



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

2000-2014 YILLARI ARASINDA AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ
TANISI ALMIŞ HASTALARIN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Kenan DEĞİRMENCİ

KAYSERİ-2016



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

2000-2014 YILLARI ARASINDA AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ
TANISI ALMIŞ HASTALARIN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Kenan DEĞİRMENCİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Türkan PATIROĞLU

KAYSERİ-2016

TEŞEKKÜR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Tamer GÜNEŐ Őahsında tüm öğretim üyelerine, yan dal uzmanlarına ve asistan arkadaşlarıma; tez çalışmamı yöneten, her aşamasında bana destek olan ve yol gösteren değerli hocam Sayın Prof. Dr. Türkan Patiroęlu ve Doç. Dr. Ekrem Ünal' a tezimin istatistiksel analizinin yapılmasında yardımlarını esirgemeyen Doç.Dr. Ahmet Öztürk ve Doç. Dr. Ferhan Elmalı' ya teşekkür ederim.

Ayrıca hayatım boyunca her zaman yanımda olan başta babam, annem, eşim ve oğlum olmak üzere tüm aileme, tez çalışmam boyunca desteklerini üzerimden eksik etmeyen tüm sevdiklerime teşekkür ederim.

Kenan Değirmenci

Kayseri, 2016

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
TABLO DİZİNİ	vii
ŞEKİL DİZİNİ	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Akut lenfoblastik lösemi	3
2.1.1. Tanımlama ve sınıflama	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etyopatogenez	4
2.1.3.1. Genetik faktörler	4
2.1.3.2. Demografik ve çevresel risk faktörleri.....	5
2.1.4. Sınıflandırma.....	6
2.1.4.1. Morfolojik sınıflandırma	6
2.1.4.2. İmmünolojik sınıflama	7
2.1.4.3. Sitogenetik ve moleküler özellikler	8
2.1.5. Klinik bulgular ve laboratuvar	11
2.1.6.Tanı	14
2.1.7. Tedavi.....	16
2.1.7.1 Destek Tedavisi	17
2.1.7.2 Kemoterapi (KT).....	17
2.1.7.2.5 Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli	19

_Toc444603640

2.1.7.3.Prognostik Faktörler.....	23
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	26
3.2.İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	27
4.BULGULAR	28
5.TARTIŞMA	53
SONUÇLAR	61
6. KAYNAKLAR	63



KISALTMALAR

A.B.D	Amerika Birlesik Devletleri
ALL	Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	Akut Miyeloid Lösemi
ANLL	Akut Non Lenfoblastik Lösemi
AST	Aspartat Amino transferaz
ALT	Alanin Amino Transferaz
BFM	Berlin-Frankfurt-München
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CALLA	Common Akut Lenfoblastik Lösemi Antijeni
CCG	Children's Cancer Group
CD	Cluster of Differentiation
CMV	Cytomegalovirus
COG	Children Oncology Group
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EBV	Ebstein Barr Virus
EFS	Event Free Survival (Olaysız Sağ kalım)
EMN	Enfeksiyöz Mononükleozis
FAB	French-American-British
HDMP	High dose metilprednisolone
HSM	Hepatosplenomegali
HTLV-1	Human T Hücreli Virus 1
Hb	Hemoglobin
İ. T.	İntratekal
İV	İntravenöz
K.İ	Kemik iliği
KLL	Kronik Lenfositik Leukemia
KML	Kronik Miyelositik Lösemi
LAP	Lenfadenopati
LDH	Laktat dehidrogenaz
MDS	Miyelodisplastik Sendrom

MLL	Mix Lineage Lösemi
MPO	Miyeloperoksidaz
MTX	Metotreksat
NCI	National Cancer institute
OS	Overall Survival (Genel Sağ kalım)
Ph	Philedelphia
SB	Sudan Black
SJCRH	St Jude Children's Research Hospital
SSS	Santral Sinir Sistemi
TdT	Terminal Deoksinükleotidil Transferaz
TLS	Tümör Lizis Sendromu
VCR	Vincristin
YDMTX	Yüksek Doz Metotreksat
YDP	Yaygın Damar içi Pıhtılaşma

