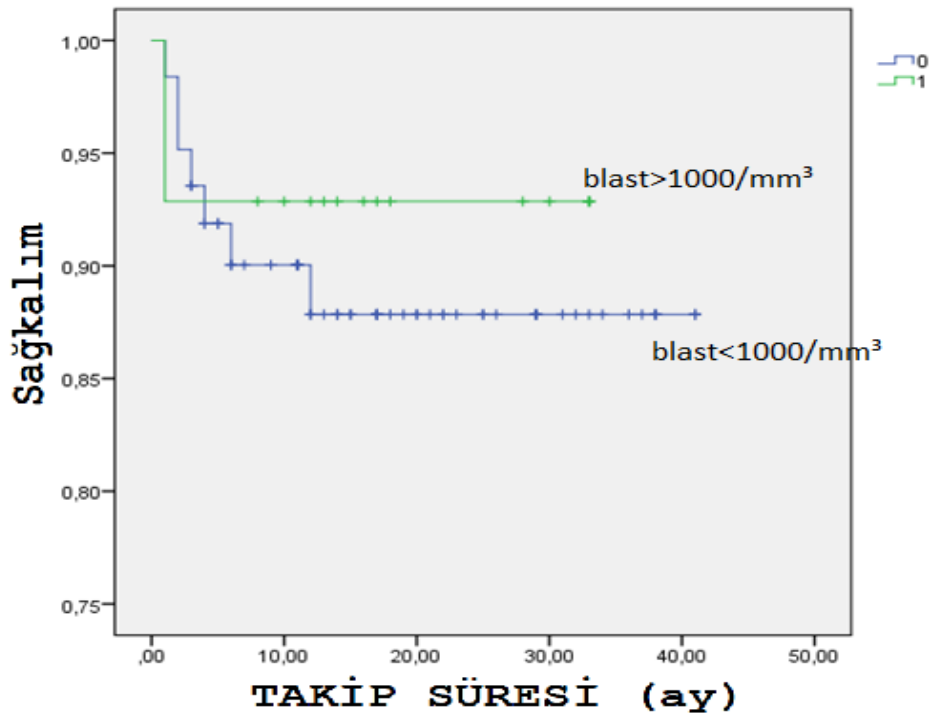
**Şekil 24: ALL' li hastalarda immunfenotipin subgruplara göre genel yaşam**

## oranlarına etkisi

Ünivaryant analiz yapıldığında çalışmaya dahil edilen ALL' li hastalarda 8. Gün periferik yaymada  $1000/\text{mm}^3$  üzerinde veya altında blast varlığının prognostik açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı sonucu ortaya çıktı. (Tablo 73) (Şekil 23)

**Tablo 75: ALL' li hastalarda 8. Gün periferik yaymanın genel yaşam oranlarına etkisi**

	Genel yaşam oranları
<b>8. gün periferik yayma</b>	
blast<1000/mm <sup>3</sup> (n:62)	%90,3
blast>1000/mm <sup>3</sup> (n:14)	%92,9
<b>Log rank</b>	<b>0,742</b>

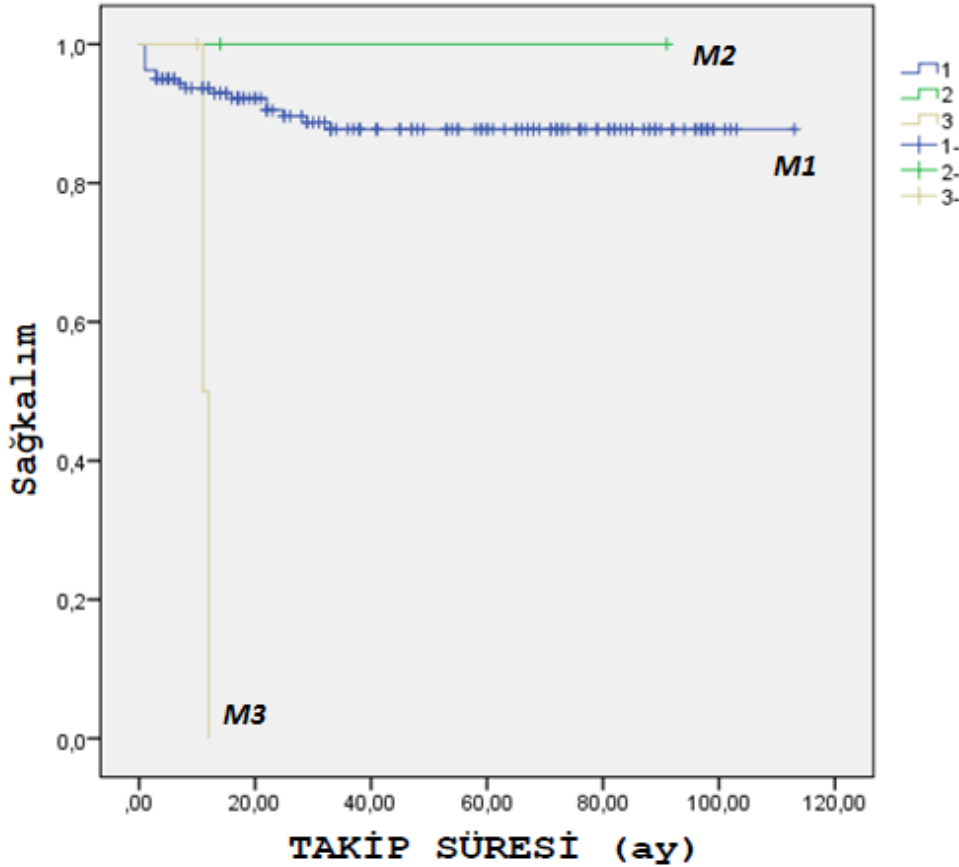


**Şekil 25: ALL' li hastalarda 8. Gün periferik yaymanın genel yaşam oranlarına etkisi**

Ünivaryant analiz yapıldığında çalışmaya dahil edilen ALL' li hastalarda 15. Gün kemik iliği değerlendirmesi ile prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. (Tablo 74) (Şekil 24)

**Tablo 76: ALL' li hastalarda 15. Gün kemik iliği değerlendirmesinin genel yaşam oranlarına etkisi**

	Genel yaşam oranları
<b>15. gün kemik iliği incelemesi</b>	
Blast %0-5 M1 (n:162)	%89,4
%5-20blastM2 (n:2)	%100
>%20 blast M3 (n:3)	% 33,3
<b>Log rank</b>	<b>0,001</b>



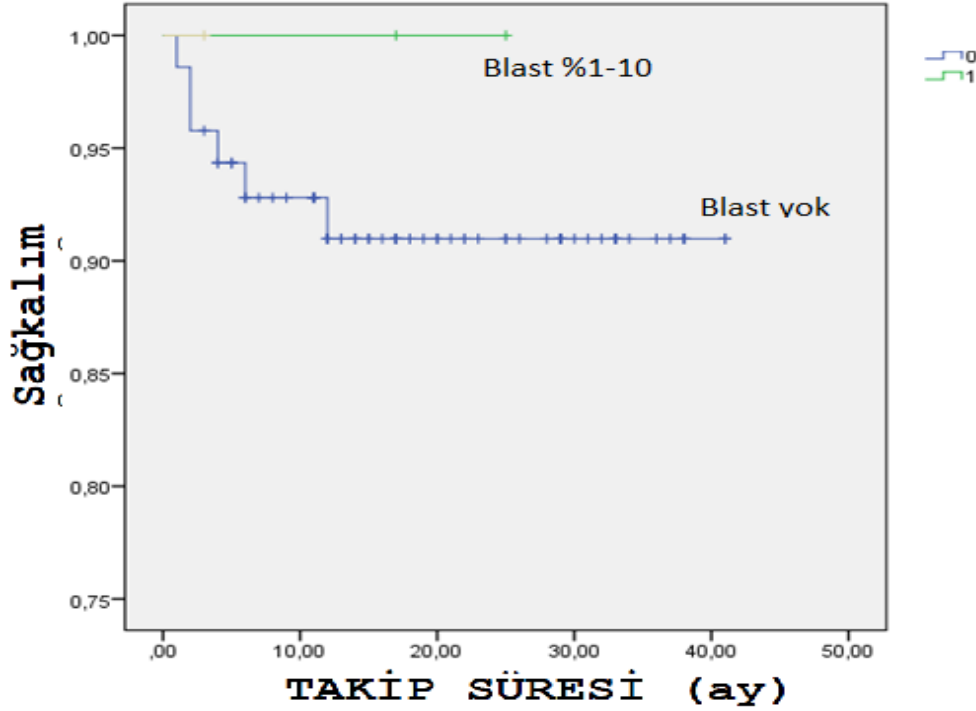
**Şekil 26: ALL' li hastalarda 15. Gün kemik iliği değerlendirmesinin genel**

## yaşam oranlarına etkisi

Ünivaryant analiz yapıldığında çalışmaya dahil edilen ALL' li hastalarda 33. Gün kemik iliği incelemesi blast oranı ile prognoz açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. (Tablo 75) (Şekil 25)

**Tablo 77: ALL' li hastalarda 33. Gün kemik iliği değerlendirmesinin genel yaşam oranlarına etkisi**

	Genel yaşam oranları
<b>33. gün kemik iliği değerlendirmesi</b>	
Blast %0-5 (n:73)	%91,8
Blast %5-20 (n:1)	%100
<b>Log rank</b>	<b>0,784</b>

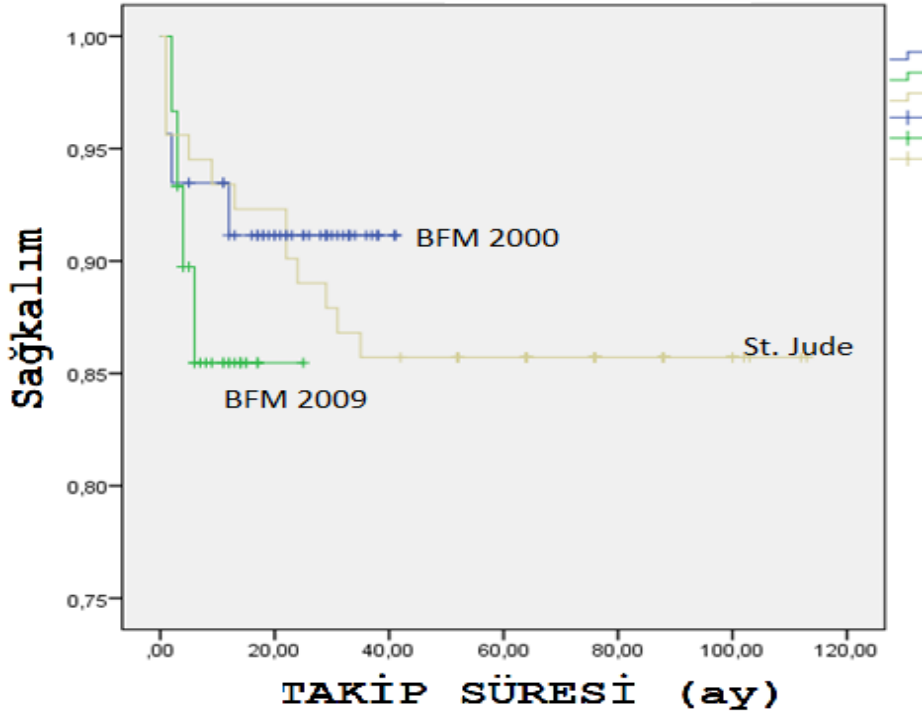


**Şekil 27: ALL' li hastalarda 33. Gün kemik iliği değerlendirmesinin genel yaşam oranlarına etkisi**

Ünivaryant analiz yapıldığında çalışmaya dahil edilen ALL' li hastalarda uygulanan tedavi protokolleri ile prognoz açısından anlamlı fark yoktu. (Tablo 76) (Şekil 26)

**Tablo 78: ALL' li hastalarda tedavi protokollerinin genel yaşam oranlarına etkisi**

	Genel yaşam oranları
<b>Protokoller</b>	
St. Jude (n:91)	%85,7
BFM 2000 (n:46)	%93,5
BFM 2009 (n:30)	%86,7
<b>Log rank</b>	<b>0,249</b>

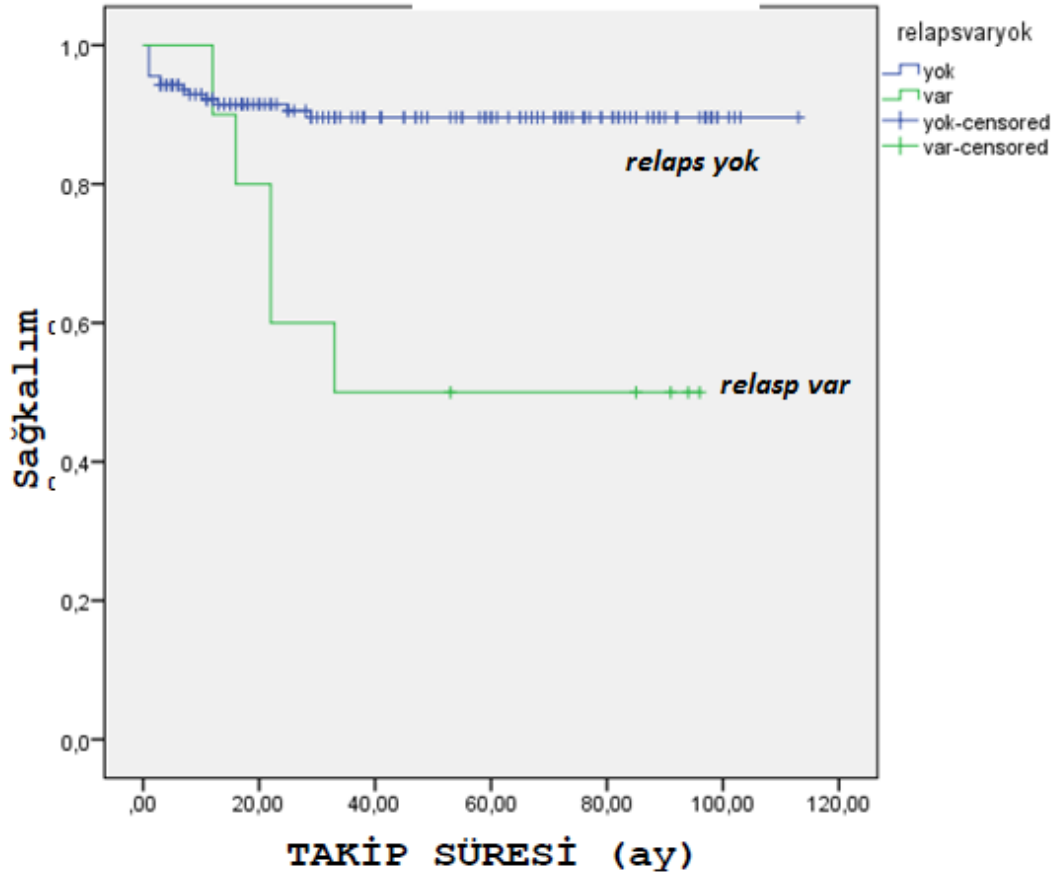


**Şekil 28: ALL' li hastalarda tedavi protokollerinin genel yaşam oranlarına etkisi**

Ünivaryant analiz yapıldığında çalışmaya dahil edilen ALL' li hastalarda relaps varlığı ile prognoz açısından anlamlı fark olduğu sonucu ortaya çıktı. (Tablo 77) (Şekil 27)

