



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ - CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TANISI ALAN HASTALARDA
KRANİYAL PROFLAKTİK KEMOTERAPİNİN SAĞKALIM
ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. EZGİ YALÇIN

**TEZ DANIŞMANI:
PROF. DR. OSMAN BÜLENT ZÜLFİKAR**

İSTANBUL 2019

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın planlamasında, araştırılmasında ve yürütülmesinde ilgi ve desteğini esirgemeyen, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle kendimi geliştirmemi sağlayan, çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren, çalışmamın yöneticisi değerli hocam Prof. Dr. Osman Bülent ZÜLFİKAR'a,

Asistanlık eğitimimiz süresince pratik ve teorik olarak yetişmemizi sağlayan, bizlere iyi bir çalışma ortamı sunmaya çalışan, hepimizi aile bireyi gibi gören, ilgisini ve sevgisini esirgemeyen anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ahmet ARVAS'a,

Tezimin her aşamasında yanımda olan ve desteğini hissettiren Dr. Öğr. Üyesi Başak KOÇ ŞENOL'a,

Diğer branş rotasyon eğitimlerinde bizlere yardımcı olan tüm değerli hocalarıma ve ekiplerindeki herkese; uzman hekim abi ve ablalarıma, klinik-poliklinik hemşire ve çalışanlarına,

Cerrahpaşa'ya başladığım ilk günden beri her konuda desteklerini hissettiğim ve tanımaktan mutluluk duyduğum; Türkan Ülkü, Sevim Yüce, Bircan Nembrut ve Cemil Gül'e,

Birlikte uzmanlık eğitimi yapmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Son olarak en büyük şansım olan; aldığım ilk nefesten beri her adımında yanımda ve destek olan canım annem, canım babam ve en değerlim kardeşime,

Teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMA LİSTESİ	iv
TABLO LİSTESİ	v
GRAFİK LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım	2
2.2. Tarihçe	2
2.3. Epidemiyoloji	3
2.4. Etyopatogenez	3
2.4.1. Genetik Faktörler	4
2.4.2. Demografik ve Çevresel Faktörler	4
2.5. Patobiyoloji	5
2.6. Klinik Bulgular	7
2.7. Laboratuvar Bulguları	11
2.8. Tanı	13
2.11. Tedavi	19
2.12. Akut Lenfoblastik Lösemide Relaps	22
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	24
3.1. Hastalar	24
3.2. Tanı	24
3.3. Tedavi	25
3.4. Tedaviye yanıt ve relaps kriterleri	25
3.5. Radyoterapi	26
3.6. İstatistiksel Yöntem	26
4. BULGULAR	27
4.1. Genel Sağkalım	30

4.2. Hastaliksız Sağkalım.....	37
5. TARTIşMA.....	43
6. SONUÇ	51
KAYNAKLAR	53



KISALTMA LİSTESİ

ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	: Akut Miyeloid Lösemi
COG	: Children's Oncology Group
BFM	: Berlin-Frankfurt-Münster
AEIOP	: Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology
SJCRH	: St. Jude Children's Research Hospital
DCOG	: The Dutch Childhood Oncology Group
MRC-UKALL	: Medical Research Council Working Party on Leukaemia in Children UK National Acute Lymphoblastic Leukaemia
MRD	: Minimal Rezidüel Hastalık
LDH	: Laktik Dehidrogenaz
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
YD-MTX	: Yüksek doz metotreksat
C-MTX	: Capizzi Metotreksat
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1: Akut lenfoblastik lösemide kromozomal anomalilerin prognostik önemi	5
Tablo 2: Akut lenfoblastik lösemide fizik muayene bulguları ve sıklıkları	8
Tablo 3: Lösemide merkezi sinir sistemi tutulumu sınıflaması	13
Tablo 4: Akut lenfoblastik lösemilerde FAB sınıflaması	14
Tablo 5: ALL'nin morfolojik, immünolojik ve sitogenetik sınıflaması	15
Tablo 6: Olguların tanı anındaki lökosit sayıları	27
Tablo 7: Hastaların klinik özellikleri, risk gurupları, tedaviye göre son durumları	29
Tablo 8: ALL tanısı alan hastalarda genel sağkalım oranları	30
Tablo 9: ALL olgularının risk guruplarına göre genel sağkalım oranları.....	31
Tablo 10: Olguların ara idame 1 ve 2 fazında aldıkları tedavilerine göre genel sağkalımları.....	32
Tablo 11: Olguların risk guruplarına göre ara idame 1 ve 2 fazlarında aldıkları tedavilere göre genel sağkalım oranları	33
Tablo 12: Olguların tedavi sonrası hücre tiplerine göre genel sağkalım oranları.....	34
Tablo 13: B-ALL olgularının ara idame 1 ve 2' de aldıkları tedavilere göre genel sağkalım oranları.....	35
Tablo 14: T-ALL olgularının ara idame 1 ve 2 fazında aldıkları tedaviye göre genel sağkalımları.....	36
Tablo 15: Olguların yıllara göre hastaliksız sağkalım oranları.....	37
Tablo 16: Olguların ara idame 1 ve 2 fazında aldıkları tedaviye göre hastaliksız sağkalım oranları.....	38
Tablo 17: Risk guruplarına göre ALL olgularının uzun süreli hastaliksız sağkalım oranları	39
Tablo 18: Hücre tipine göre hastaların uzun süreli hastaliksız sağkalım oranları	40
Tablo 19: Hücre tipine ve ara idame 1 ve 2 fazında aldıkları tedaviye göre olguların hastaliksız sağkalım oranları.....	40
Tablo 20: Risk gurupları ve ara idame 1 ve 2 fazında aldıkları tedaviye göre olguların uzun süreli hastaliksız sağkalım oranları	42

GRAFİK LİSTESİ

Sayfa No:

Grafik 1: Hastaların genel sağkalım oranları.....	30
Grafik 2: Risk guruplarına göre olguların gelen sağkalımları	31
Grafik 3: Olguların ara idame 1 ve 2 fazında aldıkları tedavilerine göre genel sağkalımları.....	32
Grafik 4: Olguların hücre tiplerine göre genel sağkalım oranları.....	34
Grafik 5: B-ALL olgularının ara idame 1 ve 2’de aldıkları tedavilere göre sağkalımları.....	35
Grafik 6: T-ALL olgularının ara idame 1 ve 2’de aldıkları tedaviye göre genel sağkalımları.....	36
Grafik 7: Olguların hastalıksız sağkalım oranları.....	37
Grafik 8: Olguların ara idame 1 ve 2 fazında aldıkları tedaviye göre hastalıksız sağkalımları.....	38
Grafik 9: Risk guruplarına göre ALL olgularının hastalıksız sağkalım oranları	39
Grafik 10: Hücre tipine göre hastaların uzun süreli hastalıksız sağkalım oranları.....	41

ÖZET

Akut Lenfoblastik Lösemi Tanısı Alan Hastalarda Kranial Proflaktik
Kemoterapinin Sağkalım Üzerine Etkisi.

Yalçın E., Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi.
İstanbul. 2019

Amaç: Akut lenfoblastik lösemilerin kemoterapi sürecinde, ara idame 1’de (faz 3) verilen capizzi metotreksat veya yüksek doz metotreksat tedavileri ile ara idame 2’de (faz 5) verilen tedavilerin genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerine etkilerinin değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntemler: İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalında 1999-2018 yılları arasında akut lenfoblastik lösemi tanısı alan ve ‘*Children's Oncology Group*’ (COG) protokolleriyle tedavi ve takip edilen 135 hasta çalışmaya alınmıştır. Bu hastaların tanı sırasındaki demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri, tedavi protokolleri hastalara ait dosya kayıtlarından geriye dönük incelendi. İlk başvuru sırasında nüks ile gelen, bifenotipik lösemi tanısı alan, t(9;22)(q34;q11) translokasyonu pozitif saptanan ve tedaviyi terk eden 18 hasta çalışma dışı bırakılarak 117 hasta üzerinden çalışma yapıldı. Tedavi öncesinde hastalar bulgularına göre standart, yüksek ve çok yüksek risk grubu olmak üzere 3 risk grubuna ayrıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 71 erkek, 46 kız ve yaş ortalamaları $8\pm 4,9$ yıl olan 117 hasta $8,3\pm 4,5$ yıl izlenmişlerdir. Risk gruplarına göre hastaların genel sağkalım oranları değerlendirildiğinde yüksek ve çok yüksek risk gruplarında standart risk grubuna göre istatistiksel olarak düşük bulundu ($p<0,001$). Yüksek ve çok yüksek risk gruplarının sağkalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,568$). Standart risk grubunda eksitus görülmedi. Bu süreçte 117 hastanın 17’sinde (%14,5) nüks gelişti. Tedavi esnasında nüks olan hastaların 5’i (%29,4) şifaya ulaşırken, 12’si (%70,6) kaybedilmiştir. Nüks ile şifa/eksitus durumu arasında saptanan ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Hastalar faz 3 ve faz 5’te aldıkları tedavilere göre 4 gruba ayrıldı. Hastaların tedavi gruplarında genel sağkalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,725$)

Hastaların 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %90,4, 15 yıllık sağkalım oranı %83,5 idi. Çalışmada standart risk grubunda, yüksek ve çok yüksek risk grubuna göre hastaliksız sağkalım oranı anlamlı olarak yüksek bulunurken ($p<0,001$), tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,498$)

Çıkarımlar: Etkinlik ve güvenlik özellikleriyle değerlendirdiğimizde ara idame 1 fazında verilen YD-MTX tedavisinin; yan etkileri arttırmadığı, klinik izlemde hastaliksız sağkalım oranının C-MTX tedavisinden daha yüksek saptandığı; yüksek risk ve çok risk grubundaki ALL tanılı ocuklarda YD-MTX tedavisinin kemik iliği ve ilik dışı dokuların lösemiden arındırılması yönüyle daha etkin ve daha güvenli olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: *Akut Lenfoblastik Lösemi *Yüksek Doz Metotreksat
*Capizzi Metotreksat *Ara İdame 1 *Ara İdame 2

ABSTRACT

The Effect of Cranial Prophylactic Chemotherapy on Survival in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia.

Yalçın E., Department of Pediatrics. Thesis. Istanbul. 2019

Aim: To evaluate the effects of treatments given in interim maintenance 1 (phase 3) given capizzi methotrexate or interim maintenance 2 (phase 5) on overall survival and disease-free survival in patients with acute lymphoblastic leukemias during the chemotherapy process.

Material and Methods: A total of 135 patients diagnosed with acute lymphoblastic leukemia who were treated and followed-up with Children's Oncology Group (COG) protocols between 1999 and 2018 were included in this study at Istanbul University Oncology Institute, Department of Pediatric Hematology and Oncology. Demographic and clinical features, laboratory findings and treatment protocols of these patients were reviewed retrospectively. 18 patients who were either had relapse upon arrival or diagnosed with biphenotypic leukemia or quit the treatment or detected positive for t(9;22)(q34; q11) were excluded so 117 patients were studied.

Results: The study group included 117 patients; 71 men and 46 women with a mean age of $8,3 \pm 4,9$ years, who were followed for $\pm 4,5$ years. When the overall survival rates of the patients were evaluated, it was found that the high and very high risk groups were statistically lower than the standard risk group ($p < 0,001$). There was no statistically significant difference in survival rates between high and very high risk groups ($p = 0,568$). There wasn't any exitus in the standard risk group. In this treatment process, 17 (14,5%) of 117 patients developed recurrences in the disease. During the treatment, 5 (29,4%) patients who had relapse were healed and 12 patients (70,6%) died. The patients were divided into 4 groups according to their treatment in phase 3 and phase 5. There was no statistically significant difference in overall survival rates in treatment groups ($p = 0,725$). The disease-free survival rate of the patients were 90,4% and 83,5% in 5 and 15 year period respectively. While the disease-free survival rate was significantly higher in the standard risk group compared to the high and very high risk

group ($p < 0,001$) but none statistically significant difference was found between the treatment groups ($p = 0,498$).

Conclusion: When the efficiency and safety features of the HD-MTX treatment given in the interim maintenance 1 was evaluated; it was found that the disease-free survival rate is higher than the C-MTX treatment. It was concluded that HD-MTX treatment was more effective in terms of leukemia removal of bone marrow and other tissues and has lower side effects compared to C-MTX in high-risk and very-high risk children with ALL diagnosis.

Key Words: * Acute Lymphoblastic Leukemia * High-Dose Methotrexate * Capizzi * Interim Maintenance 1 * Interim Maintenance 2

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağında kanser insidansı, 15 yaş ve altındaki çocuklarda 1/7000 olarak bildirilmekte ve çocukluk çağı nadir hastalıklarından kabul edilmektedir (1). Ülkemizde çocukluk çağı ölüm nedenleri arasında enfeksiyon, kalp hastalıkları ve kazalardan sonra 4. sırada gelmekte; Avrupa ve Amerika'da ise kazalardan sonra 2. sırada yer almaktadır (2).

Çocukluk çağı kanserlerinin %34,9'unu lösemiler, lösemilerin %97'sini akut lösemiler, %3'ünü ise kronik lösemiler oluşturmaktadır. Akut lösemilerin %75'ini ALL, yaklaşık %20'sini ise akut miyeloblastik lösemi (AML) oluşturur (3). Akut lenfoblastik lösemi erişkin yaşlar dahil her yaşta görülebilmekle birlikte en sık 2-7 yaş arasında görülür (4).

Akut lenfoblastik lösemide kür (tam şifa) sağlanması, hastanın klinik ve laboratuvar özellikleri ile birlikte tedaviye verdiği cevaba bağlıdır. 1960'lı yılların başlarında tedavi cevabı ve sağ kalım oranları %10'un altında iken, günümüzde çoklu kemoterapi protokolleri ile %80'den fazla olguda kür sağlanabilmektedir (5).

Akut lenfoblastik lösemi tanısı alan hastaların risk gruplarının belirlenmesi ve tedavi şemalarının buna göre düzenlenmesi ile birlikte hastaların nüks (relaps) riski minimuma inmiş ve tedavi başarısı artmıştır (6). Hastaların tanı anındaki yaşı, lökosit sayısı, lösemi hücrelerinin (blastların) biyolojik özellikleri, indüksiyon kemoterapisine verdikleri cevap ve minimal rezidüel hastalık (MRD) tayini, hastalığın risk gruplamasını ve prognostik faktörlerini belirler (7).

Tedavi merkezlerinin kullandıkları ortak tedavi-takip protokolleri ile ALL tedavisinde başarı belirgin olarak artış göstermiştir. Bu gruplardan en yaygın olanları, Amerika Birleşik Devletleri'nde 'Children's Oncology Group' (COG), Avrupa'da ise 'Berlin-Frankfurt-Münster' (BFM)'dir. Çalışmamızda 1999-2018 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalında COG protokolleriyle tedavi edilen hastalar retrospektif olarak taranarak hastaların demografik verileri, ALL tipi, risk grubu, ve alınan tedavi protokolüne göre nüks/mortalite oranları değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Lösemi, hematopoetik kök hücrede yer alan genetik anomaliler nedeniyle, normal lenfoid ve miyeloid hematopoezin spesifik bir safhada duraklaması ve kontrolsüz klonal çoğalması sonucunda ortaya çıkan klonun kemik iliği, periferik kan ve ilik dışı dokularda birikmesini ifade eder (8). Bu progenitör hücreler, artmış proliferasyon ve azalmış apoptozis nedeni ile normal hücrelere oranla daha hızlı çoğalmaktadırlar. Bunun sonucunda kemik iliğinin normal fonksiyonları bozulur ve kemik iliği yetmezliği gelişir (9).

Çocukluk çağı lösemileri, akut ve kronik lösemiler olarak iki gruba ayrılır. Akut lösemi; immatür hematopoetik veya lenfoid prekürsör hücrelerin klonal çoğalması ile karakterizedir. Kronik lösemi ise; matür kemik iliği elemanlarının çoğalmasını ifade etmektedir. Yaşamın ilk 4 haftasında tanı alan lösemiler ise konjenital lösemi olarak tanımlanmaktadır (10).

Akut lenfoblastik lösemi kemik iliğinde <math><25\%</math>ten az oranda lösemik infiltrasyon, kemik iliği tutulumu olmadan veya doku infiltrasyonu ile birlikte ortaya çıkabilir. Kemik iliği tutulumunun %25'ten az olması lenfoblastik lenfomalarda tarif edilir (11). Hastalık morfolojik ve immünofenotipik olarak B-lenfosit ve T-lenfosit öncü hücrelerine benzer lenfoid neoplazmların oluşturduğu bir grubu ifade eder. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu neoplazmları hematopoetik neoplazmalar sınıflaması içine almış B veya T lenfoblastik lösemi / lenfoblastik lenfoma olarak sınıflandırmıştır (12) .

2.2. Tarihçe

Literatürde ilk kez 1827'de bir lösemi olgusu bildirilmiştir (13). Virchow 1845'te hastalığı "beyaz kan" olarak nitelemiş ve bundan 2 yıl sonra da literatüre lösemi terimini kazandırmıştır (14). 1913'te lösemilerin kronik lenfositik, kronik miyeloid, akut lenfositik, akut myeloblastik, monositik ve eritrolösemi olarak sınıflandırılması yapılmıştır. Akut lenfoid ve akut miyeloid lösemilerin metotreksat ve prednizon tedavilerine verdikleri farklı yanıtın dolayı, sınıflandırma önem kazanmış ve sınıflandırma için yeni teknikler gerekli olmuştur. Özel boyama tekniklerinin gelişmesi,

elektron mikroskopisinin kullanımı, kromozon analizleri, immunfenotipleme ve moleküler genetik yöntemlerin gelişmesiyle birlikte lösemilerin sınıflandırılması ve tedavileri daha iyi sonuç vermiştir (6).

Literatürde bildirilen kür sağlanmış ilk lösemi olgusu 1930 yılında bir yetişkin hastadır. Arsenik oksit, ışınlama ve iki kardeş arası yapılan kan transfüzyonları ile araştırmacı, kür sağlamanın yanı sıra ilk myeloablasyon ve periferik kök hücre naklini de gerçekleştirmiştir (15).

ALL biyolojisinin anlaşılması, risk gruplarına göre farklı tedaviler geliştirilmesi, destek tedavilerdeki gelişmeler, uluslararası yakın iş birliği, yapılan randomize kontrollü çalışmalar ile birlikte 1960 yılların başlangıcında 5 yıllık sağkalım oranları %3-5 civarında iken, günümüzde tam iyileşme oranlarının %80'i bulunduğu, yakın gelecekte ise bunu da aşacağı düşünülmektedir (16).

2.3. Epidemiyoloji

Çocukluk çağı kanserlerinde tam iyileşme oranlarının erişkinlere göre çok daha yüksek olması ve beklenen yaşam süresinin daha uzun olması çocukluk çağı kanserlerine verilen önemi arttırmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde ALL'nin yıllık insidansı 0-14 yaş arası çocuklarda 3-4/100.000, 15 yaşından sonra ise 1/100.000 olarak bildirilmektedir (17).

Çocukluk çağı kanserlerinin %34'ü, akut lösemilerin ise %75-80'ini akut lenfoblastik lösemiler oluşturmaktadır. Görülme sıklığı 2-7 yaş arasında en fazladır (18). Beyaz ırkta ve tüm yaş gruplarında erkeklerde daha sık görülmekle birlikte, puberte döneminde erkeklerde, cinsiyet üstünlüğü artmaktadır (17). Akut lenfoblastik lösemi sıklıkla altta yatan bir neden olmadan "de novo" hastalık olarak, nadiren de sekonder hastalık olarak ortaya çıkar (19).

2.4. Etyopatogenez

Akut lenfoblastik lösemilerin kesin nedeni bilinmemekle birlikte, ilişkili birçok genetik ve çevresel faktör bildirilmektedir. Sıklıkla patogenezinde tek mutasyondan ziyade, arka arkaya gelen bir kaç mutasyon sonrası oluşan mutant hücrelerin kontrolsüz çoğalması sorumlu tutulmaktadır. Kontrolsüz ve sonsuz çoğalma yeteneği olan hücreler

farklılaşmadan (diferansiasyon göstermeden) sürekli bölünürler. B hücre yüzey immunglobulinleri ve T lenfosit reseptörlerinin de moleküler incelenebilmesi sonucunda blastların klonal olduğu yani tek bir hücreden geliştiği ispatlanmıştır (20).