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Lösemide risk faktörleri.....	5
Tablo 2: Akut lenfoblastik lösemide morfolojik sınıflama (FAB sınıflaması).....	7
Tablo 3: Akut lenfoblastik lösemide immünolojik sınıflama	7
Tablo 4: Akut lenfoblastik lösemide sitogenetik anomalilerin sıklığı ve prognostik önemi.....	8
Tablo 5: Akut lösemilerde sitokimyasal boyanma özellikleri.....	10
Tablo 6: Akut lenfoblastik lösemide fizik muayene ve laboratuvar bulguları.....	14
Tablo 7: Lösemide MSS tutulum sınıflaması.....	16
Tablo 8: TR ALL-2000 protokolü risk sınıflaması	17
Tablo 9: TR ALL-2000 kemoterapi protokolü	22
Tablo 10: ALL’de prognostik faktörler	26
Tablo 11: Cinsiyet dağılımı.....	29
Tablo 12: Tanı yaş aralığına göre hasta sayıları ve EFS oranları	30
Tablo 13: Hastaların tanı anındaki ortalama hemogloblin, lökosit ve trombosit değerleri	30
Tablo 14: Lökosit sayısına göre hasta sayısı ve oranı	31
Tablo 15: Trombosit sayısına göre hasta sayısı ve oranı	31
Tablo 16: FAB sınıflamasına göre hasta sayıları	32
Tablo 17: Başvuru anında organ tutulumları	32
Tablo 18: Başvuru anında biyokimyasal değerler.....	33
Tablo 19: İmmün fenotiplendirme ile hastaların sınıflandırılması	33
Tablo 20: Risk Grupları	35
Tablo 21: İndüksiyon dönemi tedaviye ara verilme nedenleri.....	35
Tablo 22: Hastaların tedavi dönemine göre relaps oranları	36
Tablo 23: Cinsiyete göre mortalite oranları	37
Tablo 24: Cinsiyet, aile öyküsü ve tanı yaşı ile relaps ilişkisi	38
Tablo 25: Yaşlara göre relaps sayıları.....	40
Tablo 26: Cinsiyete göre relaps oranları	41
Tablo 27: Başvuru anında hepatomegali, splenomegali, SSS tutulumu ve LAP’si olan hastaların relaps ile ilişkisi	43

Tablo28: Risk gruplarına göre relaps olan hasta sayıları	45
Tablo 29: Tanı anındaki lökosit sayıları ile mortalite arasındaki ilişki.....	47



ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1 : Hastaların cinsiyete göre tanı yaşları	31
Şekil 2: Cinsiyete göre yaşam eğrisi.....	37
Şekil 3: Yaş grupları ve yaşam eğrisi	44
Şekil 4: Hb gruplarına göre yaşam eğrisi	45
Şekil 5: Trombosit gruplarına göre yaşam eğrisi.....	46
Şekil 6: Lökosit gruplarına göre yaşam eğrisi	47
Şekil7: Ürik asit gruplarının yaşam eğrisi	48
Şekil 8: Hepatomegali yaşam eğrisi.....	49
Şekil 9: Splenomegali ve yaşam eğrisi	50
Şekil 10: Lenfadenopati bulgusu ve yaşam eğrisi	51
Şekil 11: T ve B lenfositler lösemi grupları ve yaşam eğrisi.....	52
Şekil 12: Sekizinci gün steroid cevabı ve yaşam eğrisi	53
Şekil 13: Onbeşinci gün kemik iliği aspirasyonu cevabı ve yaşam eğrisi	54
Şekil 14: 33. gün kemik iliği remisyonu ile yaşam eğrisi.....	55
Şekil 15: Risk grubu ve yaşam eğrisi.....	56
Şekil 16: Relaps gelişimi ve yaşam eğrisi	57