**Tablo 79: ALL' li hastalarda relapsin genel yaşam oranlarına etkisi**

	Genel yaşam oranları
<b>Relaps durumu</b>	
Relaps yok (n:155)	%90,4
Relaps var (n:10)	%50,0
<b>Log rank</b>	<b>0,001</b>

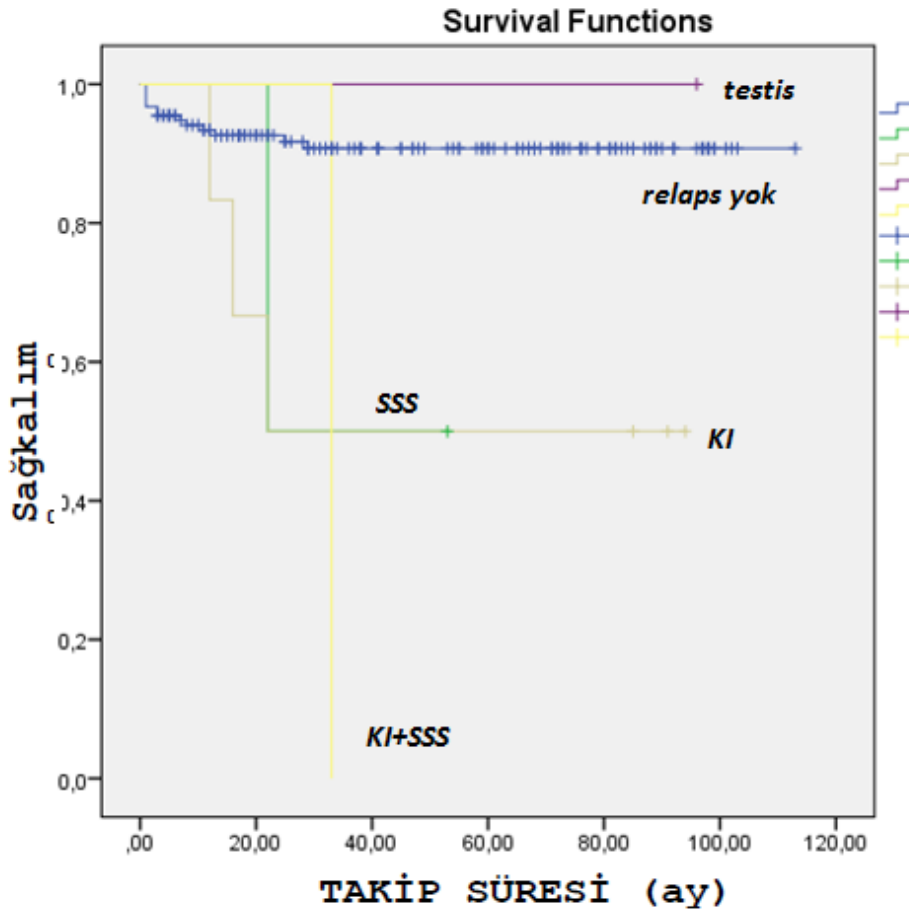


## Şekil 29: ALL hastalarında relaps varlığının genel sağ kalıma etkisi

Ünivaryant analiz yapıldığında çalışmaya dahil edilen ALL' li hastalarda relaps şekli ile prognoz açısından anlamlı fark olduğu sonucu ortaya çıktı. (Tablo 78) (Şekil 28)

**Tablo 80 :ALL hastalarda relaps şeklinin genel yaşam oranlarına etkileri**

	Genel yaşam oranları
<b>Relaps şekli</b>	
Relaps yok (n:155)	%90,4
SSS relapsı (n:2)	%50,0
Kİ relapsı (n:6)	%50,0
Testis relapse (n:1)	%100
SSS+Kİ relapsı (n:1)	%0
<b>Log rank</b>	<b>0,002</b>



### Şekil 30: ALL hastalarda relaps şeklinin genel yaşam oranlarına etkileri

Tedavi alan 10 hastada relaps gelişti (%6,1). Relapsların 2' si santral sinir sistemi relapsı, 6 'sı kemik iliği relapsı şeklindeydi. 1 hastada testis relapsı ve 1 hastada ise hem SSS hem de Kİ kombine relapsı şeklindeydi. (Tablo 79)

**Tablo 81: Tedavi alan hastalarda relaps sıklığı**

	BFM 2000	BFM 2009	ST. JUDE	Toplam
Relaps yok	45 %97,8	29 %100	81 %90,0	155 %93,6
SSS relapsı	0 %0	0 %0	2 %2,2	2 %1,2
Kİ relapsı	1 %2,2	0 %0	5 %5,6	6 %3,6
Testis relaps	0 %0	0 %0	1 %1,1	1 %0,6
Kİ+SSS	0 %0	0 %0	1 %1,1	1 %0,6
Toplam	46 %100	29 %100	90 %100	165 %100

Akut lenfoblastik lösemi tanısı alan ve takiplerini merkezimizde yaptıran 167 hastanın 20' si takiplerimiz sırasında vefat etmiştir (%12,0). Ölüm sebebi 20 hastanın 16' sinden (% 80) sepsisdir. Diğer ölüm sebepleri pulmoner tromboemboli, arterial tromboz ve intrakraniyel kanamadır. (Tablo 80) (Tablo 81)

**Tablo 82: Mortalite oranları**

	BFM 2000	BFM 2009	ST. JUDE	Toplam	p
Yaşıyor	43 %93,5	26 %86,7	78 %85,7	147 %88	0,442
Vefat etmiş	3 %6,5	4 %13,3	13 %14,3	20 %12	
Toplam	46 %100	30 %100	91 %100	167 %100	

**Tablo 83: Mortalite sebepleri**

	BFM 2000	BFM 2009	ST. JUDE	Toplam
Sepsis	3 %100	4 %100	9 %69,2	16 %80
Pulmoner tromboemboli	0 %0	0 %0	1 %7,7	1 %5
Arterial tromboz	0 %0	0 %0	2 %15,4	2 %10
Intrakraniyal kanama	0 %0	0 %0	1 %7,7	1 %5
Toplam	3 %0	4 %3	13 %100	20 %100

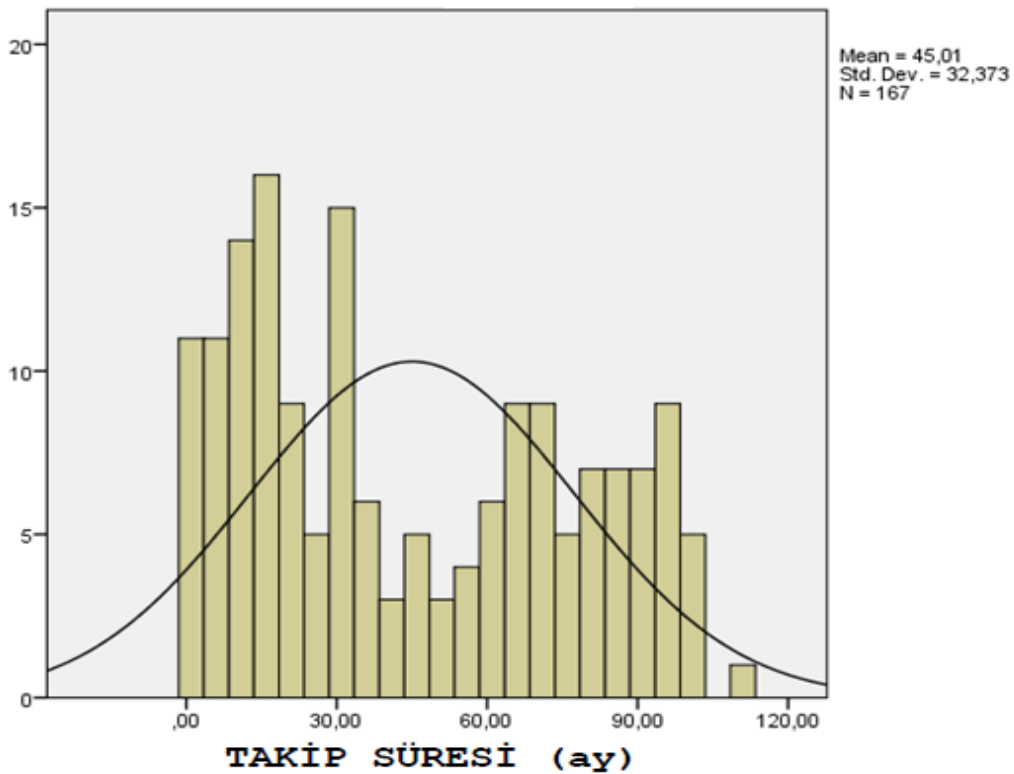
Tedavi süresince en sık karşılaşılan komplikasyon febril nötropeni idi. Hastaların tamamında (%100) febril nötropeni gelişmişti. 21' inde (% 12,6) osteoporoz, 12' sinde (%7,2) vinkristin nöropatisi, 9' unda (% 5,4) invazif bronkopulmoner aspergilloz, 2' sinde (%1,2) gastrointestinal sistem kanaması, 2 hastada metotreksat ensefalopatisi (%1,2), 24 hastada sistemik inflamatar cevap sendromu (%14,4) gelişmiştir. (Tablo 82)

**Tablo 84: Tedavi sırasında gelişen komplikasyonlar**

Komplikasyon	n	%	Komplikasyon	n	%
Febril nötropeni	167	100	Periferik nöropati	3	1,8
Osteoporoz	21	12,6	Pnömotoraks	1	0,6
SIRS	24	14,4	Tifilit	2	1,2
KCFT yüksekliği	9	5,4	Nörojenik mesane	1	0,6
Vinkristin nöropatisi	12	7,2	Fulminant hepatit	1	0,6
İBPA	9	5,4	GİS kanama	2	1,2
Pankreatit	4	2,4	PRES sendromu	1	0,6
SVO	5	3,0	Renal tübüler asidoz	1	0,6

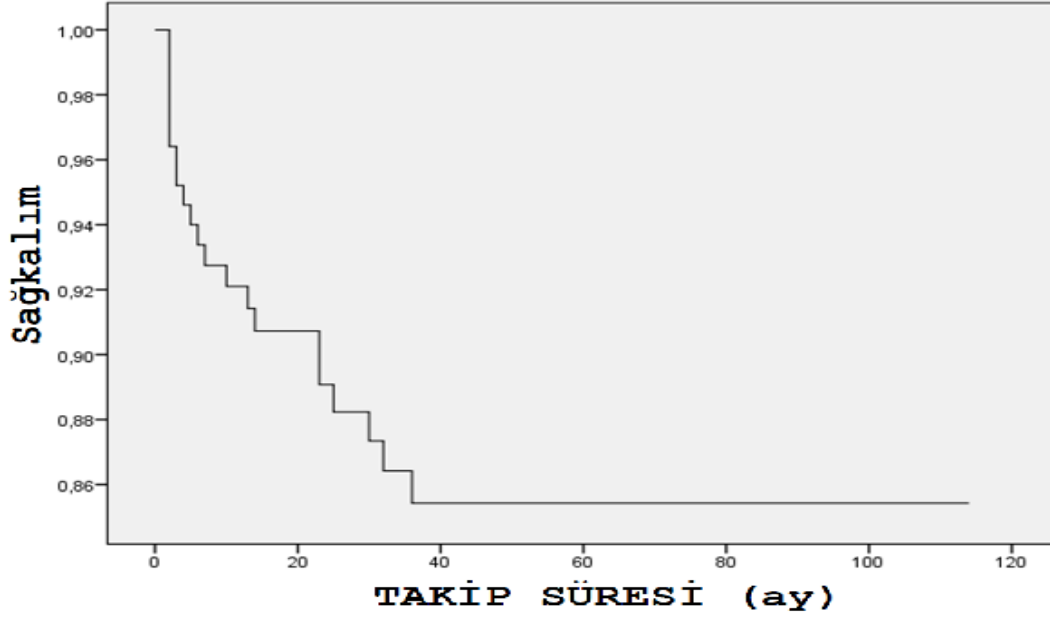
Metotreksat ensefalopati	2	1,2	Beyin absesi	1	0,6
Adrenal yetmezlik	2	1,2	Septik emboli	3	1,8
Hipertansiyon	2	1,2	Metotreksata bağlı stomatit	1	0,6
Kandida özefajiti	2	1,2	CMV retiniti	2	1,2
Avasküler nekroz	2	1,2	Perikardiyal efüzyon	1	0,6
Santral venöz tromboz	6	3,6			

Hastaların ortalama takip süresi 47,9 ay idi. (minimum takip süresi 1 ay, maksimum takip süresi 113 ay, median 37 ay) (şekil) St. Jude protokolü alan hastaların takip süresi ortalama 66,9 ay (minimum 1 ay, maksimum 103 ay; medyan 100 ay), BFM 2000 protokolü alan hastalarda takip süresi ortalama 24,8 ay (minimum 1 ay, maksimum 41 ay; medyan 25 ay), BFM 2009 protokolü alan hastalarda takip süresi ortalama 9,4 ay (minimum 1 ay, maksimum 17 ay; medyan 9 ay) idi. (Şekil 29)



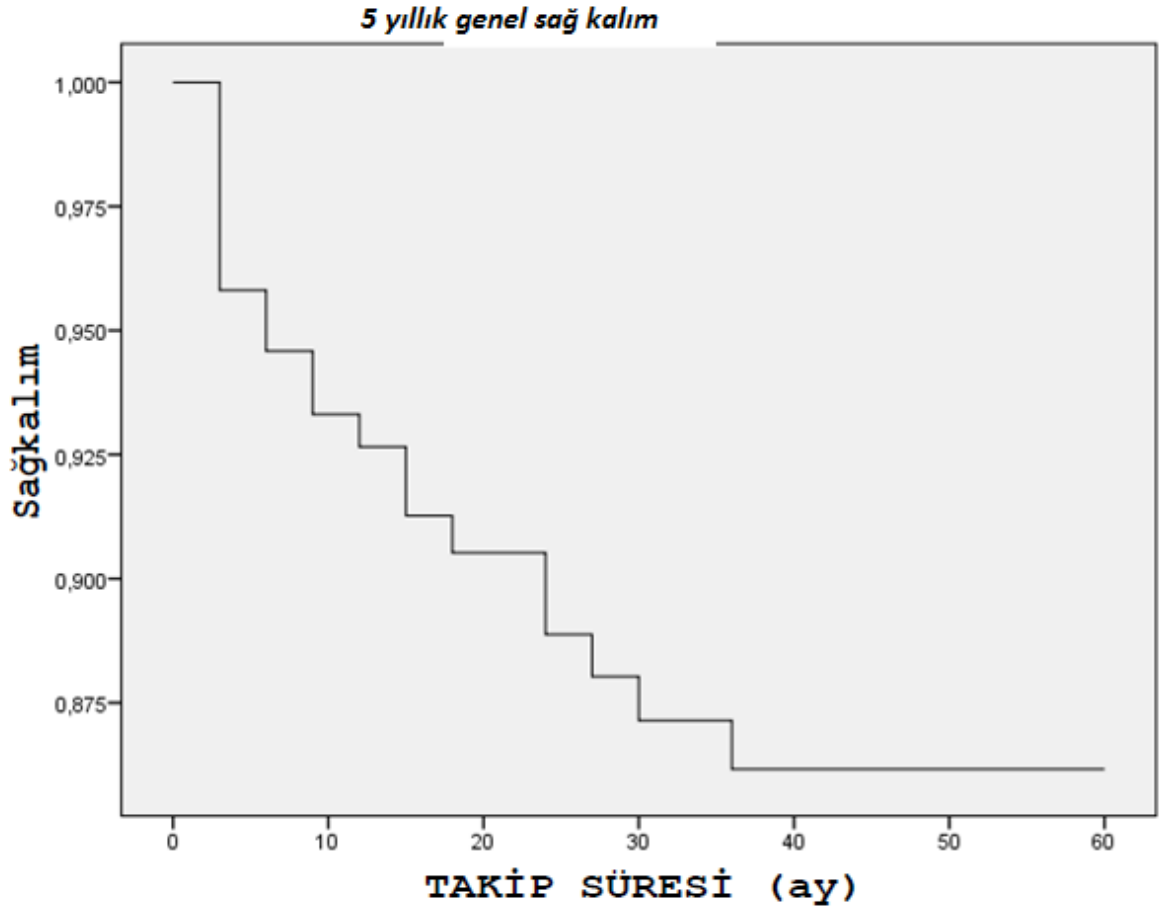
### Şekil 31: Hastaların ortalama takip süresi