Genetik sendromlar ve çevresel faktörlerden ALL ile ilişkilendirilenler vardır (21).

2.4.1. Genetik Faktörler

Down sendromu, nörofibromatozis tip 1, kromozomal kırık sendromları (ataksi telenjiyektazi, Bloom Sendromu, Shwachmann Diamond Sendromu, Fanconi anemisi) ALL sıklığını arttıran predispozan genetik durumlardandır (21). Down sendromlu hastalarda gelişen kanserlerin %97'si lösemidir ayrıca bu çocuklarda 0-4 yaş arasında ALL sıklığı 40 kat kadar artmıştır (22). Klinifelter sendromu ile lösemi arasında ilişki olduğunu gösteren bir çalışma olsa da diğer çalışmalarda lösemi riskinde artış saptanamamıştır (24,25).

Ayrıca lösemili çocuklarda edinsel kromozom bozuklukları da saptanmıştır. En sık rastlanan kromozom bozukluğunun süt çocuğunda 11q23 kromozomundaki MLL geni ile t(9;22) ve t(1;19) olduğu gösterilmiştir (26).

Lösemili çocukların kardeşlerinde lösemi görülme sıklığı 4 kat daha fazladır, tek yumurta ikizlerine bakıldığında ise, bir kardeş ilk 5 yaş içerisinde lösemi olursa diğer kardeşte lösemi gelişme riski %20dir. Bu iki durum lösemi etyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin beraber rol oynadığını destekler niteliktedir (4).

2.4.2. Demografik ve Çevresel Faktörler

Etyolojiden sorumlu tutulan çevresel faktörler enfeksiyöz ajanlar, iyonize ışınlar, kimyasal karsinojenler, benzen gibi solventlerdir. DNA (deoksiribonükleik asit) polimorfizmi bireyler arasında farklılık gösterdiğinden, çevresel etmenler ve genotoksik ajanlardan bireylerin etkilenme dereceleri farklıdır (26).

Enfeksiyöz ajanlar çocukluk çağı lösemilerinin gelişiminde ilk düşünülen sebep olmuştur. Kinlen ve Greaves tarafından; lösemi sıklığında bölgesel farklılıklar görülmesi ve hijyenin ortamlarda enfeksiyöz ajanlara geç maruziyetin lösemi sıklığında artışa neden olduğunun gözlemlenmesinde yola çıkılarak Kinlen population mixing

hipotezi ve Graves gecikmiş enfeksiyon hipotezleri geliştirilmiştir. Net olarak tanımlanan bir enfeksiyöz ajan olmasa da günümüzde hala ALL gelişiminde Epstein-Barr virüs, Parvovirus B19 gibi bazı virüslerin etken olduğu üzerinde durulmaktadır (22).

Patogeneizde birden fazla mutasyonun art arda gelmesi sonucu oluşan mutant hücrelerin kontrolsüz çoğalması sorumlu tutulmaktadır. Bu görüşe göre de en fazla destek gören Knudson'un iki vuruş "two hits" teorisidir. Knudson'un teorisine göre ilk mutasyon prenatal dönemde oluştuktan sonra postnatal dönemde çevresel faktörler ile ikinci mutasyonun eklenmesi hastalığa neden olur. Mutasyonlar sonucunda tümör baskılayıcı genlerde fonksiyon kaybı ve protoonkogenlerde fonksiyonu kazanımı olmaktadır. Böylece ölümsüz ve kontrolsüz çoğalan lösemi klonu gelişmektedir (27).

2.5. Patobiyoloji

Akut lenfoblastik lösemilerde gözlenen kromozomal değişiklikler ve translokasyonlar uzun süre önce saptanmıştır, biyolojik ve prognostik öneme sahiptir. Çocukluk çağı lösemilerinin %75'inde kromozomal anomaliler saptanmıştır. Moleküler metotların da kullanılmasıyla lösemi sitogenetiğinin biyolojik önemi daha iyi anlaşılmıştır (7,26) (Tablo 1).

Tablo 1: Akut lenfoblastik lösemide kromozomal anomalilerin prognostik önemi

Kromozomal Anomaliler	5 yıllık hastalısız sağ kalım
Hiperdiploidi (47-50 kromozom)	% 90
Hiperdiploidi (>50 kromozom)	% 80
Normal karyotip (=46 kromozom)	% 80
Psödodiploidi	% 73
Hipodiploidi (<46 kromozom)	% 71
t(1;19)	% 53
t(4;11)	% 45
t(9;22)	% 14

Hiperdiploidi (>50 kromozom), hipodiploidi (<46 kromozom), ETV6-RUNX1 genini kodlayan t(12;21)(p13;q32) translokasyon, TCF3-PBX genini kodlayan t(1;19)(q34;q13) translokasyon, BCR-ABL1 genini kodlayan t(9;22)(q34;q11) translokasyon, 11q23 bölgesi rearrangement (yeniden düzenlenme), antijen gen lokusundaki MYC rearrangement B hücreli akut lenfoblastik lösemilerde en sık karşılaştığımız gros kromozomal değişiklikleridir. T hücreli akut lenfoblastik lösemilerde ise sıklıkla T hücre spesifik transkripsiyon faktörlerindeki (TAL1, TLX1, TLX3, LY1) regülasyon bozuklukları görülür (28).

Kromozomal sayısal değişiklik olan hiperdiploidi ALL'de en sık görülen kromozomal bozukluktur ve prekürsör B hücreli ALL tanısı alan hastaların %40'ından fazlasında saptanmaktadır. Yüksek hiperdiploidi (kromozom sayısı 51-56) hastaların %27'sinde görülür ve antimetabolit tedavilere iyi yanıtlıdır, bu hastalarda %85'ten fazla olaysız sağ kalım sağlanmaktadır. Bu genler 4, 6, 10, 14, 17, 18, 21 ve X kromozomu trizomileriyle ilgilidir ve 4, 6, 10, 17.kromozomlarda trizomi varsa iyi prognoz göstermektedir. Çocukluk çağı ALL'sinde nadir görülen trizomi-5 ise kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (3,29).

Kromozomal yeniden düzenlemeler sıklıkla lenfosit gelişimi ve normal hematopoezi sağlayan genlerde bozukluğa, onkogenlerin ve tirozin kinazın aktivasyon bozukluğuna yol açarlar. Bu kromozomal bozukluklar prognostik öneme sahip olduğu için lösemilerin risk sınıflandırılmasında da kullanılmaktadır (22,23).

Prekürsör B hücreli akut lenfoblastik lösemilerde %25 oranında t(12;21)(p13;q32) translokasyonu sonucu ortaya çıkan TEL-AML1 füzyon geni görülür. TEL geni hematopoez sırasında hemopoetik kök hücreleri gelişiminin düzenlenmesinde AML1 geni ise embriyonik hematopoezde önemli role sahiptir. TEL-AML1 füzyon geni hematopoez sırasında B hücreli lenfositlerin gelişiminde bozukluğa yol açar ve lösemik lenfoblast oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir (30).

Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemilerde %2-3 oranında rastlanan t(9;22)(q34;q11) translokasyonu (Philadelphia kromozomu), daha çok erişkin lösemilerinde rastlanan translokasyondur. Philadelphia pozitif akut lenfoblastik lösemiler pediatrik vakalarda 10 yaş üstünde daha sık görülmektedir ve kötü prognoza sahiptir. Sıklıkla ilk başvuruda yüksek lökosit sayısı, artmış santral sinir sistemi

tutulumu gibi kötü prognozlu özelliklerle birlikte (30). t(9,22)(q34;q11) translokasyonu sonucu oluşan BCR-ABL füzyon geni tirozin kinaz aktivitesi ve hücre gelişim basamaklarında rol alan proteinlerde yapısal değişikliklere yol açar, bu değişikliklere RAS yolağı da dahildir (30). BCR-ABL füzyon proteini içermeyen fakat BCR-ABL pozitif akut lenfoblastik lösemiye benzer gen ekspresyonu içeren ve BCR-ABL benzeri ALL olarak adlandırılan tedaviye dirençli ve kötü prognozlu yeni bir B hücreli ALL alt tipi yakın zamanda tanımlanmıştır (32).

2.6. Klinik Bulgular

Akut lenfoblastik lösemili hastalarda semptomlar sıklıkla akut olarak başlar, bazen asemptomatik hastalarda rutin kan sayımı sırasında ortaya çıkarken bazen yaşamı tehdit edici enfeksiyon, kanama, solunum sıkıntısı ile hasta başvurabilir. Nadiren de hastalarda aylarca süren sinsi bir seyir gösterebilmektedir. Belirti ve bulguların ortaya çıkış şekli tümör yükü ve kemik iliğinin baskılanma derecesi ile ilişkili olarak değişiklik göstermektedir. Nötropeni, anemi, trombositopeni gibi kemik iliğinin infiltrasyonu ya da lenfadenopati, hepatomegali, splenomegali gibi lenfoid sistemin tutulması sonucu gelişen sistemik bulgular görülmektedir. Nötropeni ve hastalığın kendisi nedeni ile gelişen enfeksiyonların neden olduğu ateş, trombosit sayısında düşüklüğe bağlı ortaya kanama bozuklukları, anemiye bağlı halsizlik, solukluk, letarji, kemik ve eklem ağrıları tanı sırasında en sık görülen semptomlardır (11).

Tanı anında ektramedüller sistem bulguları da saptanabilmektedir. T hücre lösemili hastalar mediastinal kitlenin yaptığı basıya bağlı solunum sıkıntısı, superior vena kava sendromu, plevral efüzyonla başvurabilirler (31). Lenf nodları, karaciğer, dalak, meninksler ve erkek çocuklarda testis tutulumu daha sık rastlanan ektramedüller tutulum bölgeleridir. Merkezi sinir sistemi tutulumu, yenidoğan döneminde görülen deri tutulumu ve %5ten daha az olguda görülen kalp ve akciğer tutulumları ise oldukça nadir görülen ektramedüller sistem tutulumlarına örnektir (33).

Anemi, trombositopeni, nötropeni, lökopeni veya lökositoz en sık görülen laboratuvar bulgularıdır. Tümör yükü ve tümör lizis sendromu ile ilgili olarak serum ürik asit yüksekliği, laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği, pıhtılaşma testlerinin bozulması, immunglobulin düzeylerinde azalma da tanı ve/veya tedavi sırasında ortaya çıkan diğer laboratuvar bozukluklarıdır (31). (Tablo 2).

Tablo 2: Akut lenfoblastik lösemide fizik muayene bulguları ve sıklıkları (33,34)

Klinik Bulgular	Görülme Sıklığı %
Ateş	%61
Halsizlik	%50
Lenfadenopati	%50
Kanama	%48
Kemik ağrısı	%23
Splenomegali (1-4cm)	%29
Splenomegali (>5cm)	%32
Hepatomegali (1-4cm)	%39
Hepatomegali (>5cm)	%32
Solukluk	%19
Mediastinel kitle	%5-10
Santral sinir sistemi tutulumu	%5
Testis tutulumu	%2

Kas iskelet sistemi bulguları

Kemik ve eklem ağrıları özellikle küçük yaş grubunda siktir. En sık alt ekstremiteler tutulmakta ve tanı anında %20-30'a kadar olguda saptanmaktadır. Kemik ve eklem ağrılarının nedeni periostun lösemi hücreleri tarafından tutulmasından, kemik enfarktından, ya da artan blast yükü ile kemik iliği mesafesinin genişlemesinden kaynaklanmaktadır (8).

Tanı gecikmesiyle hastalar artrit, artralji, romatoid artrit tanıları ile izlenebilir. Kemik iliği nekrozu ya da tümör yükü kaynaklı ateş ve yüksek değerlere ulaşan LDH hastaların küçük bir kısmında bulunur.

Metafizde radyolusen bantlar, primer kemik tümörlerinde de gözleendiği gibi osteolitik lezyonlar, subperiostal yeni kemik oluşumu, osteoskleroz veya yaygın mineral

kayıplarına bağlı ostenopeniler radyolojik bulgular olarak karşımıza çıkabilmektedir. Osteopeniye bağlı patolojik kırıklar, vertebra okme kırıkları da karşımıza çıkmaktadır. Tedavi sırasında ise steroid kullanımına bağlı olarak osteonekroz görülebilmektedir (36).

Merkezi sinir sistemi bulguları

Lösemi hücreleri yaygın olarak hematojen yolla nadiren de kafatası kemiklerinin tutulumuna sekonder araknoid yüzeyine köprüleşen venler aracılığı ile merkezi sinir sistemi yayılımı yapmaktadır.

Dolaşımda bulunan lösemi hücreleri yüzeyel venlerin duvarına geldikten sonra beyin içine dolaşan arter, ven, arteriol ve venülleri örten yüzeyel araknoid dokusuna penetre olarak, araknoide yayılırlar. Lösemik hücre yükü arttıķa, hücreler damar çapını daraltarak serebral hipoperfüzyon, iskemi ve infarktlara yol açabilirler. Lösemik hücrelerin araknoid trabekllerden beyin omurilik sıvısına sızması ise meningeal lösemi ile sonuçlanmaktadır (37).

Meningeal lösemi tanı anında %5'ten az hastada saptanmaktadır. Matür B-ALL ve T hücreli ALL'de merkezi sinir sistemi tutulumu daha sık görülmektedir ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (37).

Beyin omurilik sıvısında bulunan yüksek lösemik hücre sayısı agresif bir lösemi ya da ilerlemiş hastalığı göstermektedir. Bir mikrolitre beyin omurilik sıvısında 1 lösemik hücre saptanması BOS'ta toplam 100.000 lösemik hücre bulunduğu anlamına gelmektedir. Hastalarda tanı anında yapılan travmatik lomber ponksiyonlar, sistemik dolaşımdan BOS'a blastların geçmesine neden olabileceği için dikkatli olunmalıdır (28).

Tanı anında MSS tutulumu olan hastalarda yaygın ve fokal nörolojik bulgular olabilmektedir. Tanı anında intrakranial basınç artışına bağlı baş ağrısı, özellikle sabah olan kusmalar, çift görme, papilla ödemi ve halsizlik görülebilir (8).

Genitoüriner sistem bulguları

Tanı anında testis tutulumu hastaların %2'sinde görülmektedir (8). Sıklıkla lenfatik obtruksiyona bağlı testislerde ağrısız şişlik olarak ortaya çıkmaktadır. Fizik

muayene ve radyolojik yöntemlerle saptanmasa da testis biyopsisi ile %25 olguda testis tutulumu olduğu gösterilmiştir. Testis tutulumunun klinik cevap ile ilişkili olmadığı yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır (39).

Testislerden relaps riski ise modern kombine tedaviler ile düşmüştür. Bu nedenle tedavi bitiminde artık testis biyopsisi önerilmemektedir. Tedavinin bitiminde testis büyümesi devam ediyorsa testis tutulumunu gösterme için biyopsi önerilmektedir. Priapizm nadir gelişen bir bulgudur ve sakral sinir köklerinin tutulumu, korpora kavernoza, dorsal venlerin blastlar tarafından tutulumu ile olmaktadır. T hücre veya matür B hücreli ALL'de böbrek tutulumu nadiren saptanabilmektedir. Hematüri, hipertansiyon veya böbrek yetersizliği klinik olarak tespit edilebilir (39,40).

Gastrointestinal bulgular

Akut lenfoblastik lösemi tanısı alan hastalarda tanı veya tedavi sırasında gözlenen trombositopeni, yaygın damar içi pıhtılaşması, lösemik hücre infiltrasyonu nedeni ile kanamalar sık görülmektedir. Mukozal ülserasyonlar, peteşi ve ekimozlar görülebildiği gibi gastrointestinal sistem kanamasına da sıklıkla rastlanmaktadır. Ağızda ve diğer mukozal yüzeylerde kandida enfeksiyonları sıktır.

Ağır nötropeni ve sepsis varlığında sağ alt kadranda ağrısı, batında hassasiyet, batın distansiyonu bulguları ile belirti veren tiftit, çekumda nekrotizan enterokolit gelişmesidir (8).

Göz bulguları

Göz; merkezi sinir sistemi ve testis gibi bir koruma alanı olarak görülebilir fakat dikkatli inceleme ile yeni tanı alan hastaların 1/3'ünde göz tutulumu görülmektedir. Belirgin göz tutulumu olan hastalarda relaps riski %50'dir. Trombositopeni kaynaklı retinal hemoraji, lökosit sayısı yüksek hastalarda gözün lösemik tutulumuna neden olabilmektedir (41).

Mediastinal ve Kardiyopulmoner bulgular

Akut lenfoblastik lösemilerin %5-10'unda tanı anında mediastinel kitle bulunmaktadır ve çoğu T hücreli lösemide görülmektedir. T hücre immünolojisi yoksa hastada mediastinel kitle bulunması tümör risk grubunu değiştirmemektedir.

Yapılan otopsilerde 2/3 oranında kalp tutulumu gösterilmesine rağmen klinik olarak hastaların %5'inden azında kalp tutulumu saptanmaktadır. Patolojik olarak miyokard ve perikartta blastlar saptanmaktadır. Bu lösemik infiltrasyon ve kanama ile ilişkilendirilmiştir (8).

2.7. Laboratuvar Bulguları

Lösemik hücrelerin kemik iliğini infiltrasyonu sonucu anemi, anormal lökosit sayıları ve trombositopeni görülmektedir. Lökosit sayısı artmış, azalmış ya da normal değerlerde olabilir. Lökosit sayısı düşük olan hastalarda periferik kandan bakılan yaymada blastlar çok azdır ya da hiç görülmeyebilir. Lökosit sayısı ancak 10.000/mm³'ün üzerinde olduğunda periferik kanda blastlar görülebilmektedir. Hastaların %10-15'inde hiperlökositoz (>100.000/mm³) görülürken, %40'ında belirgin granülositopeni (<500/mm³) görülmektedir. Periferik kandan yapılan yaymalarda görülen hücrelerin çoğu lökosit ve lenfoblastlardır. Bazı hastalarda saptanan eozinofil yüksekliği genellikle reaktiftir ve eozinofili ALL tanısından aylar önce bile görülebilmektedir (8).

Trombositopeni %92 oranında görülen en yaygın laboratuvar bulgusudur. Diğer kan serilerinde düşüklük ve klinik bulgular eşlik ettiği için ALL'deki trombositopeniyi diğer trombositopeni nedenlerinden ayırmak çok zor olmamaktadır. Ateş, infeksiyon, travma gibi ek riskler olmadıkça trombosit sayısı 20.000/mm³' indiğinde bile hayatı tehdit edici kanamalar sık görülmemektedir (9).

Hastaların %75'inden fazlasında görülen anemi genellikle normositer normokromik anemidir, retikülosit sayıları normal ve düşük gözlenmektedir. Lösemi tanısı koyabilmek için kemik iliğinde%25'ten fazla blast görülmelidir fakat kemik iliğinde blastlar %5'i aştığında da lösemi ayırıcı tanıda akla getirilmelidir. Lösemilerde genellikle kemik iliğinde %80-100 oranında blast bulunmaktadır. Blastların ayırımı için kemik iliği örneğinden histokimyasal, sitogenetik ve immünofenotipik inceleme mutlaka yapılmalıdır (8).

Artan lösemik blast sayısı sıklıkla pürin katabolizması yolu ile serum ürik asit düzeylerini arttırmaktadır, serum LDH düzeyi ile birlikte lösemik hücre yükünü göstermektedir ve genellikle artan değerleri kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (8).

Hastaların %0,5 'inde hiperkalsemi görülmektedir; lenfoblastların parathormon benzeri protein salınımı ile ve kemik iliğinin lösemik hücre infiltrasyonu nedeni ile olmaktadır. Hiperkalsemi etkin hidrasyon ve kemoterapi ile ek tedaviye gerek olmaksızın düzelmektedir (42).

Görüntüleme yöntemleri ile ALL tanısı alan hastaların %30-50'sinde böbrek boyutlarında persentil değerlerine göre artış görülmektedir fakat böbrek boyutu artışının prognostik ve terapötik değeri yoktur (39).

Tanı anında karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk %10-20 oranında görülse de genellikle hafiftir ve önemli bir prognostik ve terapötik değeri gösterilmemiştir (8).

