

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

**1997-2017 YILLARI ARASINDA ÇOCUK
HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ KLİNİĞİNDE TAKİP
EDİLEN AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ VE AKUT
MYELOBLASTİK LÖSEMİ TANILI OLGULARIN
RETROSPEKTİF ANALİZİ**

TEZ ARAŞTIRMACISI
DR. SEDEF TERZİOĞLU ÖZTÜRK

UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ
DOÇ. DR. ZUHAL KESKİN YILDIRIM

ERZURUM 2018

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

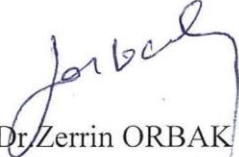
İLGİ: 05.04.2018 tarih ve 42190979-204.01.02-E.1800111520sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr.Sedef TERZİOĞLU ÖZTÜRK'ün "1997-2017 Yılları Arasında Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniğinde Takip Edilen Akut Lenfoblastik Lösemi ve Akut Myeloblastik Lösemi Tanılı Olguların Retrospektif Analizi" konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimiz ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 06.04.2018 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Dış Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçen tezi jüri üyelerince oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinize arz ederiz.


Prof.Dr.Zerrin ORBAK
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Başkanı

Doç.Dr.Zuhal KESKİN YILDIRIM
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Doç.Dr.Atilla ÇAYIR
Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ	II
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	III
SİMGELER VE KISALTMALAR	IV
TEŞEKKÜR	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Akut Lösemi	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Etyoloji	2
2.1.3. Patogenez	4
2.1.4. Tanı ve Sınıflama	5
2.1.5. Klinik Belirti ve Bulgular	6
2.1.6. Laboratuvar bulguları.....	8
2.1.7.Prognostik Faktörler	9
2.1.8. Tedavi	11
2.1.8.1. Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi.....	11
2.1.8.2. Akut Myeloblastik Lösemi Tedavisi.....	12
3.GEREÇ VE YÖNTEM	14
4.BULGULAR	15
5.TARTIŞMA.....	26
6.SONUÇLAR.....	36
7.KAYNAKLAR	38

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Akut Lösemi Etiyolojisinde Rol Oynayan Genetik ve Çevresel Faktörler	3
Tablo 2. Çocukluk Çağı ALL Hastalarında Prognostik Faktörler.....	9
Tablo 3. Çocukluk Çağı AML Hastalarında Prognostik Faktörler	10
Tablo 4. Akut Lenfoblastik Lösemili Hastaların Demografik Özellikleri	15
Tablo 5. Akut Lenfoblastik Lösemili Hastaların Akım Sitometrik Dağılımları.....	15
Tablo 6. Akut Lenfoblastik Lösemili Hastalara Verilen Tedavi Protokolleri	16
Tablo 7. Akut Lenfoblastik Lösemili Hastalarda Risk Grupları.....	16
Tablo 8. Akut Lenfoblastik Lösemili Hastaların Laboratuvar Bulguları	17
Tablo 9. Akut Lenfoblastik Lösemili Vakaların Relaps ve Ölüm Oranları	18
Tablo 10. Akut Miyeloid Lösemili Hastaların Demografik Özellikleri.....	21
Tablo 11. Akut Miyeloid Lösemili Hastalara Verilen Tedavi Protokolleri.....	22
Tablo 12. Akut Miyeloid Lösemili Hastalarda Risk Rrupları	22
Tablo 13. Akut Miyeloid Lösemili Hastaların Laboratuvar Bulguları.....	23
Tablo 14. Akut Miyeloid Lösemili Vakaların Relaps ve Ölüm Oranları.....	23

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Akut Lenfoblastik Lösemili Hastalarda OS Oran Eğrisi.....	19
Şekil 2. Akut Lenfoblastik Lösemili Hastalarda EFS Oran Eğrisi.....	20
Şekil 3. Akut Lenfoblastik Lösemili Hastalarda Risk Gruplarına Göre OS Oran Eğrisi	21
Şekil 4. Akut Miyeloid Lösemili Hastalarda OS Oran Eğrisi	24
Şekil 5. Akut Miyeloid Lösemili Hastalarda EFS Oran Eğrisi	25



SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

ALL : Akut Lenfoblastik Lösemi

AML : Akut Miyeloid Lösemi

APL : Akut Promyelositik Lösemi

ATRA : All-Trans Retinoik Asit

BFM : Berlin-Frankfurt-Münster

BOS : Beyin Omurilik Sıvısı

BUN : Blood Urea Nitrogen (Kan Üre Azotu)

CALLA : Common Leukemia Associated Antigen

CD : Cluster of Differentiation

COG : Children's Oncology Group

CR : Complete Remission (Tam Remisyon)

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

EBV : Epstein-Barr Virüs

EFS : Event Free Survival (olaysız sağkalım)

FAB : French-American-British

HTLV : Human T-Lymphotropic Virüs

HRG : High Risk Group (yüksek risk grubu)

KCFT : Karaciğer Fonksiyon Testleri

KİT: Kemik İliği Transplantasyonu

LDH : Laktat Dehidrogenaz

MDS : Myelodisplastik Sendrom

6-MP : 6-Merkaptopürin

MRH : Minimal Rezidüel Hastalık

MRG : Medium Risk Group (Orta Risk Grubu)

MTX : Metotreksat

OS : Overall Survival (Genel Sağkalım)

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

SDS: Shwachman-Diamond Syndrome

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

SRG: Standart Risk Grubu

SSS: Santral Sinir Sistemi

TLS: Tümör Lizis Sendromu

WBC: White Blood Cell

TEŞEKKÜR

Atatürk Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr.Zerrin ORBAK başta olmak üzere, değerli bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren Prof.Dr.Cahit KARAKELLEOğLU ve değerli tüm hocalarıma, tezimin hazırlanması sırasındaki emek ve katkılarından dolayı tez danışmanım hocam Doç. Dr. Zuhal Keskin YILDIRIM' a teőekkürlerimi sunarım.

Bugüne kadar bana her türlü desteği, sevgiyi veren en kıymetlilerim ailem; sevgili babam, annem ve kardeőim' e, ayrıca tez çalışmam boyunca desteklerini üzerimden eksik etmeyen tüm sevdiklerime;

Ve tüm zorluklara benimle birlikte göğüs geren, her an yanımda olan, elimi bir an olsun bırakmayan canım eőim' e;

Saygı, sevgi ve teőekkürlerimle...

ÖZET

1997-2017 Yılları Arasında Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniğinde Takip Edilen Akut Lenfoblastik Lösemi ve Akut Myeloblastik Lösemi Tanılı Olguların Retrospektif Analizi

Amaç: Akut lösemiler, tüm çocukluk çağı kanserleri içerisinde %30 oranında görülmektedir. Bu nedenle takip ve tedavinin planlanmasında etyolojik, epidemiyolojik ve diğer risk faktörlerin değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Bu çalışmada 1997-2017 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniğinde Akut Lösemi tanısı ile tedavi ve takip edilmekte olan olguların değerlendirmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, Ocak 1997 ile Aralık 2017 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniğinde tedavi ve takip edilen Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) ve Akut Miyeloblastik Lösemi (AML) tanılı hastaların verileri geriye dönük olarak hasta dosyalarından ve hastane otomasyon sisteminden alındı.

Veriler sayı ve yüzde olarak sunuldu. İstatistiksel analizler için Kaplan Meier testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ alındı.

Bulgular: Ocak 1997 ile Aralık 2017 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniğinde tanı konulan 272'si ALL, 74'ü AML olmak üzere toplam 346 akut lösemi hastası incelendi. Akut Lenfoblastik Lösemili 272 hastanın 103'ü kız, 169'u erkekti. Median yaş ortalaması 63,5 ay idi. Bu hastaların 224'ü prekürsör B, 48'i T hücreli ALL tanısı aldı. Akut Lenfoblastik Lösemili hastaların ortalama izlem süresi 64,4 (15 gün-252 ay) ay'dı. Hastaların 42'sinde relaps görüldü. En sık izole kemik iliği relapsı mevcut idi. Risk gruplarının prognozu önemli ölçüde etkilediği ve Akut Lenfoblastik Lösemi tanılı hastalar risk gruplarına göre OS'leri değerlendirildiğinde yüksek risk grubunda prognoz kötü iken, standart ve orta risk gruplarında sonuçların iyi olduğu görüldü. Tedaviyi bırakan ve sevk edilenler dışında kalan 242 hastanın 10 yıllık genel sağkalım oranı %73 iken olaysız sağkalım oranı ise %67 idi.

Akut Miyeloid Lösemili 74 hastanın ise 30'u kız, 44'ü erkekti. Median yaş ortalaması 111 ay idi. Olguların 23'ü (%31,1) standart, 5'i (%6,8) orta ve 46'sı (%62,2) yüksek risk grubunda idi. Elli yedi (%77) olgu ilk indüksiyon tedavisi sonrası remisyona girdi. Akut Miyeloid Lösemili olguların ortalama izlem süresi 54,8 ay (1-186) olup 10 yıllık genel sağkalım oranı %53 ve EFS oranı ise %45 idi. Tedavisi tamamlanan 39 hasta halen remisyonda takip edilmektedir.

Sonuç: Kliniğimizde tedavi gören ve takiplerine düzenli gelen hastaların çoğunun Akut Lenfoblastik Lösemi tanılı hastalar oluşturmaktadır. Her iki lösemi grubunda da sağkalımı etkileyen en önemli faktörün relaps durumu olduğu, düzenli tedavi ve takibin hastaların uzun dönem izlemlerinde sağkalım oranını arttırdığı görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut lösemi, relaps, prognoz

ABSTRACT

Retrospective Analysis of Acute Lymphoblastic Leukemia and Acute Myeloblastic Leukemia Diagnosed in Childhood Hematology-Oncology Clinic Between 1997-2017

Purpose: Acute leukemia is seen in 30% of all childhood cancers. Therefore, it is important to evaluate the etiological, epidemiological and other risk factors in the planning of follow-up and treatment. This study aimed to evaluate the cases treated and followed up with the diagnosis of acute leukemia in the pediatric hematology-oncology clinic of Atatürk University Medical Faculty between 1997-2017.

Materials and Methods: In this study, Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and Acute Myeloblastic Leukemia (AML) diagnosed and treated in the Pediatric Hematology-Oncology Clinic of Atatürk University Medical Faculty between January 1997 and December 2017 were retrospectively evaluated. The data were evaluated retrospectively from the patient files and the hospital automation system.

Data was presented as number and percentage. Kaplan Meier test was used for statistical analysis. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Findings: A total of 346 acute leukemia patients were studied between January 1997 and December 2015, 272 of which were diagnosed in the Pediatric Hematology-Oncology Clinic of Atatürk University Medical Faculty, and 74 of them were AML. Of the 272 patients with acute lymphoblastic leukemia, 103 were female and 169 were male. The median age was 63.5. 224 of these patients received precursor B, 48 received T-cell ALL diagnoses. The mean follow-up period of patients with acute lymphoblastic leukemia was 64.4 (15 days-252 months). It was found that translocations were positive in 4 patients who did not enter the procedure and relapse was seen in 42 of the patients. And the most frequent was isolated bone marrow relapse. It was seen that the risk groups affected the prognosis significantly and when the ALL diagnosed patients' OS were evaluated according to risk groups, the prognosis was worse in the HR group and the results

were better in the SR and MR groups. Other 242 patients' 10 year survival rate was 73% excluding the patients who stopped and left the treatment. However their EFS rate was 67%.

Of the 74 AML patients 30 were female and 44 were male. Median age of the patients was 111. There were 23 (31.1%) standard, 5 (6.8%) were middle and 46 (% 62.2) were in the high-risk group. The 57 patients (77%) entered to remission after the first induction treatment. The mean follow-up period in patients with acute myeloid leukemia was 54.8 months (1-186). Overall 10-year overall survival rate was 53% and event free survival rate was 45%. The 39 cases completed the treatment and 38 of them were followed up remotely.

Results: Most of the patients who are treated in our clinic and regularly follow-up are the ones who are diagnosed with Acute Lymphoblastic Leukemia. It is observed that the most important factor affecting survival in both leukemia groups is relapse status, followed by regular treatment and followed by long-term follow-up of patients.

Key words: Acute leukemia, relapse, prognosis

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Lösemiler, kemik iliğinin hematopoetik veya lenfopoetik kök hücrelerinin ya da öncü hücrelerin neoplastik transformasyonu sonucu gelişen malign hastalıklardır (1, 2).

Çocukluk çağı lösemilerinin etyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber multifaktöriyeldir. Kalıtsal faktörlerin yanı sıra enfeksiyonlar, radyasyon, ilaçlar ve kimyasallar gibi pek çok çevresel faktör de etyolojide rol oynamaktadır (2-5).

Çocukluk çağı lösemileri tüm çocukluk çağı kanserlerin %30-40'ını oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 15 yaş altında lösemi sıklığı 3-4/100.000 iken ülkemizde bu oran 1,5/100.000 olarak bildirilmiştir (2, 5, 6).

Akut lösemilerde solukluk, halsizlik, kanama, kemik ağrısı ve lenf bezlerinde büyüme gibi semptom ve bulgular görülebilir. Tanıda klinik bulguların yanında periferik kan yaymasında blastların görülmesi, hemogramda patolojik bulguların olması yol göstericidir. Lösemi tanısında kemik iliği incelemesi şarttır. Kemik iliğinin morfolojik, immunofenotipik ve sitogenetik incelenmesi ile tanı kesinleştirilir (2-5).

Günümüzde pek çok ülkede ulusal ve uluslararası düzenlemeler ile çoklu ilaç tedavileri uygulanmaktadır. Tedavi protokollerinin geliştirilmesi ile yaşam oranları artmıştır (2, 4).

Bu çalışmada, Atatürk Üniversitesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı'nda 1997-2017 yılları arasında izlenen toplam 346 akut lösemi olgusu geriye dönük incelenerek, elde edilen bulgular literatür eşliğinde değerlendirilmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Lösemi

2.1.1. Tanım

Akut lösemi, hematopoetik kök hücrelerinin neoplastik transformasyonu sonucu gelişen; kemik iliği veya ekstramedüller dokuların malign hücreler (blastlar) tarafından infiltre edildiği poliklonal, neoplastik bir hastalıktır (2, 7).