Hastaların genel sağ kalım oranı %88 idi. (Şekil 30)



### Şekil 32: ALL' li hastaların genel sağ kalım oranları

Hastaların 5 yıllık genel sağ kalım oranı %88 idi. (Şekil 31)



**Şekil 33: ALL' li hastaların 5 yıllık genel sağ kalım oranları**

**Akut lenfoblastik lösemi hastalarının hastalısız sağ kalım oranlarına etki eden faktörler**

Univaryant analiz yapıldığında ALL' li hastalarımızda hastalısız sağ kalım oranı %85,7 idi. LDH, Ürik asit ve 15. Gün kemik iliği sonuçları ile prognoz açısından gruplar arasında anlamlı fark olduğu görülürken; cinsiyet, beyaz küre sayısı, hemoglobin değeri, trombosit değeri, morfoloji, sitogenetik, immunfenotip, risk grubu, 8. gün periferik yayma değerlendirmesi ve 33. gün kemik iliği değerlendirmesi ile prognoz açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Yaşın sadece BFM 2000 protokolü için prognostik önemi olduğu sonucu çıkmıştır. (Tablo 83)

**Tablo 85: Ünivaryant analizde olaysız sağ kalımı üzerine etki eden faktörler**

	Olaysız sağ kalım oranları (%)
<b>Yaş St. Jude</b>	
- 0-24 ay	%72,7
- 24-120 ay	%83,6
- >120 ay	%73,7

<b>Log rank</b>	<b>0,378</b>
<b>Yaş BFM 2000</b>	
- <12 ay	0
- 12-72 ay	%85,7
- >72 ay	%100
<b>Log rank</b>	<b>0,049</b>
<b>Yaş BFM 2009</b>	
- <12 ay	0
- 12-72 ay	%90
- >72 ay	%80
<b>Log rank</b>	<b>0,446</b>
<b>Cinsiyet</b>	
- Erkek	%84,0
- Kız	%86,9
<b>Log rank</b>	<b>0,474</b>
<b>Lökosit sayısı-St. Jude</b>	
- <50000/mm <sup>3</sup>	%80,3
- >50000//mm <sup>3</sup>	%80
<b>Log rank</b>	<b>0,929</b>
<b>Lökosit sayısı-BFM 2000</b>	
- <20000/mm <sup>3</sup>	%94,1
- >20000//mm <sup>3</sup>	%91,7
<b>Log rank</b>	<b>0,780</b>
<b>Lökosit sayısı-BFM 2009</b>	
- <20000/mm <sup>3</sup>	%83,3
- >20000//mm <sup>3</sup>	%100
<b>Log rank</b>	<b>0,305</b>
<b>Hemoglobin</b>	
- ≤ 7 gr/dl	%89,6
- 7-11 gr/dl	%82,7
- ≥11 gr/dl	%80
<b>Log rank</b>	<b>0,419</b>
<b>Trombosit</b>	
- <20000/mm <sup>3</sup>	%81,1

<ul style="list-style-type: none"> <li>- 20000-100000/mm<sup>3</sup></li> <li>- ≥100000/mm<sup>3</sup></li> </ul> <p><b>Log rank</b></p>	<p>%87,8</p> <p>%83,3</p> <p><b>0,666</b></p>
<p><b>LDH</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Normal</li> <li>- Yüksek</li> </ul> <p><b>Log rank</b></p>	<p>%96,0</p> <p>%83,1</p> <p><b>0,035</b></p>
<p><b>Ürik asit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Normal</li> <li>- Yüksek</li> </ul> <p><b>Log rank</b></p>	<p>%89,9</p> <p>%77,9</p> <p><b>0,019</b></p>
<p><b>Morfoloji</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L1</li> <li>- L2</li> <li>- L3</li> </ul> <p><b>Log rank</b></p>	<p>%84,8</p> <p>%85,4</p> <p>%100</p> <p><b>0,919</b></p>
<p><b>Sitogenetik</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Olumlu</li> <li>- Olumsuz</li> <li>- Negative</li> </ul> <p><b>Log rank</b></p>	<p>%100</p> <p>%100</p> <p>%83,2</p> <p>0,103</p>
<p><b>Risk grubu- St. Jude</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Standart</li> <li>- Yüksek</li> </ul> <p><b>Log rank</b></p>	<p>%77,5</p> <p>%82,4</p> <p><b>0,495</b></p>
<p><b>Risk grubu- BFM 2000</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Düşük</li> <li>- Orta</li> <li>- Yüksek</li> </ul> <p><b>Log rank</b></p>	<p>%94,7</p> <p>%91,7</p> <p>%100</p> <p><b>0,840</b></p>
<p><b>Risk grubu- BFM 2009</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Düşük</li> <li>- Orta</li> <li>- Yüksek</li> </ul>	<p>%87,5</p> <p>%83,3</p> <p>%100</p>

<b>Log rank</b>	<b>0,777</b>
<b>Immunfenotip</b>	
- B cell	%86,7
- T cell	%76,2
- Bifenotipik	%66,7
<b>Log rank</b>	<b>0,385</b>
<b>Immunfenotip</b>	
- Prepre B	%83,6
- Pre B	%87,8
- B cell	%100
- T cell	%76,2
- Bifenotipik	%66,7
<b>Log rank</b>	<b>0,514</b>
<b>8. gün periferik yayma</b>	
- Blast<1000/mm <sup>3</sup>	%90,3
- Blast>1000/mm <sup>3</sup>	%92,9
<b>Log rank</b>	<b>0,742</b>
<b>15. gün kemik iliği</b>	
- Blast %0-5	%86,9
- %5-20 blast	%50,0
- >%20 blast	%33,3
<b>Log rank</b>	<b>0,001</b>
<b>33. gün kemik iliği</b>	
- Blast %0-5	%91,8
- %5-20 blast	%100
<b>Log rank</b>	<b>0,784</b>

## 5. TARTIŞMA

Çocukluk çağı kanserlerinin %30-35' ini lösemiler oluşturur. Lösemiler içinde de %75-80' ini akut lenfoblastik lösemi oluşturur (8). ALL tedavisinde çoklu kemoterapiler ile hastaların çoğunda şifa sağlanabilmekte, yapılan randomize kontrollü çalışmalar, SSS proflaksisi, risk gruplarının belirlenip risk gruplarına göre tedavi şemalarının çıkarılması, sitogenetik ve immunfenotiplendirme alanlarındaki hızlı gelişmeler sayesinde hem genel sağ kalım hem de hastaliksız sağ kalım sürelerinde ciddi iyileşmeler elde edilmektedir. Genel sağ kalım oranları 1960' ların başındaki %20 oranlarından günümüzde hemen hemen %90' lara gelmiştir.

Akut lenfoblastik lösemi için literatürde belirtilen kız erkek oranı 1/1.2-1,3' dür. T-ALL' de bu oran 4' e kadar çıkmaktadır (1,13,37) . Bajel ve arkadaşlarının Hindistan' da yaptığı BFM 95 protokolü alan 307 hastayı kapsayan çalışmalarında K/E: 1/1,6 bulunmuştur (63). Pui ve arkadaşları tarafından açıklanan St. Jude Total Therapy XIIIB çalışmasında bu oran 1/1.4' dür (84). Stary ve arkadaşlarının ALL IC-BFM protokolü tedavisi alan 5060 hastadan oluşan çalışmalarında K/E: 1/1,33' dür (89). Schrappe ve arkadaşlarının ALL BFM 90 prokolu uygulanan 2178 hastayı kapsayan çalışmalarında K/E: 1/1,37' dir (86). Ülkemizde yapılan St. Jude Total XIII protokolü uygulanan çok merkezli toplam 576 hastanın incelendiği çalışmada K/E oranı: 1/1.77 bulunmuştur (50). Yine ülkemizde Hazar ve arkadaşlarının Akdeniz üniversitesi Tıp Fakültesi' nde TR ALL 2000 protokolü alan 142 hastayı değerlendirdiği çalışmada ALL' nin erkeklerde daha sık görüldüğü belirtilirken, Atay ve arkadaşlarının GATA' da yaptıkları çalışmada ALL kızlarda daha fazla görülmüş, E/K: 1/1.2 bulunmuştur. Çelik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kız erkek oranı K/E: 1/1 olarak bulunmuştur (52). Bizim çalışmamızda K/E oranı:1/1.7 ile literatürde yurt dışı çalışmalara göre belirtilenin üzerindedir fakat St. Jude Total XIII protokolü Türkiye çalışması ile benzer oranlar bulunmuştur. Bu farklılık ALL görülme sıklığının ırksal farklılığında kaynaklanıyor olabilir. Her ne kadar birçok çalışmada erkeklerin aynı tedaviyi alan kızlardan daha kötü prognoza sahip oldukları gösterilmiş olsa da, artık cinsiyet ALL tedavisinde önemli bir prognostik faktör olmaktan çıkmıştır (85). Çalışmamızda St. Jude, BFM 2000 ve BFM 2009 grupları arasında cinsiyet açısından fark bulunmamıştır (p:0,89). Pui ve arkadaşlarının çalışmasında erkeklerin 5 yıllık olaysız sağ kalımı %79,1, kızlarda %83,3; Schrappe ve arkadaşlarının çalışmasında erkeklerin 6 yıllık olaysız sağ kalımı erkeklerde %75, kızlarda %82; Stary ve

arkadaşlarının çalışmasında erkeklerin 5 yıllık olaysız sağ kalımı %72, kızlarda %76 bulunmuştur (84,86,89). Tüm hasta popülasyonumuz incelendiğinde erkeklerin genel sağ kalımı %86,8; kızların genel sağ kalımı %88,5 olup prognoz üzerine etkisi bulunamamıştır (p:0,446). Yine aynı şekilde hastaliksiz sağ kalım oranları erkeklerde %84,0 kızlarda %86' dır. Cinsiyetin olaysız sağ kalıma etkisi bulunamamıştır (p:0,446). Çelik ve arkadaşlarının çalışmasında erkek hastaların 5 yıllık olaysız sağ kalım oranları %49 iken kızlarda bu oran %81 bulunmuş olup, aradaki fark prognoz açısından anlamlı bulunmuştur (52). Hazar ve arkadaşları ile Atay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda ise cinsiyet istatistiki olarak sağ kalım ile ilişkilendirilememiştir (53,55). Günümüzde uygulanan yoğun kemoterapi protokolleri neticesinde testis relapsının azaltılması erkek hastalar için yaşam oranlarının düzeltilmesiyle sonuçlanmış olabilir.

Akut lenfoblastik lösemiye en sık 1-4 yaşta saptanır (8). Scrape ve arkadaşlarının BFM 90 protokolü ile tedavi edilen 2178 hastayı kapsayan çalışmasında hastaların median yaşı 4.6 yıl (0,01-18,53 yıl aralığında) bulunmuştur (86). Pui ve arkadaşlarının 207 hastalık total Therapy St. Jude XIIIB sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında medyan yaş 5.99 yıl bulunmuştur (0.008-18.79 yıl aralığında)(84). Hazar ve arkadaşlarının Akdeniz üniversitesi Tıp Fakültesi' nde TR ALL 2000 protokolü alan 142 hastayı değerlendirdiği çalışmada ortalama yaş 5,9±4,3 yıl bulunmuştur. Bu çalışmada 10 yaş altı olan hasta grubunun 5 yıllık olaysız sağ kalımı %71,4; 10 yaş üzeri hasta grubunun 5 yıllık hastaliksiz sağ kalım oranı %55,8 bulunmuş olup, farkın prognoz açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir (55). Trakya üniversitesinde yapılan TR-ALL 2000 protokolüyle tedavi edilen 54 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların yaş ortalaması 6,4±4 yıl ile çalışmamıza benzer idi (52). Bizim çalışmamızda hastaların yaşları 9 ay ile 204 ay arasında değişiyordu. Ortalama yaş 60 ay, median yaş 80 ay (yaklaşık 6.5 yaş) ile literatürde belirtilen yaş grubunun üstündeydi. Yurtdışı yayınlar ile ülkemizde yapılan çalışmalardaki tanı konulan ortalama yaşların farklı olmasının sebebi irksal ve coğrafi farklılık sebebiyle olabilir.

Her ne kadar farklı tedavi protokollerinde farklı yaş grupları tanımlansa da tüm tedavi protokollerinde yaş önemli bir prognostik faktör kabul edilmiştir. Pui ve arkadaşlarının St. Jude Total terapi XIIIB çalışmasının genel değerlendirmesinde 247 hasta ile yapılan çalışmada 1 yaş altı ve 10 yaş üstü hastalar yüksek risk grubu

kabul edilmiş ve 1 yaş altında 10 hastanın tamamında komplete remisyon elde edilmiş, 5 yıllık olaysız sağ kalım %70 bulunmuştur. 1-10 yaş arasında 161 hastanın %99,4' ünde komplete remisyon elde edilmiş, 5 yıllık olaysız sağ kalım %84,3 bulunmuştur. 10 yaş üzerinde 76 hastanın %94,7' sinde tam remisyon elde edilmiş, 5 yıllık olaysız sağ kalım %74,9 bulunmuştur (84). Ülkemizde yapılan St. Jude Total XIII A protokolünü baz alan 576 hastanın olduğu, çok merkezli çalışmada 2 yaş altında hastalısız sağ kalım %63,4; 2-10 yaş arasında %74,8 ve 10 yaş üstünde %71,6 bulunmuş ve prognoz açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (50). St. Jude protokolü alan hastalarımızın hastalısız sağ kalım oranları 2 yaş altında %72,7; 2-10 yaş arasında % 83,6; 10 yaş üzerinde % 73,7 bulunmuştur. Her ne kadar 2-10 yaş arası hastaların olaysız sağ kalımı diğer yaş gruplarına göre yüksek bulunsa da, bu oran istatistiksel olarak anlamlı değildir (p:0,378). Bu durum vaka sayısının azlığından kaynaklanabilir.