Serum immunglobulin düzeylerinde düşüklük saptanmaktadır, genellikle IgA ve IgM düzeyleri hafif düşüktür, IgG düşüklüğü saptanan hastalarda ise enfeksiyonlara yatkınlık görülmektedir. Bu durum lökosit sayı ve fonksiyon bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir (8).

T-ALL tanısı alan hastalarda daha sık görülmekle birlikte disemine intravasküler koagülasyon açısından koagülasyon parametrelerine bakılmalıdır, Koagülasyon faktörlerinde bozulma trombosit sayısında düşüklük ile birlikte kanama yatkınlığını arttırmaktadır (8).

Akciğer grafilerinde mediastinel genişleme ve plevral efüzyon görülebilmektedir ve T-ALL hastalarında daha sık rastlanmaktadır (8).

Yeni tanı ALL hastalarında rutin olarak kemik grafileri önerilmemekle birlikte osteopeniye bağlı çökme kırığı şüphesi veya aseptik nekroz şüphesinde çekilmesi gerekmektedir (8)

Beyin omurilik sıvısı (BOS)

Kranial sinir tutulumu olması ve/veya BOS incelemesinde mikrolitreden 5 ve 5'ten fazla hücre saptanması lösemide merkezi sinir sistemi tutulumu olarak değerlendirilmektedir. Tanı alan hastalarda beyin omurilik sıvısı incelenmesi mümkün olan en kısa zamanda yapılmalı ve hücre sayısı, hücre tipi belirlenmeli ek olarak BOS protein ve glukoz miktarlarına bakılmalıdır ancak lökosit sayısı>50.000/mm³

olduğunda ponksiyon sırasında beyin omurilik sıvısına blast ekme riski olduğu için lomber ponksiyon önerilmez (3,34).

Beyin omurilik sıvısında blast saptanması ve saptanan blastın sayısına göre MSS-1, MSS-2, MSS-3 olarak merkezi sinir sistemi sınıflaması yapılmaktadır (Tablo 3).

Hastalarda tedavi amaçlı veya profilaktik olarak yapılan her intratekal kemoterapi öncesi BOS alınmalı, sitosantifüj edildikten sonra incelenmelidir. Piu ve arkadaşları, merkezi sinir sistemi tutulumunun bildirilenden daha fazla olduğunu ve merkezi sinir sistemi tutulumu olan hastaların ek doz intratekal metotreksat tedavisi ile nüks oranlarının düşük düzeylere (<%2) indiğini belirtmiştir (43).

Tablo 3: Lösemide merkezi sinir sistemi tutulumu sınıflaması

Tanım	Açıklama
MSS-1	BOS'ta blast yok
MSS-2	BOS'ta <5/mm ³ blast
MSS-3	BOS'ta ≥ 5/mm ³ blast ve/veya kranial sinir tutulumu

2.8. Tanı

Akut lenfoblastik lösemi tanısı fizik muayene, tam kan sayımı, periferik yayma incelenmesi, kemik iliği ve beyin omurilik sıvısının sitolojik olarak incelenmesi ile konulmaktadır. Total lökosit sayısı 10.000/mm³'ün altında olan hastalarda periferik yaymada bulunan lenfoblastlar atipik lenfosit olarak değerlendirilebilir. Yapılan periferik yaymadaki hücreler lösemi şüphesi uyandırıyor ise kesin tanı için kemik iliği incelemesi gerekmektedir ve mümkün olan en kısa sürede yapılmalıdır. Kemik iliğinde %25 oranında görülen blast, ALL tanısını kesinleştirirken, %5 üzerinde blast olması lösemi açısından araştırmayı ve takibi gerektirmektedir. Kemik iliği aspirasyonu sırasında, kemik iliğinde fibroz ya da yoğun lösemik hücre infiltrasyonu nedeni ile aspirasyon yapılamayabilir bu durumda kemik iliği biyopsisi yapılmalı ve dokular morfolojik tanı için incelenmelidir.

Tablo 4: Akut lenfoblastik lösemilerde FAB sınıflaması ⁴²

Hücresel özellikler§	L1	L2	L3.
Hücre büyüklüğü	Küçük hücreler çoğunlukta	Büyük, farklı büyüklükte	Büyük, heterojen
Çekirdek kromatin	Homojen	Değişken, heterojen	İnce noktalanma tarzında
Çekirdek şekli	Düzenli bazen çentikli	Düzensiz genelde çentikli	Düzenli oval veya yuvarlak
Çekirdekçik	Görülmez veya küçük belirsiz	Bir veya birden fazla, büyük	Bir veya birden fazla, veziküller
Sitoplazma	İnce	Değişken genellikle büyük	Büyük
Sitoplazmik bazofil	Az veya orta nadiren koyu	Değişken bazen koyu	Çok koyu
Sitoplazmada vakuoller	Değişken	Değişken	Genellikle belirgin

§ Her parametre için lösemik hücrelerin %10'u genel özellikleri taşımayabilir.

L3 tipi morfolojik olarak tanımlanıp spesifik özellik gösteren tek gruptur; hücre membranında yüzey IgM reseptörü taşırlar.

İmmunfenotip

Morfolojik ve sitokimyasal bulgular tanıda değerli olsa da kesin tanı için immunfenotipik özellikler de mutlaka değerlendirilmelidir. İmmünfenotipleme için Avrupa lösemi immünolojik sınıflama grubunun (EGIL) kriterleri kullanılır (45)(Tablo 5).

Hastaların %80'ini B öncül ALL'ler oluşturur ve pre-B ve CALLA pozitif common ALL olarak ikiye ayrılır. ALL olgularını %1-3'sini ise olgun B-ALL'ler

oluşturmaktadır ve daha büyük çocuklarda görülmektedir. LDH yüksek, merkezi sinir sistemi tutulumu sıktır, kötü prognostik faktörlerle ilişkilidir ve Burkitt lenfoma gibi tedavi edilmektedirler.

T hücreli ALL, tüm ALL tanısı alan hastaların %15-20'sini oluşturmaktadır, tanıda hasta yaşı, lökosit sayısı, mediastinel tutulum ve diğer ekstramedüller tutulumlar daha sıktır ancak yoğun kemoterapi ile iyi prognoza ulaşılmıştır (8).

Tablo 5: ALL'nin morfolojik, immünolojik ve sitogenetik sınıflaması³⁸

	İmmünolojik belirteçler							Karyotip
	FAB	CD2	CD7	CD10	CD19	TdT	cIg	
ProB-ALL	L1,L2		-	+	+	+	-	t(4;11), t(9;22)
C-ALL	L1,L2		-	+	+	+	-	6q-,del(12)veya t(9;22)
PreB- ALL	L1		-	+	+	+	+	t(1;19), t(9;22)
B-ALL	L3		-	±	+	-	-	t(8;14),t(2;8), t(8;22)
T-öncül ALL	L1,L2	+	+		-	+		t/del(9p)
T-ALL	L1,L2	+	+		-	+		6q-

- CD 10 genellikle t(4;11) olgularında negatif, t(9;22)olgularında pozitifdir
- +, pozitif; -, negatif; sembol olmaması herhangi bir tanımlama yapılmadığını belirtir
- FAB, French–American–British sınıflaması; TdT, terminal deoksinükleotidil transferaz

2.9 Risk Değerlendirilmesi

Değişen tedavi protokolleri ile birlikte prognostik önemi olduğu düşünülen birçok faktörün prognoz ile ilişkili olmadığı görülmüştür. Matür B hücreli ve T hücreli ALL'lerin önceden kötü prognozlu olduğu düşünülürken değişen tedavi protokolleri ile bu olgularda dahi tam iyileşme oranları %75-80'lere kadar çıkmıştır (46,47).

Erkek çocuklarda ve testis tutulumu olan hastalarda prognozun daha kötü olduğu düşünülürken, yeni tedavi protokolleri ile tam iyileşme şansı %80'lerin üzerindedir ve bu öngörüden de vazgeçilmiştir (48).

Yaş

Hastanın tanı anındaki yaşı önemli bir prognostik faktördür. Farklı çalışma gruplarında farklı yaş aralıkları prognostik olarak alınmaktadır. Children Oncology Group değerlendirmesine göre 1-10 yaş arası düşük, 10 yaş üzeri yüksek, 13 yaş üzeri olgular ise çok yüksek risk grubunu oluşturmaktadır. BFM çalışma grubuna göre ise 1-6 yaş arasındaki hastalar düşük riskli olarak kabul edilmektedir. Her iki çalışma grubunda da 1 yaş altı çocuklar yüksek riskli kabul edilmektedir (49).

Lökosit sayısı

Tanı anında saptanan lökosit sayısı prognostik faktörler arasında önemini yapılan çalışmalarda korumaya devam etmektedir. COG protokolüne göre tanı anında lökosit sayısının 50.000/mm³'ün üzerinde olması yüksek risk kabul edilmektedir. BFM protokollerine göre ise tanı anında lökosit sayısının 20.000/mm³'ün üzerinde olması yüksek risk kabul edilmektedir (16).

Tedaviye yanıt

Lösemik hücrelerin kemoterapiye verdiği yanıt lösemik hücrelerin genetiğini, farmodinamik ve farmokinetik özelliklerini de yansıttığından tüm klinik ve biyolojik faktörlerden daha önemli bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. ALL tanılı hastalarda değişik grupların farklı prognoz göstermesi temelde lösemik hücrelerin kemoterapiye verdikleri cevapla ilişkilidir (50).

Lösemik blastların genetiği

B öncül hücreli ALL, hiperdiploidi gösteren hücreler, (12;21) translokasyonun pozitif olan hastalar iyi prognoz göstermektedir ve düşük risk olarak sınıflandırılmaktadır (5,7,16).

Hipodiploidi nadir rastlanan bir kromozomal anomali olmakla birlikte, kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Translokasyon (4;11), 1 yaş altı lösemilerin %50'sinde görülür, 1 yaş üstü hastalarda görülme sıklığı %2'ye düşmektedir ve kötü prognozla ilişkilidir (51).

Translokasyon (9;22), BCR-ABL füzyonu sonucu tirozin kinaz aktivitesi ortaya çıkmaktadır, hücre proliferasyonunda artış ve apoptozise direnç ile sonuçlanmaktadır. t(9;22) pozitifliği sıklığı yaşla beraber artmaktadır, en sık erişkinlerde görülürken, çocuklarda %3 oranında görülmektedir. Pediatrik hastalarda görülen BCR-ABL füzyon geninin kırılma noktası erişkin hastalardan farklıdır ve kötü prognozla ilişkilidir. Pediatrik ALL'lerde görülen BCR-ABL füzyon geni genellikle ileri yaş, lökosit sayısı yüksekliği ve merkezi sinir sistemi tutulumuyla birlikte (5,39,52).

İmmüfenotip

T hücreli lösemik hücreler metotreksat ve sitarabin gibi kemoterapötiklere dirençli olduğu için prognozu eskiden kötü olarak değerlendirilmiştir ancak yeni gelişen tedavi protokolleri ile, risk grubuna göre kemoterapi protokolleri düzenlenmiştir (5g/m² dozunda – yüksek doz metotreksat= B öncül hücreli ALL'lere yakın sağ kalım şansı elde edilmiştir. Prognostik açıdan en iyi grup ise common B-ALL'dir (8,53).

2.10. Minimal Rezidüel Hastalık (MRD)

Lösemi kliniğinin olmadığı zamanda bulunan, tedavi sonrası kemik iliğinin morfolojik incelenmesi ile tespit edilemeyen ve nüklere neden olan blastların varlığına minimal rezidüel hastalık (MRD) denilir. Akut lenfoblastik lösemi hastalarında MRD bakılmasının tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ve nüks açısından yüksek riskli ya da düşük riskli grupları saptamada daha güvenilir olduğu ve klinik sonuçlar açısından yaş, immüfenotip lökosit sayısı, cinsiyet gibi diğer prognostik göstergelerden daha iyi bir gösterge olduğu belirtilmiştir (54,55,56).

Minimal rezidüel hastalık gösterilmesi için yararlanılan yöntemler aşağıda belirtilmiştir:

1. İmmunfenotipleme: Akım sitometrisi ile lösemik hücre yüzeyindeki protein ekspresyonun gösterilmesi yöntemidir. Flow sitometrik MRD
2. Karyotip analizi: Sitogenetik çalışma, fluoresan in situ hibridizasyon (FISH).
3. PCR yöntemi: Klona özgü Ig ile TCR gen yeniden yapılanmalarının gösterilmesi amaçlanır. Polymerase Chain Reaction (PCR) ile, 10^{-5} 'den daha düşük seviyedeki hücre sayımı yapılarak MRD gösterilebilmektedir (57).

Günümüzde de MRD tespitinde, en duyarlı ve en özgül teknikler olan akım sitometrisi ile immunfenotipleme ve PCR tercih edilmektedir (58,59,60).

Son yıllarda yeni nesil dizi analizleri (Next Generation Sequence-NGS) ile çok daha hassas tayinler yapılabilmekte ve bu metot MRD tayininde de kullanılmaktadır.

Metodların duyarlılıkları farklıdır. Flow sitometri ile %0.01 hücre saptanabilirken PCR yöntemi ile bazı analizlerde lösemi hücresi saptama duyarlılığı 10^{-4} ila 10^{-6} arasındadır (64,65).

Çocuk Onkoloji Grubu (COG) 1999'dan beri yeni tanı almış tüm olgularda 4 haftalık indüksiyon tedavisinin sonunda akım sitometrisi ile MRD'yi değerlendirmektedir ve ALL tanısı alan çocuk ve erişkinlerde MRD'nin en güçlü prognostik gösterge olduğunu daha önce göstermiştir (66,67).

Çocuklarda ALL ile ilgili yapılan çalışmalar, MRD'nin tespiti ve kantitatif değerinin prognostik önemini desteklemektedir. Çocukluk çağı ALL'sinde MRD ölçümü, sitotoksik tedavinin etkinliğini değerlendirmemizi sağlamaktadır (54,55,61,62). Remisyon indüksiyon tedavisinden sonra tam remisyon saptanan hastalarda rezidüel hastalık %0,01'den düşük ise prognozun çok iyi olacağı öngörülebilir. Ancak MRD, remisyon indüksiyonundan sonra %1'den yüksek veya tedavinin herhangi bir döneminde %0,1'den daha yüksek ise relaps riski oldukça yüksektir (54,55,63). Tedavi sırasında değerlendirilen, MRD pozitif saptanan olgularda, erken dönemde tedavi stratejileri değiştirilebilir ya da hasta erken dönemde kemik iliği nakli için

yönlendirilebilmektedir. İyi bir moleküler cevap varlığında ise, hastaya daha hafif bir kemoterapi rejimi sunular geç dönem yan etki potansiyeli azalacaktır.

2.11. Tedavi

Yeni tanı akut lenfoblastik lösemilerde, ilaç direnç gelişimini ve nüksleri önlemek için çoklu ilaç rejimlerine dayanan 4 ana tedavi vardır. Farklı kemoterapi blokları daha agresif giden hastalarda ve risk gruplarında değişen yoğunluklara sahiptir (68).

Remisyon İndüksiyonu: Remisyon indüksiyonu 4-6 hafta arası süren ilk kemoterapidir. Remisyon indüksiyon döneminin başlangıcında hastaların tedaviye cevaplarını ve gelişebilecek komplikasyonlarını izlemek için hastalar genellikle hastaneye yatırılmaktadırlar. Durum stabilize olduktan sonra yakın takip ile taburcu edilebilirler. Remisyon indüksiyonun amacı bu tedavi bloğu tamamlanana kadar tam bir remisyon sağlamaktır ve hastaların yaklaşık %95'inin remisyon kriterlerine ulaşmasıdır. İndüksiyon başarısızlığı olan hastalar için allojenik kemik iliği transplantasyonu genellikle takip edilir fakat transplantasyon öncesi remisyona ulaşmak için kullanılan tedaviye yönelik ortak bir karar yoktur (68,69).

İndüksiyon sırasında kullanılan ajanlar arasında vinkristin, kortikosteroidler ve asparaginaz bulunur. Bazı rejimlerde tedaviye antrasiklin de eklenmektedir. Doksorubisin ve daunorubisin olarak iki antrasiklin de randomize çalışmalarda benzer etkinlik ve toksisiteye sahip bulunmuştur. Bazı gruplarda toksisiteyi azaltmak için antrasiklinler düşük riskli grupların tedavisinden çıkarılmıştır (70). Kortikosteroidlerden prednizolon ve deksametazon kullanılmaktadır. Deksametazonun santral sinir sistemine geçişinin iyi olması ve relaps riskini azaltmasına karşılık avasküler nekroz riskini arttırdığı bildirilmiştir. Ayrıca kortikosteroidler enfeksiyon riskini arttırmaları ve lineer büyümeye negatif etkileri vardır (71). Asparaginaz'ın başta polietilen glikolize asparaginaz (PEG.Asp) ve L-asparaginaz başta olmak üzere farklı çeşitleri vardır. PEG asparaginaz, doğal Escherichia coli L-asparaginaz ile karşılaştırıldığında daha uzun yarı ömre ve azalmış immünojeniteye sahiptir ve PEG-asparaginaz polietilen glikolün kovalent olarak eklenmesiyle elde edilmektedir. Yapılan çalışmalar pegile edilmiş formülün doğal olan L-asparaginaza üstünlüğünü göstermektedir ve L-asparaginaz

genellikle PEG-asparaginaza karşı alerjik reaksiyon yaşandığında verilmektedir, L-asparaginazın kısa olan yarı ömrü nedeni ile daha sık uygulama gerekmektedir (72,73).

Konsolidasyon: Remisyon indüksiyonunu, tam bir remisyon elde edildikten sonra kalan submikroskopik rezidüel hastalığı ortadan kaldırmayı amaçlaya konsolidasyon izlemektedir. Yaklaşık 6-9 hafta arasında süren konsolidasyon fazı uzunluk ve yoğunluk açısından farklı tedavi protokolleri ve risk grupları arasında farklılık göstermektedir. Konsolidasyon fazı genellikle daha agresif rejimlere sahip olmasına rağmen hastaneye yatış olmadan uygulanmaktadır. Kemoterapinin bu fazı ilaç rezistansını en aza indirmek ve etkiyi arttırmak için farklı kemoterapötik ajanların kombinasyonunu içermektedir. Genellikle merkaptopurin, metotreksat, siklofosamid, etoposid ve sitarabin gibi remisyon indüksiyon aşamasında kullanılmayan ajanlar da kullanılmaktadır (68,74).

İdame Fazı:

Bu dönem **ara idame** ve **devam tedavisi** olmak üzere 2 başlık altında toplanmaktadır. Ara İdame tedavisinde konsolidasyonu (Ara İdame 1 = Faz 3) veya reindüksiyonu takiben (Ara İdame 2 = Faz 5) malign hücrelerin çıkışının engellenmesi amaçlanır. Bunun içinde tedavinin esas ilaçlarından olan metotreksat kullanılır. Dünyada geçerli tedavi şemaları içerisinde metotreksat kullanımı 2 şekilde yapılmaktadır. Bunlardan Yüksek doz Mtx kullanımı daha yaygındır. İki haftalık aralarla 4 kez 2-5gram/m² dozunda Mtx, lökovorin faktör ile birlikte kullanılmaktadır. Buna vinkristin ve düşük doz merkaptopurin de eklenebilmektedir. Daha az olarak özellikle COG protokollerinde Capizzi Mtx tedavisi de kullanılan seçeneklerdendir. Burada Mtx 100mg/m² dozunda 10 günde bir vinkristin ile birlikte verilmektedir. Her seferinde %50 doz artırımını yapılmaktadır. Bu aşamada tedaviye peg-asparaginaz eklenmesi de söz konusu olabilmektedir.