2.1.2. Etyoloji

Akut lösemilerin etyolojileri net bilinmemekle birlikte patogenezinde birçok faktör rol oynamaktadır. İyonize radyasyon, kimyasallar (özellikle benzen Akut Myeloblastik Lösemi’de etken), ilaçlar (alkilleyici ajanların kullanımı), genetik ve çevresel faktörler akut lösemi oluşumunda önemli bir yere sahiptir. Çevresel etkenler arasında viral enfeksiyonlar üzerinde durulmaktadır. Epstein-Barr Virüsü (EBV) çocuklarda Burkitt Lenfoma ve L3 tipi Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)’den, insan T hücreli lenfotropik virüsleri 1,2 (HTLV 1,2) erişkin T hücreli lösemiden sorumlu tutulmaktadır (2, 7, 8). Tek yumurta ikizlerinden herhangi birinin ilk 5 yıl içinde lösemiye yakalanma oranı % 20’dir (9-12). Ancak Akut Myeloblastik Lösemi (AML)’de bu oran yedi yaşından önce tüm popülasyonda görülme oranı ile eşittir. Kromozomal anomaliler içerisinde ise trizomi 21 (Down Sendromu), Bloom Sendromu ve Fankoni Aplastik Anemisi ilk sıralarda yer almaktadır. Bunlar dışında Shwachman-Diamond Sendromunda (SDS) % 30 oranında AML görülme sıklığı vardır. Etyolojide rolü olan genetik ve çevresel faktörler Tablo 1’de gösterilmiştir (7, 13-16).

Tablo 1. Akut Lösemi Etiyolojisinde Rol Oynayan Genetik ve Çevresel Faktörler

Genetik faktörler	Çevresel faktörler
Down Sendromu	İyonize radyasyon
Fankoni Aplastik Anemi	Elektromanyetik alan
Bloom Sendromu	İlaçlar
Diamond Blackfan Anemisi	Kimyasal maddeler
Shwachman Sendromu	İlerlemiş maternal yaş
Klinefelter Sendromu	Viral enfeksiyonlar
Turner Sendromu	
Ataksi Telanjiektazi	
Nörofibromatozis	
Li-Fraumeni Sendromu	
Poland Sendromu	
Ciddi Kombine İmmün Yetersizlik	
Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri	
Wiskott Aldrich Sendromu	
Kostmann Sendromu	

Akut Lenfoblastik Lösemi, tüm çocukluk çağı kanserlerinin %25-30'unu ve akut lösemilerin %72'sini oluşturmaktadır. Bu oranlar hastaların maruz kaldıkları çevresel faktörlere ve genetik özelliklere bağlı olarak değişebilmektedir. 2-5 yaş arası pik yapmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre çocuklarda, yıllık insidans 2-5/100.000'dir (2, 7, 17). Akut Lenfoblastik Lösemi beyaz ırkta siyah ırka göre daha sık görülmekte ve erkek çocuklarında ise kızlara oranla daha sık rastlanmaktadır (2). Sıklığı ve yaş aralığı, coğrafi farklılıklarla beraber annenin gebelikte yaşadığı olaylar ve abortus risk artışına yol açmakla birlikte, anne sütü ile beslenmenin de riski azalttığı saptanmıştır (18, 19). Babanın ve annenin sigara, alkol geçmişinin olması da riski arttıran faktörlerdendir (2, 7, 20, 21).

Akut Miyeloblastik Lösemi, tüm çocukluk çağı kanserlerinin %11'ini oluşturur. Çocukluk çağı AML insidansı yenidoğan ve adolesan dönemdeki artışın dışında genellikle tüm yaşlarda aynı orandadır (2, 7, 17).

2.1.3. Patogenez

Normal lenfoid hücre topluluğu, immunoglobulin ve T hücre reseptör genlerinin farklı ve klonal yeniden yapılanma sürecini geçirerek, B ve T hücrelerine proliferere olma ve farklılaşma sürecini tamamlar. Bu sürecin herhangi bir safhasında meydana gelen genetik değişiklikler proliferasyonun bozulmasına, klonal olarak hücre popülasyonunda artışa ve lösemiye neden olur (7, 17).

Lösemi patogeneğinde esas sorun farklılaşmamış hematopoetik prekürsörlerin kontrolsüz çoğalmalarının başlamasıdır. Myc, TAL1, LYL1, LMO2, HOX 11 gibi onkoproteinlerin artmış ekspresyonu blastik transformasyonda rol alır. Kromozomal translokasyonlar ile birleşmiş genler, aktif kinazların kodlanmasında artış (BCR-ABL füzyonu gibi) bilinen en önemli lösemi oluşum mekanizmasıdır. TEL-AML1, E2A-PBX1 VE MLL gibi füzyon genlerinin oluşumu diğer lösemi oluşum teorileri arasında yer almaktadır (7, 17).

Primer onkojenik olayların tek başına lösemiye tetiklemede yetersiz olduğu, bunun dışında normal farklılaşmayı değiştiren ve hematopoetik progenitörlerin yaşamını arttıran sekonder mutasyonların da rol aldığı düşünülmektedir. Bir tirozin kinaz reseptörü olan ve hematopoetik hücrelerin normal gelişiminde rol alan FLT-3'ün sekonder mutasyona uğraması ile aşırı ekspresyonu gerçekleşmektedir. FLT-3 dışında ise p53, RB, p130 ve p107 proteinlerinin sekonder mutasyona uğraması diğer örneklerdir. Lösemi gelişen tek yumurta ikizlerinde yapılan çalışmada, t(4;11)/MLL-AF4 füzyonunun tek başına lökomogenik olduğu ve diğer lösemiye yol açan mutasyonları kolaylaştırdığı öne sürülmüştür (7, 17).

2.1.4. Tanı ve Sınıflama

Akut lösemilerin tanısı, kemik iliği örneğinin morfolojik, sitogenetik ve immünofenotipik olarak incelenmesi ile konulur. Eğer olgunlaşma bloğu miyeloid gelişim basamağında söz konusu ise (miyeloblast, promiyelosit, monoblast, eritroblast, megakaryoblast, vb.) hastalık AML, eğer lenfosit gelişim basamağında söz konusu ise hastalık ALL olarak adlandırılmaktadır. İmmünofenotipik sınıflama hücre yüzey markerlarına göre yapılır. İmmünofenotipleme, flow sitometri yardımı ile % 90'dan fazla hastada ALL, AML ayrımı yapılabilmektedir (22).

Günümüzde lösemilerin morfolojik ayrımında en sık kullanılan French-American British (FAB) sınıflamasıdır. Bu sınıflama ile ALL'nin %85'ini ALL-L1, %14'ünü ALL-L2, %1'ini ALL-L3 oluşturmaktadır (23). Akut Lenfoblastik Lösemi-L1 daha yüksek remisyon oranına ve daha uzun hastalısız yaşam oranına sahiptir (24). L2 morfolojisindekiler diğer prognostik faktörlerden bağımsız olarak daha yüksek relaps oranı ile kötü prognoz gösterirken, ALL-L3 ise en kötü prognozlu seyir gösteren gruptur (23). Akut Lenfoblastik Lösemi'de B ve T hücre sınıf ayrımı, immünofenotipik olarak blastların sitoplazmik ve yüzey immünglobulinleri incelemesi ile gelişim basamaklarının hangi evresinden köken aldığı belirlenebilir. Hastaların %10-20'sinde B lenfosit seri ilişkili CD10, CD19, CD20 ve CD22 saptanırken %20-40'ında ise T lenfosit seri ilişkili CD2, CD3, CD5, CD7 antijenleri ekspres edilmektedir (25, 26). Çocukluk çağı ALL'lerin %20'si T hücre, %1-2'si olgun B hücre orijinlidir, geriye kalanını non-T/non-B (pre B/pre T) hücreli olanlar oluşturur (27, 28). Yüzey immunoglobulin olarak CD10 pozitif olması, CALLA(+) veya common ALL olarak adlandırılmaktadır (23). Çocukluk çağı ALL'lerin %80-85'i B hücre ilişkili antijenler ve B hücre prekürsörlerini, %15-20'si T hücre antijenlerini içerir. Erken Pre-B hücreli ALL yaklaşık 2/3 oranında görülür ve en uzun sağkalım süresine sahiptir (29).

Akut Myeloblastik Lösemi morfolojik, sitokimyasal ve immünofenotipik özelliklere göre sınıflandırılabilir. FAB sınıflamasına göre M0, M1, M2, M3, M4, M5, M6 ve M7 olarak sınıflara ayrılır. FAB sınıflaması hücre morfolojisi ve diferansiyasyon

derecesine göre, biyokimyasal reaksiyonlara ve hücre yüzey antijenlerine bağlı olarak yapılmakta iken Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflaması tanı algoritmasına genetik anomaliler, immünofenotipik ve moleküler özellikler de dahil edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması AML'yi 4 kategoriye ayırır.

1. Tekrarlayan genetik anormalliklerle birlikte AML
2. Çoklu seride displazi ile birlikte AML
3. Tedaviyle ilişkili AML ve Myelodisplastik Sendrom (MDS)
4. Diğer şekilde sınıflandırılmayan AML

Ana sınıflandırma günümüz modern şartlarında oluşturulmuş flow sitometri panelleri ile ilgili hücre dizisinin tespiti yoluyla oluşturulabilir. Bazen ilgili diziyi tespit etmek ve net ayırımı yapmak mümkün olmamaktadır. Bu durum DSÖ sınıflandırmasında belirsiz (ambiguous) dizili akut lösemiler olarak adlandırılmış ve dizi tespiti için gerekli immünofenotipik modeller net bir şekilde sınıflandırma sistemi içerisinde belirtilmiştir (22, 30).

2.1.5. Klinik Belirti ve Bulgular

Akut lösemilerde belirti ve bulgular; lösemik hücrelerin kemik iliğini infiltre etmesi ve hastalığın ekstramedüller yayılımı ile ilişkilidir. Bu bulgular teşhisten önceki birkaç gün ile birkaç ay arasında ortaya çıkar. Olgular yaşamı tehdit edici kanama, enfeksiyon ya da solunum sıkıntısı ile gelebildiği gibi, asemptomatik bir olgu rutin kan sayımında da ortaya çıkabilir (23).

Birçok klinik ve fiziksel özellik yönünden ALL ve AML büyük oranda benzerlik göstermektedir. En sık ateş, halsizlik ve solukluk ile birlikte kemik iliği yetersizliği sonucu anemi, trombositopeni ve nötropeniye bağlı semptom ve bulgular gözlenir (2, 7, 17, 23).

İlk şikayetler genelde spesifik olmayan halsizlik, yorgunluk, kemik ağrısı ve iştahsızlıktır. Ateş en sık bulgudur ve indüksiyon tedavisinin başlamasından sonra 72 saatte kaybolur. Kemik ağrısı, özellikle uzun kemiklerde ve sternumda olmakla

birlikte, lösemik hücrelerin kemik iliğini ve periostu infiltrasyonuna bağlıdır. Küçük çocuklar aksama veya yürüme isteksizliği ile başvurabilirler. Olguların %25'i de asemptomatiktir (2, 7, 23).

Lenfoid sistem infiltrasyonları da sıklıkla olmaktadır. Lenfadenopati, splenomegali ve hepatomegali ekstramedüller lösemik tutulumu göstermektedir. Hepatomegali hastaların %60-70' inde görülmekte olup semptomsuzdur. Lenfadenopatiler genellikle ağrısızdır, lokalize veya yaygın olabilir (7).

Tanı anında santral sinir sistemi (SSS) tutulumu insidansı %10-15'tir. Çocuklarda artmış kranial basınca bağlı olarak halsizlik, baş ağrısı, sabah kusmaları, papil ödemi görülebilir. Üçüncü, 4., 6. ve 7. kranial sinirleri içeren tutulumlar olabilir. Optik sinir tutulumuna bağlı görme kaybı, 8. kranial sinir infiltrasyonuna bağlı hiperakuzi, kulak çınlaması, baş dönmesi ve hatta sağırılık görülebilmektedir (7).

Akut Lenfoblastik Lösemili hastaların yaklaşık %15'i T hücrelidir. T hücreli ALL sıklıkla, adolesan erkek çocuklarda, yüksek lökosit sayısı olan hastalarda ve lenf bezleri ya da timusun büyümesine bağlı mediastinal kitle ile birlikte görülebilir. Diğer ekstramedüller (göz, mesane, göğüs, pankreas vs.) tutulum veya endokrinolojik belirti ve bulgular ile de nadiren başvurabilirler (7).

Testis tutulumu ve atralji AML'de ALL'ye oranla daha az görülmesine karşılık, SSS tutulumu ALL'ye göre daha sıktır. Akut Myeloblastik Lösemili çocuklarda en sık görülen ekstramedüller tutulum deri, diş eti, SSS, baş ve boyun bölgesinde olmaktadır. Morarma, peteşi, burun kanaması, dişeti kanaması, ya da menoraji sıklıkla gözlenmekte ve sıklıkla AML M3, M4 ve M5' te görülmektedir. Uygulanan tedaviye rağmen AML M3 hastalarının yaklaşık %10'u kanama komplikasyonları nedeniyle kaybedilmektedir (2, 7, 17, 31).

2.1.6. Laboratuvar bulguları

Akut Lenfoblastik Lösemili hastaların %80'inde hemoglobin <10 gr/dl olup, genellikle anemi normositik normokromik görünümündedir. Beyaz küre değerleri düşük, normal veya yüksek olabilir. Lökosit yüksekliği en önemli prognostik belirteçlerden biridir. Nötropeni (granülosit sayısı<500/mm³) yaygındır ve buna bağlı ciddi enfeksiyonlar görülebilmektedir. Trombosit sayısı çoğu hastada normal değerlerin altındadır. Ciddi kanama (gastrointestinal, intrakranial) durumlarında ise 20.000/mm³'ün altında görülmektedir. Akut Lenfoblastik Lösemi monositopenik veya bisitopenik olabileceği gibi pansitopeni ile de karşımıza çıkar ve bu durumda Aplastik Anemi ile ayrımı yapılmalıdır (2, 7, 23). Kemik iliği değerlendirilmesinde blast oranları %80-100 arasında değişmektedir. Megakaryositler genellikle yoktur. Kemik iliğinde blast sayısı %25'in üzerinde olduğunda immünfenotiplleme, sitogenetik ve moleküler çalışmalar ile lösemi tanısı kesin konulmaktadır (7, 17, 22).