Scrappe ve arkadaşlarının BFM 90 protokolünü alan 2140 hastayı kapsayan çalışmalarında 1 yaş altında 6 yıllık olaysız sağ kalımı %50, 1-5 yaş arasında %83, 6-9 yaş arasında % 74, 10-13 yaş arasında %66 ve 14-18 yaş arasında %64 bulmuş olup, yaş gruplar arasında prognoz açısından anlamlı bulunmuştur (86). Möricke ve arkadaşlarının BFM 95 protokolü alan 2283 hasta ile yaptıkları çok merkezli bir çalışmada, 1-6 yaş aralığında 6 yıllık olaysız sağ kalım oranları %84,3 olarak bulunmuş, >6 yaş gurubunda ise olaysız sağ kalım yaş arttıkça düşmüştür (6-10 yaş; %80,3, 10-15 yaş; %70,5, >15 yaş; %58,3) (83). Stary ve arkadaşlarının ALL IC-BFM 2002 ile tedavi edilen 5060 hastadan oluşan çalışmalarında 1 yaş altında 5 yıllık olaysız sağ kalımı %58, 1-6 yaş arasında %78,6-10 yaş arasında %73, 10-15 yaş arasında %65 ve 15 yaş üstünde %64 olarak bulmuşlardır. Trakya üniversitesinde yapılan TR ALL BFM çalışmasında 1-6 yaş arası hastalarda 5 yıllık olaysız sağ kalım %73, 6 yaş üzerindeki hastalarda ise %58 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda BFM 2000 protokolü ile tedavi edilen hastalarımızdan 1-6 yaş arası genel sağ kalım oranı %85,7 iken, bu yaş grubu dışında %100 idi. Yine BFM 2009 protokolü alan hastalarımızda genel sağ kalım oranı 1-6 yaş arası %80 iken, bu yaş grubu dışında %90 idi. BFM 2000 protokolü için yaşın ters prognostik öneminin olduğunu bulduk. Bunun nedi hasta sayısının azlığı ve takip süresinin kısalığından olabilir. BFM 2000 protokolu alan ve 1-6 yaş arası olan hastaların olaysız sağ kalımı %85,7; 6 yaş üzerinin ise %100 idi. BFM 2009 protokolu alan hastalarda ise 1-6 yaş arası

hastaların olaysız sağ kalım oranı %90, 6 yaş üzeri hastaların %80 idi. Her ne kadar 1-6 yaş grubunda olaysız sağ kalım 6 yaş üzeri hastalara göre daha iyi olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,446). Bu durum da yine vaka sayımızın azlığından kaynaklanıyor olabilir. BFM protokollerinde 1 yaş altında hastamız olmadığı için değerlendirme yapılamadı. Protokolleri ayrı ayrı değerlendirdiğimizde yaş grupları ile prognoz arasında ilişki saptanmaması, özellikle BFM 2000 ve 2009 protokollerinde az hasta sayısı ile açıklanabilir.

Literatürde ALL tanısı alan hastaların %50-60' ının ateş ile başvurduğu belirtilmiştir (13). Çalışmamızda hastaların en sık başvuru yakınması %30 ile ateşti. Trakya Üniversitesi' nde Çelik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalarının en sık başvuru sebebi %33 ile ateş bulunmuştur (42). Bu oran bizim çalışmamızla uyusmaktadır. Atay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada en sık başvuru sebebi %67 ile ateş olmuştur (53). Hastalarımızda solukluk, halsizlik, kilo kaybı-iştahsızlık ve kemik-eklem-kas ağrıları yakınmaları ise yüksek oranda bulunmuştur.

ALL hastalarının fizik muayene bulguları oldukça zengindir. Hastalarla sıklıkla hepatomegali, splenomegali ve lenfadenopati saptanır. Schrappe ve arkadaşlarının ALL BFM 90 protokolü alan 2178 hastayı değerlendirdiği bir çalışmada hepatomegali ve splenomegali sırasıyla %31 ve % 27 bulunmuştur (86). Ülkemizde Hazar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hepatomegali %66,2, Atay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %79,4 olarak bildirilmiştir (53,55). Hastalarımızın %51,5' inde hepatomegali, %40,7' sinde lenfadenopati ve %51,5' inde splenomegali vardı. Bu oranlar bizim çalışmamızdaki oranlara göre nispeten yüksektir. Lenfadenomegali Çelik' in çalışmasında %66,1; Hazar ve arkadaşlarının çalışmasında %58,8 oranında tesbit edilmiş olup yine bizim çalışmamızdaki oranlardan yüksektir (52,55).

Tanı anında lökosit yüksekliği hala kötü bir prognostik faktördür. Hastalarımızın lökosit sayısı 100-274.000/mm<sup>3</sup> arasında değişiyordu. (median 9750/mm<sup>3</sup>). Pui ve arkadaşlarının 247 hasta üzerinde St. Jude total Therapy XIIIB protokolünü değerlendirdikleri çalışmalarında medyan lökosit sayısı 11.900/mm<sup>3</sup> (400-90600/mm<sup>3</sup> aralığında) bulunmuştur. Yine bu çalışmada hastaların %44.9' unun lökosit sayısı 10000/mm<sup>3</sup> ün altında olup 5 yıllık olaysız sağ kalımı %82.7, hastaların %28' inin lökosit sayısı 10000-49000/mm<sup>3</sup> arasında olup bu hastaların 5 yıllık olaysız sağ kalımı %88,6, hastaların %11.3' ünün lökosit sayısı 50000-99000/mm<sup>3</sup> arasında

olup bu hastaların 5 yıllık olaysız sağ kalımı %78,6, hastaların %15,4' ünün lökosit sayısı 100000/mm<sup>3</sup>' ün üzerinde olup bu hastaların 5 yıllık olaysız sağ kalımı %63 bulunmuştur (84). Çalışmamızda St. Jude protokolü ile tedavi edilen hastaların %27,5' inde beyaz küre sayısı 50.000/mm<sup>3</sup>' ün üzerindeydi. %72,5' inde <50000/mm<sup>3</sup> idi. Çalışmamızda St. Jude protokolü alan hastalardan lökosit sayısı < 50000/mm<sup>3</sup> olan hastaların genel sağ kalım oranı %86,4 ile lökosit sayısı >50000/mm<sup>3</sup> olan hastaların genel sağ kalım oranından (%84,0) yüksekti fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,898). Bunun sebebi lökosit sayısı >50000/mm<sup>3</sup> olan hastalarda yüksek risk grubuna uygun daha yoğun kemoterapiler verilerek surveyde artma sağlanmış olabilir. Bu hastaların olaysız sağ kalımı sırasıyla %80,3 ve % 80 idi.

Scrappe ve arkadaşlarının ALL BFM 90 protokolü alan 2178 hastayı kapsayan çalışmalarında hastaların %45,9' unun lökosit sayısı 10000/mm<sup>3</sup>' ün altında olup 6 yıllık olaysız sağ kalımı %85, hastaların %15,8' inin lökosit sayısı 10000-20000/mm<sup>3</sup> arasında olup bu hastaların 6 yıllık olaysız sağ kalımı %80, hastaların %16,1' inin lökosit sayısı 20000-50000/mm<sup>3</sup> arasında olup bu hastaların 6 yıllık olaysız sağ kalımı %81, hastaların %16,4' ünün lökosit sayısı 50000-200000/mm<sup>3</sup> arasında olup bu hastaların 6 yıllık olaysız sağ kalımı %66, hastaların %5,8 inin lökosit sayısı 200000/mm<sup>3</sup>' ün üzerinde olup bu hastaların 6 yıllık olaysız sağ kalımı %36 bulunmuştur (86). Sary ve arkadaşlarının ALLIC BFM 2002 protokolüyle tedavi edilen 5060 hastayı kapsayan çalışmalarında hastaların %49,8' inin lökosit sayısı 10000/mm<sup>3</sup>' ün altında olup 5 yıllık olaysız sağ kalımı %77, hastaların %13,5' inin lökosit sayısı 10000-20000/mm<sup>3</sup> arasında olup bu hastaların 5 yıllık olaysız sağ kalımı %74, hastaların %16,3' ünün lökosit sayısı 20000-50000/mm<sup>3</sup> arasında olup bu hastaların 5 yıllık olaysız sağ kalımı %75, hastaların %9,1' inin lökosit sayısı 50000-100000/mm<sup>3</sup> arasında olup bu hastaların 5 yıllık olaysız sağ kalımı %68, hastaların %5,7' sinin lökosit sayısı 100000-200000/mm<sup>3</sup> arasında olup bu hastaların 5 yıllık olaysız sağ kalımı %62, hastaların %5,5 inin lökosit sayısı 200000/mm<sup>3</sup>' ün üzerinde olup bu hastaların 5 yıllık olaysız sağ kalımı %55 bulunmuştur (89). Bajel ve arkadaşlarının Hindistan' da yaptığı çalışmada lökosit sayısı>20000/mm<sup>3</sup> olan hasta oranı %39,1; Aziz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada %40,5 bulunmuştur (63,66). Ülkemizde TR ALL 2000 protokolüyle tedavi edilen hastalarda Hazar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu oran %39,4; Atay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %38,2' dir (53,55). Çelik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lökosit sayısı

<20000/mm<sup>3</sup> olan hasta grubunda 5 yıllık olaysız sağ kalım %77, 20.000-100000/mm<sup>3</sup> olan hasta grubunda %56; >100000/mm<sup>3</sup> grubunda %40 bulunmuştur. Fakat lökosit sayısı ile sağ kalım arasında prognostik açıdan istatistiki anlamlı fark bulunamamıştır (p:0,120)(52). Bajel ve arkadaşlarının Hindistan' da BFM protokolüyle tedavi edilen 307 hastayı kapsayan çalışmalarında tanı anında lökosit sayısı <20000/mm<sup>3</sup> olan hastaların 5 yıllık sağ kalım oranını %64,1; >20000/mm<sup>3</sup> olan grupta ise %41,7 bulunmuştur (63). Ülkemizde ise Hazar ve arkadaşlarının Akdeniz Üniversitesi' nde TRALL 2000 protokolü alan 142 hasta ile yaptıkları çalışmada tanıda <20000/mm<sup>3</sup> ün altında olan hasta grubunda 5 yıllık olaysız sağ kalımı %80,5; >20000/mm<sup>3</sup> olan hasta grubunda %49,6 ve aradaki farkı prognoz açısından anlamlı bulmuştur (55). Bizim çalışmamızda BFM 2000 protokolü ile tedavi edilen hastaların %73,9' unda beyaz küre sayısı <20000/mm<sup>3</sup>, %26,1' inde >20000/mm<sup>3</sup> idi. Bu oranlar BFM 2009 protokolü alan hastalarımız için sırasıyla %80 ve %20 idi. BFM 2000 protokolüyle tedavi edilen hastalarımızdan beyaz küre sayısı <20000/mm<sup>3</sup> olanların genel sağ kalımı % 94,1, olaysız sağ kalımı da %94,1' dir. Lökosit sayısı >20000/mm<sup>3</sup> olan hastaların genel sağ kalımı %91,7, olaysız sağ kalımı %91,7' dir. Hem Çelik hem de bizim çalışmamızda lökosit sayısı ile prognoz arasındaki ilişkiyi gösterememiz hasta sayımızın görece azlığından ve lökosit sayısı >20000/mm<sup>3</sup> olan hastalarda yüksek risk grubuna uygun daha yoğun kemoterapiler verilerek surveyde artma sağlanmış olmasından kaynaklanmış olabilir.

Lösemi hastalarında hemoglobin düzeyinin düşük olması uzun bir dönem lösemnin var olduğunu gösterebileceği gibi, normal ya da yüksek olması da malign hücrelerin proliferasyon hızının yüksek olduğunu da gösterebilir (13,52). Schrappe ve arkadaşlarının ALL BFM 90 protokolüyle tedavi edilen 2178 hastayı kapsayan çalışmalarında hemoglobin<8g/dl olan hastaların oranı %53,7 olup bu hastaların 6 yıllık olaysız sağ kalımı %81 bulunmuştur (86). Teuffel ve arkadaşlarının BFM-95 protokolü alan 1162 hastadan oluşan çalışmada hemoglobin değeri< 8gr/dl olan hastaların 6 yıllık olaysız sağ kalımı %77, >8gr/dl olan hastalarda %54 olarak bildirilmiş olup düşük hemoglobin düzeyinin olaysız sağ kalımı arttırdığını bildirmiştir (77). Çelik' in çalışmasında hemoglobin <7 gr/dl olan hastaların oranı %59,3' dü (52). Bu çalışmada hemoglobin <7 gr/dl olan hastaların 5 yıllık hastaliksız sağ kalım oranı %68, hemoglobin >7gr/dl olan grupta ise %62,3 bulunmuştur (52). Ülkemizde TR ALL-2000 protokolünü değerlendiren Hazar ve arkadaşları ile Atay ve arkadaşları başvuru

anında hemoglobin değerleriyle sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (53,55). Çalışmamızda hastalarımızın hemoglobin değeri 2,9 ile 18 g/dl arasında değişiyordu (median 7,8 g/dl). Hastaların %40' ının hemoglobin değeri 7 gr/dl' nin altında, %15,7' inde 11 gr/dl' nin üzerindeydi. Hemoglobin değerleri açısından tedavi protokolleri arasında anlamlı fark yoktu (p:0,162). Hemoglobin değeri 7gr/dl' nin altında genel sağ kalım oranı %92,5 ile hemoglobin değeri 7-11 gr/dl olan ( genel sağ kalım oranı %85,1) ve hemoglobin değeri 11gr/dl' nin üzerinde olan hastalara (genel sağ kalım oranı %81,8) göre daha yüksekti fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,235). Yine benzer şekilde hemoglobin değeri 11 g/dl' den büyük hastaların olaysız sağ kalımı % 80 ile diğer gruplara göre düşük olsa bile bu fark anlamlı değildi (p:0,419). Hastaların yaşlarının artmasıyla hemoglobin düzeyinde artma olması ve ileri çocukluk ve adölesan dönemde T hücreli ALL sıklığının artması nedeniyle yüksek hemoglobin değerlerinin daha kötü prognozla ilişkili olabileceği düşünülebileceği gibi, düşük hemoglobin seviyesi olan hastalarda transfüzyonların getirdiği ekstra risk, anemiye bağlı yüksek debili kalp yetmezliği gibi durumlar sebebiyle düşük hemoglobin düzeylerinin kötü prognozla ilişkili olması da beklenebilir. Muhtemel hemoglobin düzeyinin yüksekliğinin ve düşüklüğünün barındırdıkları risklerin birbirini dengelemesi sebebiyle literatürde hem de bizim çalışmamızda hemoglobin düzeyiyle prognoz arasında bir ilişki bulunmamış olabilir. Bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hastalarımızın trombosit sayısı 0 ile 679000/mm<sup>3</sup> arasında değişiyordu (median 45000/mm<sup>3</sup>). Hastaların %40,1' inin trombosit sayısı 20000/mm<sup>3</sup> ün altında, %40,1' inin 20000-100000/mm<sup>3</sup> arasında,%19,8' inin 100000/mm<sup>3</sup> ün üzerindeydi. Platelet değerleri açısından tedavi protokolleri arasında anlamlı fark yoktu (p:0,352). Trombosit sayısı 20.000/mm<sup>3</sup> ün altında, 20000-100000/mm<sup>3</sup> arasında ve 100000/mm<sup>3</sup> den fazla olan hastalar arasında genel yaşam oranları açısından (sırasıyla %81,3; %89,0; %89,6) anlamlı fark yoktu (p:0,78). Olaysız sağ kalım açısından da gruplar arası anlamlı fark yoktu (p:0,666). Çelik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada trombosit sayısı <20000/mm<sup>3</sup> olanlarda 5 yıllık olaysız sağ kalımı %62, 20000-50000/mm<sup>3</sup> olanlarda %80, 50000-100000/mm<sup>3</sup> olanlarda %57 ve 100000/mm<sup>3</sup> üzerinde olanlarda %59 bulmuş olup trombosit sayısı ile prognozu istatistiksel olarak ilişkilendirilememiştir (52). Yine ülkemizde Hazar ve arkadaşları ve Atay ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda trombosit düzeyleri ile sağ kalım

oranlarının istatistiksel olarak ilişkilendirememiştir 53,55). Türkiye’ de yapılan bu çalışmalar elde edilen sonuçlar itibariyle bizim çalışmamızın sonuçları ile uyumludur.