Öte yandan idame fazı, devam tedavisi olarak uygulandığında, çocukluk çağı ALL tedavisinin son ve en uzun aşaması olarak kabul edilmektedir. Önceki kemoterapiden çok daha az yoğun bir rejim olan, idame fazının nüks riskini azalttığı gösterilmiştir. Genellikle en az 2 yıl sürer (bazı protokollerde erkeklerde 3 yıla uzatılmaktadır), ayaktan hastaya uygulanır ve tipik olarak daha az toksisite ile ilişkilidir. İdame tedavisinin temel taşı, her ikisi de oral formülasyonlarda mevcut olan metotreksat

ve merkaptopurin ile antimetabolit tedavisidir (75). Ayrıca, bu ilaçların farmakogenomiği ile ilgili ortaya çıkan kanıtlar, metabolizmada bireyler arası farklılıkların önemini vurgulamaktadır. Örneğin, enzim tiyofinmetiltransferaz enzimindeki genotipik polimorfizmler artmış miyelosüpresyon ve diğer toksisiteler ile ilişkiliyken, diğer polimorfizmler, aktif metabolit seviyelerinin azalmasıyla birlikte bir "hipermetabolizör" hali vermektedir (77). Metabolizmadaki bu farklılıkları anlamak özellikle önemlidir çünkü çalışmalar miyelosüpresyonun relaps riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (77,78). Buna göre, birçok protokol, yetersiz miyelosüpresyona bağlı relaps riskini ve şiddetli pansitopeni (enfeksiyon, kanama, vb.) risklerini dengeleme amacı ile doz ayarlamalarına yönelik kılavuzları içermektedir. Bazı rejimler ayrıca, ek yarar için kanıtlar belirsiz olmasına rağmen, aylık vinkristin ve steroidleri de içerir (79)

Santral Sinir Sistemi Koruyucu Tedavi: ALL tedavisinin dördüncü bileşeni, santral sinir sistemi koruyucu tedavidir. Bu yaklaşım, subklinik hastalığı olan hastalarda tanı ve profilaksiyi ve klinik olarak santral sinir sistemi tutulumu olan hastaların tedavisini içermektedir. Bu bileşenin önemi, 1970'li yıllardan önce tedavinin bu bileşenin eksikliği sonucu, santral sinir sistemi nükslerinin görülmesi sonrası anlaşılmıştır. Kemik iliği remisyonu sistemik kemoterapi ile sağlanırken, korunaklı bölge olan santral sinir sistemi relapsları yaygın olarak görülmüştür (80).

Kemoterapinin doğrudan intratekal uygulaması, kan-beyin bariyerine nüfuz edebilen kemoterapinin sistemik uygulanması ve kranial radyasyon dahil olmak üzere MSS'den hastalığın eradikasyonu amacına ulaşmanın çeşitli yöntemleri vardır. Tüm tedavi planları remisyona induksiyonu sırasında başlayan kemoterapinin intratekal uygulamasını içerir. Bazı protokoller terapi boyunca intratekal tedaviyi içerirken, diğerleri tedaviye dahil değildir. Intratekal kemoterapi için seçenekler arasında intratekal metotreksat veya intratekal metotreksat, sitarabin ve hidrokortizon (üçlü intratekal olarak bilinir) kombinasyonu yer alır. Çalışmalar, ikisi arasında genel veya olaysız sağkalımda kesin bir farklılık göstermemiştir, ancak bazı kanıtlar, üçlü intratekal tedavinin kullanımı ile MSS relapsının azalmış sıklığına işaret etmektedir (81).

Sistemik olarak uygulanan kemoterapi, MSS etkileri ile deksametazon, yüksek doz metotreksat, sitarabin ve asparajinazı içerir.

Kraniyal radyasyonun toksisite riski göz önüne alındığında, özellikle genç hastalarda nörokognitif bozukluklar ve ikinci malign neoplazmlar ortaya çıktıkça kullanımı giderek azalmaktadır. Pek çok protokol sadece MSS relaps riski en yüksek olanları için kullanımlarını saklı tutarken bazı protokoller kullanımını tamamen ertelemektedir. Tanı anında MSS hastalığı olan hastalar için, birkaç küçük çalışma intratekal ve sistemik kemoterapinin yoğunluğunu arttırarak, bu hastalar için kraniyal Radyasyonun ertelenebileceğini göstermiştir. Bununla birlikte, bu stratejiyi doğrulamak için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır (82,83).

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli: ALL'nin ilk remisyonunda allojenik hematopoetik kök hücre transplantının (HSCT) yeri tartışmalıdır ve rolü henüz başarısı tanımlanmamıştır. Genel olarak HSCT, en yüksek relaps ve / veya tedavi başarısızlığı riski taşıyan hastalarda, hipodiploidi veya indüksiyon başarısızlığı gösteren hastalar için düşünülmektedir. HSCT'nin ALL için genel prensipleri, preparatif rejimde toplam vücut ışınlanmasının (TBI) kullanımını ve MRD-negatif hastalık durumunun sağlanmasının ardından nakil geçiren hastalar için iyileştirilmiş sonuçları içerir. Optimal donör tarihsel olarak eşleştirilmiş bir kardeş olmuştur, ancak alternatif donör kaynakları ile sağlanan ilerlemeler artık umut vaat etmektedir (84).

2.12. Akut Lenfoblastik Lösemide Relaps

Yeni tanı almış lösemi tedavisinde kür oranı %85'lere ulaşmasına rağmen nüks eden hastaların kür oranlarında önceki yıllara göre anlamlı iyileşme sağlanamamış, nüks sonrası kür oranı hala %20-30'larla sınırlı kalmıştır. Children' s Oncology Group (COG) 1961 protokolünün uygulandığı çalışmada, nüks ALL olgularında 1988-2002 tarihleri arasında elde edilen sonuçların, önceki (1988-94) ve sonraki (1995-2002) yıllarında elde edilenlerle benzer olduğu bulunmuştur (85). Nüks tedavisinde düşük kür oranlarının sebebi, mevcut tedavi ile zaten az dirençli olgularda kür sağlanmışken, kemoterapi dirençli protokollerde nüks görülmesi olarak değerlendirilmektedir. Akut lenfoblastik lösemili hastaların %20-30'unda ortaya çıkan nüks hastalık, tedavi başarısızlığının ana nedenini oluşturmaya devam etmektedir. Nüks lösemiler kansere bağlı ölümlerin başında gelmektedir, çocukluk çağında lösemilerin insidansı yüksek olduğu için, nüksler de sıklıkla görülmektedir.

Berlin–Frankfurt–Münster (BFM) grubuna göre; çok erken nüks, ilk tanı anından itibaren 18 ay içinde gelişen nüksleri; erken nüks ise, tedavi tamamlanmasından itibaren ilk 6 ay içinde gelişen nüksleri yansıtmaktadır. Tedavi bitiminden 6 ay sonra gelişen nüksler ise geç nüksler olarak kabul edilmektedir. Children’s Oncology Group (COG)’a göre ise erken nüks ilk tanı anından itibaren 36 ay içinde gelişen nüks, geç nüks ise tanı anından itibaren 3 yıl tamamlandıktan sonra gelişen nükslerdir (86).



3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hastalar

İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı'nda 1999-2018 yılları arasında akut lenfoblastik lösemi tanısı alan ve 'Children's Oncology Group' (COG) protokolleriyle tedavi ve takip edilen 135 akut lenfoblastik lösemi hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların tanı sırasındaki demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri, tedavi protokolleri dosya kayıtlarından geriye dönük incelendi. İlk başvuru sırasında nüks ile gelen, bifenotipik lösemi tanısı alan, t(9;22)(q34;q11) translokasyonu pozitif saptanan ve tedaviyi terk eden 18 hasta çalışma dışı bırakılarak 117 hasta üzerinden çalışma yapıldı.

Hastaların faz 3 ve faz 5'te aldıkları tedavilere göre genel sağ kalımları ve hastaliksız sağ kalımları incelendi.

3.2. Tanı

Akut lenfoblastik lösemi tanısı kemik iliğinde %25 veya daha yüksek oranda lenfoblast olması durumunda konuldu. May Grünwald-Giemsa ile boyanan periferik kan ve kemik iliği yaymaları FAB kriterlerine göre değerlendirildi. Sitoşimik inceleme olarak peroksidaz (POX), sudan black (SB) periyodik-asit-Schiff (PAS) ve asit fosfataz boyaları kullanıldı. BOS'ta en az 5 lenfoblast/mm³ olması durumunda MSS'nin lösemik tutulumu pozitif olarak kabul edildi. Hastaların hepsinde kemik iliği aspirasyonu materyalinden immünofenotipleme yapılarak hücre tipleri belirlendi. Kemik iliği materyalinden yapılan genetik incelemede ise sayısal/yapısal kromozom anomalileri incelendi. Tedavi öncesinde hastalar bulgularına göre 3 risk grubuna ayrılmıştır.

Standart risk grubu: Başlangıç lökosit sayısı 50.000/mm³'nin altında, tedavinin 8. gününde periferik kanda MRD düzeyi %1'in altında olan, T hücre immunolojisi göstermeyen, 29. günde kemik iliği aspirasyonunda MRD düzeyi %0,01'in altında olan (tam remisyon), t(9;22) ve t(4;11) pozitif olmayan, merkezi sinir sistemi ve testis tutulumu olmayan, yaşları 1-10 arasında olan hastalar standart risk grubunu oluşturmaktadır.

Yüksek Risk Grubu: Başlangıçta 10 yaşından büyük, 1 yaşından küçük olan ve lökosit sayısı $50.000 / \text{mm}^3$ 'nin üstünde olan, tedavinin 8. gününde periferik kanda MRD düzeyi %1'in üzerinde ve/veya 29. günde tam remisyon elde edilememiş (MRD>%0,01) olan olgular veya t(9;22), t(4;11) translokasyonlarından biri pozitif olan hastalar yüksek risk grubunda değerlendirilmektedir.

Çok Yüksek Risk Grubu: Tanı yaşı 13 yaş ve üzerinde olan hastalar, standart ve yüksek risk grubunda olup 29.gün kemik iliği aspirasyonunda MRD düzeyi %1'in üzerinde olan hastalar çok yüksek risk grubunda değerlendirilir.

3.3. Tedavi

Bilim dalımızda '*Children's Oncology Group*' (COG) tedavi ve takip protokolü kullanılmıştır. **Standart risk** grubu ALL olgularına *CCG 1991*, *COG 0331*, *COG 0932*, **yüksek ve çok yüksek risk** grubu hastalara *COG 1961*, *COG 0232*, *COG 1131*, **T hücreli ALL** hastalarına *COG 0434* ve *COG 1231* uygulanmıştır. Çalışma dışında kalan **Philadelphia** kromozomu **pozitif** olgulara *COG 0622* protokolü, kliniğimize relaps ALL olarak başvuran hastalara ise *CCG 1941* ve *COG 1331* relaps protokolü uygulanmıştır.

3.4. Tedaviye yanıt ve relaps kriterleri

Tedavinin 8. gününde periferik kanda flow sitometri ile MRD tayini yapıldığında blast oranı <%1 olan olgular, 8 veya 15.gün alınan kemik iliği aspirasyonu (KİA) incelemesinde M1 (%5'den az blast içeren) kemik iliği olanlar ve 29. gün KİA-MRD düzeyi <%0,01 saptanan hastalar "hızlı erken yanıt" / rapid early response (RER), 29. gün KİA incelemesinde blast oranı >%5, MRD düzeyi >%1 olmasına rağmen 43.gün alınan KİA'nda blast oranı <%5 ve MRD <%1 olanlar "yavaş erken yanıt" / slow early response (SER) olgular olarak kabul edildi.

Yirmi dokuzuncu gün KİA değerlendirilmesinde rejenerasyon gösteren kemik iliğinde %5'ten az blast olması, minimal rezidüel hastalık (MRD) düzeyinin <%0.01 olması, beyin omurilik sıvısında (BOS) blast olmaması ve lokalize hastalık bulunmaması tam remisyon olarak kabul edildi. İndüksiyon tedavisi sonrası kemik iliğinde %5'ten fazla blast olması veya herhangi bir bölgede lösemik infiltrasyon olması indüksiyon başarısızlığı olarak değerlendirildi. Tedavi sırasında veya tedavi kesimi

sonrası remisyonadaki kemik iliğinde %25'ten fazla blast olması veya herhangi bir bölgede lösemik infiltrasyon olması relaps olarak değerlendirildi.

3.5. Radyoterapi

Başlangıçta BOS'ta blast saptanan ve MSS lösemisi tanısı alan olgular kranial ışınlama programına alındı ve idame tedavisinin başlangıcında 1800 Gy dozda kranial radyoterapi uygulandı. Ayrıca çalışmanın ilk yıllarında (2013'e kadar) SER olgulara 12 Gy profilaktik radyoterapi uygulandı.

Başlangıçta testis tutulumu olan ve indüksiyon tedavisi sonrasında testis biyopsi sonucuna göre tutulumu devam hastalara Faz 2'de 24 Gy dozda testis ışınlaması uygulandı. Testis nüksü saptanan hastalarda ise kemoterapi başlangıcından önce radyoterapi uygulandı.

3.6. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Bağımsız iki grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları; normal dağılım koşulu sağlanmadığından Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları arasındaki farklar Ki-Kare Analizi ile test edildi. Sağ kalım analizleri Kaplan Meier Analizi ile yapıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalında 1999-2018 yılları arasında akut lenfoblastik lösemi tanısı alan ve 'Children's Oncology Group' (COG) tedavi ve takip protokolü ile tedavi edilen 135 hasta ile çalışmaya başlanılmıştır. Akut lenfoblastik lösemi tanısıyla takip edilen 135 hastanın tanı sırasındaki demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri, tedavi protokolleri hastalara ait dosya kayıtlarından geriye dönük incelenmiştir. Bu hastalardan; ilk başvuru sırasında nüks ile gelen, bifenotipik lösemi tanısı alan, t(9;22)(q34;q11) translokasyonu pozitif saptanan ve tedaviyi terk eden hastalar çalışma dışı bırakılarak 117 hasta üzerinden çalışma yapılmıştır. Eksik veriler olduğundan toplam olgu sayısı, verileri bulunan hasta sayısı üzerinden hesaplanmıştır.

Hastaların 46'sı (%39,3) kız, 71'i (%60,7) erkekti. 105 (%89,7) hasta B hücreli ALL, 12 (%10,3) hasta T hücreli ALL tanısı aldı. Hastaların ALL tanısı aldıkları andaki yaşları 1,5 yaş-19 yaş arasında değişmekte olup, ortalama yaşları $8,0 \pm 4,9$ olarak saptandı.

Hastaların tanı anındaki lökosit sayısı incelendiğinde 117 hastadan 90'ında (%76,9) $50.000/\text{mm}^3$ 'den az, 14 (%12) hastada $50.000-100.000/\text{mm}^3$ arasında, 13'ünde (%11,1) ise $100.000/\text{mm}^3$ 'nin üzerinde olduğu görüldü. (Tablo 6). Tanı anında ortalama lökosit sayısı idi.

Tablo 6: Olguların tanı anındaki lökosit sayıları

Lökosit sayısı	Hasta Sayısı (%)
$<50.000 \text{ mm}^3$	90 (%76,9)
$50.000-100.000/\text{mm}^3$	14 (%12)
$>100.000/\text{mm}^3$	13 (%11,1)

Hastaların tanı anında yapılan kemik iliği aspirasyonundaki blast yüzdesi ortalama %83,2 idi. 62 (%53) hasta standart risk grubu iken, 31 (%26,5) hastanın yüksek risk grubu, 24 (%20,5) hastanın da çok yüksek risk grubu olduğu saptandı.

Çalışmaya alınan 117 hastadan 17'sine (%14,5) kranial RT uygulanmıştır.

Bu 117 hastanın 17'sinde (%14,5) nüks gelişmiş ve 14 (%12) hasta eksitus olmuştur. Yaşayan hastaların 38'i (%36,9) kız, 65'i (%63,1) erkekti. Eksitus olan 14 hastanın 6'sı (%42,9) erkek, 8'i (%57,1) kız idi. Hastaların cinsiyetlerine göre yapılan karşılaştırılmasında şifa/eksitus durumu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo7).

Şifa olan hastaların tanı anındaki ortalama yaşı $7,4\pm 4,7$, ortanca tanı yaşı 6,5 saptanmıştır. Eksitus olan hastaların ortalama yaşı $12,1\pm 3,7$ idi. Yaş ile şifa/eksitus durumu arasında saptanan ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Eksitus olan 8 hastanın (%57,1) ilk lökosit sayısı $50.000/\text{mm}^3$ den az, 2'sinin (%14,3) $50.000-100.000/\text{mm}^3$ arasında, 4'ünün (%28,6) ise $>100.000/\text{mm}^3$ idi. Şifa olan hastaların 62'si (%60,2) standart risk grubu, 24'ü (%23,3) yüksek risk grubu, 17'si (%16,5) çok yüksek risk grubu, eksitus olan 14 hastanın 7'si (% 50) yüksek risk grubu, 7'si (%50) çok yüksek risk grubunda olarak tespit edildi. Risk grubu ile şifa/eksitus durumu arasında saptanan ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo 7).

Eksitus olan hastalarda tanı anı BOS tutulumu 1 (%7,1) hastada pozitif idi. Eksitus olan 14 hastanın 1'inde (%7,1) ise mediasten tutulumu pozitif idi.

Düzenli takip edilen ve verilerine ulaşılabilen 117 hastanın 17'sinde (%14,5) nüks gelişmiştir (Tablo 7).

Tedavi esnasında nüks olan hastaların 5'i (%29,4) şifaya ulaşırken, 12'si (%70,6) kaybedilmiştir. Nüks ile şifa/eksitus durumu arasında saptanan ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$).

Nüks olan hastaların 13'ü (%76,5) kemik iliği nüksü; 2 (%11,8) hasta göz, 1 (%5,8) merkezi sinir sistemi, 1 (%5,8) hasta testis ve kemik iliği kombine nüksü idi.

Nüks saptanan hastaların 8'i (%47,1) kız, 9'u (%52,9) erkekti. Nüks olan hastaların ortalama yaşı 12.5 saptandı. Nüks saptanan hastaların tanı yaşı nüks saptanmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,004$) (Tablo 7). Nüks olan hastaların 10'unun (%58,8) ilk lökosit sayısı $50.000/\text{mm}^3$ den az, 1'inin (%5,9) $50.000-100.000/\text{mm}^3$, 6'sının (%35,3) $>100.000/\text{mm}^3$ saptandı. Nüks olan hastaların 13'ü (%76,5) B-ALL, 4'ü (%23,5) T-ALL idi. Nüks olan hastaların 2'si (%11,8) standart

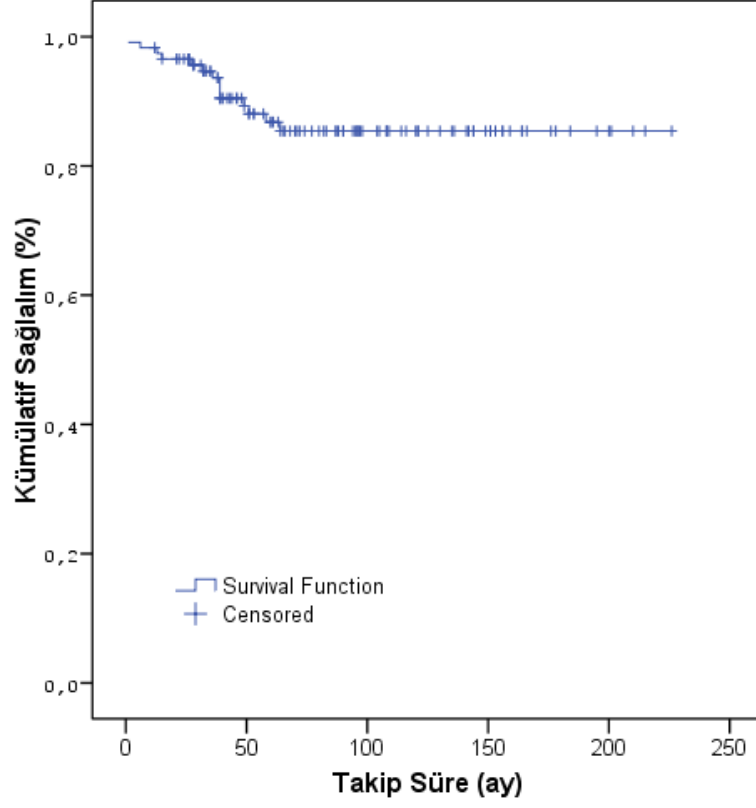
risk, 6'sı (%35,3) yüksek risk, 9'u (%52,9) çok yüksek risk grubuna dâhildi. Nüks ile risk grubu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

Tablo 7: Hastaların klinik özellikleri, risk gurupları, tedaviye göre son durumları

		Son Durum				p
		Yaşiyor n=103		Eksitus n=14		
		N	%	N	%	
Cins	Erkek	65	63,1	6	42,9	0,146
	Kız	38	36,9	8	57,1	
Tanı yaşı Ort.±SD (Min-Maks)		7,4±4,7 (1,6-18,9)		12,1±3,7 (5,6-17,9)		<0,001
Tanı	RER	88	85,4	9	64,3	0,063
	SER	15	14,6	5	35,7	
Tip	B-ALL	94	91,3	11	78,6	0,156
	T-ALL	9	8,7	3	21,4	
Risk	Standart	62	60,2	0	0,0	<0,001
	Yüksek	24	23,3	7	50,0	
	Çok Yüksek	17	16,5	7	50,0	
İlk lökosit Ort.±SD (Min-Maks)		35.993,9±82.263,2 (300-766.500)		69.950,0±77.940,8 (5.300-237.300)		0,010
İlk blast - KİA Ort.±SD (Min-Maks)		82,0±18,1 (25-100)		92,1±5,4 (80-100)		0,042
Translokasyon		25	26,6	2	18,2	0,725
BOS		1	1,0	1	7,1	0,230
Mediasten Pozitif		4	3,9	1	7,1	0,478
Faz3	YD-MTX	21	20,4	1	7,1	0,464
	Capizzi	82	79,6	13	92,9	
Faz5	Capizzi	46	44,7	5	35,7	0,527
	Yok	57	55,3	9	64,3	
Tedavi	YD-MTX+CAPİZZİ	13	12,6	1	7,1	0,734
	YD-MTX+Faz 5 Yok	8	7,8	0	0,0	
	CAPİZZİ + CAPİZZİ	34	33,0	4	28,6	
	CAPİZZİ +Faz 5 Yok	48	46,6	9	64,3	
RT		14	13,6	3	21,4	0,426
Nüks		5	4,9	12	85,7	<0,001
Takip Süresi Ort.±SD (Min-Maks)		89,7±54,0 (12-226)		33,5±19,2 (1-64)		<0,001

4.1. Genel Sağkalım

Hastaların tanıdan sonra 5 yıllık sağ kalım oranı %86,8, 15 yıllık sağ kalım oranı %85,4 olarak saptandı. (Grafik 1) (Tablo 8).