ÖZET

Amaç: ALL çocukluk çağı kanserlerinin en sık görüleni olup sağkalım oranları çoklu kemoterapilerle %80-90'lara çıkmıştır. Biz bu çalışmada TR ALL-2000 protokolü ile tedavi edilmiş hastaları geriye dönük tarayarak klinik ve laboratuvar bulgularını, kemik iliğinin morfolojik özelliklerini, immünofenotipik ve sitogenetik özelliklerini, kemoterapiye yanıtlarını ve mortalite oranını belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem Erciyes Üniversitesi Tıp fakültesi Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bölümünde 2000-2014 yılları arasında Akut Lenfoblastik Lösemi tanısı almış ve TR ALL-2000 protokolü ile tedavi edilmiş hastalar geriye dönük olarak tarandı ve değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamıza alınan 296 hastada erkek/kız oranı 1.36 olup tanı yaşları ortalama 6,4 yıldı. En küçük yaş 5 ay iken en büyük yaş 17 yıl idi. Her iki cinsiyette de 3-4 yaşlarında ALL 'nin pik yaptığı görüldü. Tanı anında %62,3 hastada hepatomegali, %50,6 hastada splenomegali, %21.6 hastada lenfadenopati ve %6 hastada santral sinir sistemi tutulumu vardı. Hastaların %86,5'i B hücreli ALL %13,5'i ise T hücreli ALL idi. FAB sınıflamasına göre 212 (%71,6) hasta L1, 78 (%26,3) hasta L2 ve 6 (%2,1) hasta ise L3 morfolojisine sahipti. FAB sınıflamasına göre 8 yıllık EFS oranları L1'de %79,7 , L2'de %70,5 ve L3'de %55 olarak bulundu. İstatiksel sayı olarak anlamlı bulunmadı. Risk gruplarına göre 86 (%29,1) hasta SRG, 180 (%60,8) hasta MRG ve 30 (%10,1) hasta HRG olarak tespit edildi. Hastaların SRG, MRG ve HRG gruplarının Sekiz yıllık EFS oranları SRG'de %84.9±3.1, MRG'de %78,3±2.9 ve HRG'de %50±4,8 olarak bulundu. Hastalarda relaps oranı %11,5 ve genel mortalite oranı %22,6 olarak bulundu. Sekiz yıllık EFS oranları ise kızlarda %80±13 ve erkeklerde ise %74.4±3,7 olarak bulundu. Çalışma sonuçlarına göre tanı anında splenomegali varlığı ve 8.gün steroid yanıtı relaps gelişme riskini istatistiksel olarak artırıyor. Tanı anında ürik asit düzeyi ve lökosit sayısının 20.000'den yüksek olması, 15.gün ve 33.gün kemik iliği cevabının olmaması ve relaps gelişmesi mortaliteyi istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artırdığı saptandı.

Sonuç: Bu sonuçların TR ALL-2000 protokolü uygulanan diğer merkezlerin sonuçlarıyla benzer olduğu görüldü. ALL tedavisinde sağ kalım oranları yıllar geçtikçe arttığı görüldü.

Anahtar Kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, TR ALL-2000

ABSTRACT

Aim: Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) is the most common childhood cancer and the survival rate is increased 80-90% with multi agent chemotherapy. In this study, through retrograde surveillance of patients treated with TR ALL-2000, we aimed to determine clinical and laboratory findings, morphologic, immunophenotypic, and cytogenetic characteristics of bone marrow, investigate response to chemotherapy and determine the mortality rate.

Materials and Methods: Patients that diagnosed with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and treated with TR ALL-2000 protocol at Erciyes University, Faculty of Medicine, Division of Pediatric Hematology -Oncology between 2000 and 2014 were evaluated through retrograde surveillance.

Findings: In our study, patient ratio of girl/boy was 1.36 with a median age of 6,4. The youngest one was 5 months old and oldest one was 17 years old. It was seen that acute lymphoblastic leukemia (ALL) cases peaked among 3-4 year old boys and girls. 62,3 % of the patients were diagnosed with hepatomegaly, 50,6% patients were diagnosed with splenomegaly and 21.6% of the patients were diagnosed with lenfadenopatı instantly. 6% of the patients had the central nervous system stiffness. 86,5% of the patients were B-cell ALL and 13,5% of the patients were T-cell ALL. Morphologically, there was 212 (71,6%) L1, 78 (26,3%) L2 and 6 (2,1%) L3 patients. Findings based on study results statistically increase the risk for ALT highness and splenomegaly, 8th day steroid response and relapse.

According to FAB classification, EFS rates at 8 years were found as 79,7% L1 , 70,5 % L2 and 55% L3. According to risk groups, 86 (%29) SRG patients, 180 (%60,8) MRG patients, and 30 (%10,1) HRG patients were identified. EFS rates at 8 years were calculated as $84.9\pm 3.1\%$ for SRG patients, $78,3\pm 2.9$ for MRG patients and $50\pm 4,8$ for HRG patients.