Bulgular genellikle lösemik hücre yüküne ve ekstramedüller tutulumla bağlıdır. Lenfoblastların parçalanması ile ortaya çıkan pürinlerin artmış anabolizma ve katabolizması sonucu hiperürisemi görülür. Mevcut bu duruma azotemi, hiperpotasemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi eklenmesiyle tümör lizis sendromu (TLS) gelişebilir. Karaciğer fonksiyon testleri (KCFT)'nde bozulma, kan üre azotu (BUN)'nda artış, immunoglobulin düzeylerinde düşme, koagülasyon testlerinde bozukluk olabilir (7, 22, 32).

Akut Myeloblastik Lösemi tanılı hastaların %20'sinde lökosit değerleri 100.000/mm³'ün üzerinde seyretmektedir. Akut Lenfoblastik Lösemi'de olduğu gibi lökositöz kötü prognostik belirteçler arasında en önemli sırada yer almaktadır (7, 22, 33, 34).

Hemoglobin hastaların %50'sinde 9 g/dl, trombosit sayısı da %75 hastada 100.000/mm³ altında seyretmekte olup trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı tromboz ve kanama AML M3 hastalarında sıklıkla görülmektedir (7, 35). Yapılan çalışmalar, AML M1, M3, M4, M5 ve FLT3-ITD pozitif olan hastalarda hiperlökositöz riskinin arttığını göstermiştir (33). Yüksek beyaz küre sayılarında, hastalara

hidroksiüre ve lökoferez ya da periferik manuel kan değişimi tedavileri önerilmektedir (36). Ayrıca, lösemik hücrelerden salınan lizozime bağlı olarak oluşan renaltübüler fonksiyon kaybı da görülebilir (7).

2.1.7.Prognostik Faktörler

Akut lösemilerde prognostik faktörlerin değerlendirilmesinde, risk gruplarının belirlenerek bunlara uygun tedavi yaklaşımlarının seçilmesi önem taşımaktadır. Amaç her risk grubuna uygun tedavi vermek ve daha yoğun tedaviyi riskleri göze alarak yüksek risk gruplarında kullanmaktır. Tanı anındaki lökosit sayısı, yaş, cinsiyet, remisyon ve sağkalım süresi kabul gören evrensel prognostik faktörler arasındadır. Çocukluk çağı ALL ve AML hastalarında prognostik faktörler Tablo 2 ve 3'te gösterilmiştir (2, 7, 37-39).

Tablo 2. Çocukluk Çağı ALL Hastalarında Prognostik Faktörler

Faktör	İyi prognoz	Kötü prognoz
Yaş (yıl)	1-10 yaş	<1 veya >10
WBC değeri	<20000/mm ³	>100000/mm ³
Tizomi 4,10,17	Var	Yok
DNA indeksi	>1,16	<1,16
İmmüfenotip	Prekürsör B hücreli	T-hücreli, matür B
Sitogenetik	t(12;21)	t(9;22), t(4;11), t(1;19)
SSS tutulumu	Yok	Var
MRH	Yok	Var
İndüksiyon tedavine cevap	Evet	Hayır

MRH: Minimal rezidüel hastalık, SSS: Santral sinir sistemi

Tablo 3. Çocukluk Çağı AML Hastalarında Prognostik Faktörler

İyi risk faktörleri	Kötü risk faktörleri
<4 yaş	Lökosit >100 k/MI
Negatif ölçülebilir rezidüel hastalık	Pozitif ölçülebilir rezidüel hastalık
t(8;21) (q22;q22) (RUNX1-RUNX1T1)	Monozomi 7
inv(16) (CBFB/MYH11)	Monozomi 5, del(5q)
t(15;17) (PML/RARA)	Inv(3), t(3,3)
t(1;11) (KMT2A-EPS15)	t(4;11) (FRYL-MLL)
NPM1 gen mutasyonu	t(6;11) (q27;q23) (KMT2A/MLLT4)
CEBPA gen mutasyonu	t(10;11) (p12;q23) (AF10-MLL)
	t(6;9) (DEK-NUP214)
	t(7;12) (MNX1-ETV6)
	t(5;11) (NUP98-NSD1)
	inv(16) (p13.3q24.3) (CBFA2T3-GLIS2)
	FTL3-ITD gen mutasyonu
	HAR gen mutasyonu
	WT1 gen mutasyonu

Minimal rezidüel hastalık, konvansiyonel morfolojik yöntemle tespit edilemeyen eşğin altındaki blast varlığıdır. Minimal rezidüel hastalık kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve çok renkli flow sitometrik yöntemleri ile tespit edilmektedir. Minimal rezidüel hastalığın negatif olması nüks oranının az ya da olmayacağını gösterir (22, 40, 41).

Birçok çalışmada tedavi başlangıcındaki malnutrisyon ile obezitenin ve yoğun indüksiyon tedavisi süresindeki yetersiz nutrisyonel desteğin kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (42, 43). Özellikle 10 yaş üstü obez çocuklarda daha düşük sağkalım ve artmış relaps riski gösterilmiştir (44).

2.1.8. Tedavi

2.1.8.1. Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi

Akut Lenfoblastik Lösemi tedavisinde amaç hastanın iyilik halini sağlamak yani, klinik ve hematolojik remisyona oluşturmaktır, yoğun tedavi süreleri ile iyileşmeyi daha da sağlamlaştırmak, SSS tedavisi uygulamak (intratekal kemoterapi), hastalığın komplikasyonlarını önlemek ve tedavi etmektir (2, 7).

Akut Lenfoblastik Lösemi için birçok başarılı tedavi protokolleri vardır. Bu protokoller; remisyona indüksiyonu, SSS koruyucu tedavisi, konsolidasyon (remisyona yoğunlaştırılması) ve idame tedavisini (remisyona devam ettirilmesi) içerir. Remisyona indüksiyonu çoklu kemoterapi ve intratekal tedavileri kapsar (7). Bir aylık tedaviden sonra tam remisyona şu şekilde tanımlanmaktadır; semptomların düzelmesi, hepatosplenomegali ve lenfadenopati gibi fizik muayene bulgularının kaybolması, kemik iliği değerlendirmesinde <5'ten az blast olması ve beyin omurilik sıvısı (BOS) değerlendirmesinin normal olmasıdır (2, 7).

İndüksiyon tedavisinde kullanılan ilaç kombinasyonları (glukokortikoidler, vinkristin, L-asparaginaz, antrasiklin) ile %95 oranında remisyona sağlanabilmektedir (23). Tedavide deksametazonun, prednizon veya prednizolondan kemik iliği remisyona indüklenmesi ve SSS tedavisi açısından daha etkili olduğu gösterilmiştir (45). Deksametazon kullanımı ile birlikte enfeksiyonlar, uyku bozuklukları, avasküler nekroz gibi steroid ilişkili komplikasyonlarda artış gözlenmiştir (45-47). L-asparaginaz tedavisi ile indüksiyon yanıtı artmıştır ancak önemli alerjik reaksiyonlara ve venöz tromboza neden olmaktadır (48). İndüksiyon tedavisi sonrasında kemik iliği aplazisi gelişen hastalara medikal destek (kan ürünleri, gerekirse antibiyotik) sağlanmalıdır (23).

Santral sinir sistemi profilaksisi için genellikle intratekal kemoterapi ve kraniyal radyoterapi kullanılmaktadır. Günümüz protokollerinde SSS tedavi ve profilaksisi için İT tedavi kullanılmakta olup SSS ışınlanması relaps durumunda tercih edilmektedir (23).

İdame fazı bu tedavinin tamamlanmasından sonra, sağlanan remisyonun devam ettirilmesidir. İdame tedavide günlük 50 mg/m²'den 6-merkaptopürin (6-MP), haftada bir gün de 20 mg/m²'den metotreksat (MTX) oral olarak verilir. Çocukluk çağında uygulanan kemoterapilerin süresi tüm protokollerde (COG, BFM, St Jude) aynıdır ve toplam 2 yıldır. Standart risk erkekler de ise bu süre daha da uzun tutulabilmektedir (7, 23).

Kemoterapi yöntemleri ile şifa sağlanamayan hastalara uygun donörden kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapılmaktadır. İndüksiyon sonrasında kemik iliğinde blast oranı %25'in üzerinde olan, steroide erken cevap vermeyen yüksek risk grubu ve nüks görülen hastalarda KİT yapılır (49).

2.1.8.2. Akut Myeloblastik Lösemi Tedavisi

Akut Myeloblastik Lösemi, geçmiş yıllardan beri çocukluk çağı kanserleri içerisinde prognozu en kötü olanlardan biridir. Yaşam oranı 1960'larda %10'un altında iken, günümüzde tedavi olanaklarının artması ile tedavi sonrası tam remisyon (CR) %70-80'lere yükselmiştir. Beş yıllık genel sağkalım oranı da %50-60'lara ulaşmaktadır (2, 17, 23).

Tedavide amaç; minimum toksisite ile yaşam boyu remisyonu sağlamaktır. Sitozin arabinozid ve antrasiklinlerle başlangıçta hedeflenen tam remisyona % 80 vakada ulaşılır, fakat uzun süreli sağkalım % 30-50 arasındadır. Bunun nedeni tedavi öncesi, tedavi sırasında ve relaps durumunda birçok kemoterapotik ajana karşı direnç gelişimi ve tedaviye bağlı mortalitenin yüksekliğidir (2, 17). Kanama, lökostat ve enfeksiyonlardan kaynaklanan komplikasyonlar AML'li çocuklarda başlıca ölüm nedenleridir. Tanının ilk 2 haftasındaki ölümün en sık nedeni, AML'nin komplikasyonları (lökostat ve kanamalar) ve bakteriyel enfeksiyonlardır (7). Yapılan çalışmalar AML hastalarında şiddetli bakteriyel sepsis riskinin %50-60 ve fungal enfeksiyon riskinin %7-13 olduğunu göstermiştir (50, 51).

Akut Myeloblastik Lösemi M3 tipinde All-Trans Retinoik Asit (ATRA) ve kemoterapi kombinasyonu ile hastaların %70-80'inde remisyon sağlanmakta bu

nedenle de Akut Promyelositik Lösemi (APL) tedavileri farklılık göstermektedir (7). ARA-C, antrasiklin, etoposid ve diğer bazı ilaçlardan oluşan kısa süreli ancak yoğun kemoterapi protokolleri, KİT ile birlikte ya da KİT olmaksızın kullanılmaktadır. Genel olarak kabul edilen en iyi tedavi yöntemi, kemoterapi ile remisyon sağlandıktan sonra doku grubu uygun kardeş varsa, allogeneik KİT yapılmasıdır (2).

Akut Promyelositik Lösemi, diğer AML tiplerinden klinik, morfolojik ve tedavi açısından farklı olması ile ayırt edilir. Tüm AML olgularının yaklaşık %10'unu oluşturur. Sitogenetik olarak t(15;17) kromozomal translokasyonu ile tanınmaktadır. Hipergranüler APL, tüm APL vakalarının yaklaşık %70'ini oluşturur ve hastalar tipik olarak sitopeni ile başvurur. Anormal promiyelositlerde yoğun olarak sitoplazmik granüller, blastlarda ise çok sayıda auer rod bulunur (22). Akut Promyelositik Lösemi'de ciddi kanama diyatezi en önemli bulgudur ve erken ölümlerin sebebidir. Hematolojik komplikasyonlar trombositopeni derecesi dışında, transforme promiyelositteki biyolojik değişikliklere bağlıdır. Akut miyelositer lösemi tiplerinden hayatı tehdit edici koagülopati komplikasyonunun daha ön planda olması ile ayrılır ve mortalite oranı bu komplikasyon nedeniyle diğer tiplerden daha yüksek orandadır. Akut Promyelositik Lösemi de, eğer tedavi yönetimi iyi yapılırsa uzun dönemde prognozu oldukça iyidir. Şüphe varsa moleküler ve sitogenetik ayırım yapılmadan ATRA tedavisi hemen başlanmalıdır. Erken tedaviyle kanamaya bağlı ölüm oranı azaltılmaktadır (22).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Ocak 1997 ile Aralık 2017 tarihleri arasında, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniğinde tedavi ve takip edilen, ALL ve AML tanılı olgular geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastaların cinsiyet, yaş, risk grupları, almış oldukları tedavi protokolleri, başvuru anındaki hemoglobin, beyaz küre ve trombosit düzeyleri, SSS tutulumu, relaps oranları, 10 yıllık tüm ve olaysız sağkalım oranları incelendi. Veriler hastane otomasyon sisteminden ve hasta dosyalarından geriye dönük olarak elde edildi.

İstatistiksel yöntem

İstatistiksel analiz SPSS sürüm 20.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Veriler sayı ve yüzde olarak sunuldu. Yaşam eğrileri "Kaplan Meier" testi kullanılarak elde edildi. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ alındı.

4.BULGULAR

Bu çalışmada, Ocak 1997- Aralık 2017 yılları arasında Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniğinde tedavi ve takip edilen ALL ve AML tanılı olgular geriye dönük olarak değerlendirildi. Tanı konulan ve tedavisi planlanan toplam 346 olgunun 272'si (%78,6) ALL, 74'ü (%21,4) AML idi.

Akut Lenfoblastik Lösemili 272 hastanın 103'ü (%37,9) kız, 169'u (%62,1) erkekti. Hastaların yaşları 4 ile 204 ay arasında değişmekte olup median yaş 63,5 ay idi (Tablo 4).

Tablo 4. Akut Lenfoblastik Lösemili Hastaların Demografik Özellikleri

Özellikler	N	%
Yaş aralığı, ay (median)	4-204 ay (median 63,5 ay)	
Cinsiyet		
Erkek	169	62,1
Kız	103	37,9

Akım sitometrik incelemede hastaların 224'ü (%82,4) prekürsör B, 48'i (%17,6) T hücreli ALL tanısı aldı (Tablo 5).

Tablo 5. Akut Lenfoblastik Lösemili Hastaların Akım Sitometrik Dağılımları

	n	%
Pre B lösemi	224	82,4
T hücreli lösemi	48	17,6
Toplam	272	100

Hastaların 99'una (%36,4) St Jude Total XIII protokolü, 46'sına (%16,9) TR-ALL-BFM-95 protokolü, 7'sine (%2,6) Interfant 06' tedavi protokolü, 54'üne (%19,9) ALL-BFM-2000 protokolü, 65'ine (%23,9) ALLIC-2009 tedavi protokolü ve 1'ine (%0,4) COG protokolü verildi (Tablo 6).