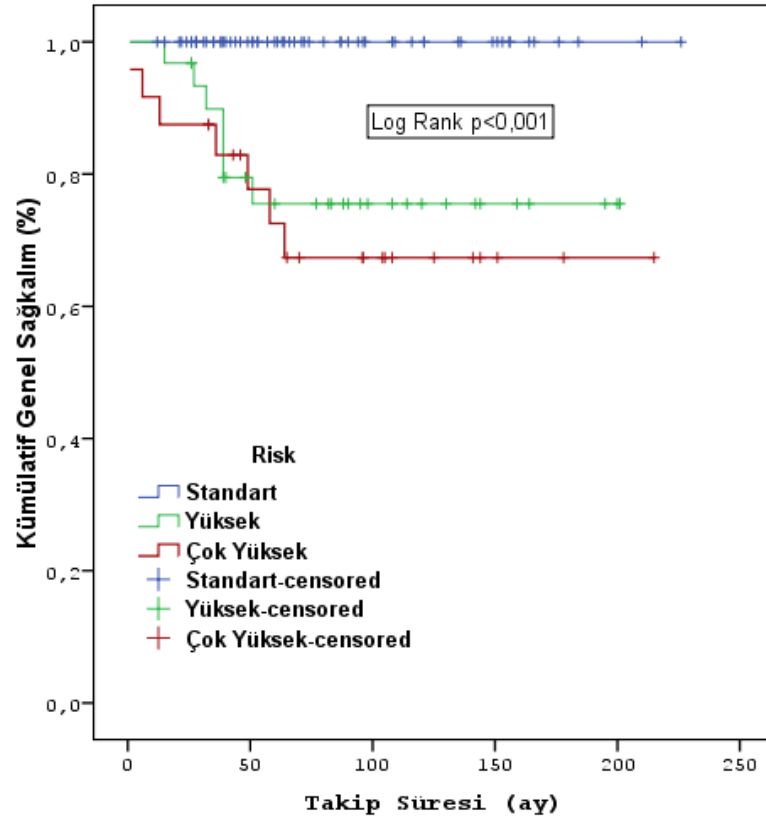


Grafik 1: Hastaların genel sağkalım oranları

Tablo 8: ALL tanısı alan hastalarda genel sağkalım oranları

	Genel Sağkalım
1 yıllık	%98,3
3 yıllık	%93,6
5 yıllık	%86,8
10 yıllık	%85,4
15 yıllık	%85,4

Hastalık risk gruplarının genel sağkalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Standart risk grubunda eksitus görülmedi. Yüksek ve çok yüksek risk gruplarının sağkalım oranları standart gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (her ikisi için $p<0,001$). Yüksek ve çok yüksek risk gruplarının sağkalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,568$) (Tablo 9) (Grafik 2).



Grafik 2: Risk guruplarına göre olguların gelen sağkalımları

Tablo 9: ALL olgularının risk guruplarına göre genel sağkalım oranları

	Genel Sağkalım		
	Standart* (n=62)	Yüksek (n=31)	Çok Yüksek (n=24)
1 yıllık	% 100	% 96,8	% 91,7
3 yıllık	% 100	% 89,9	% 82,9
5 yıllık	% 100	% 75,5	% 72,5
10 yıllık	% 100	% 75,5	% 67,4
15 yıllık	% 100	% 75,5	% 67,4

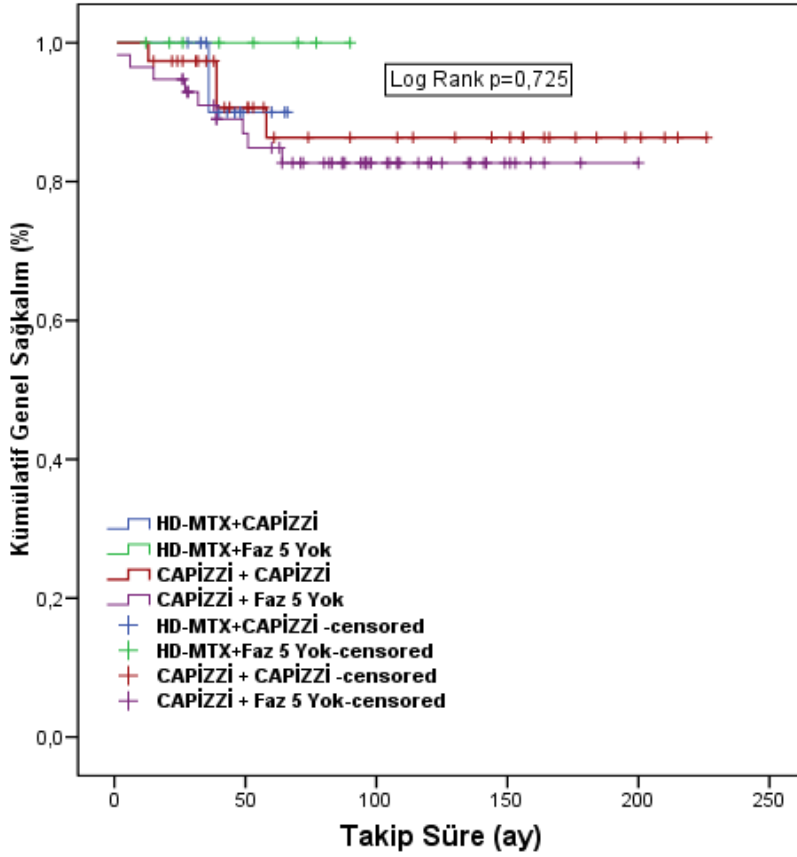
*Eksitus yok $p<0,001$

Standart vs. Yüksek $p<0,001$

Standart vs. Çok Yüksek $p<0,001$

Yüksek vs. Çok Yüksek $p=0,568$

Hastalar faz 3 ve faz 5'te aldıkları tedavilere göre 4 gruba ayrıldı. Hastaların tedavi gruplarında genel sağkalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,725) (Grafik 3) (Tablo 10-11).



Grafik 3: Olguların ara idame 1 ve 2 fazında aldıkları tedavilerine göre genel sağkalımları

Tablo 10: Olguların ara idame 1 ve 2 fazında aldıkları tedavilerine göre genel sağkalımları

Tedavi Gruplarında Genel Sağkalım				
	YD-MTX+CAPIZZİ	YD-MTX+Faz 5 Yok*	CAPIZZİ+CAPIZZİ	CAPIZZİ + Faz 5 Yok
	(n=14)	(n=8)	(n=38)	(n=57)
1 yıllık	% 100	% 100	% 100	% 89,0
3 yıllık	% 90,0	% 100	% 97,4	% 82,7
5 yıllık	% 90,0	% 100	% 86,3	% 82,7
10 yıllık	-	% 100	% 86,3	% 82,7
15 yıllık	-	-	% 86,3	% 82,7

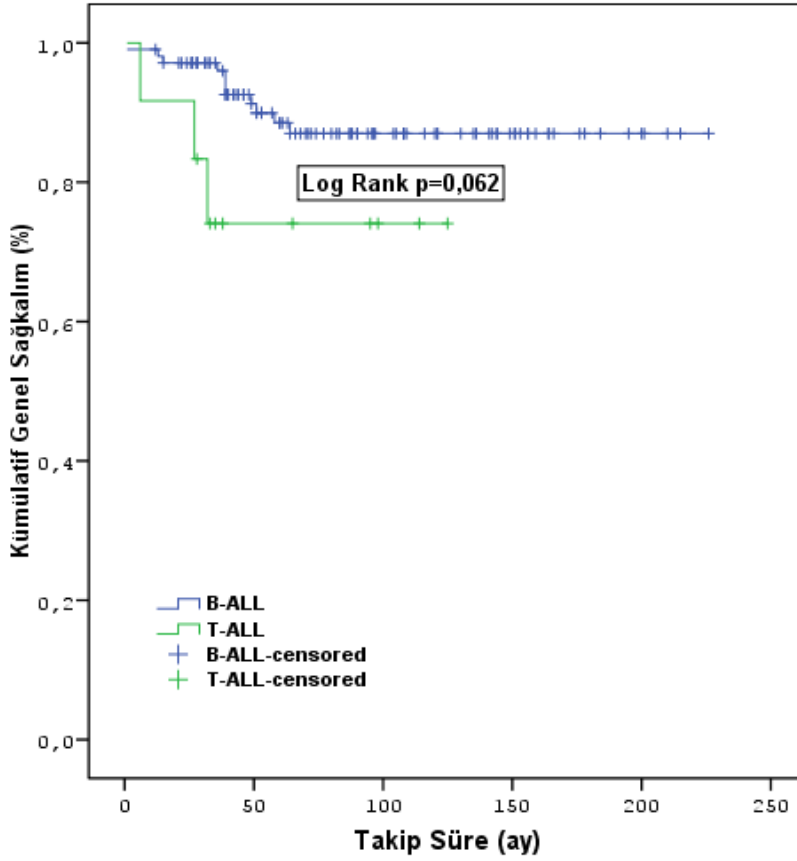
*Eksitus yok

Tablo 11: Olguların risk guruplarına göre ara idame 1 ve 2 fazlarında aldıkları tedavilere göre genel sağkalım oranları

		Total N	N of Events	Censored	Percent
Standart	YD-MTX+CAPIZZİ	5	0	5	100
	YD-MTX+Faz 5 Yok	4	0	4	100
	CAPIZZİ + CAPIZZİ	25	0	25	100
	CAPIZZİ + Faz 5 Yok	28	0	28	100
	Overall	62	0	62	100
Yüksek	YD-MTX+CAPIZZİ	3	0	3	100
	YD-MTX+Faz 5 Yok	3	0	3	100
	CAPIZZİ + CAPIZZİ	9	2	7	77,8
	CAPIZZİ + Faz 5 Yok	16	5	11	68,8
	Overall	31	7	24	77,4
Çok Yüksek	YD-MTX+CAPIZZİ	6	1	5	83,3
	YD-MTX+Faz 5 Yok	1	0	1	100
	CAPIZZİ + CAPIZZİ	4	2	2	50,0
	CAPIZZİ + Faz 5 Yok	13	4	9	69,2
	Overall	24	7	17	70,8

Risk		Sig.
Standart	Log Rank (Mantel-Cox)	-
Yüksek	Log Rank (Mantel-Cox)	0,597
Çok Yüksek	Log Rank (Mantel-Cox)	0,815

B-ALL ve T-ALL hastaların genel sağ kalımları değerlendirildi. B-ALL tanısı alan hastalarda 5 yıllık sağ kalım %88,5, T-ALL tanısı alan hastalarda ise %74,1 olarak saptandı (Grafik 4) (Tablo 12).

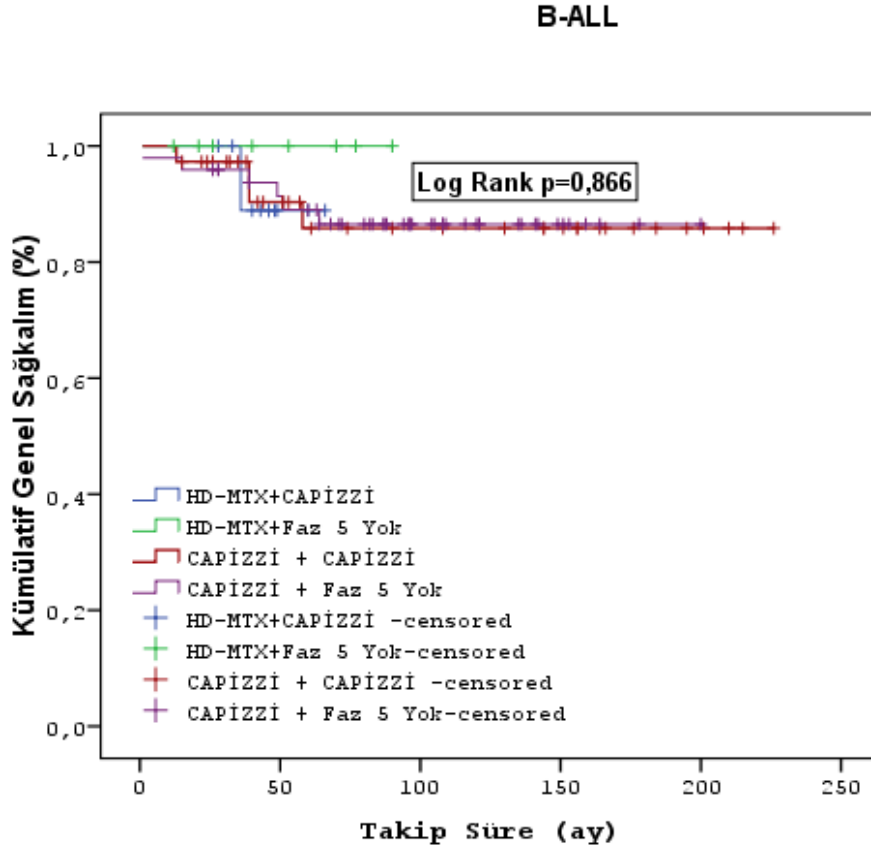


Grafik 4: Olguların hücre tiplerine göre genel sağkalım oranları

Tablo 12: Olguların tedavi sonrası hücre tiplerine göre genel sağkalım oranları

	Genel Sağkalım	
	B-ALL (n=105)	T-ALL (n=12)
3 yıllık	%96,0	%74,1
5 yıllık	%88,5	%74,1
10 yıllık	%87,0	%74,1
15 yıllık	%87,0	-

Hastalar B-ALL ve T-ALL olarak ayrılarak 4 tedavi grubu çalışıldığında sağ tedavi grupları arasındaki sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Grafik 5-6) (Tablo13-14).

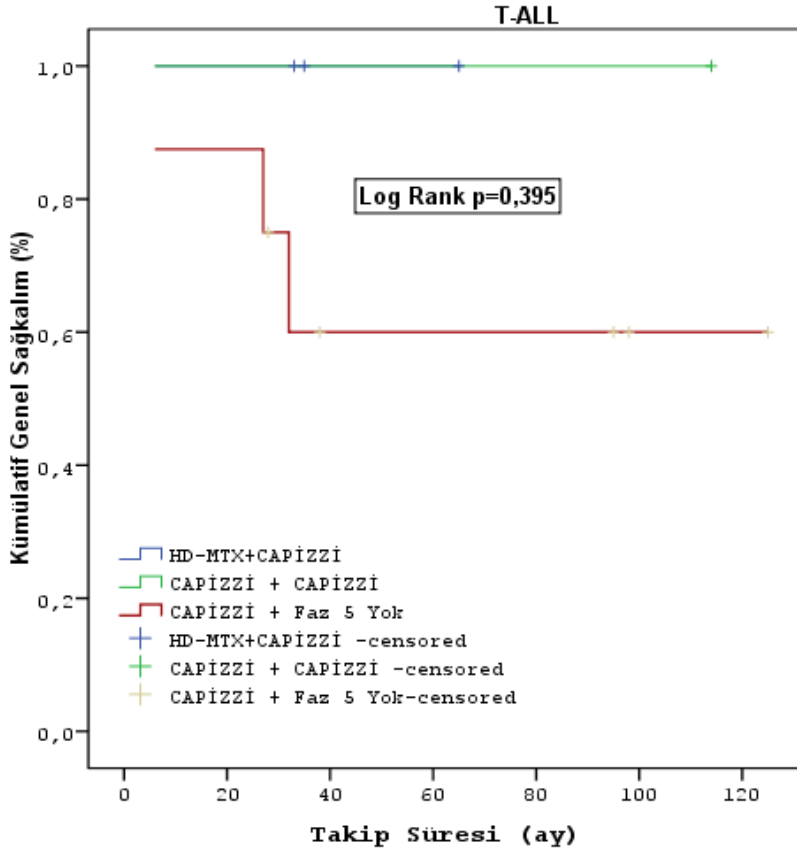


Grafik 5: B-ALL olgularının ara idame 1 ve 2’de aldıkları tedavilere göre sağkalımları

Tablo 13: B-ALL olgularının ara idame 1 ve 2’de aldıkları tedavilere göre genel sağkalım oranları

B ALL	Genel Sağkalım			
	YD-MTX+CAPIZZI (n=11)	YD-MTX+Faz 5 Yok* (n=8)	CAPIZZI + CAPIZZI (n=37)	CAPIZZI + Faz 5 Yok (n=49)
3 yıllık	%88,9	%100	%97,3	%95,9
5 yıllık	%88,9	%100	%85,8	%89,0
10 yıllık	-	-	%85,8	%86,5
15 yıllık	-	-	%85,8	%86,5

*Eksitus yok



Grafik 6: T-ALL olgularının ara idame 1 ve 2’de aldıkları tedaviye göre genel sağkalımları

Tablo 14: T-ALL olgularının ara idame 1 ve 2 fazında aldıkları tedaviye göre genel sağkalımları

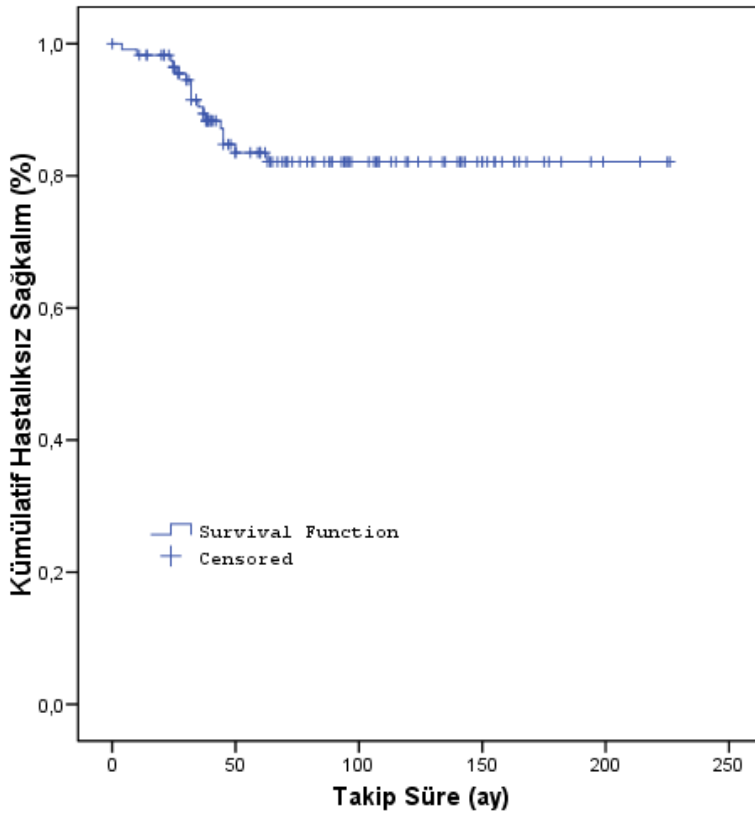
T ALL	Genel Sağkalım			
	YD-MTX+CAPIZZI (n=3)	YD-MTX+Faz 5 Yok (n=0)	CAPIZZI + CAPIZZI* (n=1)	CAPIZZI + Faz 5 Yok (n=8)
3 yıllık	%66,7	-	%100	%60,0
5 yıllık	%66,7	-	%100	%60,0
10yıllık	-	-	-	%60,0
15yıllık	-	-	-	-

*Eksitus yok

4.2. Hastaliksız Sağkalım

Uzun süre izlenen olgular risk gruplarına göre değerlendirildiğinde nüks oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Nüks olanlar arasında yüksek ve çok yüksek riskli olgu oranı yüksekti.