Pui ve arkadaşları LDH için 1000 İU/ üzerini yüksek riskli olarak değerlendirirken, 300 İU/L düzeylerini düşük risk olarak belirtmiştir (41). Hastalarımızın %85’ inde LDH düzeyleri hastanemiz laboratuvar sınırlarının üzerindeydi. (LDH normal değerleri 0-220 İU/L). LDH değerleri açısından tedavi protokolleri arasında anlamlı bir fark yoktu (p:0,352). Her ne kadar LDH düzeyi normal olan hastalarımızın genel yaşam oranı %96 ile LDH düzeyi yüksek olan hastalarımızın genel yaşam oranından (%85,9) fazla olsa da bu fark anlamlı değildi (p:0,154). LDH düzeyleri normal olan hastaların olaysız sağ kalım oranı %96 ile LDH düzeyi yüksek olan hastalara göre (%83,1) istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0,035). Bizim çalışmamızda LDH düzeylerini Pui ve arkadaşları gibi sınıflandırdığımızda LDH<1000 İU/L olanlarda genel yaşam oranı %89,2, LDH>1000 İU/L olanlarda ise %83,8 idi. Gruplar arasında prognoz açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bu durum farklı merkezlerdeki farklı cihazlar, kan alımı sırasında oluşabilecek hemoliz, beraberinde olabilen karaciğer hastalıkları gibi ek hastalıklar sebebiyle olabilir.

Ürik asit düzeyi artmış tümöral yük, artmış beyaz küre, hastalık yaygınlığı ve böbrek fonksiyonları açısından önemlidir. İndüksiyon tedavisi ile bir çok hasta elektrolit bozukluğu, böbrek fonksiyon bozukluğu gibi sebeplerle kaybedilmektedir. Ürik asit tümör lizis sendromunun bir parçası olması nedeniyle de önemlidir. Bassan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kreatin>1,6 mg/dl ve ürik asit >8mg/dl olan hastaların renal risk altında olduğunu ifade etmiş (56), Crews ve arkadaşları ALL hastalarında düşük ürik asit düzeylerinin daha az diyaliz ve daha az nefrotoksite ile ilişkili olduğunu göstermiştir (88). Yümlü’ nün yaptığı bir çalışmada ürik asit düzeyi normal olan hastalarda genel yaşam oranını %75, ürik asit seviyesi yüksek olan hastalarda genel yaşam oranını %59,2 bulmuş, oranlar arasındaki farkın anlamlı olduğunu belirtmiştir (87).Hastalarımızın %40,7’ sinde ürik asit düzeyleri hastanemiz laboratuvar sınırlarının üzerindeydi. (ürik asit normal değerleri 0-5,5 mg/dl). Ürik asit değerleri açısından tedavi protokolleri arasında anlamlı bir fark yoktu (p:0,646). Ürik asit değeri normal olan hastalarımızın genel yaşam oranı %91,9 ile ürik asit düzeyi yüksek olan hastalarımızın genel yaşam oranından (%80,9) yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0,038). Benzer şekilde ürik asit seviyesi normal olan hastaların olaysız sağ kalım oranları %89,9 ile ürik asiti yüksek olan hastaların

olaysız sağ kalım oranlarından (%77,9) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti (p:0,019).

2000' li yıllara kadar akut lenfoblastik lösemide FAB morfolojisinin genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım açısından prognostik faktör olduğu kabul edilmişse de yeni çalışmalar FAB morfolojisinin prognostik önemi olmadığını göstermiştir (56). Genel olarak L1 morfolojisinin diğer morfolojik sınıflara göre daha iyi prognozlu olduğu kabul edilirdi (1,37,39). Literatürde L1 morfolojisi %84, L2 morfolojisi %15, L3 morfolojisi %1 oranında görüldüğü ifade edilmektedir (37). Aziz ve arkadaşları yaptıkları çalışmada L1 %71,4; L2 %28,6 olarak bildirmiştir (66). Çelik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %48,1' i L1, %51,9' u L2 morfolojisinde bulunmuştur (52). Yine Çelik yaptığı çalışmada L1 morfolojisine sahip hastalarda 5 yıllık olaysız sağ kalımı %64, L2 morfolojisinde %67 bulmuş, morfolojiler arasında prognoz açısından anlamlı bir ilişki bulamamıştır (52). Bizim çalışmamızda hastalarımızın %74,9' u FAB L1, %25' i L2 morfolojisindeydi. L3 morfolojisi 1 hastamızda bulunmuştu (%0,6). Bu oranlar literatür ile uyumlu sayılabilir. FAB morfolojisi açısından tedavi protokolleri açısından anlamlı bir fark yoktu (p:0,749). FAB sınıflamasına hastalarımızın genel yaşam oranları %86,4; %90,2 ve % 100 idi (sırasıyla L1, L2,L3). Fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,737). Yine benzer olarak FAB morfolojisi olaysız sağ kalım açısından anlamlı bir fark oluşturmamıştı (p:0,919). ALL tanısında ve tedavisinde yeni gelişmeler, sitogenetik anomalilerin tesbiti, immunfenotip sınıflamanın devreye girmesi, hastaların tedavisinde risk gruplu yaklaşımın benimsenmesi ve daha etkin tedavilerle hastalıksız ve olaysız sağ kalım oranlarının artması sebebiyle FAB morfolojisinin prognostik değeri azalmış, yerini daha objektif sınıflamalara bırakmıştır. Bizim çalışmamızda da hem yurt içi hem de yurtdışı literatürle uyumlu olacak şekilde hem genel sağ kalım hem de olaysız sağ kalım açısından FAB morfolojisi ile prognoz açısından gruplar arası anlamlı fark bulunamamıştır.

Akut lenfoblastik lösemiler immunfenotipik özelliklerine göre farklı klinik seyirler gösterirler. Bu çeşitlilik farklı prognoza sebep olur. Örneğin erken pre B en iyi prognoza sahipken, matür T hücreli ALL yüksek lökosit sayısı ve adölesan dönemde sık görülmesi gibi nedenlerden dolayı kötü prognozludur (41,42,43). Schrappe ve arkadaşlarının ALL BFM 90 protokolüyle tedavi edilen 2178 hastayı kapsayan çalışmalarında hastaların %4,9 pro B olup 6 yıllık olaysız sağ kalım % 54, hastaların

%64.6' sı Common B ALL olup 6 yıllık olaysız sağ kalımı %82, hastaların %17' si pre B ALL olup 6 yıllık olaysız sağ kalımı % 78 ve hastaların %13.5' i T hücreli ALL olup 6 yıllık olaysız sağ kalımı %61 bulunmuştur. Immune fenotipin olaysız sağ kalım üzerine prognostik önemi olduğu belirtilmiştir (p:0.0001). Möricke ve arkadaşlarının 1981-2000 yılları arasında BFM protokolleriyle tedavi edilen hastalar üzerinde yaptıkları değerlendirmede, BFM 81 ile tedavi edilen 517 hastanın %89,9' unu non-T hücreli ALL, %10,1' ini T hücreli ALL olarak belirtmiş ve bu gruplarda 5 yıllık olaysız sağ kalımı sırasıyla %66,9 ve %78,9 bulunmuştur. Bu hastaların genel sağ kalımı ise %80,7 ve %82 bulunmuş olup immunfenotip hem olaysız sağ kalım hem de genel sağ kalım üzerine prognostik olarak anlamsız bulunmuştur (83). Aynı grubun BFM 83 protokolü ile tedavi edilen 627 hasta üzerinde yaptıkları değerlendirmede hastaların %86,1' ini non-T hücreli ALL, %14,9' unu T hücreli ALL olarak belirtmiş ve bu gruplarda 5 yıllık olaysız sağ kalımı sırasıyla %66 ve %55,1 bulunmuştur. Bu hastaların genel sağ kalımı ise %79,3 ve %57 bulunmuş olup immunfenotipin hem olaysız sağ kalım hem de genel sağ kalım üzerine prognostik olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir. BFM 86 protokolü ile tedavi edilen 972 hastanın %86,9' unu non-T hücreli ALL, %13,1' ini T hücreli ALL olarak belirtmiş ve bu gruplarda 5 yıllık olaysız sağ kalımı sırasıyla %72,2 ve %71,5 bulunmuştur. Bu hastaların genel sağ kalımı ise %82,6 ve %71,7 bulunmuş olup immunfenotipin genel sağ kalım üzerine prognostik olarak anlamlı olduğu fakat olaysız sağ kalım açısından prognoza etkisiz olduğu belirtilmiştir. BFM 90 protokolü ile tedavi edilen 2104 hastanın %86,7' sini non-T hücreli ALL, %13,3' ünü T hücreli ALL olarak belirtmiş ve bu gruplarda 5 yıllık olaysız sağ kalımı sırasıyla %80,9 ve %61,5 bulunmuştur. Bu hastaların genel sağ kalımı ise %88,3 ve %67,3 bulunmuş olup immunfenotipin hem genel sağ kalım üzerine hem de olaysız sağ kalım üzerine prognostik olarak anlamlı olduğu tesbit edilmiştir. BFM 95 protokolü ile tedavi edilen 2078 hastanın %86,6' sini non-T hücreli ALL, %13,4' ünü T hücreli ALL olarak belirtmiş ve bu gruplarda 5 yıllık olaysız sağ kalımı sırasıyla %81 ve %75,3 bulunmuştur. Bu hastaların genel sağ kalımı ise %89 ve %78,2 bulunmuş olup immunfenotipin hem genel sağ kalım üzerine hem de olaysız sağ kalım üzerine prognostik olarak anlamlı olduğu açıklanmıştır (83). Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi' nde Hazar ve arkadaşlarının yaptığı 142 hastalık çalışmada pre kursor B ALL %78,9, T-ALL %16,2 oranında bulunmuş %4,9' u ise immun fenotip olarak tanımlanamamıştır (55). Hazar ve arkadaşları 5 yıllık hastaliksız sağ kalımı prekursor B hücreli ALL' de %71,7, T hücreli ALL' de %47,8 bulunmuş olup

istatistiksel olarak anlamlı bildirmiştir (55). Çalışmamızda hastaların %85,6' sı B hücreli lösemi, %12,6' sı T hücreli lösemi ve %1,8' i bifenotipik lösemi idi. Yine hastalarımızın %49,1' sinde pre pre B lösemi tanısı konmuştu. İmmunfenotipik sınıflandırma açısından tedavi protokolleri arasında anlamlı bir fark yoktu (p:0,91). Genel yaşam oranları T hücreli lösemi ve bi fenotipik lösemide (sırasıyla %81, %66,7) pre pre lösemi, pre lösemi ve B hücreli lösemiye göre düşük olsa da (sırasıyla %89, %89,1, %100) istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,525). Her ne kadar T hücreli ALL olgularının daha ileri yaş ve daha yüksek lökosit sayısı ile başvurup, tümör yükünün fazla olması beklense de, T hücreli ve bifenotipik lösemilerin olaysız sağ kalım oranları ile diğer gruplar arasında prognoz açısından anlamlı bir ilişki yoktu (p:0,514).

Literatürde akut lenfoblastik lösemi hastalarının %3-5' inde translokasyon tesbit edilmiştir. Bu translokasyonlardan t(9,22), t(4,11), t(1,19) kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (1,13,37). Schrappe ve arkadaşlarının BFM 90 protokolüyle tedavi edilen 2178 hastayı kapsayan çalışmalarında t(9,22) hastaların %2.2' sinde tesbit edilmiş ve 6 yıllık olaysız sağ kalımları %33 bulunmuştur. Yine aynı çalışmada t(4,11) varlığı hastaların % 2.9' unda bulunmuş ve bu hastalarda 6 yıllık olaysız sağ kalım %35 tesbit edilmiştir. T(1,19) hastaların %2.1' inde bulunmuş ve bu hastaların 6 yıllık sağ kalımı % 93 bulunmuştur. T(9,22) ve t(4,11) prognoz açısından anlamlı bulunurken t(1,19) açısından gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunamamıştır (86). Pui ve arkadaşlarının 247 hastayı içeren St. Jude Total Therapy 13B' yi değerlendiren çalışmalarında t(9,22), t(4,11), t(1,9) varlığı sırasıyla %6, %7, ve %10 tesbit edilmiş. Bu hastalarda olaysız sağ kalım sırasıyla %28.6, %42,9 ve %80 bulunmuştur. T(9,22) ve t(4,11) prognoz açısından anlamlı, T(1,19) prognoza etkisiz bulunmuştur (84). Stary ve arkadaşlarının 5060 hastayı kapsayan ALL IC-BFM 2002 protokolünü değerlendiren çalışmalarında t(9,22) varlığı %2.8 ve 5 yıllık olaysız sağ kalımı % 47, t(4,11) varlığı %1 ve bu hastalarda 5 yıllık olaysız sağ kalım % 59 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda sitogenetik inceleme yapıldığında 4 hastamızda (%2,4) t(9,22), yine 4 hastamızda (%2,4) t(4,11) anomalisi saptadık. Tedavi protokolleri arasında t(1,19) haricinde anlamlı fark yoktu. Hastalarımızı t(9,22), t(4,11), t(1,19) anomalisi olanları kötü sitogenetik, diğer sitogenetik anomalleri iyi sitogenetik ve sitogenetik anomali saptanmayanları "mutasyon saptanmayanlar" diye sınıflandırdığımızda tedavi protokolleri arasında anlamlı fark mevcuttu (p:0,001). Olumlu ve olumsuz sitogenetik özelliklere sahip hastalarda genel sağ kalım açısından

fark yoktu (p:0,123). Hem olumlu sitogenetik hem de olumsuz sitogenetik özelliği olan hastaların olaysız sağ kalım oranları %100' dü ve anlamlı değildi (p:0,123). Hazar ve arkadaşları yaptığı çalışmada t(9,22) translokasyonun %3,1 bulmuştur (55). Çelik ve arkadaşları yaptığı çalışmada t(9,22) translokasyonuna rastlamamış, t(4,11) translokasyonunu %9,7 bildirmiştir. Yine Çelik ve arkadaşları yaptığı çalışmada t(4,11) translokasyonuna sahip hastaların 5 yıllık olaysız sağ kalımını % 60, mutasyon saptanmayan grupta ise %69 ile prognoz açısından ilişkisiz bulmuştur (52). Biz de çalışmamızda olumsuz sitogenetik özelliklerin prognoz açısından ilişkisiz bulduk. Bunun sebebi hem hasta sayımızın görece az hem de yüksek riskli hastaların yoğun kemoterapi veya kemik iliği nakli ile iyi tedavi edilmiş olması olabilir. Ayrıca olumlu ve olumsuz sitogenetik açısından uygulanan tedavi protokollerinin benzer olmaması sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