Tablo 6. Akut Lenfoblastik Lösemili Hastalara Verilen Tedavi Protokolleri

	n	%
St Jude Total XIII	99	36,4
BFM-2000	54	19,9
Interfant 06	7	2,6
TR-ALL-BFM-95	46	16,9
ALLIC-2009	65	23,9
COG	1	0,4
Toplam	272	100

Prognostik kriterlere göre ALL standart risk grubu (SR), orta risk grubu (MR) ve yüksek risk grubu (HR) olarak üç grupta sınıflandırıldı. Buna göre ALL hastalarının 82'si (%30,4) SR grubunda, 90'ı (%33,1) MR grubunda ve 100'ü (%36,8) HR grubunda idi (Tablo 7).

Tablo 7. Akut Lenfoblastik Lösemili Hastalarda Risk Grupları

	n	%
SRG	82	30,1
MRG	90	33,1
HRG	100	36,8
Toplam	272	100

Başvuru anındaki ortalama hemoglobin düzeyi 7,79 gr/dl (2,3-16,2 gr/dl), lökosit sayısı 52.107/mm³ (700-446.000/mm³), trombosit değerleri 87.699/mm³ (1220-798.000/mm³), sedim 58,9 mm/sa (1-160 mm/sa), Laktat Dehidrogenaz (LDH) 1605 U/L (131-20.924 U/L) ve ürik asit 6,4 mg/dl (1,4-37,8 mg/dl) idi. Hastaların % 93,3'ünde LDH değerleri laboratuvar sınır değeri olan 295 IU/L'den yüksek bulundu.

Tablo 8. Akut Lenfoblastik Lösemili Hastaların Laboratuvar Bulguları

	Ortalama	Min-Max
Lökosit (/mm ³)	52107	700-446000
Hb (gr/dL)	7,79	2,3-16,2
Plt (/mm ³)	87699	1220-798000
LDH (U/L)	1605	131-80924
Ürikasit (mg/dL)	6,4	1,4-37,8
Sedim (mm/sa)	58,9	1-160
t(9;22) (+) n(%)	11 (4)	
t(4;11) (+) n(%)	4 (1,5)	

Tanı konulan hastalardan 11'inde t(9;22), 4'ünde t(4;11) pozitif saptandı (Tablo 8).

Tanı sırasında 13 hastada (%4,8) SSS tutulumu tespit edildi. Mevcut klinik ve laboratuvar değerlerine bakıldığında 23 hastada (%8,5) TLS gelişti. Tümör lizis sendromu gelişen 8 hasta kaybedildi.

İndüksiyon tedavisinin 8. gününde 182 hastanın prednizolona cevabı değerlendirildi. Hastaların 24'ünün (%13) prednizolona cevabının olmadığı görüldü. Bu hastalardan 17'si indüksiyonun 33. gününde remisyona girerken, remisyona girmeyen 7 hastanın 4'ü belirli sebeplerden kaybedildi, diğer 3 hastaya da KİT yapıldı.

İndüksiyon tedavisinin 15. gününde 181 hasta değerlendirildi. Tam remisyona 143 hastada (%79) ulaşılırken hastalardan 38'i remisyona girmedi. Remisyona girmeyen bu hastalardan 30'u 33. günde remisyona girerken, kalan 8 hastanın 5'i kaybedildi, 3 hastaya da KİT yapıldı.

Yüz yetmiş beş hastanın 33. gün kemik iliği değerlendirilmesi yapıldı. Bunlardan 168'inde (%96) tam remisyon sağlanırken 7 hasta remisyona girmedi. Remisyona girmeyen bu hastalardan 3'üne 8 ve 15. günde de remisyonda olmadığı için KİT yapıldı. Kalan 4 hastadan 3'ü kaybedildi, 1'i tedaviyi başka merkezde yaptırmak istediğinden sevk edildi.

Remisyona girmeyen ve KİT yapılan hastaların sitogenetik incelemesinde 1 hastada t(4;11), 3 hastada t(9;22) pozitif saptandı.

Hastaların 42'sinde (%15,4) görülen relapslar sırası ile, 23 hastada kemik iliği (%54,7), 8 hastada SSS (%19), 5 hastada kemik iliği ile birlikte SSS (%12), 4 hastada kemik iliği ve SSS ayrı zamanlarda (%9,5), 2 hastada kemik iliği ile birlikte testis tutulmu (%4,8) idi.

On üç hasta (%4,8) indüksiyon tedavisi sonrasında başka merkezlere sevk edildi.

On yedi hasta (%6,3) kendi istekleri ile tanı aldıktan sonra tedaviyi bıraktı.

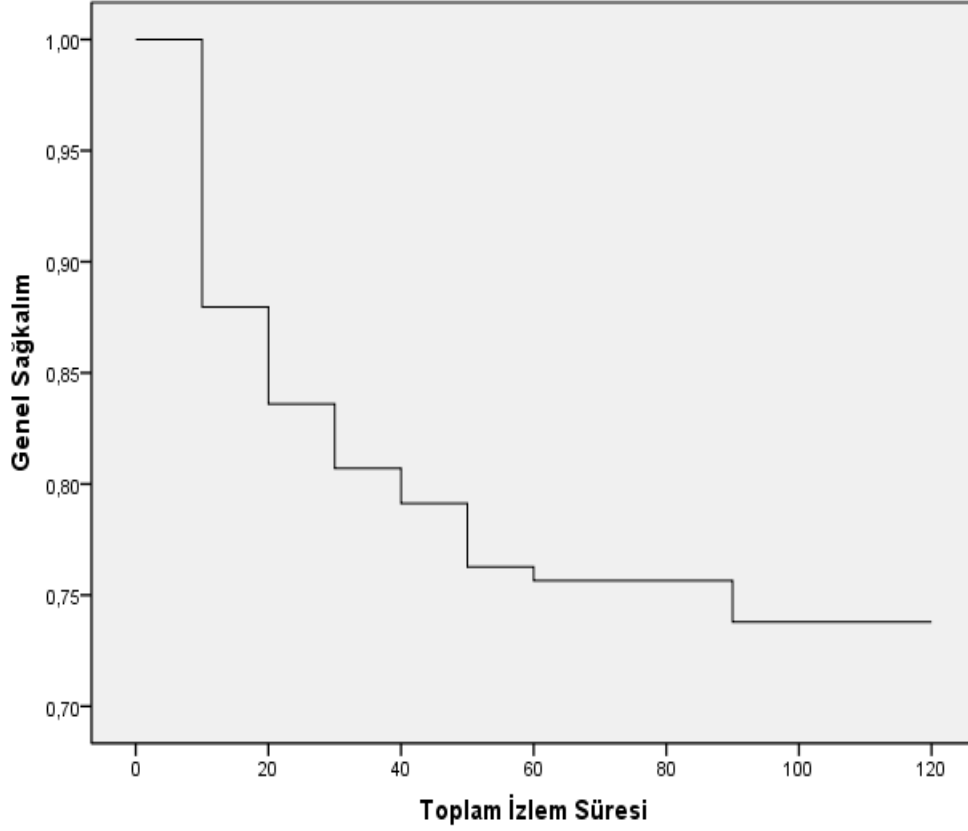
Tedaviyi ya da takip süresinde kaybedilen olgulardan; 27'si (%46,5) idame tedavisi aldığı sırada enfeksiyondan, 22'si (%38) relaps sonrası progressif hastalıktan, 4'ü (%7) tedavi devam ederken kanamadan, 2'si (%3,4) karaciğer toksisitesinden ve 3'ü (%5,1) bilinmeyen bir nedenden kaybedildi (Tablo 9).

Tablo 9. Akut Lenfoblastik Lösemili Vakaların Relaps ve Ölüm Oranları

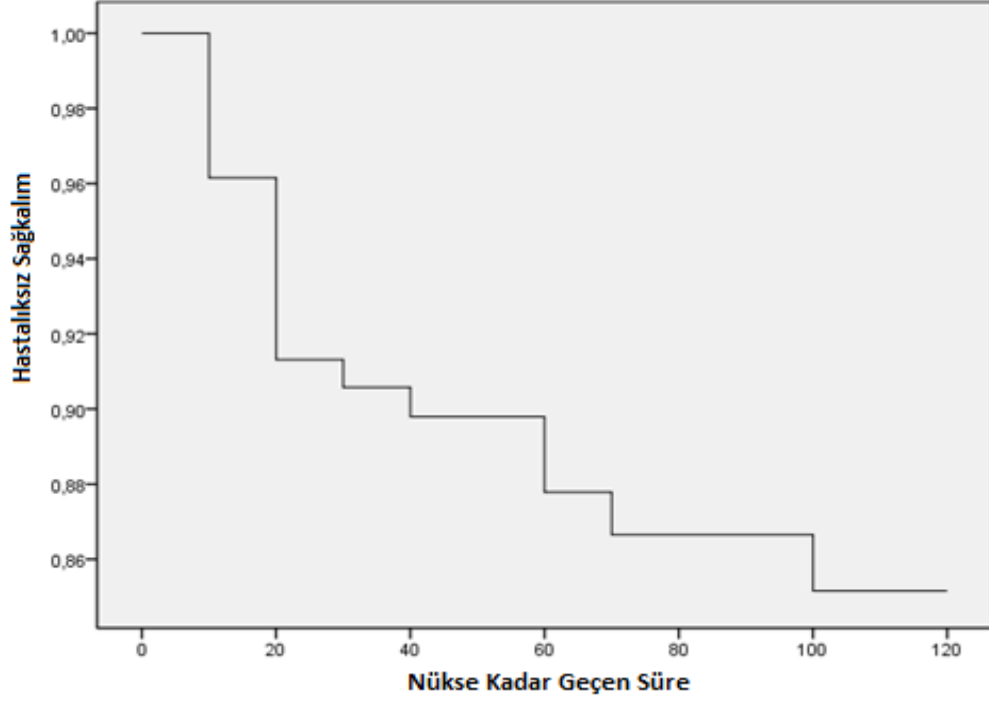
	n	%
Ölüm nedenleri	58	21,3
Enfeksiyon	27	46,5
Kanama	4	7
Refrakter hastalık	22	38
Karaciğer toksisitesi	2	3,4
Bilinmiyor	3	5,1
Relaps bölgeleri	42	15,4
İzole Kİ	23	54,7
Kİ+SSS	5	12
Kİ+SSS ayrı zamanlarda	4	9,5
Testis	2	4,8
İzole SSS	8	19
Takipten çıkan (terk/sevk)	19/13	6,3/4,8

Tedaviyi bırakan ve sevk edilenler dışında kalan 242 hastanın ortalama izlem süresi 64,4 (15 gün-252 ay) ay, ortalama takip süresi 71,4 (0-219 ay) aydı. Bu hastaların ortalama OS (genel sağkalım) süresi $210 \pm 8,1$ ay olup 10 yıllık OS oranı

%73, ortalama EFS (olaysız sağkalım) süresi $173 \pm 7,7$ ay olup 10 yıllık EFS oranı %67 idi (Şekil 1 ve Şekil 2).

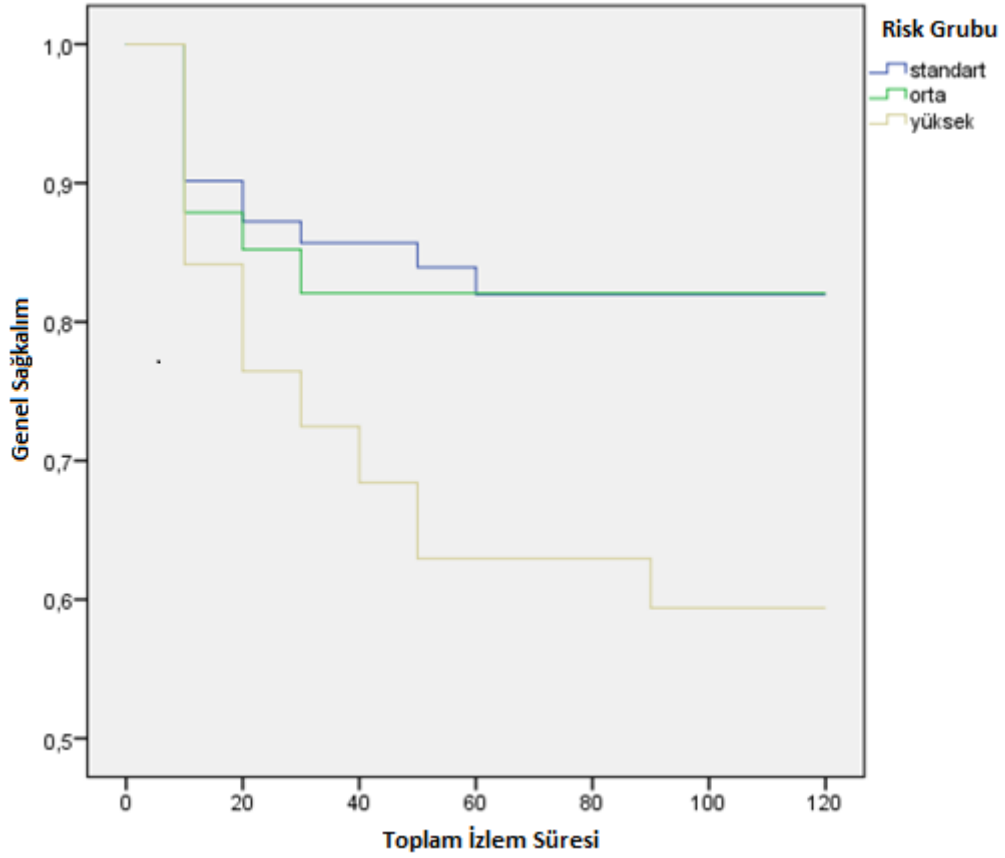


Şekil 1. Akut Lenfoblastik Lösemili Hastalarda OS Oran Eğrisi



Şekil 2. Akut Lenfoblastik Lösemili Hastalarda EFS Oran Eğrisi

Hastaların risk gruplarına göre sağkalıma bakıldığında standart ve orta risk grubunda 10 yıllık oranın %82 olduğu görülürken yüksek risk grubunda ise bu oran %59'lara kadar düşmektedir (Şekil 3) ($p<0,05$). Sonuç olarak 151 hasta remisyonda takip edilirken, 33 hastanın remisyonda halen tedavileri devam etmektedir.



Şekil 3. Akut Lenfoblastik Lösemili Hastalarda Risk Gruplarına Göre OS Oran Eğrisi

Akut Miyeloid Lösemili 74 hastanın 30'u (%40,5) kız, 44'ü (%59,5) erkekti. Hastaların yaşları 3 ile 189 ay arasında değişmekte olup median yaş 111 ay idi (Tablo 10).