Hastaların tanıdan sonra 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %90,4, 15 yıllık sağkalım oranı %83,5 idi (Grafik 7) (Tablo 15).

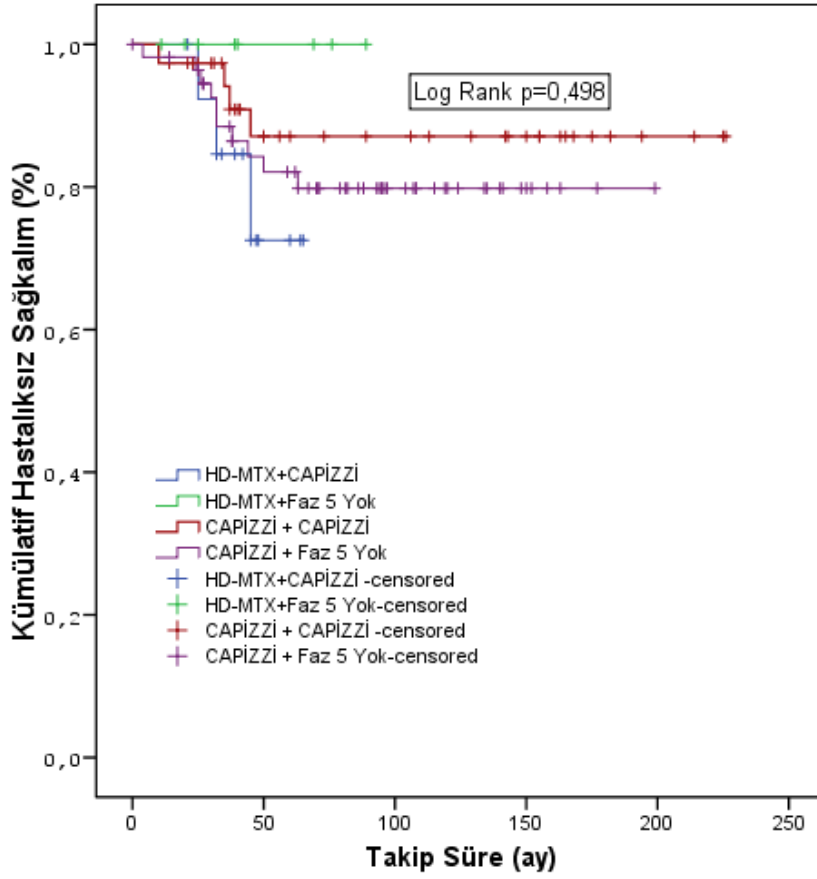


Grafik 7: Olguların hastaliksız sağkalım oranları

Tablo 15: Olguların yıllara göre hastaliksız sağkalım oranları

	Hastaliksız Sağkalım
1 yıllık	%98,3
3 yıllık	%97,4
5 yıllık	%90,4
10 yıllık	%83,5
15 yıllık	%83,5

Hastaların tedavi gruplarında hastaliksız sağkalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,498$)(Grafik8)(Tablo 16).



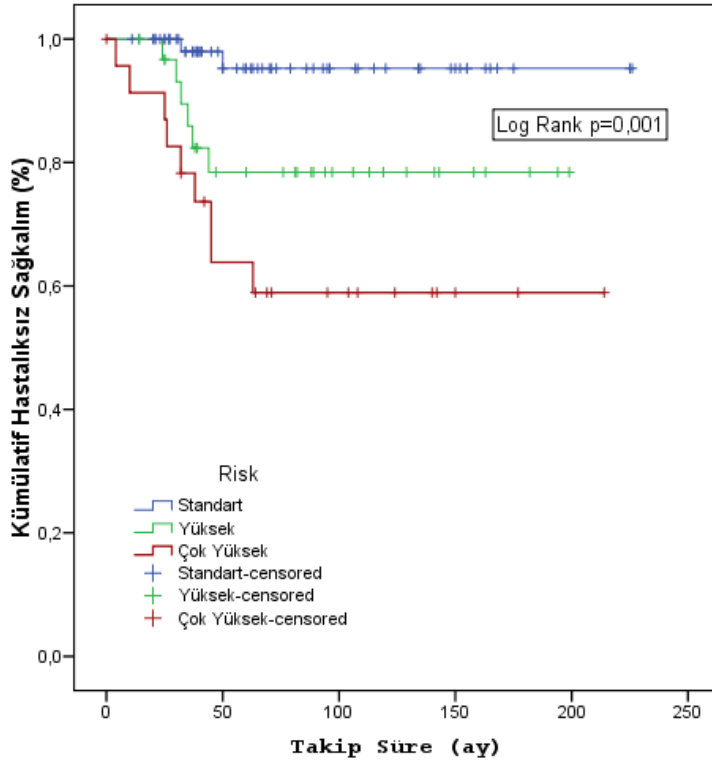
Grafik 8: Olguların ara idame 1 ve 2 fazında aldıkları tedaviye göre hastaliksız sağkalımları

Tablo 16: Olguların ara idame 1 ve 2 fazında aldıkları tedaviye göre hastaliksız sağkalım oranları

	Hastaliksız Sağkalım			
	YD-MTX+CAPIZZİ (n=14)	YD-MTX+Faz 5 Yok* (n=8)	CAPIZZİ + CAPIZZİ (n=38)	CAPIZZİ + Faz 5 Yok (n=57)
1 yıllık	%100	%100	%97,4	%98,2
3 yıllık	%84,6	%100	%94,1	%88,5
5 yıllık	%72,5	%100	%87,1	%82,1
10yıllık	-	%100	%87,1	%79,8
15yıllık	-	-	%87,1	%79,8

*Nüks yok

Olgular risk gruplarına göre değerlendirildiğinde hastaliksız sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,001$). Yüksek ve çok yüksek risk gruplarının hastaliksız sağkalım oranları standart gruba göre istatistiksel yönden anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,017$ $p<0,001$). Yüksek ve çok yüksek risk gruplarının hastaliksız sağkalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,155$) (Grafik 9) (Tablo 17).



Grafik 9: Risk guruplarına göre ALL olgularının hastaliksız sağkalım oranları

Tablo 17: Risk guruplarına göre ALL olgularının uzun süreli hastaliksız sağkalım oranları

	Hastaliksız Sağkalım		
	Standart	Yüksek	Çok Yüksek
1 yıllık	% 100	% 100	% 91,3
3 yıllık	% 98,0	% 85,9	% 78,3
5 yıllık	% 95,2	% 78,4	% 63,8
10 yıllık	% 95,2	% 78,4	% 58,9
15 yıllık	% 95,2	% 78,4	% 58,9

$p=0,001$

Standart vs. Yüksek $p=0,017$

Standart vs. Çok Yüksek $p<0,001$

Yüksek vs. Çok Yüksek $p=0,155$

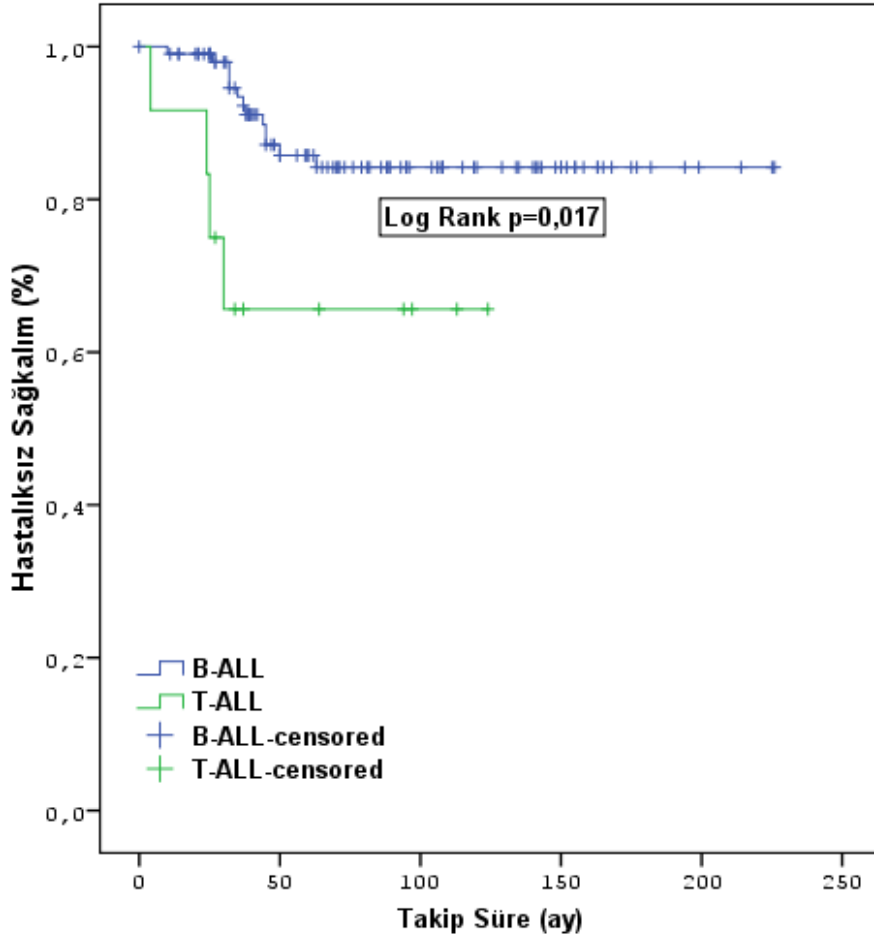
Hastalar tanı anında hücre tipine göre T-ALL ve B-ALL olarak ayrıldı, aldıkları tedaviler ile birlikte hastaliksız sağkalımları değerlendirildi (Grafik 10)(Tablo 18-19-20).

Tablo 18: Hücre tipine göre hastaların uzun süreli hastaliksız sağkalım oranları

Hastaliksız Sağkalım		
	B-ALL	T-ALL
3 yıllık	%93,4	%65,6
5 yıllık	%85,8	%65,6
10 yıllık	%84,2	%65,6
15 yıllık	%84,2	-

Tablo 19: Hücre tipine ve ara idame 1 ve 2 fazında aldıkları tedaviye göre olguların hastaliksız sağkalım oranları

Hastaliksız Sağkalım						
		B-ALL		T-ALL		P
		N	%	N	%	
Tedavi	YD-MTX+CAPIZZİ	11	10,5	3	25,0	0,085
	YD-MTX+Faz 5 Yok	8	7,6	0	0,0	
	CAPIZZİ + CAPIZZİ	37	35,2	1	8,3	
	CAPIZZİ + Faz 5 Yok	49	46,7	8	66,7	



Grafik 10: Hücre tipine göre hastaların uzun süreli hastaliksız sağkalım oranları

Tablo 20: Risk gurupları ve ara idame 1 & 2 fazında aldıkları tedaviye göre olguların uzun süreli hastalıksız sağkalım oranları

		Total N	N of Events	Censored	Percent
Standart	YD-MTX+CAPIZZİ	5	0	5	100
	YD-MTX+Faz 5 Yok	4	0	4	100
	CAPIZZİ + CAPIZZİ	25	0	25	100
	CAPIZZİ + Faz 5 Yok	28	2	26	92,9
	Overall	62	2	60	96,8
Yüksek	YD-MTX+CAPIZZİ	3	0	3	100
	YD-MTX+Faz 5 Yok	3	0	3	100
	CAPIZZİ + CAPIZZİ	9	2	7	77,8
	CAPIZZİ + Faz 5 Yok	16	4	12	75
	Overall	31	6	25	80,6
Çok Yüksek	YD-MTX+CAPIZZİ	6	3	3	50
	YD-MTX+Faz 5 Yok	1	0	1	100
	CAPIZZİ + CAPIZZİ	4	2	2	50
	CAPIZZİ + Faz 5 Yok	13	4	9	69,2
	Overall	24	9	15	62,5

Risk	Sig.
Standart	Log Rank (Mantel-Cox) ,590
Yüksek	Log Rank (Mantel-Cox) ,679
Çok Yüksek	Log Rank (Mantel-Cox) ,646

5. TARTIŞMA

Çocukluk çağı kanserlerinin %34,9'unu lösemiler, lösemilerin %97'sini akut lösemiler, akut lösemilerin %75'ini de ALL oluşturmaktadır (3). ABD'de akut lösemilerin sıklığı 3.4/100.000 iken Türkiye'deki yıllık insidansı 1,5/100.000'dir (33).

Akut lenfoblastik lösemide kür (tam şifa) sağlanması, hastanın klinik ve laboratuvar özellikleri ile birlikte tedaviye verdiği cevaba bağlıdır. 1960'lı yılların başlarında tedavi cevabı ve sağkalım oranları %10'un altında iken, günümüzde çoklu kemoterapi protokolleri ile %80'den fazla kür sağlanabilmektedir (5,87,88,89).

Akut lenfoblastik lösemi tanısı alan hastaların risk gruplarının belirlenmesi ve tedavi şemalarının buna göre düzenlenmesi ile birlikte hastaların nüks (relaps) riski minimuma indirilmiştir ve tedavi başarısını arttırmıştır (6).

Yapılan çalışmalarda cinsiyete bakıldığında; erkek/kız oranı 1,2-2 arasında değişmektedir, T hücreli akut lenfoblastik lösemilerde ise erkek/kız oranının 4'e kadar çıktığı görülmektedir (90). Çalışmamızda 117 hastanın 46'sı (%39,3) kız, 71'i (%89,7) erkek idi. Erkek / Kız oranı 1,54 olarak literatürle uyumlu bulundu. T-hücreli 12 olgumuzun ise 2'si (%16,7) kız idi. Erkek / Kız oranı 5 bulundu.

Hastaların tanı anındaki yaşları değerlendirildiğinde; Kishwer ve arkadaşlarının yaptığı BFM protokolü almış 255 hastada ortalama yaş $7.6 \pm 0,29$ iken, ülkemizde Antalya'dan TR ALL-2000 protokolü alan 142 hastanın değerlendirildiği Hazar ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ortalama yaş $5.9 \pm 4,3$ yıl olarak bulunmuştur (91,92). Çalışmamızda ise hastaların tanı yaşı $8.0 \pm 4,9$ saptanmış ve dünya literatürüne uygun iken, ülkemize göre yüksek yaştaki olgular da tedavi ve takibimize alınmıştır.

Çocuklarda görülen akut lenfoblastik lösemilerinde %86 oranında daha iyi prognozla seyreden öncü B hücreli-ALL görülürken, %13 oranında daha kötü prognozla seyreden T-ALL görülmektedir. 2169 hastanın değerlendirildiği Möricke ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli BFM çalışmasında hastaların %86,5'i B-ALL, %13,3'ü T-ALL olarak saptanmıştır (93). Ülkemizde Hazar ve ark.'nın yaptıkları çalışmada B-ALL %78,9, T-ALL ise %16,2 oranında bulunmuş, %4,9'u ise

immunfenotipik olarak tanımlanamamıştır (91). Çalışmamızda ise bifenotipik lösemilerin çalışma dışı bırakıldığı 117 hastadan 105'i (%89,7) B-ALL, 12'si (%10,3) ise T-ALL tanısı almış olup literatürle uyumludur.

Möricke ve arkadaşlarının 2008 yılında 2169 hasta ile yaptığı çok merkezli çalışmada; ALL tanısı alan hastalarda 6 yıllık relaps oranı %16,2, Amanda CC ve arkadaşlarının çalışmasında 5 yıllık relaps oranı %14,5, Schrappe ve arkadaşlarının 6 yıllık relaps oranları ise ALL-BFM 81, 83, 86, 90, 95 deneyimleri için sırasıyla %28,5, %33,8, %25,9, %19,8, %16,9 olarak bildirilmiştir (93,94,95). Türkiye'de yapılan çalışmalarda ise Çetin ve arkadaşlarının BFM2000 protokolü ile yaptığı çalışmada 5 yıllık relaps oranı %15, Koç ve arkadaşlarının 5 yıllık relaps oranı %9, Patiroğlu ve arkadaşlarının 5 yıllık relaps oranı %10, Özdoğan ve arkadaşlarının 5 yıllık relaps oranı %4 saptanmıştır (96, 97, 98,104). Çalışmamızda 5 yıllık nüks oranı %9,6, 15 yılın sonunda gelişen nüks oranı ise %14,5 saptanmıştır.

Nüks olan hastaların, 2'si standart risk grubunda, 6'sı yüksek risk grubunda, 9'u çok yüksek risk grubunda idi. Standart risk grubunda nüks olan hastaların 2'sinin (%100) de tek doz Capizzi MTX alan hastalar olması, tek doz C-MTX alan 28 hastanın 2'sinin (%7,1) nüks olması ön planda standart risk grubunda bile tek doz C-MTX'in yetersiz olabileceğini düşündürmektedir.

Yüksek risk grubunda faz 3'te (ara idame 1) YD-MTX alan 6 hastada nüks olmadı, hastalısız sağ kalımın %100 olması YD-MTX'in koruyuculuğunu düşündürdü. Fakat bu risk grubunda YD-MTX alan hasta sayısının az olması, hasta sayısı arttığında güvenilirlik ve nüksüz izlem devam eder mi konusunda net bilgi vermedi, güvenli hasta sayısı ile çalışmalar yapılmasının koruyuculuğu daha net göstereceği öngörüldü.

Çok yüksek risk grubunda 1 hastanın tek doz YD-MTX alması ve nüks olmaması bu risk grubunda tekli YD-MTX konusunda güvenli bir sonuç vermedi. Tek doz (ara idame 1fazında) C-MTX alan 13 hastadan 4'ü (%30,8) nüks ve çift doz (ara idame 1 ve 2 fazında) C-MTX alan 4 hastadan 2'si (%50) nüks oldu, YD-MTX almayan hasta grubunda 17 hastadan 6'sının (%35,3) nüks olması, C-MTX'in çok yüksek risk grubunda yeterli olmadığını düşündürse de; YD-MTX alan 7 hasta ile hasta sayısının düşük olması net değerlendirme ve güvenilirlik sağlayamadı. YD-MTX + C-MTX alan 7 hastadan 3'ünün nüks olması hasta sayısının azlığı nedeni ile klinik olarak C-MTX

tedavisi alan çok yüksek risk grubu hastalardan fazla nüks oranı saptandığını düşündürdü.