Relapse rate of our patients was 11,5% and general mortality rate was 22,6%. EFS rates at 8 years for girls were $89,8\pm 2,5$ and for boys were $82,9\pm 2,8$. Study results showed statistically increase the risk for occurrence of relapse when splenomegaly and 8th day steroid response. It was detected that uric acid level and leukocyte counts higher than

20.000 during diagnosis, 15th and 33th day no bone marrow response and occurrence of relapse statistically increase the mortality statistically.

Result: It was seen that these results were similar to the results of other centers that apply TR ALL-2000 protocol treatment. Survival rate increase in ALL treatment in the course of time.

Key Words: Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL), TR ALL-2000



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağı kanserleri içinde lösemi en sık görülen kanser tipidir (1). Ülkemizde Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) sıklığı % 34,9 olarak bildirilmiş olup, bunu lenfomalar ve merkezi sinir sistemi (MSS) tümörleri izlemektedir (2). Ülkemizde her yıl çocukluk yaş grubunda 2500-3000 yeni kanser vakasının görülmesi beklenmektedir (2). Lösemilerin %75-85'ini akut lenfoblastik lösemi (ALL) oluşturur. ALL'de tedaviye yanıt oranları 1960'lı yılların başlarında %10 düzeyine ulaşmaz iken, bugün çoklu kemoterapi ile hastaların yaklaşık olarak %80-90'ında tam şifa sağlanabilmektedir. Yoğun kemoterapi kombinasyonlarının kullanılması, merkezi sinir sistemi (MSS) profilaksisi, risk gruplarının belirlenip tedavi yoğunluğunun ayarlanması sonucu son 40 yılda yaşam süresinde belirgin ilerlemeler sağlanmıştır (3)

Akut lösemilerin etiyolojisi bilinmemektedir. Nedeni belirlenen vakalar hastaların % 1'den daha az kısmını oluşturur. Genetik faktörlerin rolü, ailevi olguların varlığı, ikizlerde sıklığın yüksek olması, ALL'nin bazı yapısal karyotipik değişiklikler göstermesi, genetik instabilite veya genetik hastalıklar ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Özellikle ikizlerde aynı immünolojik antijenleri veya aynı füzyon genini gösteren blastların bulunması lösemilerin intrauterin başlangıcına işaret etmiştir. Lösemi gelişimine etki eden çevresel faktörler arasında radyasyon, kimyasal maddeler ve ilaçlar önemli bir yer tutar (4,5).

Akut lenfoblastik lösemide klinik bulgular kemik iliğinin ve ekstramedüller organların infiltrasyonuna bağlıdır. Lenfoblast infiltrasyonu sonucu ortaya çıkan kemik iliği yetersizliği anemi, kanama ve enfeksiyonlara neden olur. Organ infiltrasyonları ise büyüme ve fonksiyon bozukluğu olarak karşımıza çıkar. Hastalığın başlangıç bulguları hastadan hastaya değişmekle birlikte olguların üçte ikisinde belirti ve bulguların süresi dört haftadan kısa iken, bazen de aylar süren sinsi bir gidiş görülebilir (5).

Bu çalışmanın amacı Erciyes Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümünde 2000-2014 yılları arasında ALL tanısı almış ve TR ALL-2000 protokolü ile tedavi edilmiş hastaları geriye dönük tarayarak; klinik ve laboratuvar bulgularını, kemik iliğinin morfolojik özelliklerini, immünfenotipik ve sitogenetik özelliklerini, kemoterapiye yanıtlarınının değerlendirilmesi ve mortalite oranının belirlenmesidir. Bu deneyimler kliniğimizde takip edilecek yeni ALL olgularının tedavisinde yol gösterici olacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut lenfoblastik lösemi

2.1.1. Tanımlama ve sınıflama

Akut lenfoblastik lösemi çocukluk çağında en sık görülen malign hastalıktır. Akut ve kronik olarak sınıflandırılan lösemiler, immatür blastik hücrelerin göreceli olarak hızlı veya yavaş çoğalmasını ifade eder. 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 (6) . Akut indifferansiyel lösemi ise çok nadirdir (<%0,5). Akut karışık hücreli lösemi (mixed lineage leukemia) iki grupta incelenmektedir; iki veya daha fazla miyeloid antijen pozitifliği gösteren ALL (My+ALL; tüm ALL olgularının %6'sı) ve iki veya daha fazla lenfoid antijen pozitifliği gösteren AML (Ly+AML; tüm AML olgularının %17'si). Kronik lösemiler ise Philadelphia kromozomu pozitif miyeloid lösemi ve juvenil miyelomonositik lösemi olmak üzere 2 grupta toplanmaktadır (7).