Tablo 10. Akut Miyeloid Lösemili Hastaların Demografik Özellikleri

Özellikler	n	%
Yaş aralığı, ay (median)	3-189 ay (median 111 ay)	
Cinsiyet		
Erkek	44	59,5
Kız	30	40,5

Hastaların 32'si (%43,2) AML-BFM-93, 22'si (%29,7) AML-BFM-2004 ve 20'si (%27) AML-BFM-2013 protokolü ile tedavi edildi (Tablo 11).

Tablo 11. Akut Miyeloid Lösemili Hastalara Verilen Tedavi Protokolleri

	n	%
AML-BFM-93	32	43,2
AML-BFM-2004	22	29,7
AML-BFM-2013	20	27,0
Toplam	74	100,0

Hastaların 23'ü (%31,1) standart, 5'i (%6,8) orta ve 46'sı (%62,2) yüksek risk grubundaydı (Tablo 12).

Tablo 12. Akut Miyeloid Lösemili Hastalarda Risk Rrupları

	n	%
SRG	23	31,1
MRG	5	6,8
HRG	46	62,2
Toplam	74	100,0

FAB sınıflamasına göre 2'si M1, 30'u M2, 24'ü M3, 8'i M4, 2'si M5, 5'i M6 ve 3'ü M7 morfolojisindeydi.

Tanı sırasında yapılan lomber ponksiyon (LP) sonucuna göre 1 hastada SSS tutulumu mevcut iken 2 hastaya kanama diyatezi nedeniyle LP yapılamadı.

Üç hastada FLT 3 pozitif olarak sonuçlandı, bu hastalardan ikisi promiyelositik lösemi idi.

Başvuru anındaki ortalama hemoglobin düzeyi 8 gr/dl (3,4-15,2 gr/dl), lökosit sayısı 51.337/mm³ (600-453.000/mm³), trombosit değerleri 79.718/mm³ (6000-459.000/mm³), sedim 52 mm/sa (2-160 mm/sa), LDH 922 U/L (118-5076 U/L) ve ürik asit 4 mg/dl (1-9 mg/dl) idi (Tablo 13). Hastaların %89,1'inde LDH düzeyleri laboratuvar sınır değeri olan 295 IU/L 'den yüksek iken ürik asit düzeyi de %12 hastada sınır değeri 6 mg/dl den yüksek bulundu.

Tablo 13. Akut Miyeloid Lösemili Hastaların Laboratuvar Bulguları

	Ortalama	Min-Max
Lökosit (/mm ³)	51337	600-453000
Hb (gr/dL)	8	3,4-15,2
Plt (/mm ³)	79718	6000-459000
LDH (U/L)	922	118-5076
Ürik asit (mg/dL)	4	1-9
Sedim (mm/sa)	52	2-160
FLT 3 (+) n(%)	3 (4,1)	

Mevcut klinik ve laboratuvar değerlerine bakıldığında 8 hastada (%10,8) TLS gelişti.

İndüksiyon tedavi sonrası 57 hasta (%77) remisyona girdi. Hastalardan 1'i indüksiyon tedavisi sonrası başka merkeze sevk edildi ve 5'i de indüksiyon tedavisinden sonra, tedavi devam ederken izleminden çıktı.

On dokuz hastada (%25,7) relaps görüldü. Relaps olan hastaların 16'sında (%84,2) kemik iliği relapsı görülürken, 1'inde (%5,3) testis ve 2'sinde (%10,5) kemik iliği ve SSS relapsı birlikte görüldü.

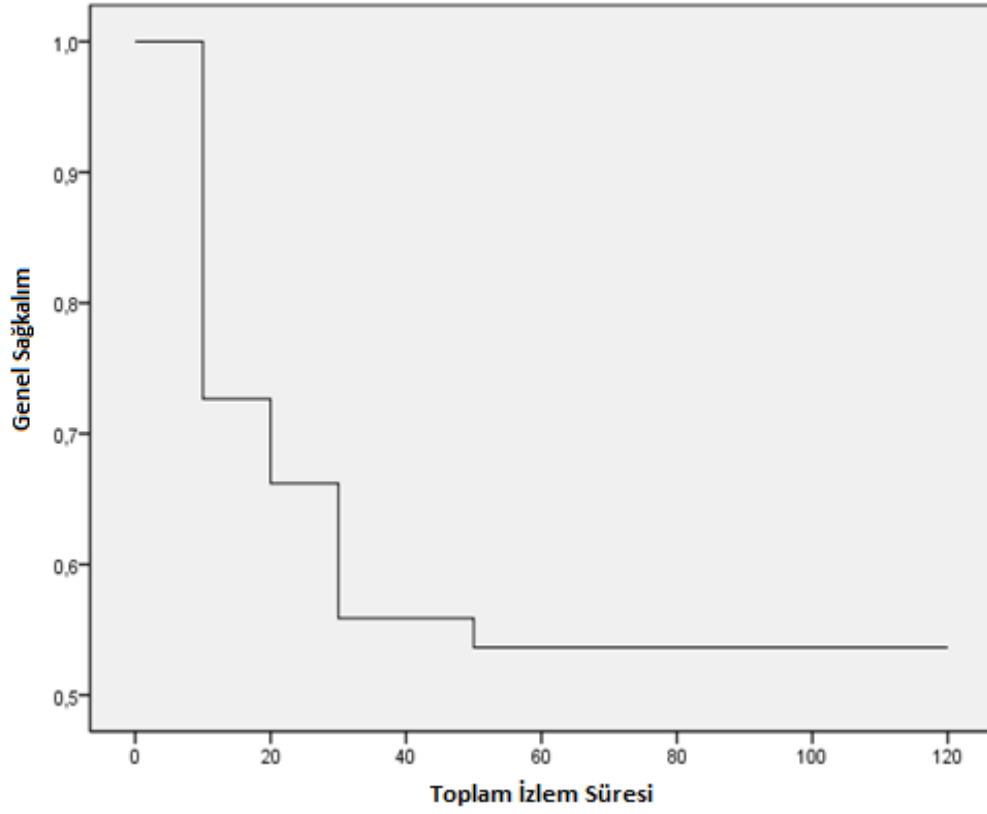
Toplam 30 hasta exitus oldu ve bunlardan 10'u (%33,3) kanama (intrakranial yada gastrointestinal), 7'si (%23,3) enfeksiyon, 11'i (%36,7) relaps sonrası progressif hastalık ve 2'si (%6,7) evde bilinmeyen nedenlerden dolayı kaybedildi (Tablo 14).

Tablo 14. Akut Miyeloid Lösemili Vakaların Relaps ve Ölüm Oranları

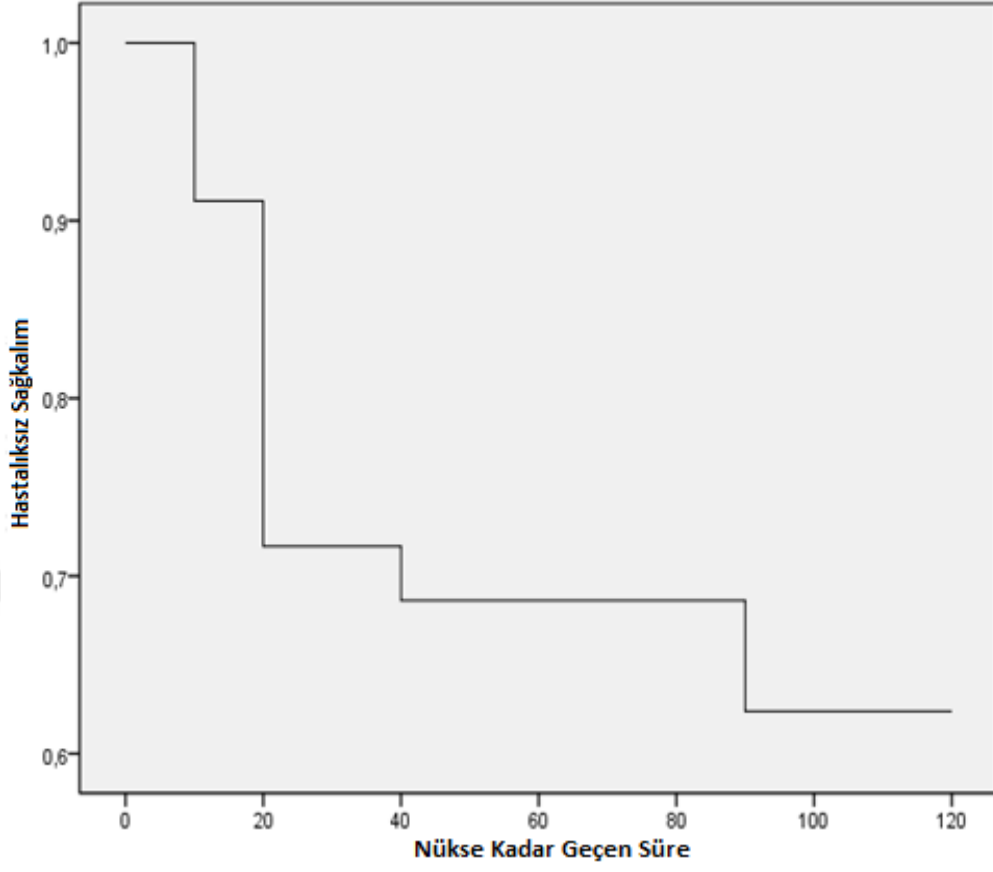
	n	%
Ölüm nedenleri	30	40,5
Refrakter hastalık	11	23,3
Kanama	10	33,3
Enfeksiyon	7	36,7
Bilinmiyor	2	6,7
Relaps bölgeleri	19	25,7
İzole Ki	16	84,2
Ki+SSS	2	10,5
Testis	1	5,3

Terk eden ve sevk edilenler dışında kalan 68 hastanın ortalama takip süresi 54,8 ay (1-186 ay) olup 10 yıllık OS oranı %53, 10 yıllık EFS oranı %45 idi (Şekil 4 ve Şekil 5).

Otuz dokuz hasta (%52,7) tedavisini tamamladı. Bunlardan 38'inin remisyonda takibi devam etmektedir.



Şekil 4. Akut Miyeloid Lösemili Hastalarda OS Oran Eğrisi



Şekil 5. Akut Miyeloid Lösemili Hastalarda EFS Oran Eğrisi

5.TARTIŞMA

Akut lösemiler çocukluk çağı malign hastalıklar içerisinde en sık görülen gruptur ve tüm kanserlerin %25-30'unu oluşturur. Ülkemizde çocukluk çağı kanser kayıtlarında sıklık %31,3 olarak bildirilmektedir. Yıllık insidansı ABD'de ve Batı Avrupa ülkelerinin çoğunda 3,5-4/100.000 olan akut lösemilerin ülkemizde elde edilen verileri de benzer doğrultudadır. Randomize kontrollü klinik çalışmalar; yoğun kemoterapi kombinasyonları, SSS profilaksisi, risk gruplarının belirlenip tedavi yoğunluğunu düzenlenmesi sonucu son 40 yılda sağkalım oranlarında belirgin iyileşmeler gösterse de tedavi sırasında gelişen komplikasyonlar nedeniyle hasta kayıpları sürmektedir (52).

Akut Lenfoblastik Lösemi 2-6 yaş arasında daha sık görülmektedir (7, 53-55). Ratei R. ve arkadaşlarının 2013 yılında 3268 ALL hastası ile yaptıkları çalışma sonucunda hastaların yaşlarının 1-5 yaş arasında pik yaptığı görülmüştür (56). Güneş AM. ve arkadaşlarının 2014 yılında Uludağ Üniversitesi ve Dokuz Eylül Üniversitesi'nde yaptıkları bir çalışmada 343 ALL hastasının değerlendirmesinde, median yaş 6,8 yıl (min:12 ay- max:18 yıl) bulunmuştur (57). Bajel A. ve arkadaşlarının 2008 yılında Hindistan'da yaptıkları bir çalışmada 307 ALL hastasının değerlendirmesinde median yaş 6 yıl olarak bulunmuştur (58). Hazar V. ve arkadaşlarının 2008 yılında Akdeniz Üniversitesi'nde yaptıkları bir çalışmada ise 142 ALL hastasının değerlendirmesinde median yaş 4,3 yıl olarak bulunmuştur (59). Çalışmamızda değerlendirilen 272 ALL hastasının median yaşı 5,3 yıl (min:5 ay- max:17 yıl) olup literatür ile uyumlu idi.

Genel olarak ALL erkek cinsiyette daha sık görülmektedir. Erkek/Kız oranı 1,2-2 dolaylarında olduğu, özellikle T-ALL'de bu oranın 4'e kadar arttığı bilinmektedir (60). Hazar V. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 142 ALL hastası değerlendirilmiş ve %60,6'sının erkek olduğu tespit edilmiştir (59). Güneş AM. ve arkadaşlarının 343 ALL hastası ile yaptığı çalışmada ise hastaların %58'nin erkek cinsiyette olduğu tespit edilmiştir (57). Bajel A. ve arkadaşlarının Hindistan'da 307

ALL hastası ile yaptığı çalışma incelendiğinde erkek cinsiyet %60,9 oranında iken Morghapi A. ve arkadaşlarının Brezilya'da 491 ALL tanılı hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ise erkek cinsiyet oranı %55,8 olarak bulunmuştur (58, 61). Atay AA. ve arkadaşlarının 34 hasta ile yaptıkları çalışmada ise %55,8'nin kız olduğu tespit edilmiştir (62). Bizim çalışmamızda ise erkek cinsiyet oranı %62,1, kız cinsiyet oranı %37,9 olduğu ve bu konuda daha önce yapılan çalışmaların çoğu ile cinsiyet dağılım oranı benzer tespit edilmiştir.