Akut lenfoblastik lösemilerde genel sağkalım süresi 1960'lı yıllardan sonra hızlı bir yapmış sonraki yıllarda ise ivmesi azalarak sağkalım süresindeki yükseliş devam etmiştir (95). Pui ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptığı çalışmada 5 yıllık genel sağkalım (OS) süresi %71,8 iken, 2004 yılında Harry ve arkadaşlarının 154 hasta ile yaptığı çalışmada %75, 2002-2007 yılları arasında Hough ve arkadaşlarının 5060 hasta ile yaptığı BFM çalışmasında %82, 2007'de Schmiegelow ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (6 yıllık) %89, 2014'te Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %90,6, 2018'de Takashashi ve arkadaşlarının 1030 hasta ile yaptığı çalışmada %89,6 olarak saptanmıştır (95, 100, 101, 102). 1995-2006 yılları arasında ülkemizde çok merkezli yapılan BFM-95 çalışmasında 5 yıllık genel sağkalım sonucu %80, 2013'te Koç ve arkadaşlarının çalışmasında %77,4 (5 yıllık), 2016'da Patiroğlu ve arkadaşlarının 256 hasta ile olan çalışmasında 5 yıllık OS %77,4, 2018 yılında Özdoğan ve arkadaşlarının 129 hasta ile yaptığı çalışmada ise 5 yıllık OS %88 olarak sonuçlanmıştır (97,98,103,104). 1995-2005 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde BFM protokolü uygulanan 304 hasta ile yapılan çalışmada ise 5 yıllık OS %74,8 saptanmıştır (110). Bizim 117 hastada COG protokolleri ile yaptığımız çalışmada ise 5 yıllık genel sağkalım %86,8, 15 yıllık genel sağkalım oranı ise %85,4 bulunarak ülkemizde sağlanan en yüksek başarılarından biri olmuştur. Yıllara göre artan sağkalım oranları takip süresinin kısa olması, gelişen tedavi protokolleri ve komplikasyonlara karşı tıbbi destek tedavilerdeki gelişme ile açıklanmaktadır.

Standart risk grubunda 4 tedavi grubunda da eksitus olan hastamız olmadı, genel sağkalım %100 olarak saptandı.

Eksitus olan 14 hastanın 7'si yüksek risk grubunda iken, 7'si çok yüksek risk grubunda idi. Yüksek risk grubunda YD-MTX tedavisi alan 6 hastadan eksitus olan hastamızın olmaması, YD-MTX tedavisinin yüksek riskli hasta grubuna da yeterli gösterirken, hasta sayısının artması ile daha güvenli sonuçlar elde edilebileceği düşünüldü.

Yüksek risk grubunda tek doz C-MTX alan 16 hastanın 5'inin (%31) eksitus olması, çift doz C-MTX alan 9 hastanın 2'sinin eksitus olması (%22) , yüksek risk

grubunda C-MTX tedavisinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da YD-MTX tedavisinden klinik olarak daha başarısız olduğunu gösterdi.

Yüksek risk grubunda faz 3'te (ara idame 1) C-MTX alan 2 tedavi grubu değerlendirildiğinde çift doz (ara idame 1 ve 2 fazında) C-MTX alan hastaların eksitus oranının tek doz C-MTX alan hasta grubundan daha düşük olması (%22 / %31), tek doz C-MTX tedavisinin standart risk grubunda da olduğu gibi yüksek risk grubunda da yetersiz olduğunu düşündürdü.

Çok yüksek risk grubunda tekli YD-MTX tedavisi alan 1 hastanın hastaliksız ve genel sağkalımının %100 olması hasta sayısı yetersizliği nedeni ile güvenli olarak değerlendirilemedi ancak YD-MTX + C-MTX alan 6 hastadan 1 tanesinin (%16,7) eksitus olması, C-MTX alan 17 hastadan 6'sının (%35) eksitus olması hasta sayısı nedeni ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da klinik olarak anlamlı düşünülmedi ve YD-MTX tedavisinin diğer risk gruplarında da olduğu gibi çok yüksek risk gruplu hastalarda da daha yeterli ve güvenli olduğu görüldü. Faz 3'te (ara idame 1) C-MTX alan iki hasta grubunda tek doz C-MTX alan 13 hastadan 4'ünün (%31) ve çift doz (ara idame 1 ve 2 fazında) C-MTX alan 4 hastadan 2'sinin (%50) eksitus olması hasta sayısı yetersizliğine bağlandı, klinik olarak anlamlı düşünülmedi.

Akut lenfoblastik lösemi tedavisi sonrası yıllar içerisinde genel sağkalımda izlenen artış, hastaliksız sağkalımda (EFS) da görülmektedir. Dünyanın mühtelif tedavi merkezlerinden bildirilen 5 yıllık EFS oranları; AEIOP-95 = %75, BFM-95 = %79, SJCRH-13A = %77, DCOG-9 = %80.6, IC-BFM 2002 = %74, MRC UKALL 2003 = %87 olarak bildirilmiştir (100). BFM-95 protokolü ile tedavi edilen 2169 hasta ile Möricke ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 6 yıllık EFS; kızlarda %81, erkeklerde %78, Pui ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 5 yıllık EFS kızlarda %76, erkeklerde %68, Takashi ve arkadaşlarının 2018'de yaptığı çalışmada 5 yıllık EFS kızlarda %79, erkeklerde %81, Hough ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %74, ülkemizde; Edirne'de yapılan bir çalışmada 5 yıllık EFS kızlarda %81, erkeklerde %49, 2018 yılında İstanbul'da 129 hasta ile yapılan bir çalışmada ise kızlarda %84, erkeklerde %80 olarak saptanmıştır. 1995-2005 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde BFM protokolü uygulanan 304 hasta ile yapılan çalışmada ise 5 yıllık EFS %74 saptanmıştır. (105, 107, 102, 108, 98, 110).

Bizim çalışmamızda 117 hastada EFS; 1 yıllık %98,3, 3 yıllık %97,4, 5 yıllık %90,4, 10 yıllık ve 15 yıllık ise %83,5 olarak bulunmuştur ve literatürdeki çok uzun süreli (15 yıllık) EFS'lere göre en başarılı sonuçtur. OS ve EFS artışı dünyanın muhtelif yerlerinde olmakla beraber oranlardaki farklılıklar, sosyoekonomik faktörler, nutrisyonel nedenler, protokolün uygulanma şekli (dozlama, uygulama şekli, hemşire takip süresi, ilaç kalite ve içeriği) ve protokol farklılıkları ile ilişkilendirdik.

Genel sağkalım ve hastaliksız sağkalımları risk gruplarına göre incelediğimizde; Japonya'da 2018 yılında yapılan çalışmada SRG, MRG, HRG'nin 5 yıllık genel sağkalımları sırası ile %96, %91, %81, Cui ve arkadaşlarının Çin'de 2012-2018 tarihleri arasında başvuran 2231 hastayla yaptıkları çalışmada sırasıyla; %91,5, %87,7, %68,1, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde yapılan çalışmada %92,7, %87,9, %54,7, Özdoğan ve arkadaşlarının 2018 yılında yapılan çalışmasında ise sırası ile %94, 93 ve %59 olarak bildirilmiştir (102,110,98). Bizim çalışmamızda standart risk grubunda genel sağkalım oranı 1,3,5,15. yıllarda %100 olarak devam etmiş, standart risk grubunda vefat eden hastamız olmamıştır. MRG ve HRG'de ise sırası ile 1 yıllık OS; %96,8, %91,7, 5 yıllık %75,5, %72,5, 15 yıllık ise %75,5 ve %67,4 olarak saptandı.

Hastaliksız sağkalım oranları ise risk gruplarına göre değerlendirildiğinde SRG, MRG ve HRG'de sırası ile 5 yıllık; Schrappe ve arkadaşlarının BFM-90 protokolü ile tedavi edilmiş 2178 hasta ile yaptığı çalışmada %85, %82, %34, Japonya'da Takayashi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada %87, %78, %65, Çin'de %81,6, %79,9, %59,9, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde %92,5, %83,2, %47,7, Özdoğan ve arkadaşlarının çalışmasında ise %94, %87, %50 olarak bildirilmiştir (106,102,110,98). Biz çalışmamızda ise SRG, MRG VE HRG'de sırası ile hastaliksız sağkalım oranlarını 1 yıllık %100, %100, %91,3, 5 yıllık %95,2, %78,4, %63,8, 15 yıllık %95,2, %78,4, %58,9 olarak oldukça başarılı bulunmuştur.

Akut lenfoblastik lösemi tanılı hastaları B-ALL ve T-ALL olarak öncül hücrelerine göre sınıflandırıp incelediğimize ise genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım oranları farklılık göstermektedir ve B-ALL olgularında sağkalım bilindiği üzere daha iyidir. Hany ve arkadaşları 5 yıllık genel sağkalımı B-ALL'de %80, T-ALL'de %60,2, Schmiegelow ve arkadaşları B-ALL'de %90, T-ALL'de %66, Takashi ve arkadaşları 8 yıllık OS'i B-ALL'de %92, T-ALL'de %72 olarak bildirmişlerdir (95,109). Ülkemizde

Çalışkan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada B-ALL'de 8 yıllık OS %72,5, T-ALL'de %57 olarak bildirilmiştir, Özdoğan ve arkadaşları 5 yıllık OS'i B-ALL'de %83, T-ALL'de ise %88 saptamış, T-ALL'deki OS yüksekliğini hasta sayısı azlığına bağlamışlardır (108,98). Çalışmamızda B-ALL ve T-ALL'de sırasıyla 3, 5, 10 yıllık genel sağkalımları sırası ile; %96 / %74,1, %88,5 / %74,1, %87 / %74,1 olarak bulduk. Genel sağkalımımız literatürle uyumlu olarak T-ALL'de daha düşüktü. Genel sağkalımlarımızı literatür ortalamasından daha yüksek saptadık. Hany ve arkadaşları çalışmasında B-ALL'de hastaliksız sağkalımı %72, T-ALL'de %47 olarak bildirmiştir, Schimigelow ve arkadaşları sırası ile %79 ve %62, Takashi ve arkadaşları %80, %62 olarak saptamışlardır (95,109). Ülkemizde Orhaner ve arkadaşları EFS'i B-ALL'de %70, T-ALL'de %50, Özdoğan ve arkadaşları sırası ile %83, %57 olarak bildirmiştir (108,98). Bizim çalışmamızda hastaliksız sağkalım oranları B-ALL ve T-ALL'de 3, 5 ve 10 yıllık olarak sırasıyla; %93,4 / %65,6, %85,8 / %65,6, %84,2 / %65,6 olarak bulundu. Özellikle T-ALL'de literatüre göre daha yüksek EFS izlendi.

Dünyanın mühtelif yerlerinde ve ülkemizde genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım oranlarında farklılıklar gözlenmektedir. Oranlardaki farklılıkları, sosyoekonomik faktörler, nutrisyonel nedenler, protokolün uygulanma şekli (dozlama, uygulama şekli, hemşire takip süresi, ilaç kalite ve içeriği) ve protokol farklılıkları ile ilişkilendirebiliriz. ALL'de tedavinin yoğunlaştırılması ve güncel tedaviler ile sağkalım artsa da tedavilerin birbirine üstünlüğü ve en iyi zamanlaması belirsiz kalmıştır. Biz çalışmamızda akut lenfoblastik lösemi tedavisinde ve santral sinir sistemi proflaksisinde kritik rol oynayan metotreksat uygulanma rejimlerini karşılaştırdık. Dünya çapında, iki farklı metotreksat rejimi uygulanmaktadır. Bitiminden sonra 24 saat boyunca lökovörin verilen 2-5 g/m² yüksek doz metotreksat rejimi ve lökoverin verilmeden tedavi devamı asparaginaz ile olan 100-300 mg/m² dozdan verilen Capizzi rejimi vardır (107). Children's Oncology Group (COG)'un C-MTX ve YD-MTX rejimlerini B ve T hücreli lenfoblastik lösemilere göre karşılaştıran, 2016 ve 2018 yıllarında yapılmış çalışması yayınlanmıştır, fakat Türkiye genelinde henüz yapılan bir çalışma yoktur (111,112). İlaçların etkisinde farmakogenetiğin de etkisi olduğu için her ülkenin kendi genetiği üzerinden etki ve yan etkileri değerlendirmesi önemlidir. Farklı tedavi protokolleri ile genetik üzerinden farklı fayda-zarar oranları görülmektedir.

B-ALL tanılı, yüksek risk grubunun alındığı, 2914 hasta üzerinden yapılan araştırmada, ara idame 1'de (Faz 3) verilen yüksek doz metotreksat ve capizzi metotreksat tedavileri karşılaştırılmıştır. 5 yıllık EFS, YD-MTX'ta %79,6, C-MTX'ta ise %75,2 olarak bulunmuştur. Yüksek risk grubundaki B-ALL'lerde YD-MTX, C-MTX'e üstün bulunmuştur.

YD-MTX tedavisi kemik iliği ve santral sinir sistemi nükslerini azalttığı görülürken, akut toksisite de artışa neden olmamıştır. Ayrıca YD-MTX ile mukozit, nörotoksisite, osteonekroz ve relaps riskinde de fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Ara idame 1'de (faz 3) C-MTX tedavisi alan hastalarda febril nötropeni daha sık görülmüştür, bu hem capizzi metotreksat verildiğinde lökovorin verilmemesine hem de eşlik eden asparaginaz uygulamanın myelosupresyonu artırıcı etkisine bağlanmıştır. Ara idame 1'de (faz 3) verilen YD-MTX'in yüksek riskli B-ALL tanılı çocuklarda daha güvenli ve daha etkin olduğu sonucuna varılmıştır (112).

B-ALL tanılı hastalarda YD-MTX'in daha güvenli ve etkin bulunduğu çalışmadan sonra, yine Children's Oncology Group'un 2007-2014 yılları arasında T-ALL tanısı alan 1031 hasta ile yaptığı çalışmada, genel sağkalım YD-MTX alan grupta %89,4, C-MTX alan grupta ise %93,7 5 yıllık hastalıksız sağkalım ise sırasıyla %85,3 , %91,5 olarak bildirilmiştir. Capizzi-MTX, YD-MTX'ten daha etkin bulunmuş, febril nötropeni, periferik motor ve duysal nöropatiler arasından güvenlik farkı bulunmamıştır. YD-MTX'ta sağlık hizmeti masrafları ve hastane yatış süresinin uzaması dezavantaj olarak kabul edilmektedir. Fakat metotreksat verilme protokolleri karşılaştırılırken, yüksek ve çok yüksek riskli olgular ile tek C-MTX verilen standart riskli olguların tedavi protokollerinde 2 doz peg-asparaginaz vardır, her ne kadar kan beyin bariyerini geçmese de merkezi sinir sistemini koruyucu etkileri olabilir. Protokollerdeki farklılıklardan dolayı tek başına metotreksat dozları karşılaştırılmasa da B-ALL'lerin aksine yüksek risk T-ALL tanılı hastalarda C-MTX daha etkin bulunduğu bildirilmiştir (111).

Çalışmamızda hastalar faz 3 (ara idame 1) ve faz 5'te (ara idame 2) aldıkları tedavilere göre 4 (2x2) gruba ayrıldı. Risk gruplarına ayrılmadan genel sağkalım oranlarına bakıldığında, faz 3'te YD-MTX alıp faz 5 tedavisi almayan 8 hastanın genel sağkalımı %100, çift C-MTX alan 38 hastanın 1, 3 ve 5 yıllık genel sağkalımları sırası ile %100, %97,4, %86,3, C-MTX alıp faz 5 almayan 57 hastanın %89, %82,7, %82,7,

faz 3'te YD-MTX ve faz 5'te C-MTX alan 14 hastanın ise %100, %90, %90 olarak saptandı. Hastaların tedavi gruplarında genel sağkalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.725$). Hastalar B-ALL ve T-ALL olarak ayrıldığında tedavi grupları arasındaki sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Standart risk grubunda olan 62 hastanın 5'i YD-MTX + C-MTX, 4'ü sadece YD-MTX, 25'i, çift C-MTX, 28'i ise tek C-MTX aldı, standart risk grubunda 15 yıllık OS %100 olarak saptandı.

Yüksek risk grubunda olan 31 hastanın 3'ü YD-MTX + C-MTX, 3'ü tekli YD-MTX aldı, bu iki grupta da genel sağkalım %100 olarak saptandı. Çift C-MTX alan 9 hastanın genel sağkalımı %77,8 saptanırken, tek C-MTX alan 16 hastanın %68,8 saptandı. Fakat tek ve çift doz C-MTX verilmesi arasında bu risk grubunda istatistiksel anlamlı fark saptanmaması hasta sayısının az olmasına bağlandı.

Çok yüksek risk grubunda olan 24 hastanın 1'i tek YD-MTX aldı, %100 sağkalım saptandı, 6'sı YD-MTX+C-MTX aldı, genel sağkalım oranı %83,3 saptandı. Çift C-MTX alan 4 hastada genel sağkalım %50 iken, tek C-MTX alan 13 hastada %69,2 saptandı.

Standart risk grubunda olan 62 hastanın 2'sinde nüks saptandı, nüks saptanan 2 hasta da tekli C-MTX alan gruptaydı. Diğer tedavi gruplarında EFS %100 iken tekli C-MTX alan grupta EFS %92,9 olarak saptandı.

Yüksek risk grubunda olup 3'ü YD-MTX + C-MTX, 3'ü tekli YD-MTX alan, her iki grupta da hastaliksız sağkalım %100 olarak saptandı. Çift C-MTX alan 9 hastanın hastaliksız sağkalımı %77,8 saptanırken, tek C-MTX alan 16 hastanın %75 olarak saptandı. Fakat tek ve çift doz C-MTX verilmesi arasında bu risk grubunda istatistiksel anlamlı fark saptanmaması hasta sayısının az olmasına bağlandı.

Çok yüksek risk grubunda tekli YD-MTX alan 1 hastada nüks olmayıp EFS %100 saptanırken, YD-MTX + C-MTX alan 6 hastanın hastaliksız sağkalımı %50, çift C-MTX ve tekli C-MTX alan hasta gruplarının ise sırası ile %50 ve %69,2 olarak saptandı. Oranlardaki farklar hasta sayısı azlığına bağlandı, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Fakat klinik olarak YD-MTX alan hastaların hastaliksız sağkalımı daha iyi bulundu.

6. SONUÇ

Dünyanın mühtelif yerlerinde ve ülkemizde genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım oranlarında farklılıklar gözlenmesi, farmakogenetik faktörler, sosyoekonomik faktörler, nutrisyonel nedenler, protokolün uygulanma şekli (dozlama, uygulama şekli, hemşire takip süresi, ilaç kalite ve içeriği) ve protokol farklılıkları ile ilişkilendirildi. Her üç risk grubunda da istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da klinik olarak YD-MTX tedavisi daha başarılı bulundu. Faz 3'te (ara idame 1) YD-MTX aldıktan sonra faz 5'te (ara idame 2) tedavi almayan veya C-MTX tedavisi alan hastalar; hasta sayısından dolayı güvenli bir şekilde karşılaştırılmadı.

Standart risk grubu hastalarımızda eksitus olan hastamız olmamasına rağmen nüks olan 2 hastamızın da YD-MTX veya çift doz (ara idame 1 ve 3) C-MTX tedavisi almayan grupta olması, standart risk grubunda da tek C-MTX tedavisinin yetersiz olabileceğini düşündürdü.

Yüksek ve çok yüksek risk gruplarında YD-MTX tedavisi alan 2 hasta grubu da klinik izlem olarak hastaliksız sağkalım ve genel sağkalımda daha başarılı bulundu.

Yan etki profili açısından değerlendirildiğinde; bizim çalışmamızda bakılmasa da bilim dalımızda yapılan diğer çalışmalarda; YD-MTX tedavisi kemik iliği ve santral sinir sistemi nükslerini azalttığı görülürken, akut toksisite de artışa neden olmamıştır. Ayrıca YD-MTX ile mukozit, nörotoksisite, osteonekroz ve relaps riskinde de fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Faz 3'te (ara idame 1) C-MTX tedavisi alan hastalarda febril nötropeni daha sık görülmüştür, bu hem C-MTX verildiğinde lökovorin verilmemesine hem de eşlik eden asparaginaz uygulamanın myelosupresyonu artırıcı etkisine bağlanmıştır. Periferik motor ve duysal nöropatiler arasından güvenlik farkı bulunmamıştır (111,112,113).

Farmakoekonomik değerlendirme ülkemizde sıklıkla yapılmamakta; ilaçlar T.C. Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından endikasyon dahilinde karşılandığı için bu konu üzerine eğilmemiştir. Biz de çalışmamızda verilen tedavi protokolleri arasındaki farmakoekonomik değerlendirmeyi maliyet değerlendirmesi yetersizliğinden dolayı çalışmadık ve karşılaştıramadık.