Lösemilerde prognozun en iyi göstergelerinden biri kemoterapiye yanıttır. BFM protokolü 8. Gün steroid yanıtını tek başına olumlu prognostik faktör olarak kabul etmiştir (37). Scrape ve arkadaşlarının BFM 90 protokolü ile tedavi edilen 2178 hastayı kapsayan çalışmalarında steroide cevabı iyi olan hastaların oranı % 90,5 ve 6 yıllık olaysız sağ kalımı %82, steroide yanıtı kötü olan hastaların ise 6 yıllık olaysız sağ kalımını %34 bulmuştur (86). Stary ve arkadaşlarının ALL IC-BFM 2002 tedavi protokolü uygulanan 5060 hastalık çalışmalarında steroide cevap veren hasta oranı % 90,2 ve bu hastaların 5 yıllık olaysız sağ kalımı % 75 bulunmuştur. Aynı çalışmada steroide kötü yanıt veren hasta oranı %9,2 ve 5 yıllık olaysız sağ kalımları %59 bulunmuştur. Ülkemizde Hazar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada steroide iyi cevap vermeyen hastaların oranı %12,7, Çelik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %14,3' dür (52,55). BFM 2000 ve 2009 protokolü alan hastaların tedavilerinin 8. Gününde periferik yayma ve tam kan sonuçları ile periferik kanda blast sayıları değerlendirilmiş, değerlendirme yapılan 76 hastanın %18,4' ünde periferde blast>1000/mm<sup>3</sup> bulunmuştur, %81,4 oranında ise blast<1000/mm<sup>3</sup> bulunmuş yani steroide yanıt elde edilmiştir. Her iki tedavi protokolü arasında 8. Gün periferik yayma değerlendirmesi açısından fark bulunamamıştır (p:0,471). Bizim çalışmamızda 8. Gün periferik yaymasında blast>1000/mm<sup>3</sup> saptanan hastaların genel yaşam oranı (%92,9) ile, blast<1000/mm<sup>3</sup> olanların genel yaşam oranları (%88,7) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Benzer şekilde blast>1000/mm<sup>3</sup> olan hastalarda olaysız sağ kalım oranı (%90,3) ile, blast<1000/mm<sup>3</sup> olan hastaların

olaysız sağ kalım oranları (%92,9) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Çalışmamızda steroide yanıt vermeyen hasta oranı her iki çalışmaya göre de yüksektir. Hazar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada steroide iyi yanıt veren hasta grubunda 5 yıllık hastalıksız sağ kalım %74,4, iyi yanıt vermeyen hasta grubunda %27,8 bulunmuş olup prognoz açısından anlamlı olduğu bildirilmiştir (55). Fakat Çelik' in yaptığı çalışma da 8. gün steroide iyi yanıt veren hastalarda 5 yıllık hastalıksız sağ kalım %67, steroide iyi yanıt vermeyenlerde %57 bulunmuş, fark prognoz açısından anlamlı bulunmamıştır. Hem bizim hem de Çelik' in çalışmasında 8. Gün periferik yayma değerlendirmesinin prognoz açısından anlamlı olmamasının sebebi, çalışmalarda blast>1000/mm<sup>3</sup> olan hasta sayısının düşük olmasından, takip süremizin görece kısalığından ve bu hastaların yüksek risk grubuna girerek daha yoğun kemoterapi ile tedavi edilmelerinden kaynaklanıyor olabilir.

Sary ve arkadaşlarının ALL IC BFM 2002 protokolü uygulanan 5060 hastayı kapsayan çalışmalarında hastaların %66.52' inin 15. Gün kemik iliği incelemesi M1 kemik iliği şeklinde değerlendirilmiş ve bu hastaların 5 yıllık hastalıksız sağ kalımı %78 bulunmuştur. Hastaların % 23.9' unun kemik iliği M2 olarak değerlendirilmiş ve bu hastalarda 5 yıllık olaysız sağ kalım %72 bulunmuştur. %9.6 hastanın kemik iliği M3 olarak değerlendirilmiş ve bu hastaların 5 yıllık olaysız sağ kalımı %50 bulunmuştur. Wei ve arkadaşlarının T hücreli ALL tanısı alan 74 hastayı içeren çalışmalarında 15. Günde 65 hastaya kemik iliği aspirasyonu yapılabilmiş ve bu hastaların %55,4' ü M1, %29,2' si M2, %15.4' ü M3 kemik iliği olarak değerlendirilmiş ve bu hastaların 5 yıllık olaysız sağ kalımları sırasıyla %61.2, %73,7, %50.0 bulunmuştur. M3 kemik iliğine sahip hastalar daha düşük olaysız sağ kalım oranlarına sahip olsa da, 15. Gün kemik iliği değerlendirmesi prognoz açısından anlamlı bulunmamıştır (p:0.129) (90). Çelik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %60,7' si M1, %25' i M2 ve % 14,3' ü M3 olarak değerlendirilmiş olup, 5 yıllık hastalıksız sağ kalım oranları sırasıyla %76, %56, %33 bulunmuş olup, fark prognoz açısından anlamlı kabul edilmemiştir (52). Atay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 15. Gün kemik iliği yanıtı M1 olarak değerlendirilen hastaların sağkalımları istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (53). Hastalarımızın 165' ine 15. Günde kemik iliği aspirasyonu yapılmış, 162 hastada (%97 ) M1 kemik iliği, 2 hastada (%1,2) M2 kemik iliği, 3 hastada (%1,8) M3 kemik iliği saptanmıştır. Tedavi protokolleri arasında 15. Gün kemik iliği değerlendirmesi açısından anlamlı fark

bulunmamıştır (p:0,553). 15. Gün kemik iliği değerlendirilmesinde M3 kemik iliğine sahip hastaların genel yaşam oranı %33,3 ile M1 ve M2 kemik iliğine sahip hastalara göre (sırasıyla %89,4; %100) istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (p:0,001). M3 kemik iliğine sahip hastalarda olaysız sağ kalım oranları da genel sağ kalım oranları gibi diğer gruplara göre düşük (%33,3) ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,01). Bizim çalışmamız da 15. Gün kemik iliği değerlendirmesinin prognostik öneme haiz olduğunu teyit etmiştir.

Sary ve arkadaşlarının ALL IC BFM 2002 protokolü uygulanan 5060 hastaya kapsayan çalışmalarında hastaların %96,9' unda 33. Gün kemik iliği değerlendirmesinde remisyona girilmiş ve bu hastaların 5 yıllık olaysız sağ kalımı %76 bulunmuştur. %3.1 hastada ise remisyona girilememiş ve 5 yıllık olaysız sağ kalım %39 bulunmuştur. Mörcke ve arkadaşlarının yürüttüğü çok merkezli çalışmada 33. Gün remisyonda olan hastalarda sağ kalım %80,6 iken, remisyona girmeyen hastaların oranı %36,3 ile belirgin düşük bildirilmiştir (83). Çelik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 33. Gün yanıtına göre remisyona giren hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı %60, remisyona dirençli grupta %67 bulunmuş olup fark prognoz açısından anlamlı bulunmamıştır. Hazar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 33. Gün remisyonda olan hastalarda sağ kalım oranı %73,3, remisyona dirençli grupta %14,4 bulunmuş, fark prognoz açısından istatistiksel olarak anlamlı olarak bildirilmiştir (55). Hastalarımızın BFM protokolü ile tedavi edilenlerin hepsine (toplam 76 hasta) 33. Gün kemik iliği biyopsisi yapılmış, 75' inde (%98,7) kemik iliğinde blast saptanmamış, 1 hastada (%1,3) ise M2 kemik iliği saptanmıştır. BFM 2000 ve 2009 protokolleri arasında 33. Gün kemik iliği değerlendirilen hastalar açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (p: 0,392). Genel yaşam oranları açısından da M1 ve M2 kemik iliği açısından fark bulunmamıştır. Bunda M2 kemik iliğine sahip tek bir hastanın olması etkili olmuş olabilir. Benzer şekilde olaysız sağ kalım açısından da anlamlı fark bulunmamıştır (p:0,784).

Pui ve arkadaşlarının 247 hastayı kapsayan ve St. Jude protokolü uygulanan çalışmalarında hastaların %47,4' ü düşük risk, %52,6' sı yüksek risk grubu kabul edilmiş olup olaysız sağ kalımları sırasıyla %99,1 ve %96,9 bulunmuştur (84). Sary ve arkadaşlarının ALL IC-BFM 2002 protokolü uygulanan 5060 hastadan 1574' ü (%31,1' i) standart risk grubunda değerlendirilmiş ve bu hastalarda 5 yıllık olaysız sağ kalım % 81, genel sağ kalım %90 bulunmuştur. Aynı çalışmada 2650 hasta (%52,4)

orta risk grubu kabul edilmiş ve bu hastalarda 5 yıllık olaysız sağ kalım %75, genel sağ kalım %83 bulunmuştur. Yüksek riskli hasta sayısı ise 846 (%16,7) olarak belirtilmiş ve bu hastaların 5 yıllık olaysız sağ kalımı %55, genel sağ kalımı %62 olarak hesaplanmıştır. Möricke ve arkadaşlarının 1981-2000 yılları arasında BFM protokolü alan hastaları değerlendirdikleri kapsamlı çalışmalarında BFM 81 protokolu alan 601 hastanın %60 standart risk, %33,9' u orta risk, %6,1' i ise yüksek risk grubuna dahil edilmiş olup bu gruplarda 5 yıllık olaysız sağ kalım sırasıyla % 72,4, %66,9 ve % 49,2 bulunmuştur. Aynı risk gruplarında genel sağ kalım sırasıyla %85,4, %80,1, %60,2 bulunmuştur. Hem olaysız sağ kalım hem de genel sağ kalım için gruplar arasında anlamlı fark vardır. BFM 83 protokolu alan 653 hastanın değerlendirmesinde hastaların %60,9' u standart risk, %31,8' i orta risk, %6,3' ü ise yüksek risk grubuna dahil edilmiş olup bu gruplarda 5 yıllık olaysız sağ kalım sırasıyla % 78,4, %62,4 ve % 46,8 bulunmuştur. Aynı risk gruplarında genel sağ kalım sırasıyla %81,5, %71,8, %52,9 bulunmuştur. Hem olaysız sağ kalım hem de genel sağ kalım için gruplar arasında anlamlı fark vardır. BFM 86 protokolu alan 996 hastanın değerlendirmesinde hastaların %28,3' ü standart risk, %61,3' ü orta risk, %10,4' ü ise yüksek risk grubuna dahil edilmiş olup bu gruplarda 5 yıllık olaysız sağ kalım sırasıyla % 76,4, %75,2 ve % 45,1 bulunmuştur. Aynı risk gruplarında genel sağ kalım sırasıyla %88,2, %83,8, %51 bulunmuştur. Hem olaysız sağ kalım hem de genel sağ kalım için gruplar arasında anlamlı fark vardır. BFM 90 protokolu alan 2178 hastanın değerlendirmesinde hastaların %29,2' si standart risk, %59,6' sı orta risk, %11,1' i ise yüksek risk grubuna dahil edilmiş olup bu gruplarda 5 yıllık olaysız sağ kalım sırasıyla % 87,1, %82,4 ve % 35 bulunmuştur. Aynı risk gruplarında genel sağ kalım sırasıyla %93,4, %89,9, %43,2 bulunmuştur. Hem olaysız sağ kalım hem de genel sağ kalım için gruplar arasında anlamlı fark vardır. BFM 95 protokolu alan 2164 hastayı değerlendirmesinde hastaların %35' i standart risk, %53' ü orta risk, %12' si ise yüksek risk grubunda bildirilmiştir. Bu risk gruplarında 5 yıllık olaysız sağ kalım sırasıyla %90, %80,4, %51 bulunmuş, genel sağ kalım ise sırasıyla %96,1, %88,5 ve %58,9 olarak hesaplanmıştır (83). Hazar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %38' i standart risk, %43,7 si orta risk, %18,3' ü yüksek risk grubunda değerlendirilmiştir (55). Literatürde ise standart risk %28-36, orta risk %50-61, yüksek risk grubu ise %10-14 olarak bildirilmiştir (1,13). Ülkemizde ise Atay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada risk grupları arasında sağ kalımlar arasında fark olmadığı sonucuna varılmıştır (53). Hastalarımızın 91' i (%54,5' i) St. Jude protokolü,

46' sı (%27,5' i) BFM 2000 ve 30' u (%18' i) BFM 2009 protokolu ile tedavi edildi. Hastalarımızdan St. Jude protokolüyle tedavi edilenerin %43,9' u standart risk, %56,1' i yüksek risk grubundaydı. BFM 2000 protokolüyle tedavi edilenerin %41,3' ü standart risk, %52,2' si orta risk, %6,5' i yüksek risk grubundaydı. BFM 2009 protokolüyle tedavi edilenerin %53,3' ü standart risk, %40' ı orta risk, %6,6' sı yüksek risk grubundaydı. St. Jude protokolüyle tedavi edilen hastalardan standart risk grubundaki hastaların genel sağ kalım oranı %85, yüksek risk grubunda %86,3 idi. Bu hastaların olaysız sağ kalımı sırasıyla %77,5 ve %82,4 idi. BFM 2000 protokolüyle tedavi edilen hastalardan standart risk grubundaki hastaların genel sağ kalım oranı %94,7, orta risk grubunda %91,7, yüksek risk grubunda %100 idi. Bu hastaların olaysız sağ kalımı sırasıyla %94,7, %91,7 ve %100 idi. BFM 2009 protokolüyle tedavi edilen hastalardan standart risk grubundaki hastaların genel sağ kalım oranı %87,5, orta risk grubunda %83,3, yüksek risk grubunda %100 idi. Bu hastaların olaysız sağ kalımı sırasıyla %87,5, %83,3 ve %100 idi. Çalışmamızda yüksek risk grubu hem literatür hem de bahsedilen çalışmalardan yüksekti. Standart risk grubu ise görece düşüktü. Hem bizim hem de Atay' ın çalışmasında risk gruplarının sağ kalıma etkisinin olmadığı bulunması hasta sayısının az olması ve görece takip sürelerinin kısalığından kaynaklanmış olabilir.