Çocukluk çağı ALL hastaları, BFM grubu tedavi protokollerinde tanı anındaki beyaz küre sayısı, sekizinci gününde prednizolona cevap, sitogenetik inceleme ve tanıdan bir ay sonra bakılan kemik iliği değerlendirmesine göre risk gruplarına ayrılmaktadır (23). Risk grupları HRG, MRG ve SRG olmak üzere üçe ayrılır ve BFM çalışma grubuna göre görülme sıklığı sırasıyla %19, %48 ve %33'dur (63). Yümlü K. ve arkadaşlarının, St Jude ve ALL-BFM-95 protokolleri verilen 150 ALL hastasında yaptığı retrospektif çalışmada hastalara düşük ve yüksek riskli olarak iki gruba ayrılmış, orta risk grubunu yüksek riskli grup içinde değerlendirmişlerdir. Çalışmada hastaların %57,3'ü yüksek riskli iken %42,7'si düşük risk grubunda değerlendirilmiştir (64). Möricke A. ve arkadaşlarının yürüttüğü çok merkezli çalışmada 2169 ALL hastasına, ALL-BFM-95 tedavi protokolü uygulanmış ve hastaların %12'sinin HRG, %53'ünün MRG, %35'inin SRG olduğu bildirilmiştir (65). Hazar V. ve arkadaşlarının 142 ALL tanılı hastada ve ALL-BFM-95 tedavi protokolünün uygulandığı retrospektif çalışmada hastaların %18,3'ü HRG, %43,7'si MRG, %38'i SRG olarak tespit edilmiştir (59). Bizim çalışmamızda BFM tedavi grubu hastalarda yüksek, orta ve düşük riskli olmak üzere 3 grupta incelendi ve %18,2 HRG, %53,9 MRG, %27,9 SRG olarak değerlendirildi. Diğer çalışmalar ile kıyaslandığında çalışmamızda da sonuçların benzer olduğu görüldü.

Risk gruplarına göre yapılan sağkalım analizi incelendiğinde; Möricke A. ve arkadaşlarının ALL-BFM-95 tedavi protokolü uygulanan 2169 ALL hastası ile yaptıkları çalışmada 6 yıllık sağkalım oranı SRG'de %89,5, MRG'de %79,7 ve HRG'de %49,2 olarak bildirilmiştir (65). Perez M. ve arkadaşları tarafından İspanya'da BFM

protokolü uygulanan 232 vakanın değerlendirildiği bir çalışmada 20 yıllık sağkalım oranları sırasıyla SRG %78,6, MRG %84,4, HRG %58,3 olarak bildirilmiş olup MRG risk grubunun sağkalımının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (66). Güneş AM. ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise BFM-95 tedavi protokolü uygulanan 343 ALL hastasının 5 yıllık sağkalım oranı SRG'de %97,7, MRG'de %82,3 iken HRG'de %63,4 olarak bulunmuştur (57). Bizim çalışmamızda ise 10 yıllık sağkalım oranların SRG ve MRG'de %82 iken HRG'de %59 olduğu bulunmuştur. Diğer çalışmalar ile birlikte değerlendirildiğinde çalışmamızda da HR grubundaki hastaların yaşam oranlarının düşük olduğu, SR ve MR grubunda sonuçların benzer olduğu görülmüştür.

Modern kemoterapi protokolleri ile tedavi edilen akut lösemi hastalarında sitogenetik anormallikler, immünolojik alt tip, yaş gibi önemli prognostik faktörler yanında tanı sırasındaki beyaz küre sayısı, hemoglobin ve trombosit değerleri ile birlikte LDH ve ürik asit düzeyleri de değerlendirilip, sağkalıma etkisi araştırılmaktadır (67). Tanı anındaki lökosit sayısı önemli bir prognostik faktör olup, yüksek lökosit sayısının prognozu olumsuz yönde etkilediği genel olarak kabul edilmektedir. Ancak hangi değerın sınır olarak kabul edilebileceği konusunda farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. BFM protokolleri 20000/mm³'ün üzerini yüksek riskli olarak kabul ederken, St Jude protokolleri 50000/mm³'ün üzerini yüksek riskli olarak kabul etmiştir (7, 13, 68). TR-ALL-BFM-2000 çalışması sonuçlarında da lökosit sayısının prognoz ve yaşam oranları üzerine istatistiksel anlamlı olabilecek etkisi gösterilememiştir (69). Bizim çalışmamızda da hastalara farklı tedavi protokolleri uygulanmış olması ve hastaların tanı anındaki lökosit değerlerinin dağılımının düzensiz olmasından dolayı risk grubu değerlendirilmesi yapılmadı.

Hemoglobin düzeyinin düşük olması lösemının var olabileceğini gösterirken, normal olması malign klonun proliferasyonunun yüksek olduğunu düşündürür (53). Atay AA. ve arkadaşlarının 34 ALL hastası ile yaptıkları çalışmada tanı anında bakılan hemoglobin ve trombosit değerleri gruplara ayrılmış hemoglobin için <8 g/dl ve >8 g/dl; trombosit için ise <50.000/mm³ ve >50.000/mm³ olacak şekilde

değerlendirilmiş ve her bir grubun sağkalıma etkilerine bakılmış ancak yapılan değerlendirme sonucu hemoglobin ve trombosit değerlerindeki farklılıkların sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (62). Hazar V. ve arkadaşlarının 142 ALL hastasında yaptıkları çalışmada hastaların tanı anındaki trombosit ve hemoglobin değerlerinin sağkalımı etkilemediği tespit edilmiştir (59). Bizim çalışmamızda ise hastaların hemoglobin ve trombosit değerlerindeki dağılımlarının değişken olmasından ötürü sağkalım ve nüks açısından istatistiksel olarak değerlendirme yapılmadı.

Ürik asit düzeyi, tümöral yük ve böbrek fonksiyonlarının bir göstergesidir. Tümör lizis sendromunun bir parçası olması nedeni ile sağkalım oranlarını etkilemesi beklenmektedir. 2005 yılında Hacettepe Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada TLS'nin Non-Hodgkin Lenfoma'lı hastalarda yaşam oranları üzerine etkili olduğu ortaya konulmuştur. Bu çalışmada TLS'nin yaşam oranlarını etkilediği ve ürik asit düzeylerinin TLS'nin en iyi göstergelerinden birisi olduğu vurgulanmıştır. Renal fonksiyonları normal olsa bile TLS'nin mortal olabildiği gösterilmiştir (70). Kan ürik asit düzeyi için laboratuvarımızda 6 mg/dl üst sınır kabul edildi. Ürik asit düzeyinde yükseklik ve diğer klinik/laboratuvar bulgular eklendiğinde 23 hastada TLS gelişmiş ve TLS gelişen 8 hasta kaybedilmiştir.

Çocukluk çağı ALL'de yapısal ve sayısal kromozomal anomaliler %80 oranında ortaya çıkmaktadır (71). Sayısal anomalilerin yanısıra özellikle belirli kromozomlar arasında oluşan translokasyonlar, prognozun belirlenmesi için büyük önem taşımaktadır (72). Çocukluk çağı ALL vakalarında %3-5 oranında t(9;22) ve %2 oranında t(4;11) pozitifliği görülmekte ve kötü prognozla ilişkilendirilmektedir (73-78). Mörické A. ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli BFM çalışmasında 2169 ALL hastasında t(9;22) translokasyonu %2,1 olarak tespit edilmiştir (65). Genel olarak BFM çalışmalarında t(9;22) translokasyonu %2-3 oranlarında bildirilmektedir (79-81). Hazar V. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da 142 ALL hastasında t(9;22) %6,3 olarak bildirilmiştir (59). Schrappe M. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 2178 ALL hastasında t(9;22) %2,2 iken t(4;11) %2,9 olarak bulunmuştur

(77). Koçak U. ve arkadaşlarının 140 ALL hastası ile yaptıkları çalışmada da t(9;22) %2,1 ve t(4;11) %0,7 olarak tespit edilmiştir (82). Bizim çalışmamızda ise t(9;22) %5,7 oranında pozitif iken %1,5 oranında ise t(4;11) pozitif saptandı. Diğer çalışmalarda da olduğu gibi kötü prognostik faktör olması sebebi ile bu hastalara KİT uygulanmıştır.

Lösemilerde prognozun en iyi göstergelerinden biri de kemoterapiye yanıtıdır (7, 77). Akut Lenfoblastik Lösemi'de yedi günlük prednizon tedavisinden sonraki 8.günde periferik kanda lösemik hücre sayısının $<1000/\text{mm}^3$ olması prognostik olarak iyidir. Eğer sekizinci gün bakılan periferik kandaki blast oranı $>1000/\text{mm}^3$ olursa HRG olarak değerlendirilir (37). Schrappe M. ve arkadaşlarının 2178 ALL tanılı hastalarının 8.gün steroide cevabı %90,5 olarak tespit edilmiştir (77). Bajel A. ve arkadaşlarının 307 ALL hastasında ise bu oran %82,1 olarak tespit edilmiştir (58). Hazar V. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 142 ALL hastasının takibi sonucu 8.gün steroid cevabı sırasıyla %87,3 olarak bildirilmiştir (59). Koçak U. ve arkadaşlarının çalışmasında ise 140 ALL hastasının 8. gün tedaviye cevabı %96,3 oranında bulunmuştur (82). Bizim çalışmamızda da hastaların %87'sinin remisyonda olduğu ve yapılan birçok çalışmada olduğu gibi benzer sonuçlar elde edildiği görüldü.

Onbeşinci ve özellikle 33. gün kemik iliğinde remisyon saptanmaması olumsuz prognostik kriterlerdendir (37). BFM grubunun yaptığı bir çalışmada 15. günde kemik iliği yanıtı %61,5'i M1 iken otuzüçüncü günde ise bu oran %97,7 olarak tespit edilmiştir (65). Güneş AM. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada onbeşinci gün remisyon oranı %61,5 ike otuzüçüncü gün remisyon oranı ise %82 olarak tespit edilmiştir (57). Koçak U. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada otuzüçüncü gün kemik iliği değerlendirmesinde %97,7 oranında remisyon saptandığı bildirilmiştir (82). Bizim çalışmamızda ise onbeşinci gün kemik iliği değerlendirmesinde %79, otuz üçüncü gün kemik iliği değerlendirilmesinde ise %96 oranında hastanın remisyona girdiği ve yapılan çalışmalara bakıldığında sonuçların benzer olduğu görüldü.

Hastaların tedaviye uyumu iyi olsa dahi birçok hastada verilen tedaviye direnç olmakta ve tedavi sonrası nüks görülmektedir. Möricke A. ve arkadaşlarının yürüttüğü ALL-BFM-95 protokolü ile tedavi edilen çok merkezli çalışmada 2169 hastanın %16,2'sinde relaps görüldüğü; bu relapsların %65,2'si izole kemik iliği, %11'i izole SSS, %0,3'ü izole testis, %13,5'i kemik iliği ve SSS birlikteliği ve %10'unu diğer relapsların (kemik iliği ile ayrı zamanlarda SSS veya kemik iliği ile testis) oluşturduğu tespit edilmiştir (65). Bajel A. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada BFM-76/79 protokolü ile tedavi edilen 307 ALL hastasındaki relaps oranı %30,4 olarak bildirilmiş ve %66,3'ü izole kemik iliği, %6'sı izole SSS, %4,8'i izole testis, %4,8'i kemik iliği ve SSS birlikteliği ve geri kalanı da diğerleri olarak tespit edilmiştir (58). Koçak U. ve arkadaşlarının ALL-BFM-95 tedavi protokolü verilen 140 ALL hastasının değerlendirilmesinde de relaps oranının %12,9 olduğu, bunun da %61,1'nin izole kemik iliği, %1,1'nin izole testis, %1,1'nin kemik iliği ve SSS birlikteliğinin geri kalanının da kemik iliği ve testis tutulumunun beraber olduğu tespit edilmiştir (82). Manley S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ALL-BFM-97/99/2003 ve interfant 01/06 tedavi protokollerinin uygulandığı 407 ALL hastasının %22'sinde relaps saptanmış ve %13,1'inde izole SSS, %0,5'inde ise kemik iliği ve SSS birlikte iken geri kalanı da diğer relapsların oluşturduğu tespit edilmiştir (83). Bizim çalışmamızda ise relaps %15,4 hastada saptandı ve %54,7'sinde izole kemik iliği, %8'inde izole SSS, %2'sinde izole testis, %5'inde kemik iliği ve SSS birlikteliği geri kalanında ise diğer relapslar görüldü. Yapılan çalışmalardaki hasta sayılarının ve verilen tedavi protokollerinin farklı olması nedeniyle relaps oranlarında değişkenlik görülmekle birlikte gelişen relapsların çoğunluğunu izole kemik iliği oluşturmaktadır.

Son yıllarda yeni protokollerin kullanılmasıyla ALL tedavisinde sağkalım oranı %80-90'lara çıkmıştır (23). Möricke A. ve arkadaşlarının yürüttüğü çok merkezli çalışmada TR-ALL-BFM-95 tedavi protokolü verilen 2169 ALL hastasının 6 yıllık EFS oranı %78,6 olarak tespit edilmiştir (65). Bajel A. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada BFM-76/79 tedavi protokolü uygulanan 307 ALL hastasının 5 yıllık genel sağkalım oranı %59,8 iken EFS oranı ise %56 olarak bildirilmiştir (58). Atay AA. ve arkadaşlarının 2005 yılında BFM-90/95 tedavi protokolü verilen 34 ALL hastasının da

5 yıllık genel sağkalım oranı %73,5 ve EFS oranı %69,6 olarak bildirilmiştir (62). Çok merkezli ALL-BFM-95 çalışmasında ülkemizde bildirilen 5 yıllık genel sağkalım oranı %80 (57) iken TR-ALL-BFM-2000 çalışmasında ülkemizde bildirilen 5 yıllık EFS oranı %70'tir (69). Hazar V. ve arkadaşlarının TR-ALL-BFM-95 tedavi protokolü uygulanan 142 ALL hastasının 8 yıllık genel sağkalım oranı 72, EFS oranı ise %63,2 olarak bulunmuştur (59). Koçak U. ve arkadaşlarının ALL-BFM-95 tedavi protokolü uyguladıkları 140 ALL hastasının 12 yıllık genel sağkalım oranı %80,6 iken EFS oranı ise %75 olarak tespit edilmiştir (82). Güneş AM. ve arkadaşlarının ALL-BFM-95 tedavi protokolü uyguladıkları 343 ALL hastasının 5 yıllık genel sağkalım oranı %79,9; EFS oranı ise %78,4 olarak tespit edilmiştir (57). Yümlü K. ve arkadaşlarının St Jude ve TR-ALL-BFM-95 tedavi protokolü verilen 150 ALL hastasının 8 yıllık genel sağkalım oranı %72 oranında tespit edilmiştir (64). Bizim çalışmamızda hastalarımızın ise 10 yıllık genel sağkalım oranı %73 iken 10 yıllık EFS oranı %67 olarak bulundu. Sağkalım oranlarındaki belirgin farklılıkların uygulanan tedavi protokollerinin, hasta sayıları ve en önemlisi izlem sürelerinin değişkenliğinden kaynaklandığını söylemek mümkündür. Çalışmamızın uzun süren izleme dayalı olması sonucu ile birçok uzun dönem yapılan çalışmaya yakın sonuçlar elde edildiği de görülmektedir.