Etkinlik güvenlik olarak değerlendirdiğimizde ara idame fazında verilen YD-MTX tedavisinin; yan etkileri arttırmadığı gibi hastalısız sağkalım ve genel sağkalımlarının klinik izlemde C-MTX tedavisinden yüksek saptanması ile birlikte; yüksek risk ve çok risk gruplu ALL tanılı ocuklarda YD-MTX tedavisinin daha etkin ve daha güvenli olduğu sonucuna varılmıştır.



7. KAYNAKLAR

1. Hutter JJ. Childhood leukemia. *Pediatr Rev.* 2010;31: 234-41.
2. Kutluk T. Çocukluk çağı kanserlerin epidemiyolojisi. *Klinik Gelişim* 2007;20: 5-12.
3. Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 551-65.
4. Redner A. Leukemias: In Lanzkowsky P (ed). *Manual of Peadiatric Hematol. and Oncol.* San Diego: Elsevier Academic Press, 2011; 518-566.
5. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Mechanism of disease: Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2004; 350: 1535-48.
6. Donald P. Historical perspective In: Pui CH editor. *Childhood Leukemias.* Cambridge: Cambridge University Press, 1999;3-18.
7. Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood.* 2007;109:926-35.
8. Lanzkowsky P. Leukemias. In: P. Lanzkowsky (ed). *Manual of Peadiatric Hematol and Oncol* 5th ed. Churchill Livingstone, New York, 2011; 17: 518-566.
9. Parkin DM, Stiller C a, Draper GJ, Bieber C a. The international incidence of childhood cancer. *Int J Cancer.* 1988;42(4):511-20.
10. Yüksel Soycan L, Aydoğan G, Tanyeli A. BFM-TR ALL 2000: First Turkish Multicentric Study In The Treatment Of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;47:426-7.
11. Onciu M. Acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23: 655-74.

12. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, editors. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008. p. 157–78.
13. Velpeau A. Sur la resorption du pusset sur l'alteration du sang das les maladies clinique de persection nenemant. Premier Observation. Rev Med 1827; 2: 216.
14. Virchow R. Weisses blut. Notiz Geb Natur Heilk.1845; 6: 152-6
15. Gloor W. Ein fal von Geheilter miyeloblastenleukemia. Munch Med Wochenschr 1930;77:1096-8.
16. Stanulla M, Schrappe M. Treatment of childhood acute lmyphoblastic leukemia. Semin Hematol. 2009;46: 52-63.
17. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2006. Available at: <http://seer.cancer.gov/csr/1975-2006/>. Accessed January 23, 2009.
18. Gurney JG, Severson RK, Davis S, et al. Incidence of cancer in children in the United States. Sex-,race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. Cancer 1995;75: 2186-95.
19. Spector LG, Ross JA, Robison LL, et al. Epidemiology and etiology. In: Pui CH, editor. Childhood leukemias. New York: Cambridge University Press; 2006. p. 48–66.
20. Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia: In Pui CH (ed). Childhood Leukemias. New York: Cambridge University Press, 2007; 439-472.
21. Onciu M. Acute lymphoblastic leukemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2009;23: 655-74.
22. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia. Lancet. 2013;381: 1943-55.
23. Koc B, Zulfikar B. The first and second generation tyrosine kinase inhibitors role in the philadelphia positive childhood acute lymphoblastic leukemia. Pediatric Blood & Cancer Volume:62 Supplement:2 Pages: 84-85, 689 Published: JUN (2015).

24. Hasle H, Mellempgaard a, Nielsen J, Hansen J. Cancer incidence in men with Klinifelter syndrome. *Br J Cancer*. 1995;71(2): 416-20.
25. Shaw MP, Eden OB, Grace E, Ellis PM. Acute lymphoblastic leukemia and Klinifelter's syndrom. *Pediatr Hematol Oncol*. 1992;9(1): 81-5.
26. Margolin JF, Rabin KR, Steuber CP, Poplack DG (eds). *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philedelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2011:518-566.
27. Bithell JF and Stewart AM. Pre-natal irradiation and childhood malignancy: A review of British data from the Oxford survey. *Br J Cancer* 1975; 31: 271-287.
28. Harrison CJ. Cytogenetics of paediatric and adolescent acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2009; 144: 147–56
29. Heerema NA, Sather NH, Sensel MG et al. Prognostic impact of trisomies 10, and 5 among children with acute lymphoblastic leukaemia and high hyperdiploidy(>50 chromosomes)ç *J Clin Oncol* 2000; 18:1876-87.
30. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2008 22;371:1030-43
31. Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia. Diagnosis and classification. In: Pui CH, editor. *Childhood leukemias*. New York: Cambridge University Press; 2006. p. 21-47
32. van der Veer A, Waanders E, Pieters R, et al. Independent prognostic value of BCR-ABL1-like signature and IKZF1 deletion, but not high CRLF2 expression, in children with B-cell precursor ALL. *Blood*.2013;122:2622–2629
33. Shivakumar R, Tan W, Wilding GE, et al. Biologic features and treatment outcome of secondary acute lymphoblastic leukemia-a review of 101 cases. *Ann Oncol* 2008;19: 1634-1638.
34. Celkan T. Akut lenfoblastik lösemi. In: Özkan A (ed), *Pediyatrik Onkoloji*, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2009, 451-462.

35. Lanskowsky P. Leukemias. In: Lanskowsky P. (ed), Manual of pediatric hematology and oncology. 5 th ed. New York: Churchill Livingstone;2011. 518-49.
36. Bostrom BC, Sensel MR, Sather HN, et al. Dexamethasone versus prednisone and Daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standart-risk acute lymphoblastic leukemia a report from the Children's Cancer Group. Blood 2003;101: 3809-17.
37. Rohlfing MB, Barton TK, Bigner SH, Johnston WW. Contamination of cerebrospinal fluid with hematogenous blasts in patients with leukemia. Acta Cytol. 1981;25:611-15.
38. Osborne JP, Pizer B. Effect on the white cell count of contaminating cerebrospinal fluid with blood. Arch Dis Child. 1981;56:400-1.
39. Smith OP, Han IM. Clinical features and therapy of lymphoblastic leukemia. IN: Arceci RJ, Hann IM, Smith OP editors, Pediatric Hematology. 3rd edition. Blackwell Publishing; 2006, 450-82.
40. Ağaoğlu L, Zülfiyar B, Cantez S, Atılgan N, Gedikoğlu G.: Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemisinde izole böbrek rölapsı. Tıp Fak Mecm 54: 99 – 106 (1991).
41. Leonardy NJ, Rupani M, Dent G, Klintworth GK. Analysis of 135 autopsy eyes for ocular involvement in leukemia. Am J Ophthalmol 1990; 109: 436–44.
42. Ganesan P, Thulkar S, Gupta R, Bakhshi S. Childhood aleukemic leukemia with hypercalcemia and bone lesions mimicking metabolic bone disease. J Pediatr Endocrinol Metab. 2009;22:463-7
43. Pui CH, Mahmoud HH, Rivera G, Hancock M, Sandlund J, Behm F, Head D, Relling M, Ribeiro R, Rubnitz J, Kun L, Evans W Early Intensification of Intrathecal Chemotherapy Virtually Eliminates Central Nervous System Relapse in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia blood 1998 92: 411-15
44. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukemias. Br J Haematol 1976;33:45-61.

45. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia*.1995;9:1783
46. Goldberg JM, Silverman LB, Levy DE, et al. Childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: the Dana–Farber Cancer Institute acute lymphoblastic leukemia consortium experience. *J Clin Oncol* 2003;21: 3616-22
47. Patte C, Auperin A, Michon J, et al. The Société Française d’Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood* 2001;97:3370-9
48. 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 Jude Children’s Research Hospital. *Blood*. 2004; 104:2690-96
49. Smith M, Arthur D, Camitta B, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1996;14:18-24
50. Belkov VM, Krynetski EY, Schuetz JD, et al. Reduced folate carrier expression in acute lymphoblastic leukemia: a mechanism for ploidy but not lineage differences in methotrexate accumulation. *Blood* 1999;93:1643-50
51. Stam RW, van den Heuvel-Eibrink MM, den Boer ML, et al. Multidrug resistance genes in infant acute lymphoblastic leukemia: Ara-C is not a substrate for the breast cancer resistance protein. *Leukemia* 2004;18:78–83
52. Pui CH, Schrappe M, Ribeiro RC, Niemeyer CM. Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2004:118-45.
53. Pieters R, Carroll WL. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin N Am* 2008; 55:1–20

54. Cave H, Bosch J, Suciú S, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer- Childhood Leukemia Cooperative Group. *New Engl J Med* 1998; 339:591-8.
55. Van Dongen JJ, Seriu T, Panzer-Grumayer Er, et al. Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Lancet* 1998; 352:1731-8.
56. Mortuza YF, Papaioannou M, Moreira MI, et al. Minimal residual disease tests provide an independent predictor of clinical outcome in adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2002; 20:1094-104.40.
57. Campana D, Pui CH. Detection of minimal residual disease in acute leukemia: Methodological advances and clinical significance. *Blood* 1995; 85:1416-34.
58. Coustan Smith E, Ribeiro RC, Stow P, et al. A simplified flow cytometric assay identifies children with acute lymphoblastic leukemia who have a superior clinical outcome. *Blood* 2006; 108:97-102.
59. Van Dongen JJ, Macintyre EA, Gabert JA, et al. Standardized RT-PCR analysis of fusion gene transcripts from chromosome aberrations in acute leukemia for detection of minimal residual disease: report of the BIOMED-1 Concerted Action: investigation of minimal residual disease in acute leukemia. *Leukemia* 1999; 13:1901-28.
60. Neale GA, Coustan-Smith E, Pan Q, et al. Tandem application of flow cytometry and polymerase chain reaction for comprehensive detection of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1999; 13:1221-6.
61. Coustan-Smith E, Behm FG, Sanchez J, et al. Immunological detection of minimal residual disease in children with acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 1998; 351:550-4.

62. Nyvold C, Madsen HO, Ryder LP, et al. Precise quantification of minimal residual disease at day 29 allows identification of children with acute lymphoblastic leukemia and an excellent outcome. *Blood* 2002; 99:1253-8.
63. De Labarthe A, Rousselot P, Huguet-Rigal F. Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosomepositive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. *Blood*. 109(4):1408-13. 2007.
64. Szczepanski T, Orfao A, van der Velden V et al. Minimal residual disease in leukaemia patients. *Lancet Oncol* 2001;2: 409–17
65. Moppett J, Burke GA, Steward CG. The clinical relevance of detection of MRD in childhood ALL. *J Clin Pathol* 2003;56: 249–53.
66. Borowitz MJ, Wood BL, Devidas M, et al. Children's Oncology Group Prognostic Significance of minimal residual disease in high risk B-ALL: a report from Children's Oncology Group study AALL0232. *Blood*. 2015 Aug 20;126(8):964-71.
67. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, et al. Children's Oncology Group. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood*. 2008;111(12):5477–5485.
68. Stacy L. Cooper, Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia
Pediatr Clin North Am. 2015 February ; 62(1): 61–73.
69. Schrappe M, Hunger SP, Pui CH, et al. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2012; 366(15):1371–81.
70. Escherich G, Zimmermann M, Janka-Schaub G, et al. Doxorubicin or daunorubicin given upfront in a therapeutic window are equally effective in children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. A randomized comparison in trial CoALL 07-03. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60(2):254–7. [PubMed: 22948968]

71. Mitchell CD, Richards SM, Kinsey SE, et al. Benefit of dexamethasone compared with prednisolone for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the UK Medical Research Council ALL97 randomized trial. *Br J Haematol.* 2005; 129(6):734–45. [PubMed: 15952999]
72. Avramis VI, Sencer S, Periclou AP, et al. A randomized comparison of native *Escherichia coli* asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. *Blood.* 2002; 99(6):1986–94. [PubMed: 11877270]
73. Zülfikar B, Kayıran SM: PEG Asparaginazın akut lenfoblastik lösemi tedavisine katkısı. 30.Türk Hematoloji Derneği Ulusal Kongresi. *Turk J Haematol* 20 (Suppl): 86 (2003)
74. Seibel NL, Steinherz PG, Sather HN, et al. Early postinduction intensification therapy improves survival for children and adolescents with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood.* 2008; 111(5):2548. [PubMed: 18039957]
75. Bhatia S, Landier W, Shangguan M, et al. Nonadherence to oral mercaptopurine and risk of relapse in Hispanic and non-Hispanic white children with acute lymphoblastic leukemia: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol.* 2012; 30(17):2094–101.
76. Brackett J, Schafer ES, Leung DH, et al. Use of allopurinol in children with acute lymphoblastic leukemia to reduce skewed thiopurine metabolism. *Pediatr Blood Cancer.* 2014; 61(6):1114–7.
77. Schmiegelow K, Schröder H, Gustafsson G, et al. Risk of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia is related to RBC methotrexate and mercaptopurine metabolites during maintenance chemotherapy. *Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology. J Clin Oncol.* 1995; 13(2): 345–51.

78. Schmiegelow K, Heyman M, Gustafsson G, et al. The degree of myelosuppression during maintenance therapy of adolescents with B-lineage intermediate risk acute lymphoblastic leukemia predicts risk of relapse. *Leukemia*. 2010; 24(4):715–20.
79. Eden TO, Pieters R, Richards S, et al. Systematic review of the addition of vincristine plus steroid pulses in maintenance treatment for childhood acute lymphoblastic leukaemia—an individual patient data meta-analysis involving 5,659 children. *Br J Haematol*. 2010; 149(5):722–33.
80. Evans AE, Gilbert ES, Zandstra R. The increasing incidence of central nervous system leukemia in children. (Children’s Cancer Study Group A). *Cancer*. 1970; 26:404.
81. Matloub Y, Lindemulder S, Gaynon PS, et al. Intrathecal triple therapy decreases central nervous system relapse but fails to improve event-free survival when compared with intrathecal methotrexate: results of the Children’s Cancer Group (CCG) 1952 study for standard-risk acute lymphoblastic leukemia, reported by the Children’s Oncology Group. *Blood*. 2006; 108(4):1165– 73.
82. Pui CH, Campana D, Pei D, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med*. 2009; 360(26):2730–41. [PubMed: 19553647]
83. Sirvent N, Suciu S, Rialland X, et al. Prognostic significance of the initial cerebrospinal fluid (CSF) involvement of children with acute lymphoblastic leukaemia (ALL) treated without cranial irradiation: results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Children Leukemia Group study 58881. *Eur J Cancer*. 2011; 47(2):239–47. [PubMed: 21095115]
84. Hochberg J, Khaled S, Forman SJ, et al. Criteria for and outcomes of allogeneic haematopoietic stem cell transplant in children, adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission. *Br J Haematol*. 2013; 161(1):27–42. [PubMed: 23384118]

85. 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
86. Bailey LC, Lange BJ, Rheingold SR, et al. Bone-marrow relapse in paediatric ALL. *Lancet Oncol* 2008; 9: 873–83.
87. Zulfikar B, Cakir B, Koc B. Excellent overall survival (100%) in Turkish children with standart risk acute lymphoblastic leukemia. American Society of Pediatric Hematology/Oncology (ASPHO) Annual Meeting. Phoenix, May 7-9, (2015)
88. Zülfikar B, Koç B, Çakır FB. Standart riskli çocukluk çağı lenfoblastik lösemilerinde yüzde yüz sağ kalım mümkün. XVIII. Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi, Bodrum. 15 Mayıs (2014)
89. Zülfikar B, Emiroğlu H, Özdemir N, Görgün Ö, Kebudi R: Treatment of adolescents and young adults with ALL: COG experience in a single center. 3rd International Congress on Leukemia Lymphoma Myleoma. İstanbul. P072, page:260. 11-14 May (2011)
90. Ishii E, Eguchi H, Matsuzaki A et al. Outcome of acute lymphoblastic leukemia in children with ALL-90 regimen: impact of response to treatment and seks difference on prognostic factors. *Med Pediatr Oncol* 2001; 37:10-9.
91. Hazar V, Karasu GT, Uygun V et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia in Turkey: factors influencing treatment and outcome:a single center experience. *J Pediatric Hematol/Oncol* 2010;32:317-22.
92. Kishwer Jabeen, Mohammed S. Ashraf, Sundus Iftikhar, et al.Belgaumi, The Impact of Socioeconomic Factors on the Outcome of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment in a Low/Middle Income Country. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016 Nov; 38:587-596.

93. Mörücke A, Reiter A, Zimmermann 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.
94. Dujua AC, Hernandez FG. Survival Outcome of Filipino Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Modified Berlin-Frankfurt-Muenster/Hong Kong Acute Lymphoblastic Leukemia (BFM95/HKALL97) Protocol in a Tertiary General Hospital From January 2005 to December 2009:A Retrospective Cohort Study. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017; 39:e116-e123.
95. Hussein H, Sidhom I, Naga SA, et al. Outcome and Prognostic Factors of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children at the National Cancer Institute, Egypt. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26:507– 514.
96. Ören H. Akut Lenfoblastik Lösemi Berlin-Frankfurt-Münster 95 Protokolü Sonuçları. 6. Ulusal Hematoloji Kongresi 2007; 10:59-70.
97. Koc A, Aycicek A, Ozdemir ZC et al. Outcome of modified St Jude total therapy 13A for childhood acute lymphoblastic leukemia in the southeast region of Turkey. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013; 35:36- 41.
98. Özdoğan O. Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi Alan Çocuklarda Akut Toksikite, Genel ve Olaysız Sağkalımın değerlendirilmesi. (Uzmanlık Tezi) 2018 İstanbul: T.C. Sağlık Bakanlığı Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi .
99. Acute lymphoblastic leukemia Nelson 22e. p:2439
100. Liu HC, Yeh TC, Hou JY et al. Triple intrathecal therapy alone with omission of cranial radiation in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2014; 32:1825-9.
101. Canbolat Ayhan A, Timur C, Kalaycik O. A retrospective analysis of complications observed in children with acute lymphoblastic leukemia during chemotherapy. *Minerva Pediatr.* 2017; 69:95-105.

102. Takahashi H, Kajiwara R, Kato M et al. Treatment outcome of children with acute lymphoblastic leukemia: the Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) Study L04-16 Int J Hematol. 2018; Mar 27.
103. Pui CH, Yang JJ, Hunger SP et all. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration. Clin Oncol. 2015; 33:2938-48.
104. Patiroğlu ve ark. 2000-2014 yılları arasında Akut Lenfoblastik Lösemi tanısı almış hastaların retrospektif değeriendirilmesi (Uzmanlık Tezi); 2016.
105. Möricke A, Reiter A, Zimmermann 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.
106. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, 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.
107. Pui CH, Pei D, Sandlund J et al. Long-term results of St Jude Total Therapy Studies 11, 12, 13A, 13B, and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2010; 24:371-82.
108. Orhaner BB. ve ark. TR ALL-2000 Protokolü ile tedavi edilen akut lenfoblastik lösemi vakalarının değeriendirilmesi (Uzmanlık Tezi) Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2012.
109. Schmiegelow K, Forestier E, Hellebostad Metal. Long-term resultsofNOPHOALL-92andALL-2000 studies of childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2010; 24:345-54.
110. Sunamak E., Akut Lenfoblastik Lösemi: 20 yıllık deneyimiz. Ulusal Pediatrik Hematoloji Kongresi 2018-Sözlü Sunum

111. Winter SS, Dunsmore KP, Devidas M., Improved Survival for Children and Young Adults with T-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia:Results From Children's Oncology Group AALL0434 Methotrexate Randomization, J Clin Oncol. 2018 Oct 10;36(29):2926-2934. doi: 10.1200/JCO.2018.77.7250. Epub 2018 Aug 23.
112. Larsen EC, Devidas M, Dexamethasone and High dose Methotrexate Improve Outcome for Children and Young Adults With High-Risk B-Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From Children's Oncology Group Study AALL0232. J Clin Oncol. 2016 Jul 10;34(20):2380-8. doi: 10.1200/JCO.2015.62.4544. Epub 2016 Apr 25.
113. Zülfiyar B, Koç, B, Kebudi R, Bakır M, Somer A, Işık U, Kılıçoğlu Ö, Demirkol D. Akut Lenfoblastik Lösemi-Tedavi Sırasında Gelişen Komplikasyonlar. Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi, 13-17 Mayıs (2014)