2.1.2. Epidemiyoloji

Çocukluk çağı kanserlerinde tam iyileşme oranlarının yetişkinlerden çok daha yüksek ve beklenen yaşam süresinin uzun olması, çocukluk çağı kanserlerini önemli hale getirmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde çocukluk çağında ALL'nin yıllık insidansı 3,4/100.000 iken (7), ülkemizde her yıl çocukluk yaş grubunda 2500-3000 yeni kanser vakası görülmektedir (2). Akut lenfoblastik lösemi erişkin yaşlar dahil her yaşta görülebilmekle birlikte en sık 2-5 yaş arasında görülür (7). Erkeklerde ve beyazlarda yüksek oranda görülür ve erkek cinsiyetteki bu üstünlük puberte döneminde

daha belirgindir (1). Akut lenfoblastik lösemi öncelikle ‘‘de novo’’ hastalık olarak, nadiren de sekonder kanser olarak ortaya çıkar (8). Ülkemizde çocukluk çağında ölüm nedenleri arasında 4. sırada yer alan kanser, birçok gelişmiş ülkede kazalardan sonra 2. sırayı almaktadır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, çocukluk çağı malignitelerinde ALL sıklığı % 34,9 olarak bildirilmiş, bunu lenfoma ve santral sinir sistemi (SSS) izlemiştir. (2).

2.1.3. Etyopatogenez

Lösemilerin kesin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Akut lösemiler ile ilişkili birçok genetik ve çevresel faktör bildirilmektedir. Patogenezde tek bir mutasyondan ziyade ardışık birkaç mutasyon sonrası oluşan mutant hücrelerin kontrolsüz çoğalması sorumlu tutulmaktadır. Böylece sonsuz çoğalma yeteneği olan hemopoetik kök hücrelerin diferansiyasyon göstermeden devamlı çoğalması sonucunda lösemi geliştiği düşünülmektedir. T lenfosit reseptörleri veya B hücre yüzeyel immünglobulinlerinin moleküler incelenmesi sonucunda saptanan malignite özelliklerinin tüm blastlarda aynı olduğu belirlenmiş, böylece blastların tek bir hücreden geliştiği yani klonal olduğu gösterilmiştir (9).

2.1.3.1. Genetik faktörler

Çocukluk çağı lösemilerinin çoğunda neden tam olarak bilinmese de kalıtsal genetik bozuklukların ve kromozom kırıklarının etkili olduğu anlaşılmıştır. Down sendromu, Ataksi Telenjektazi, Shwachman sendromu, Nörofibromatozis, Beckwith-Wiedemann hastalığı, Bloom sendromu, Fankoni anemisi, Nijmegen Breakage sendromu gibi hastalıklarda çocukluk çağı lösemisi gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir (1, 7). Bunların dışında lösemili çocuklarda birçok edinsel kromozomal bozukluk tespit edilmiştir. En sık rastlanılan kromozomal bozukluklar süt çocuğunda ALL’de 11q23 kromozomundaki MLL geni, yine ALL’de t(9;22) ve t(1;19) olduğu gösterilmiştir (1). Lösemili çocukların kardeşlerinde lösemi görülme riski topluma göre dört kat fazladır. Ancak tek yumurta ikizlerine bakıldığında eğer biri ilk 5 yaş içinde lösemi olursa diğerinde de lösemi gelişme riski % 20’dir. Bu iki durum lösemisinin etyolojisinde hem genetik hem de çevresel faktörlerin rol oynadığı fikrini desteklemektedir (Tablo 1) (7)..