Schrapp ve arkadaşlarının BFM 90 protokolüyle tedavi edilen 2178 hastayı kapsayan çalışmalarında toplam 385 hastada (hastaların %17,7' sinde) relaps gelişmiştir. %11,9' unda kemik iliği relapsı, %1' inde santral sinir sistemi relapsı, %0,8' inde testis relapsı, %1,9' unda kombine SSS ve kemik iliği relapsı gelişmiştir (86). Sary ve arkadaşlarının ALL IC-BFM 2002 protokolü alan 5050 hastayı kapsayan çalışmalarında hastaların %19' unda relaps gelişmiştir. Bu relapsların %12,5' i izole kemik iliği, %1,9' u SSS, %1,3' ü testis relapsıdır. Kombine SSS ve kemik iliği relapsı hastaların %1,6' sında gelişmiştir (89). Möricke ve arkadaşlarının yürüttüğü çok merkezli çalışmada relaps oranı %16,2 bildirilmiştir. Aynı çalışmada %1,8 izole SSS, %10 izole kemik iliği, %2,2 SSS ve kemik iliği relapsı birlikteliği, %0,5 ile de izole testis relapsı bildirmiştir (83). Çelik' in çalışmasında relaps oranı %20,4' tür. Bu hastaların %1,8' inde izole SSS, %16,6 izole kemik iliği ve %1,8' inde kemik iliği ve SSS relapsı beraber görülmüştü (52). Bajel ve arkadaşlarının yaptığı BFM 95 protokolü alan hastalarda relaps oranı %30,4' tür (63). Hazar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu oran %20,4' tür (55). Bizim çalışmamızda

hastalarımızın 10' unda (%6,1) relaps gelişti. En sık relaps türü % 3,6 ile kemik iliği relapsı idi. Hastaların %1,2' sinde SSS relapsı, %0,6' sında testis relapsı gelişti. 1 hastamızda hem kemik iliği hem de SSS kombine relapsı gelişti (%0,6). St. Jude protokolüyle tedavi edilen hastalarımızın 9' unda relaps gelişti bu relapsların 6' sı erken relaps, 3' ü ise geç relaps idi. Erken relapsların 3' ü Kİ, 2' si SSS, 1' i hem Kİ hem de SSS kombine relapsı idi. Geç relaps vakalarının 2' si Kİ, 1' i testis relapsı idi. BFM 2000 protokolüyle tedavi edilen hastaların 1' inde relaps gelişmiştir. Bu relaps çok erken Kİ relapsı şeklindedir. Relaps olmayan hastaların genel sağ kalım oranı %90,4 iken relaps olan hastaların genel sağ kalım oranı %50 idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0,001). Gelişen relapsları türlerine göre sınıfladığımızda SSS+ Kİ iliği relapsı olan hastanın genel yaşam oranı %0 iken SSS veya Kİ relapsı olanda bu oran %50 idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0,002). Bizim çalışmamızdaki relaps oranları literatüre göre düşüktür. Bunun sebebi çalışmamızda özellikle BFM 2009 ve BFM 2000 protokolü alan hastaların takip sürelerinin St. Jude protokolü alan hastalarımıza göre daha kısa olması olabilir. Bu hipotezimizi relaps gelişen 10 hastanın 9' unun St. Jude protokolü alıyor olması, diğer relaps gelişen 1 hastanın BFM 2000 protokolü alıyor olması ve BFM 2009 protokolü alan hastalarda relaps gelişmemiş olması desteklemektedir. Ayrıca çalışmamızda özellikle BFM 2000 ve 2009 protokolü alan hasta sayısının görece düşük olması buna sebep olmuş olabilir. Her ne kadar relaps sıklığımız literatüre göre düşük olsa da, relaps türlerimiz literatürdeki diğer çalışmalar ile benzerdir.

Sary ve arkadaşlarının ALL IC BFM 2002 protokolu ile tedavi edilen 5060 hastayı kapsayan çalışmalarında 5 yıllık olaysız sağ kalımı %74, genel sağ kalımı ise %82 bulmuşlardır (89). Bu çalışmada 109 hasta tam remisyona elde edilmeden ölmüş ve ölüm sebepleri 60 hastada enfeksiyon/sepsis, 20 hastada serebral kanama, 5 hastada multiorgan yetmezliği, 5 hastada progresif ALL nedeniyle olduğu belirtilmiş, 19 hastada sebep bulunamamıştır. 255 hasta remisyona elde edildikten sonra ölmüş, bu hastaların da 158' i enfeksiyon/sepsis, 19' u kanama, 16' sı çoklu organ yetmezliği ve 41' i diğer/bilinmeyen sebeplerle kaybedilmiştir. Takiplerimiz sırasında 20 hastamız (%12) vefat etmiştir. Tedavi protokolleri arasında mortalite açısından anlamlı fark bulunamamıştır (p:0,424). En sık mortalite sebebi %80 ile sepsisdir. 5 yıllık genel sağ kalım oranı da %88' dir. Hastaliksız sağ kalım oranı ise %85' dir. Mörcke ve arkadaşlarının BFM çalışmasında 6 yıllık hastaliksız sağ kalım oranı

%79,6, Bajel ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların genel sağ kalımı %59,8, Çelik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 5 yıllık olaysız sağ kalım oranı % 65 bulunmuştur (83,63,52). Hazar ve arkadaşlarının genel sağ kalım oranı %82,3 ve en sık ölüm sebebi % 33 ile enfeksiyondur (55). Çelik ve arkadaşlarının çalışmasında en sık ölüm sebebi %77,6 ile sepsisdir (52). Bu oran bizim çalışmamızla benzerdir. Çalışmamızda genel sağ kalım ya da olaysız sağ kalımın görece yüksek çıkmasının sebebi median takip süremizin 37 ay ile görece kısa olması ve hasta sayımızın özellikle BFM 2000 ve 2009 protokolü alan gruplarda az olması olabilir.

Çalışma sonuçları değerlendirildiğinde ürik asit yüksekliği, 15. Gün kemik iliği biyopsisinde remisyon varlığı ya da yokluğu, relaps varlığı ve gelişen relaps türü genel sağ kalım oranları açısından prognostik önem arz ederken; LDH yüksekliği, ürik asit yüksekliği, 15. Gün kemik iliğinde remisyon varlığı hastaliksız sağ kalım üzerine prognostik önem arz etmektedir. Yaşın sadece BFM 2000 protokolü için hastaliksız sağ kalım açısından prognostik önemi olduğu sonucuna varılmıştır.

## 6. SONUÇ

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Anabilim dalı'nda Nisan 2006 ile Nisan 2016 tarihleri arasında akut lenfoblastik lösemi tanısı almış St. Jude Total Therapy XIIIB, BFM 2000 ve BFM 2009 protokolüyle tedavi edilmiş 167 hastanın tanı anındaki yaşları, fizik muayene ve laboratuvar bulguları, kemik iliği ve periferik kan yayması değerlendirmeleri, sitogenetik ve immun fenotip incelemeleri kayıt edilmiş olup, hastaların tedaviye yanıt, relaps oranları, genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım oranları incelenmiştir. Çalışmamız sonucunda aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır.

1. Hastalarımızın yaş dağılımları 9 ay ile 204 ay arasında ve median yaş 80 aydır.
2. Hastalarımızın kız/erkek oranı K/E:1/1.7 olup cinsiyete göre sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.
3. Çalışmamızda en sık başvuru sebebi %30 ile ateştir.
4. Hastalarımızın %51,5'inde hepatomegali aynı oranda splenomegali ve %40,7 oranında lenfadenopati saptanmıştır.
5. Tanı anında 5 hastamızda mediasten tutulumu saptanmış olup testis ve SSS tutulumu saptanmadı. Mediasten tutulumu hastaların tamamı T hücreli ALL idi.
6. Çalışmamızda St. Jude protokolü ile tedavi edilen hastaların %27,5'inin lökosit sayısı  $>50000/\text{mm}^3$  dir. Bu hastaların genel sağ kalım oranı %83,3, olaysız sağ kalım oranı %80' dir. BFM 2000 protokolüyle tedavi edilen hastaların %26,1'inin lökosit sayısı  $>20000/\text{mm}^3$  tür. Bu oran BFM 2009 protokolü ile tedavi edilenlerde %20' dir. Bu hastaların genel sağ kalım oranı sırasıyla %91,7 ve %100' dür. Lökosit sayısının yüksekliği kötü bir prognostik göstergedir fakat çalışmamızda istatistiksel olarak prognoz açısından anlamlı bulunmamıştır.
7. Çalışmamızda hemoglobin değeri  $<7\text{gr/dl}$ 'nin altında olanlarda genel sağ kalım oranı %92,5, hastalıksız sağ kalım oranı %89,6' dir. Hemoglobin değeri  $>11\text{gr/dl}$ 'nin üzerinde olan hastalarda genel sağ kalım oranı %81,8, olaysız sağ kalım oranı %80' dir. Çalışmamızda hemoglobin değeri prognoz açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

8. Çalışmamızda trombosit değerleri genel sağ kalım ve olaysız sağ kalım için prognoz açısından anlamlı bulunmamıştır.
9. Çalışmamızda LDH değeri yüksek olan hastalarımızın genel sağ kalım oranları %85,9, LDH düzeyi normal olanların genel yaşam oranı %96' dır. Olaysız sağ kalım oranları ise LDH düzeyi normal olanlar için %83,1, LDH düzeyi yüksek olanlar için %96' dır. LDH düzeyi genel sağ kalım açısından istatistiki olarak anlamlı değilken, olaysız sağ kalım açısından prognostik değeri mevcuttur. Hastaların Ldh düzeylerinin 1000 İU/L' nin üzerinde ya da altında olması da genel sağ kalım üzerine etkili bulunmamıştır.
10. Çalışmamızda ürik asit değeri yüksek olan hastalarımızın genel sağ kalım oranları %80,9, ürik asit düzeyi normal olanların genel yaşam oranı %91,9' dur. Olaysız sağ kalım oranları ise ürik asit düzeyi normal olanlar için %89,9, ürik asit düzeyi yüksek olanlar için %77,9' dur. Hem genel sağ kalım hem de hastalısız sağ kalım açısından ürik asit düzeyleri prognostik değere sahiptir.
11. Çalışmamızda 8. Gün periferik kanda mutlak blast sayısı  $1000/\text{mm}^3$  den az olan grupta genel sağ kalım oranı %88,7, hastalısız sağ kalım oranı %90,3' dür. Blast sayısı  $>1000/\text{mm}^3$  den fazla olan grupta ise genel sağ kalım oranı %92,9, hastalısız sağ kalım oranı %92,9' dur. Steroide yanıt en iyi prognostik verilerden biridir ancak çalışmamızda prognoz açısından istatikselsel olarak anlamlı bulunmamıştır.
12. Çalışmamızda 15. Gün kemik iliği yanıtı M1 olarak değerlendirilen hasta grubunda genel sağ kalım oranı %89,4 iken hastalısız sağ kalım oranı %86,9' dur. Bu oranlar M2' de %50, M3' de %33,3' dür. Çalışmamızda 15. Gün kemik iliği yanıtının prognostik açıdan hem hastalısız hem de genel sağ kalım açısından anlamlı olduğu sonucunu bulduk.
13. Çalışmamızda 33. Yanıtı remisyona tedavisine dirençli grupta genel sağ kalım oranları %91,8, hastalısız sağ kalım oranları %100 idi. Prognostik açıdan istatikselsel olarak anlamlı bulunmadı.
14. Takiplerimiz sırasında 10 hastamızda (%6,1) relaps gelişmiştir. Relaps gelişen hastalarda genel sağ kalım oranı %50, relaps olmayanlarda bu oran %90,4 idi. Fark sağ kalım açısından istatikselsel olarak anlamlı bulunmuştur.

15. Takiplerimiz sırasında 20 hastamız kaybedilmiş olup genel sağ kalım oranımız %88, hastaliksız sağ kalım oranımız %85 bulunmuştur.

Sonuç olarak genel sağ kalım ve hastaliksız sağ kalım oranlarımız St. Jude Total therapy XIIIB, BFM 2000 ve BFM 2009 protokolü uygulanan merkezlerle benzer olup yüz güldürücüdür.



## 7. ÖZET

Çalışmamızın amacı, St. Jude Total therapy XIIIB, BFM 2000 ve BFM 2009 protokolü alan hastalarda hastaların demografik özelliklerini, klinik ve laboratuvar bulgularını, kemik iliğinin morfolojik, sitogenetik, immunfenotipik özelliklerini, kemoterapiye yanıtlarını, yaşam sürelerini, prognoza etki eden faktörleri, relapsları ve ölüm nedenlerini değerlendirmektir.

Nisan 2006 –Nisan 2016 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Anabilim Dalı' nda akut lenfoblastik lösemi tanısı ile takipli, St. Jude Total Therapi, BFM 2000, BFM 2009 protokolleri ile tedavi edilen toplam 167 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların tamamının kemik iliği örnekleri sitokimyasal boyalarla değerlendirilip, flow sitometri ile immunfenotiplendirme yapılmıştır. Hastaların büyük bir kısmında sitogenetik çalışma yapılmıştır. Tedavinin 8. Gününde periferik kan yayması ve tam kan sonuçları ile blast sayısı, 15. Ve 33. Günde kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi ile kemik iliğinin remisyon durumu ve derecesi incelenmiştir.

Hastalarımızın yaşları 9 ay ile 204 ay arasında değişiyordu. Median yaş 80 aydı. Hastaların %63,5' i erkek, %36,5' i kızdı. Kız erkek oranı K/E:1/1.7' dir. En sık başvuru sebebi ateşti. Hastaların yaklaşık yarısında hepatomegali, splenomegali ve lenfadenopati mevcuttu. Başvuru anında median lökosit sayısı 9750/mm<sup>3</sup>, median hemoglobin değeri 7,8 g/dl ve median trombosit sayısı 45000/mm<sup>3</sup> idi.

Morfolojik sınıflamaya göre L1, L2 ve L3 dağılımları sırasıyla %74,9, %24,6 ve % 0,6 idi. İmmunfenotiplendirme incelendiğinde prekursor B hücreli ALL %85,4 ve T hücreli ALL %12,6 idi. Sitogenetik incelemede hastaların %2,4' ünde t(9,22) sitoanomalisi, %2,4' ünde t(4,11) sitoanomalisi mevcuttu.

Hastalarımızın %6,1' inde relaps gelişmiştir. Toplam 20 hastamız kaybedildi (%12). Genel sağ kalım oranımız %88, hastaliksız sağ kalım oranımız %85,6 bulundu.

Çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde ürik asit yüksekliği, 15. Gün kemik iliğinin remisyon durumu ve derecesi, relaps varlığı ve relaps türünün sağ kalım üzerine etkili olduğunu bulduk. Ürik asit ve LDH yüksekliği, 15. Gün kemik iliği değerlendirmesi ise olaysız sağ kalıma etkili bulundu.

Bu bulgulara göre tedavi sonuçlarımız St. Jude protokolü, BFM 2000 ve 2009 protokolü uygulanan merkezlerle benzerdir.

**Anahtar kelimeler;** akut lenfoblastik lösemi, BFM 2000, BFM 2009, tedavi, olaysız sağ kalım



## 8. SUMMARY

In this study we aimed to evaluate acute lymphoblastic leukemia patients who were treated with St. Jude, BFM 2000 and BFM 2009 protocols. Clinical and laboratory findings at admission, cytochemical, morphologic and immunologic features of bone marrow, response to chemotherapy, survival rates, causes of death, relapses and prognostic factors have been evaluated.

Chart review of from, 167 newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia patients who had been admitted to Necmettin Erbakan University Pediatric Hematology Department April 2006 to April 2016 were evaluated retrospectively. All bone marrow samples from patients were evaluated by cytochemical dyes, and by flow cytometry immunophenotyping. Molecular genetic investigation was performed for t (9; 22), t (4;11) and others. Response to steroid therapy on the eighth day of treatment was evaluated, by peripheral blast count and bone marrow aspiration was repeated at 15th and 33th days.

Patients' ages were between 9 months to 204 months, with a median of 80 month and female/male ratio of 1/1.7. The most frequent complaint was fever. The median number of leukocytes was 9750/mm<sup>3</sup>, median number of hemoglobin was 7,8 g/dl, median platelet number was 45000/mm<sup>3</sup>.

Hepatosplenomegaly was present in 1/2, lymphadenomegaly in 1/2 and lymphadenomegaly in 1/2 of cases.

According to the morphological classification, L1, L2 and L3 were found in 74,9%, 24,6%, 0,6% of cases respectively. Immunophenotype analysis revealed that the rate of precursor B- acute lymphoblastic leukemia was 85,4% and T- acute lymphoblastic leukemia was 12,6%. Molecular genetic examination, t(9,22) and t(4; 11) resulted with a positivity in 2,4%. Ten patients (6,1%) relapsed, twenty of our patients died, overall survival was 88% and event free survival was 85,6%.

The results of this study demonstrate that, level of uric acid, bone marrow response at 15th day showing M2 or M3 and presence of relapse have negative effect on survival of these patients. Levels of uric acid and LDH, bone marrow response at 15th day showing M2 or M3 have effect on event free survival.