Akut Miyeloid Lösemi hastalarında prognostik faktörler hastaya, hastalığın özelliklerine ve tedaviye verilen cevaba göre değişmektedir. Yaş, ırk ve eşlik eden hastalıkların varlığı hastaya ait özellikler iken hastanın remisyona girmesi, translokasyonların saptanması, kromozomal anomaliler ve FLT3 gen mutasyonu saptanması da hastalığa ait özellikler arasında yer almaktadır (23).

Akut Miyeloid Lösemi hastalarında cinsiyete göre insidans farklılığı gözlenmemektedir (54). Ülkemizde BFM protokolleri (87, 93, 98) ile tedavi edilen 180 hastada erkek/kız oranı 1,5 olarak bildirilmiştir (84). David W. ve arkadaşlarının yapmış olduğu MRC 10 ve 12 çalışmalarında da 698 çocuk hastada erkek/kız oranı 1,2 olarak tespit edilmiştir (85). Rubnitz J. ve arkadaşlarının 1987-2002 yılları arasında 191 hastada yaptıkları bir çalışmada erkek/kız oranı 1,17 olarak

bulunmuştur (86). Bizim çalışmamızda ise erkek/kız oranı 1,4 ile diğer çalışmalar ile benzer oranlarda bulundu.

Akut Miyeloid Lösemi erişkinlerde daha sık görülmekle birlikte infant ve adölesan dönemde sıklığı artmaktadır (8, 55-57). Ülkemizde çok merkezli yürütülen BFM-AML (87, 93, 98) çalışmalarında yaş ortalaması 8,2 yıl iken, COG grubu (Childrens' Oncology Group)'nda 9,5-11,5 yaş olarak bildirilmiştir (84). Riberio R. ve arkadaşlarının St Jude hastanesinde uyguladıkları AML-80, 83, 87 ve 91 protokol çalışmalarında toplam 251 hastanın yaş ortalamaları 5,8 yıl olarak tespit edilmiştir (87). Yümlü K. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da 36 AML hastasının yaş ortalaması 9 yıl olarak bulunmuştur (64). Bizim çalışmamızda ise 9,2 yıl olarak bulundu. Çalışmamızdaki ortalama yaş değerinin diğer çalışmalar ile paralel olduğu görüldü.

Çok merkezli BFM-AML Türkiye çalışmasında en fazla görülen blastik hücre M2 morfolojisi iken bunu sırasıyla M4, M1 ve M5 izlemektedir (84). Liang D.ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 58 AML hastanın morfolojik dağılımında AML M2 %31 ile en sık görülen morfoloji iken peşine sırası ile AML M3 ve AML M5 morfolojisinin geldiği bildirilmiştir (88). Ülkemizde Uludağ Üniversitesi tarafından yürütülen AML-MRC-10/12 çalışmalarında 108 AML hastanın incelenmesinde de AML M2 %32 ile en sık görülürken AML M4 (%20) ikinci sıklıkta görüldüğü tespit edilmiştir (84). Rubnitz J. ve arkadaşlarının yapmış olduğu St Jude hastanesi verilerinde de aynı şekilde AML M2 ve AML M4 morfolojileri en sık görülen morfolojik dağılım olarak tespit edilmiştir (77). Bizim çalışmamızda ise AML tanılı hastaların morfolojik olarak dağılımına bakıldığında AML M2 (%30) ve AML M3 (%24) en sık tespit edilen morfolojik grup olarak bulundu. Genel olarak çalışmalara bakıldığında morfolojik olarak ilk sırayı AML M2'nin oluşturduğu görülmektedir.

Akut Miyeloid Lösemi tanılı hastalarında tanı anında bakılan laboratuvar değerlerinde lökositöz/lökopeni, anemi, trombositopeni olabilmektedir. St Jude hastanesinde yapılan AML-80/83/87 ve 91 çalışmalarında lökosit sayıları ortalaması sırasıyla 25.000, 31.000, 17.000 ve 16.000/mm³ olarak bildirilmiştir. Yapılan bu

çalışmalarda lökosit sayısının genel sağkalım üzerine etkilerine bakılmış ancak prognostik önemde olmadığı tespit edilmiştir (89, 90). Yümlü K. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada AML'li hastaların tanı anındaki lökosit sayıları 1000-218.000/mm³ arasında değişmekte olup ortalama lökosit sayısı 58.177/mm³, ortalama hemogloblin değereri 7,66 gr/dl, ortalama trombosit sayısı 56.189/mm³ tespit edilmiş olup hastaların laboratuvar değerlerinin sağkalım üzerine etkili olmadığı sonucuna varılmıştır (64). Bizim çalışmamızda da hastaların laboratuvar değerlerinin sağkalım üzerine etkisinin olmadığı gözlemlendi.

Akut Miyeloid Lösemi hastalarında çağdaş tedavi yöntemleri ile tam remisyon %60-70 oranında sağlanmakta ancak %30-40 hastada relaps görölmektedir ve bunun da sadece %50'sinde uzun süreli sağkalım gözlenmektedir (7). Rubnitz J. ve arkadaşlarının AML-BFM-87/91/97 tedavi protokollerinin verildiği çalışmada 191 AML hastasının %37,5'inde relaps gözlemlendiği belirtilmiştir. Aynı çalışmada tedavi sonrası tam remisyon oranı %54 olarak bulunmuştur (86). Yümlü K. ve arkadaşlarının AML-MDS-2003 ve AML-BFM-98 tedavi protokolü verilen 36 AML hastası ile yapılan çalışmada hastaların %30,5'inde relaps saptandığı tespit edilmiş ve tedavi sonrası tam remisyon oranı ise %88 olarak bulunmuştur (64). Bizim çalışmamızda AML-BFM tedavi protokolleri uygulanan hastalarımızdan %25,7'sinde relaps göröldü ve %51,4'ü tedavi sonrası tam remisyonda tespit edildi. Relaps ve tedavi sonrası remisyon oranlarının farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda hasta sayılarının ve verilen tedavi protokollerinin değerışken olmasından kaynaklanıyor olabilir. Tedavi sonrası remisyon elde edilmesi yüskse bir oranda olsa dahi relaps oranının yüksek olduğu çalışmalarda görölmektedir.

Rubnitz JE. ve arkadaşlarının yaptıkları AML-87/91/97 tedavi protokollerinin uygulandığı 191 AML hastasının 5 yıllık EFS oranı %41,8 olarak tespit edilmiştir (86). SJCRH grubunun AML-BFM-80/83/87/91/97 tedavi protokolleri uygulanan 251 AML hastalı çalışmalarında 5 yıllık genel sağkalım oranları sırası ile %36,9, %17,8, %48,7, %56,5, %47,5 iken EFS oranları sırası ile %30,8, %11,1, %35,9, %43,5 ve %45 olarak bildirilmiştir (87). Yümlü K. ve arkadaşlarının 2009 yılında AML-MDS-2003 ve AML-

BFM-98 tedavi protokollerinin verildiği 36 AML hastası ile yaptıkları çalışmada da 8 yıllık genel sağkalım %35 olarak bulunmuştur (64). Rasche M. ve arkadaşlarının AML-BFM tedavi protokolü uyguladıkları 1940 AML hastasının değerlendirilmesinde 5 yıllık genel sağkalım oranı %76 iken EFS oranı ise %50 olarak tespit edilmiştir (92). Bizim alışmamızda ise AML hastaları için ise 10 yıllık genel sağkalım oranımız %53 iken EFS oranı %45 olarak bulundu. Çalışmamızdaki genel sağkalım oranımızın takip suremizin uzun olmasından dolayı daha iyi olduğunu söylemek mümkündür.

Çocukluk ağındaki görülen tüm malignitelerin %40'ından fazlasını hematopoetik maligniteler oluşturmaktadır. Çocukluk ağı kanserlerinden en çok ölüme neden olan ise lösemilerdir (91). Yapılan çalışmalara bakıldığında; indüksiyon tedavisine cevabın iyi olmaması ve gelişen relapslar prognozu etkilemektedir. Son yıllarda sistemik ve SSS'ye yönelik tedavileri birlikte uygulayan tedavi protokolleri ile elde edilen başarılar, hastaların %70-80'inde uzun süreli sağkalım elde edilebilmesini sağlamıştır (23).

6.SONUÇLAR

1. Çalışmaya toplam 346 akut lösemi hastası dahil edildi. Hastaların 272'si (%78,6) ALL, 74'ü (%21,4) AML idi.
2. Değerlendirilen hastalarda erkek cinsiyetin ALL'de daha fazla olduğu AML için ise cinsiyet farkının olmadığı görüldü.
3. Akut Lenfoblastik Lösemi hastalarımızın median yaşı 5,3 yıl iken AML hastalarımızın 9,2 yıl idi.
4. Ülkemizde ve yurt dışında yapılan çok merkezli çalışmalarda en sık AML M2, M4 görülmektedir. Çalışmamızda AML M2 30 hasta (%40,5) ile en sık görülen AML alt tipi iken AML M4 3. sırada yer almaktaydı.
5. Kliniğimizde ALL hastalarının %36,4 St Jude protokolü, %36,8'ine BFM protokolleri verildi.
6. Kliniğimizde ALL hastalarında yapılan çalışmada; 10 yıllık OS oranı %73, EFS oranı %67 iken AML hastalarında ise 10 yıllık OS oranı %53, EFS oranı %45'tir. Akut Lenfoblastik Lösemi ve Akut Myeloblastik Lösemi için OS ve EFS değerleri genel olarak literatür ile bulundu.
7. Akut Lenfoblastik Lösemi tanılı hastaların yüksek risk grubundaki yaşam oranı, düşük ve orta risk grubundaki yaşam oranlarına göre düşüktü ve literatür ile uyumlu idi.
8. Akut Lenfoblastik Lösemi tanılı hastalarda %15,4 oranında relaps görülürken AML'de %25,7 ile yüksek bulundu.
9. Ölüm nedenlerine bakıldığında ALL hastaları için en sık enfeksiyon ikinci sıklıkta ise refrakter hastalık yer alırken AML hastaları için en sık refrakter hastalık ikinci sıklıkta ise kanama bulunmaktaydı.

10. Yapılan bu çalışma ile çocukluk çağı akut lösemilerinde; tedavi protokolleri, relaps oranları, ölüm nedenleri ve yaşam oranlarının literatür ile uyumlu olduğu görölmüştür.



7.KAYNAKLAR

1. Ali R. Akut Lösemiler WHO Sınıflaması ve Nadir Akut Lösemi Tipleri. THD 2006 Akut Lösemi Kursu Kitabı; 7-9.
2. Ağaoğlu L. Lösemiler. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri. 4.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2010. s.1359-69.1
3. Yılmaz M. Akut Lösemiler: Klinik Tanı ve Ayırıcı Tanı. Türkiye Klinikleri Journal of Hematology Special Topics. 2010;3(2):5-10.
4. Serin T, Serin M, Erdem E, Yıldırım Y. Çocukluk Çağı Lösemilerinde Risk Faktörleri. Türk Çocuk Hematoloji Derg. 2007 Eylül; 26-31
5. Uzunhan TA, Karakaş Z. Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemisi. Çocuk Derg. 2012;12(1):6-15.
6. Apak H. Çocukluk Çağı Lösemileri. Türk Pediatri Arşivi. 2006;41:189-96.
7. Carroll WL, Bhatla T, Redner A, Kessel R. Acute Lymphoblastic & Myeloid Leukemia. In: Lanzkowsky P, Jeffrey M. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 6th ed. Chennai, India: Elsevier; 2016. 18-19:p367-406.
8. McClain KL, Leach CT, Jenson HB et al. Association of Epstein-Barr Virus with Leiomyosarcomas in Young People with AIDS. New England Journal of Medicine. 1995;332(1):12-8.
9. Pui CH, Evans WE. Acute Lymphoblastic Leukemia. New England Journal of Medicine. 1998;339(9):605-15.
10. Greaves MF, Maia AT, Wiemels JL, Ford AM. Leukemia in Twins: Lessons in Natural History. Blood. 2003;102(7):2321-33.
11. Kadan-Lottick NS, Kawashima T, Tomlinson G et al. The Risk of Cancer in Twins: A Report from The Childhood Cancer Survivor Study. Pediatric Blood & Cancer. 2006;46(4):476-81.
12. Puumala SE, Ross JA, Aplenc R, Spector LG. Epidemiology of Childhood Acute Myeloid Leukemia. Pediatric Blood & Cancer. 2013;60(5):728-33.
13. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute Lymphoblastic Leukaemia. The Lancet. 2008;371(9617):1030-43.
14. Gamis AS, Alonzo TA, Gerbing RB et al. Natural History of Transient Myeloproliferative Disorder Clinically Diagnosed in Down Syndrome Neonates: A Report from The Children's Oncology Group Study A2971. Blood. 2011;118(26):6752-9.

15. Massey GV, Zipursky A, Chang MN et al. A Prospective Study of The Natural History of Transient Leukemia in Neonates with Down Syndrome: Children's Oncology Group Study-9481. *Blood*. 2006;107(12):4606-13.
16. Rabin KR, Whitlock JA. Malignancy in Children with Trisomy 21. *The Oncologist*. 2009;14(2):164-73.
17. Tubergen DG, Bleyer A, Ritchey AK, Friehling E. The Leukemias. In: Kliegman RM. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. 22(495.1-3):p2435-44
18. Martin RM, Gunnell D, Owen CG, Smith GD. Breast-feeding and Childhood Cancer: A Systematic Review with Metaanalysis. *International Journal of Cancer*. 2005;117(6):1020-31.
19. Caughey RW, Michels KB. Birth Weight and Childhood Leukemia: A Meta-analysis and Review of The Current Evidence. *International Journal of Cancer*. 2009;124(11):2658-70.
20. Lee K-M, Ward MH, Han S et al. Paternal Smoking, Genetic Polymorphisms in CYP1A1 and Childhood Leukemia Risk. *Leuk Res*. 2009;33(2):250-8.
21. Metayer C, Zhang L, Wiemels JL et al. Tobacco Smoke Exposure and The Risk of Childhood Acute Lymphoblastic and Myeloid Leukemias by Cytogenetic Subtype. *American Association for Cancer Research*. 2013;1-28.
22. Sevindik ÖG, Turgut B, Tekinalp A. Akut Lösemilerde Tanı ve Sınıflandırma, Akut Lenfoblastik Lösemide Prognostik Belirleyiciler. *Türkiye Klinikleri Hematoloji Özel Sayısı*. 2017;10(1):1-9,47-52.
23. Rabin KR, Gramatges MM, Margolin JF, Poplack DG. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG. Eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2015:463-497.
24. Lilleyman J, Hann I, Stevens R et al. Cytomorphology of Childhood Lymphoblastic Leukaemia: A Prospective Study of 2000 Patients. *British Journal of Hematology*. 1992;81(1):52-7.
25. Hwang K, Park CJ, Jang S et al. Flow Cytometric Quantification and Immunophenotyping of Leukemic Stem Cells in Acute Myeloid Leukemia. *Annals of Hematology*. 2012;91(10):1541-6.
26. Kern W, Bacher U, Haferlach C et al. The Role of Multiparameter Flow Cytometry for Disease Monitoring in AML. *Best Practice & Research Clinical Hematology*. 2010;23(3):379-90.