2.1.3.2. Demografik ve çevresel risk faktörleri

Çevresel ve demografik özelliklerin lösemi riskini artırdığı bilinmektedir (Tablo 1). Etyolojiden sorumlu tutulan çevresel faktörler, iyonize ışınlar, kimyasal karsinojenler, benzen gibi solventler ve enfeksiyöz ajanlardır. Deoksiribonükleik asit polimorfizminin bireyler arası farklılık göstermesinden dolayı genotoksik ajanlardan etkilenim dereceleri değişiktir. Lösemi ile ilişkili genotoksik ajanlara kanser kemoterapötikleri (alkilleyici ajanlar, antrasiklinler), alkol, sigara ve pestisitler örnek verilebilir. Radyasyonun etyolojideki rolü, tanı ve tedavi amacı ile ışın alan ya da atom bombasının etkisinde kalan bireylerin incelenmesiyle ortaya konmuştur (1). Patogeneizde tek bir mutasyondan daha çok ardışık birkaç mutasyon sonrası oluşan mutant hücrenin çoğalması sorumlu tutulmaktadır. Bu teoriler arasında en fazla destek gören Knudson'un iki vuruş "two hits" teorisidir (11). Bu düşünceye göre çocuk henüz anne karnında iken ilk mutasyon oluşur. İkinci mutasyonsa postnatal dönemde çevresel faktörler sonucunda (enfeksiyon, radyasyon, toksin, diyet, immün supresyon, vb) gelişir. Tüm bu mutasyonlar sonucunda başlıca iki olay gelişmektedir: Tümör baskılayıcı genlerde fonksiyon kaybı (delesyon, hipometilasyon veya mutasyon), protoonkogenlerde fonksiyon kazanımı (mutasyon, translokasyon, amplifikasyon) apoptoza karşı direnç kazanan tek bir hücrenin çoğalma yeteneğini kaybetmeden farklılaşma özelliğini kaybetmesi sonucu ölümsüz lösemik klon gelişir. Bu sürekli çoğalan hücreler kemik iliği ve organları istila ettiğinde lösemi klinik olarak saptanacak duruma gelir. Genellikle lösemi kemik iliğinden başlayıp diğer organlara yayılır, ancak çok nadiren ekstramedüller başlangıçta kemik iliği tutulumu, organ tutulumundan sonra olabilir (11). Mesleki olarak ya da ev içi kullanımla pestisitlere veya benzene maruziyet çocukluk çağı lösemisi ile ilişkili bulunmuştur. Akut miyeloblastik lösemi M4 ve AML M5 lösemisi olan olgularda bu ilişkinin özellikle daha güçlü olduğu bildirilmiştir. Ayrıca lösemi etyolojisinde birçok viral ajanın rol oynadığı gösterilmiştir. Özellikle Epstein-Barr virüsünün B hücreli lenfoma ve lösemide yeri kanıtlanmıştır (12).

Tablo 1: Lösemide risk faktörleri (1)

Genetik faktörler	Çevresel faktörler
Down sendromu (1/95)*	İyonize radyasyon
Fankoni anemisi (1/12)*	Elektromanyetik alan
Bloom sendromu (1/8)*	İlaçlar (Alkilleyici ajanlar)
Diamond Blackfan anemisi	Kimyasal maddeler (Benzene maruziye)
Schwachman sendromu	İlerlemiş maternal yaş
Klinefelter sendromu	Viral enfeksiyonlar
Turner sendromu	
Ataksi telanjiektazi	
Nörofibromatozis	
Li Fraumeni sendromu	
Poland sendromu	
Ciddi kombine immün yetersizlik	
Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri	
Wiskott Aldrich sendromu	
Kostmann sendromu	

*Lösemi gelişme riskini göstermektedir

2.1.4. Sınıflandırma

Sınıflandırma morfolojik, immünolojik ve sitogenetik özelliklerin bir arada değerlendirilmesi ile yapılmaktadır.

2.1.4.1. Morfolojik sınıflandırma

Günümüzde ALL'nin morfolojik ayrımında en sık kullanılan sınıflandırma lenfoblastları hücre boyutu, çekirdek ve sitoplazma görünümü gibi morfolojik özelliklere göre L1, L2 ve L3 alt gruplarına ayıran Fransa, Amerika ve Büyük Britanya'nın baş harflerini taşıyan FAB sınıflamasıdır (Tablo 2) (1). Akut lenfoblastik lösemiler içinde %85 oranı ile en sık görülen L1 morfolojisi iken, L2 (%14) ve L3 (%1) morfolojisi görülmektedir. Morfolojisine göre prognozu en iyi olan L1dir (13).

Tablo 2: Akut lenfoblastik lösemide morfolojik sınıflama (FAB sınıflaması).