According to these findings, our results with St. Jude, BFM 2000 and BFM 2009 protocols are similar to other centers which follow the same protocols.

**Key words;** acute lymphoblastic leukemia, BFM 2000, BFM 2009, treatment, event free survival



## 9. KAYNAKLAR

1. Lanzkowsky P. Leukemias Manual of Pediatric Hematology Oncology 6th Ed. Elsevier Academic Pres. 2005:415-50.
2. Tezer K. Çocukluk çağı kanserlerinin epidemiyolojisi. Sempozyum Dizisi No: 49 2006; 11-15.
3. Apak H. Çocukluk çağı lösemileri. Türk Pediatri Arşivi 2006;41:189-96
4. Apak H. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi Sempozyumu No:45. Kasım 2005:155-94.
5. Artan AE, Şengelen M, Vaizoğlu SA. Önlenebilir çocukluk çağı kanserleri. Cumhuriyet Üni. Tıp Fak. Dergisi 2004;26 (1):48-54
6. Büyükpamukçu M. Türkiye ve gelişmekte olan ülkelerde Lenfomalar. Güncel Pediatri 2007;5:23.
7. Dorak MT. Lösemilerde Cinsiyet Farklılığı. XXXI. Ulusal Hematoloji Kongresi Eylül 2004:58-62
8. Celkan T. Akut lösemiler. Klinik Gelişim Dergisi. 2007;20:14-32
9. Rinsky RA, Smith AB, Homung R, Benzen and leukemia. N Medikal Journal 1987;316:1044-50
10. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: a review. Environmental Health Perspectives 2007; 115: 138-143
11. Lightfoot J. T, Roman E. Causes of childhood leukemia and lymphoma Toxicology and Applied Pharmacology 2004; 199: 104-117 .
12. Couto E, Chen B, Hemminki K. Association of childhood acute lymphoblastic leukemia with cancers in family members. Br J Cancer 2005;93:1307-1309 .
13. Elmas SA, Yetgin S, Kuşkonmaz B, Çetin M. Akut Lösemi. Katkı Dergisi 2004;1:372- 403.
14. Harrison RM, Leung PL, Sommerville L, Smith R, Gilman E. Analysis of incidence of childhood cancer in the West Midlands of the United Kingdom in relation to proximity to main roads and petrol stations. Occup Environ Med, 1999; 56: 774- 80
15. Kohli S, Brage HN, Löfman O. Childhood leukaemia in areas with different radon levels: a spatial and temporal analysis using GIS. J Epidemiol Community Health 2000; 54: 822- 6
16. Menegaux F, Baruchel A, Bertrand Y, et al. Household exposure to pesticides and risk of childhood acute leukaemia. Occup Environ Med 2006; 63: 131-4
17. Julia AR, Cindy KB, Andrew FO. Periconceptional vitamin use and leukemia risk in children with Down syndrome. Cancer 2005;104:405-10
18. McKinney PA, Fear NT, Stockton D. Parental occupation at periconception: findings from the United Kingdom Childhood Cancer Study. Occup Environ Med 2003; 60: 901- 9

19. Wanqing W, Xiao OS, John DP, et al. Parental medication use and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia Cancer 2002; 95: 1786- 94
20. 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
21. MacKenzie J, Greaves MF, Eden TOB, et al. The putative role of transforming viruses in childhood acute lymphoblastic leukemia. Hematologica 2006; 91: 240- 3
22. Greaves MF. Aetiology of acute leukemia. Lancet 1997; 3489:344-9.
23. Türkkän A, Pala K, ÇokDüşükFrekanslıElektromanyetikRadyasyonveSağlıkEtkileri. UludağÜniversitesiMühendislik-MimarlıkFakültesiDergisi, Cilt 14, Sayı 2, 2009
24. Ford AM, Ridge SA, Cabrera ME, et al. In utero rearrangements in the trithorax-related oncogene in infant leukaemias. Nature 1993; 363, 358 – 60
25. Wiemels JL, Ford AM, Van Wering ER, Postma A, Greaves M. Protracted and variable latency of acute lymphoblastic leukemia after TEL-AML1 gene fusion in utero. Blood 1999; 94: 1057- 62
26. Gale KB, Ford AM, Repp R, et al. Backtracking leukemia to birth: Identification of clonotypic gene fusion sequences in neonatal blood spots. Proc Natl AcadSci USA 1997; 94: 13950-4
27. Wiemels JL, Xiao Z, Buffler PA, et al. In utero origin of t(8;21) AML1-ETO translocations in childhood acute myeloid leukemia. Blood 2002; 99: 3801- 5
28. McHale CM, Wiemels JL, Zhang L, et al . Prenatal origin of childhood acute myeloid leukemias harboring chromosomal rearrangements t(15;17) and inv(16). Blood 2003; 101: 4640-1
29. Wiemels JL, Pagnamenta A, Taylor GM, Eden OB, Alexander FE, Greaves MF. A lack of a functional NAD(P)H: Quinone oxidoreductase allele is selectively associated with pediatric leukemias that have MLL fusions. Cancer Res 1999; 59: 4095-9
30. Poplack DG, Morgolin. Management of common cancers of childhood İn: Poplack, editors. Principles and Practice of Pediatric Onkology I. Philedelphia Saunders,1997:409 504
31. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Fladrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C, French - American-British (FAB) Cooperative Group: The Morphological classification of acute lymphoblastic leukemia: concordance among observers and clinical correlations. Br J Heamatol 1981; 47: 533-561
32. Yüksel SB. BFM ALL protokolleri. Türkpediatrikhematolojidergisi 2007;4;s.77-87
33. Ali R. akutlösemiler WHO sınıflamasıve nadir lösemitipleri. Türkhematolojiderneğiakutlösemikursu, 2006; 7-11
34. Deviren A. hematolojikmalignitlerdesitogenetikinceleme. Hematology olmayanlarıçinhematolojikmalignitelersempozyumdizisi no:45 kasım 2005;s.75-81

35. Uzunhan TA, Karakaş Z. çocuklukçağı akut lenfoblastik lösemisi. Çocuk dergisi 12(1):6-15, 2012
36. Mahmoud HH, Rivera GK, Hancock ML, et al. Low leukocyte counts with blast cells in cerebrospinal fluid of children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 1993;329:314-9
37. Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG. In: Acute lymphoblastic leukemia. Pizzo PA, Poplack DG (eds). Principles and Practice of Pediatric Oncology 4th edition. Lippincott Williams and Wilkins Publishers, 2001.
38. Coustan-Smith E, Sancho J, Hancock ML, et al. Clinical importance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood 2000; 96: 2691-6
39. Owen PS, Ian MH. Clinical Features and therapy of Lymphoblastic Leukemia Pediatric Hematology Third edit 2006;20:450-87 .
40. Pui CH, Williams DL, Kalwinsky DK, Look AT, Melvin LS, Dodge RK et al. Cytogenetic Features and Serum Lactic Dehydrogenase Level Predict a Poor Treatment Outcome for Children with PreB cell Leukemia. 1988;67:1688-92 .
41. Hoelzer D, Gökbuğet N, Ottmann O, Pui CH, Relling MV, Appelbaum FR, van Dongen JJ, Szczepański T. Acute lymphoblastic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 162-92, 2002
42. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet. 371(9617):1030-43, 2008 .
43. Rubnitz J.E, Pui C-H. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. The Oncologist 1997;2:374-80
44. Arico M, Valsecchi MG, Camitta B, Sharapp M, Chessells J, Baruchel A Et All. Outcome of Treatment in Children with Philadelphia Chromosome- Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. The New E.J. Med 2000;342:998-1006
45. Yümlü, Kadir. "Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemileri." Kocatepe Tıp Dergisi 16.1 (2015).
46. Camp ana D, Behm FG. Immunophenotyping of leukemia. J Immunol Methods 2000; 243: 59-75 Austin H, Cole P, Cigarette smoke and leukemia. J Chon Dis 1986;39:417-21
47. Dick FR. Diagnostic concurrence in the subclassification of adult acute leukemia using FAB criteria. Canser 1982; 49:916-920
48. Williams DL, Tsiatis A, Brouder GM, Look T, Melvin SL, Brawman EP, Kalwinsky DK, Rivera G, Dahl GV. Prognostic importance of chromosome number in 136 untreated children with acute lymphoblastic leukemia. Blood 1982;864-71
49. Tecimer T. Prekürsör B ve T Lenfoblastik Lösemi/Lenfoblastik Lenfoma Patolojisi. Türk hematoloji derneği klinisyen- patoloğartak lenfoma kursu; s.24-27
50. Kuşkonmaz K, Çetin M. akut miyeloid lösemi. Katkı Dergisi 2004;1:386-403

51. ALL IC-BFM 2009. A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia. Final Version of Therapy Protocol from August-14-2009
52. Çelik T. TR ALL 2000 protokolü ile tedavi edilen akut lenfoblastik lösemivakalarının değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi 2012 Edirne
53. Atay AA, Kürekçi AE, Kesik V, Kılıç S, Gülgün M, Özcan O ve ark. Akut lenfoblastik lösemili olgularımızın retrospektif analizi. *Gülhane Tıp Dergisi* 2005;47:183-6
54. Ferhanoğlu B. Akut lenfoblastik lösemide standart tedavi Akut Lösemi Kursu. *Türk Hematoloji Derneği* 2006;s54-57
55. Hazar V, Karasu GT, Uygun V, Akcan M, Küpesiz A, Yesilipek A. Childhood acute lymphoblastic leukemia in Turkey: factors influencing treatment and outcome: a single center experience. *J Pediatric Hematol/Oncol* 2010;32:317-22
56. R. Bassan et al. Adult acute lymphoblastic Leukemia. *Critical Review in Oncology/Hematology*. 50:223-261, 2004
57. Jones B, Freeman AI, Shuster JJ, et al. Lower incidence of meningeal leukemia when prednisone is replaced by dexamethasone in the treatment of acute lymphocytic leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 19:269-275, 1991
58. Hurwitz CA, Silverman LB, Schorin MA, et al. Substituting dexamethasone for prednisone complicates remission induction in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 88 :1964- 1969, 2000
59. Annino L, Vegna ML, Camera A, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): Long-term follow up of the GIMEMA ALL 0288 randomised study. *Blood*, 99: 863-871, 2002.
60. Larson RA, Dodge RK, Burns CP et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 8811. *Blood*, 85:2025-2037, 1995
61. Linker CA, Ries CA, Damon RE et al. Intensified and shortened chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 90: 1485a, 1997.
62. Takeuchi J, Kyo T, Miyawaki S, et al. Induction therapy with dose escalated adriamycin and four other drugs, followed by intensive consolidation and maintenance therapy for adult ALL. The JALSG All93 Study. *Blood*, 94:295a, 1999
63. Bajel A, George B, Mathews V, Viswabandya A, Kavitha ML, Srivastava A et al. Treatment of children with acute lymphoblastic leukemia in India using a BFM protocol. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:621-5.
64. Nagura E. Nation-wide randomised comparative study of doxorubicin, vincristine and

- prednisone combination therapy with and without L-sparaginase for adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol*, 33:359-365, 1994
65. Weiss M, Maslak P, Feldman E, et al. Cytarabine with high-dose mitoxantrone induces rapid complete remission in adult acute lymphoblastic leukemia without the use of vincristine or prednisone. *J Clin Oncol*, 14:2480-485, 1996
  66. Aziz Z, Zahid M, Mahmood R, Maqbool S. Modified BFM protocol for childhood acute lymphoblastic leukemia: a retrospective analysis. *Med Pediatr Oncol* 1997;28:48-53.
  67. Clarke M, Gaynon P, Hann I, et al. CNS-directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: Childhood ALL Collaborative Group overview of 43 randomized trials. *J Clin Oncol*. 2003;21:1798-1809
  68. Goekbuget N, Aguion-Freire E, Diedrich H, et al. Characteristics and outcome of CNS relapse in patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood* 94:1287 a, 1999
  69. Surapaneni UR, Cortes JE, Thomas D, O'Brien S, Giles FJ, Koller C, Faderl S, Kantarjian H. Central nervous system relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 94: 773-779, 2002
  70. Sancho JM, Ribera JM, Oriol A, Hernandez-Rivas JM, Rivas C, Bethencourt C, Parody R, Deben G, Bello JL, Feliu E; Programa para el Estudio y Tratamiento de Hemopatías Malignas Group. CNS Recurrence in Adults with ALL. *Cancer* 106:2540-6, 2006.
  71. Nesbit ME, Sather HN, Robison LE et al: Presymptomatic central nervous system therapy in previously untreated childhood acute lymphoblastic leukemia: Comparison of 1800 rad and 2400 rad : A report from the Children's Cancer study Group. *Lancet* 1:462, 1981
  72. Kamps WA, Bokkerink JP, Hakvoort-Cammel FG, et al. BFM-oriented treatment for children with acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation and treatment reduction for standard risk patients: results of DCLSG protocol ALL-8 (1991-1996). *Leukemia* 2002;16:1099-111
  73. Pui C-H, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2006; 354: 166-178
  74. Soycan LY, BFM nüks ALL protokolleri. *Türk Çocuk Hematoloji Dergisi*, 2009;3:138-51.
  75. Aytaç S, Rölapsverezistan ALL tedavisinde ST Jude tedaviprotokolleri. *Türk Çocuk Hematoloji Dergisi*, 2009;3:152-9
  76. Nguyen K, Devidas M, Cheng SC, et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Leukemia* 2008; 22: 2142-50
  77. Teuffel O, Stanulla M, Cario G, Ludwig WD, Rottgers S, Schafer BW et al. Anemia and survival in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2008;93:1652-7.
  78. Mitchell CD, Richards SM, Kinsey SE, Lilleyman J, Vora A, Eden TO; Medical Research

- Council Childhood Leukaemia Working Party. Benefit of dexamethasone compared with prednisolone for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the UK Medical Research Council ALL97 randomized trial. *Br J Haematol.* 129(6):734-45, 2005
79. Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME, et al. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2012; 120: 2807–16
80. Reismüller B, et al; Austrian BFM Study Group. *Br J Haematol.* 2009;144:559-70
81. Aydoğdu İ. Relaps olmuş erişkin akut lenfoblastik lösemilerde tedavi. Akut lösemi kursu. *Türk hematoloji derneği* 2006;74-75
82. Çetin M. Akut lenfoblastik lösemili çocuklarda St Jude total tedavisi protokolleri. 6. Ulusal Hematoloji Kongresi 2007;8:42-52
83. 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 results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood* 2008;111:4477-89.
84. Pui CH, Sandlund JT, Pei D, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIII B at St Children's Research Hospital. *Blood.* 2004;104:2690-2696.
85. Ishii E, Eguchi H, Matsuzaki A, et al. Outcome of acute lymphoblastic leukemia in children with AL90 regimen: impact of response to treatment and sex difference on prognostic factors. *Med Pediatr Oncol* 2001;37(1):10-9
86. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, Harbott J, Zimmermann M, Hiddemann W et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. *Blood* 2000;95:3310-22.
87. Yümlü K. Çocukluk çağı lösemilerinin retrospektif değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi Konya 2015
88. Crews, Kristine R., et al. "Effect of allopurinol versus urate oxidase on methotrexate pharmacokinetics in children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia." *Cancer* 116.1 (2010): 227-232.
89. Stary, Jan, et al. "Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002." *Journal of clinical oncology* (2013): JCO-2013
90. Wei, Wei, et al. "Prediction of outcomes by early treatment responses in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study in China." *BMC pediatrics* 15.1 (2015): 1.