27. Mirro JJ, Kitchingman G, Behm FG et al. T Cell Differentiation Stages Identified by Molecular and Immunologic Analysis of The T Cell Receptor Complex in Childhood Lymphoblastic Leukemia. *Blood*. 1987;69(3):908-12.
28. Roper M, Crist WM, Metzgar R et al. Monoclonal Antibody Characterization of Surface Antigens in Childhood T-cell Lymphoid Malignancies. *Blood*. 1983;61(5):830-7.
29. Bene M, Castoldi G, Knapp W et al. Proposals for The Immunological Classification of Acute Leukemias. European Group for The Immunological Characterization of Leukemias. *Leukemia*. 1995;9(10):1783-6.
30. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA et al. The 2008 Revision of The WHO Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia: Rationale and Important Changes. *Blood*. 2009;114(5):937-51.
31. Antony R, Roebuck D, Hann IM. Unusual Presentations of Acute Lymphoid Malignancy in Children. *Journal of The Royal Society of Medicine*. 2004;97(3):125-7.
32. Files MD, Zenel JA, Armsby LB, Langley SM. A Child with Eosinophilia, Loeffler Endocarditis, and Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Cardiology*. 2009;30(4):530-2.
33. Sung L, Aplenc R, Alonzo TA et al. Predictors and Short-term Outcomes of Hyperleukocytosis in Children with Acute Myeloid Leukemia: A Report from The Children's Oncology Group. *Haematologica*. 2012;97(11):1770-3.
34. Ganzel C, Becker J, Mintz PD et al. Hyperleukocytosis, Leukostasis and Leukapheresis: Practice Management. *Blood Reviews*. 2012;26(3):117-22.
35. Psaila B, Bussel JB, Frelinger AL et al. Differences in Platelet Function in Patients with Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplasia Compared to Equally Thrombocytopenic Patients with Immune Thrombocytopenia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011;9(11):2302-10.
36. Haase R, Merkel N, Diwan O et al. Leukapheresis and Exchange Transfusion in Children with Acute Leukemia and Hyperleukocytosis. A Single Center Experience. *Klinische Paediatric*. 2009;221(06):374-8.
37. Pui CH, Onciu M. Diagnosis and Classification. In: Pui CH. *Childhood Leukemias*. 3th ed. New York. Cambridge University Press; 2012. 1(2)p21-48.
38. Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P et al. A Treatment Protocol for Infants Younger than 1 Year with Acute Lymphoblastic Leukaemia (Interfant-99): An Observational Study and A Multicentre Randomised Trial. *The Lancet*. 2007;370(9583):240-50.

39. Hastings C, Gaynon PS, Nachman JB et al. Increased Post-Induction Intensification Improves Outcome in Children and Adolescents with A Markedly Elevated White Blood Cell Count with T Cell Acute Lymphoblastic Leukaemia but Not B Cell Disease: A Report from The Children's Oncology Group. *British Journal of Haematology*. 2015;168(4):533-46.
40. Gajjar A, Harrison PL, Sandlund JT et al. Traumatic Lumbar Puncture at Diagnosis Adversely Affects Outcome in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*. 2000;96(10):3381-4.
41. Campana D. Minimal Residual Disease Monitoring in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Current Opinion in Hematology*. 2012;19(4):313-8.
42. Orgel E, Sposto R, Malvar J et al. Impact on Survival and Toxicity by Duration of Weight Extremes During Treatment for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report from The Children's Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(13):1331-7.
43. Co-Reyes E, Li R, Huh W, Chandra J. Malnutrition and Obesity in Pediatric Oncology Patients: Causes, Consequences and Interventions. *Pediatric Blood & Cancer*. 2012;59(7):1160-7.
44. Butturini AM, Dorey FJ, Lange BJ et al. Obesity and Outcome in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(15):2063-9.
45. Teuffel O, Kuster S, Hunger S et al. Dexamethasone Versus Prednisone for Induction Therapy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Systematic Review and Metaanalysis. *Leukemia*. 2011;25(8):1232-8.
46. Winkel ML, Appel IM, Pieters R, Heuvel-Eibrink MM. Impaired Dexamethasone-Related Increase of Anticoagulants is Associated with The Development of Osteonecrosis in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Haematologica*. 2008;93(10):1570-4.
47. Hinds PS, Hockenberry MJ, Gattuso JS et al. Dexamethasone Alters Sleep and Fatigue in Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer*. 2007;110(10):2321-30.
48. Kawedia JD, Liu C, Pei D et al. Dexamethasone Exposure and Asparaginase Antibodies Affect Relapse Risk in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*. 2012;119(7):1658-64.
49. Mehta P, Davies S. Allogeneic Transplantation for Childhood ALL. *Bone Marrow Transplantation*. 2008;41(2):133-9.

50. Sung L, Gamis A, Alonzo TA et al. Infections and Association with Different Intensity of Chemotherapy in Children with Acute Myeloid Leukemia. *Cancer*. 2009;115(5):1100-8.
51. Kaya Z, Gursel T, Kocak U et al. Invasive Fungal Infections in Pediatric Leukemia Patients Receiving Fluconazole Prophylaxis. *Pediatric Blood & Cancer*. 2009;52(4):470-5.
52. Ferhanoğlu B. Hematolojik Malignitelerde Yenilikler. 7.Febril Nötropeni Sempozyumu, Ankara, 23-26 Şubat 2006; s67-81.
53. Kutluk T. Çocukluk Çağı Kanserlerinin Epidemiyolojisi. *Klinik Gelişim*. 2007;20(2):5-12.
54. Ward E, DeSantis C, Robbins A et al. Childhood and Adolescent Cancer Statistics, 2014. *A Cancer Journal for Clinicians*. 2014;64(2):83-103.
55. Karbuz A, Yaralı N, Işık P ve ark. Akut Lösemi Hastalarının Demografik Özellikleri ve Tedavi Sırasında Görülen Komplikasyonları: Tek Merkez Deneyimi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Derg*. 2016;11(1).
56. Ratei R, Schabath R, Karawajew L et al. Lineage Classification of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia According to The EGIL Recommendations: Results of The ALL-BFM-2000 Trial. *Klin Padiatr*. 2013;225(S 01):S8-S.
57. Güneş AM, Ören H, Baytan B et al. The Long-Term Results of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia at Two Centers from Turkey: 15 Years of Experience with The ALL-BFM-95 Protocol. *Annals of Hematology*. 2014;93(10):1677-84.
58. Bajel A, George B, Mathews V et al. Treatment of Children with Acute Lymphoblastic Leukemia in India Using a BFM Protocol. *Pediatric Blood & Cancer*. 2008;51(5):621-5.
59. Hazar V, Karasu GT, Uygun V et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Turkey: Factors Influencing Treatment and Outcome: A Single Center Experience. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2010;32(8):p317-22.
60. Ishii E, Eguchi H, Matsuzaki A et al. Outcome of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children with AL90 Regimen: Impact of Response to Treatment and Sex Difference on Prognostic Factors. *Pediatric Blood & Cancer*. 2001;37(1):10-9.
61. Moghrabi A, Levy DE, Asselin B et al. Results of The Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*. 2007;109(3):896-904.

62. Atay AA, Kürekçi AE, Kesik V ve ark. Akut Lenfoblastik Lösemili Olgularımızın Retrospektif Analizi. *Gülhane Tıp Derg.* 2005;47:183-6.
63. Campbell M, Castillo L, Riccheri C et al. ALLIC-BFM-2009: A Randomized Trial of The I-BFM-SG for The Management of Childhood Non-B Acute Lymphoblastic Leukemia. Final Version of Therapy Protocol From. 2009;14.
64. Yümlü K. Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemileri. *Kocatepe Tıp Derg.* 2015;16(1).
65. 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(9):4477-89.
66. Pérez AM, Alonso AO, Ramírez MO et al. Twenty Years of Treating Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Anales de Pediatría;* 2006;65(3)198-204.
67. Thomas X, Le Q-H. Prognostic Factors in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematology.* 2003;8(4):233-42.
68. Smith M, Arthur D, Camitta B et al. Uniform Approach to Risk Classification and Treatment Assignment for Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology.* 1996;14(1):18-24.
69. Soycan LY, Aydoğan G, Tanyeli A et al. BFM-TR-ALL-2000: First Turkish Multicentric Study in The Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Blood & Cancer.* 2006;47(4):426-7.
70. Büyükpamukçu M, Varan A, Aydın B et al. Renal Involvement of Non-Hodgkin's Lymphoma and It's Prognostic Effect in Childhood. *Nephron Clinical Practice.* 2005;100(3):c86-c91.
71. Dewald G, Ketterling R, Wyatt W, Stupca P. Cytogenetic Studies in Neoplastic Hematologic Disorders. *Clinical Laboratory Medicine.* 2002:658-85.
72. Lu X, Harris C, Cooley L et al. The Utility of Spectral Karyotyping in The Cytogenetic Analysis of Newly Diagnosed Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Leukemia.* 2002;16(11):2222.
73. Aricò M, Valsecchi MG, Camitta B et al. Outcome of Treatment in Children with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine.* 2000;342(14):998-1006.
74. Hotfilder M, Röttgers S, Rosemann A et al. Leukemic Stem Cells in Childhood High Risk ALL/t(9; 22) and t(4; 11) are Present in Primitive Lymphoid Restricted CD34+ CD19-Cells. *Cancer Research.* 2005;65(4):1442-9.

75. Dave BJ, Wiggins M, Higgins CM et al. 9q34 Rearrangements in BCR/ABL Fusion-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Genetics and Cytogenetics*. 2005;162(1):30-7.
76. Friedmann AM, Weinstein HJ. The Role of Prognostic Features in The Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *The Oncologist*. 2000;5(4):321-8.
77. Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M et al. Long-Term Results of Four Consecutive Trials in Childhood ALL Performed by The ALL-BFM Study Group From 1981 to 1995. *Leukemia*. 2000;14(12):2205-22.
78. Borkhardt A, Cazzaniga G, Viehmann S et al. Incidence and Clinical Relevance of TEL/AML1 Fusion Genes in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Enrolled in The German and Italian Multicenter Therapy Trials. *Blood*. 1997;90(2):571-7.
79. Bachir F, Bennani S, Lahjouji A et al. Characterization of Acute Lymphoblastic Leukemia Subtypes in Moroccan Children. *International Journal of Pediatrics*. 2009; 1-7.
80. Supriyadi E, Widjajanto PH, Purwanto I et al. Incidence of Childhood Leukemia in Yogyakarta, Indonesia, 1998–2009. *Pediatric Blood & Cancer*. 2011;57(4):588-93.
81. Aziz Z, Zahid M, Mahmood R, Maqbool S. Modified BFM Protocol for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Retrospective Analysis. *Pediatric Blood & Cancer*. 1997;28(1):48-53.
82. Koçak U, Gursel T, Kaya Z et al. ALL-BFM 95 Treatment in Turkish Children with Acute Lymphoblastic Leukemia; Experience of a Single Center. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2012;29:130-140.
83. Manley S, Keenan R, Campbell H et al. No Evidence for Routine Cerebrospinal Fluid Cytology in Detecting Asymptomatic Central Nervous System Relapse in Children with Acute Lymphoblastic Leukaemia: 20 Years' Experience of A UK Primary Treatment Centre. *British Journal of Haematology*. 2014;164(3):462-4.
84. Karapınar DY. AML-BFM Protokolleri Türkiye Deneyimi, 9.Türk Pediatri Hematoloji Kongresi, Van. 24-28 Mayıs 2013; s002,3.
85. Webb DK, Harrison G, Stevens RF et al. Relationships Between Age at Diagnosis, Clinical Features, and Outcome of Therapy in Children Treated in The Medical Research Council AML 10 and 12 Trials for Acute Myeloid Leukemia. *Blood*. 2001;98(6):1714-20.
86. Rubnitz JE, Razzouk BI, Lensing S et al. Prognostic Factors and Outcome of Recurrence in Childhood Acute Myeloid Leukemia. *Cancer*. 2007;109(1):157-63.

87. Ribeiro R, Razzouk B, Pounds S et al. Successive Clinical Trials for Childhood Acute Myeloid Leukemia at St Jude Children's Research Hospital, from 1980 to 2000. *Leukemia*. 2005;19(12):2125.
88. Liang D, Chang TT, Lin K et al. Improved Treatment Results for Childhood Acute Myeloid Leukemia in Taiwan. *Leukemia*. 2006;20(1):136-41.
89. Rubnitz JE, Onciu M, Pounds S et al. Acute Mixed Lineage Leukemia in Children: The Experience of St Jude Children's Research Hospital. *Blood*. 2009;113(21):5083-9.
90. Pui C-H, Boyett J, Rivera G et al. Long-Term Results of Total Therapy Studies 11, 12 and 13 A for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia at St Jude Children's Research Hospital. *Leukemia*. 2000;14(12):2286.
91. Magrath I, Steliarova FE, Epelman S et al. Paediatric Cancer in Low-Income and Middle-Income Countries. *The Lancet Oncology*. 2013;14(3):p104-16.
92. Rasche M, Zimmerman M, Borschel L et al. Successes and Challenges in the Treatment of Pediatric Acute Myeloid Leukemia: A retrospective Analysis of the AML-BFM Trials from 1987 to 2012. *Leukemia*. 2018; p1-11