Lenfoblast	L1	L2	L3
Büyüklik	Küçük	İri, değişken	Büyük
Kromatin	Yoğun	Değişken	İnce
Çekirdek	Düzgün	Düzensiz, çentikli	Düzgün
Çekirdekçik	Yok, küçük	Büyük, belirgin	Belirgin
Sitoplazma	Çok dar	Daha geniş	Geniş
Stoplazmik bazofili	Hafif, orta	Değişken	Koyu
Stoplazmik vakuol	Değişken	Değişken	Belirgin

2.1.4.2. İmmünolojik sınıflama

Lenfositlerin gelişim aşamalarında yüzeylelerinde beliren ve kaybolan farklı antijenik yüzey işaretçilerine diferansiyasyon kümeleri (Cluster of differentiation, CD) denir. Bunlar adeta bir etiket gibi o hücrenin hangi gelişim aşamasında olduğu hakkında bilgi verir (14). Akım sitometrisi ile yapılmakta olan immünfenotipleme, blastın hangi aşamada olduğunu gösteren tekniktir. Çocukluk çağı ALL'lerinin %84'ü B-hücre prekürsörlerinin monoklonal proliferasyonundan gelişir. B hücrelilerin sadece %3'ü yüzey immunoglobulini (Ig) eksprese eder ve bunlar olgun B hücreli ALL olarak sınıflandırılır. Daha çok adölesanlarda görülen, yüksek beyaz küre değerleri, mediastinal genişleme ve SSS tutulumu ile seyreden T hücreli ALL, tüm ALL'lerin %13'ünü oluşturur ve prognozu daha kötüdür (Tablo 3) (15).

Tablo 3. Akut lenfoblastik lösemide immünolojik sınıflama

B hücre prekürsör	CD19+, CD22+, CD79a+, cIg±, sIgμ-, HLA-DR+
Pre-pre B	CD10
Early Pre-B	CD10+
Pre-B	CD10±, cIg+
B hücre	CD19+, CD22+, CD79a+, cIg+, sIgμ+, sIgκ+, sIgλ+
T prekürsör	CD7+, cCD3+
T hücre	CD2+, CD1±, CD4±, CD8±, HLA-DR-, TdT±
Pre-T	CD2-, CD1-, CD4-, CD8-, HLA-DR±, TdT+

cIg: Sitoplazmik immünglobulin, sIg: Yüzey immünglobulin, cCD3: Sitoplazmik CD3, TdT: Terminal deoksinükleotidil transferaz, HLA-DR: Human leukocyte antigens (insan lökosit antijen)

2.1.4.3. Sitogenetik ve moleküler özellikler

Akut lenfoblastik lösemilerde gözlenen sitogenetik özellikler biyolojik ve prognostik anlama sahiptir. Çocukluk çağı lösemilerinin %75'inde kromozomal translokasyonlar gözlenir. Lösemi sitogenetiğinin biyolojik öneminin anlaşılması lösemi gelişme mekanizmalarının ortaya konmasında moleküler metodların kullanımına yönelmiştir (Tablo 4) (1, 8).

Tablo 4. Akut lenfoblastik lösemide sitogenetik anomalilerin sıklığı ve prognostik önemi.

Kromozomal anomaliler	5 yıllık olaysız sağkalım
Normal karyotip, (=46)	%80
Hipodiploidi, (<46)	%71
Psödodiploidi	%73
Near triploidi (66-73)	Bilinmiyor, muhtemelen iyi
Near tetraploidi (82-94)	Bilinmiyor, muhtemelen %60'tan az
Hiperdiploidi	
>50 kromozom	%80
>47-50 kromozom	%90
t(1;19)	%53
t(4;11)	%45
t(9;22)	%14

Günümüzde genetik alanındaki yeni gelişmelerin kullanılması ile ALL'de % 90'ın üzerindeki hastada kromozomal bozukluklar tespit edilebilmektedir. Sitogenetik bozukluklar açısından yapısal ve sayısal olmak üzere iki büyük sınıf kromozom bozukluğu vardır. Yapısal bozukluklarda kromozomal materyalin kaybı ve eklenmesi ile DNA'nın fark edilebilir kaybı veya kazanımı olmaksızın dengeli değişim görülür. Dengeli yer değiştirmeler iki veya daha fazla kromozom arasında (translokasyon) ya da bir kromozomun farklı parçaları arasında (inversiyon) genetik materyalin karşılıklı değişimi şeklindedir. Kayıplar, kromozomun kısmi (delesyon) veya tam kaybı (monozomi) şeklinde kendini gösterebilir. Kazanımlar, kromozomlara bir parça (duplikasyon) veya tüm kromozomun (trizomi, tetrazomi) eklenmesi şeklinde olabilir.

Tanımlanamayan anormal kromozomlar hastalığa özgü belirteç olarak işaretlenir. Klasik sitogenetik inceleme (karyotipik analiz) ile elde edilen bilgiler lösemi tetiğini çeken genlerin tanımlanmasını ve lokalizasyonu hakkında bilgi sağlar. Bununla beraber klasik sitogenetik inceleme yüksek kaliteli metafaz preparatları oluşturmaya bağlıdır. Kemik iliği veya periferik kandan elde edilen hücrelerin düşük mitotik oranları veya kültürde kolaylıkla çoğalamamasından dolayı önemli ölçüde zorlukları vardır. Tüm bunların yapılması son derece yoğun emek ve iş gücü gerektirir. Ayrıca, klasik karyotipik inceleme tüm sitogenetik bozuklukları ve gen değişikliklerini ortaya çıkarmadığı için moleküler sitogenetik çalışmalarla genetik bozuklukların fluoresan in situ hibridizasyon (FISH) ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi daha duyarlı yöntemlerin kullanımı yaygınlaşmıştır (26).

Özellikle akım sitometresi kullanımı ile hücrelerin DNA miktarı tespit edilebilmekte ve hücrenin hangi fazda olduğu belirlenebilmektedir. Bu yöntemle belirlenen ve 50'den fazla kromozoma sahip hücrelerin bulunduğu hiperdiploidik ALL vakalarında prognozun daha iyi olduğu bildirilmektedir. Hipodiploidi yani 46'dan az kromozoma sahip ALL vakalarında ise prognoz kötüdür (45, 46). Yapısal kromozom anomalileri ALL'de sık olarak bulunmakta ve olguların yaklaşık % 40'ında translokasyon tespit edilmektedir. ALL'de % 3-5 oranında saptanan ve Philadelphia kromozomu olarak bilinen t(9;22) ile t(4;11) iki önemli prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Bu iki translokasyon kötü prognostik kriterlerdendir.

AML'de, t(8;21) (q22;q22) FAB M2, t(15;17) (q22;q21) FAB M3, inv (16) (p13;q22) FAB M4 E0 veya t(9;11)(q2;q23) FAB M5 gibi kromozomal bozukluklar spesifik morfolojik özelliklerle ilişkili bulunmasına rağmen ALL'de özgül sitogenetik bozuklukların immunfenotiple ilişkisi olmasına rağmen, t(8;14), (q24;q32) ve FAB L3 varyantları hariç, morfolojik alt grupları ile ilişkisi gösterilememiştir (5,9). Hastaların patolojik materyalden boyama yapılmasıyla AML den ayırımı yapılabilmektedir. Tablo 5'de akut lösemilerde sitokimyasal boyanma özellikleri verilmiştir.

Tablo 5. Akut lösemilerde sitokimyasal boyanma özellikleri (5,9,26)

Boyama	ALL	AML
Nonenzimatik		
Periyodik-asit-schiff	pozitif	negatif yada difüz pozitif
Sudan siyahı	negative	pozitif
Enzimatik		
Miyeloperoksidaz	negatif	pozitif
Alkalen fosfataz	normal	düşük
Esteraz	negatif	pozitif
Naftol AS-D kloroasetat	negatif yada zayıf pozitif	pozitif
Naftol AS-D asetat	negatif	negatif
Alfa naftil asetat	T-ALL'de	negatif
Asit fosfataz	pozitif	

Sayısal değişiklikler açısından, hiperdiploidi ALL'de en sık görülen kromozomal bozukluktur ve prekürsör B hücreli ALL vakalarının % 40'ından daha çoğunda saptanır. Yüksek hiperdiploidi (51-56 kromozom), ALL vakalarının yaklaşık % 27'sinde görülür ve özellikle antimetabolite dayalı tedaviye iyi cevap ile ilişkili olup bu vakaların % 85'inden fazlasında olaysız sağ kalım (EFS) elde edildiği görülmüştür (1,45). Bu karyotip genellikle diğer iyi risk özellikleri ile ilişkilidir. Yüksek hiperdiploidili grup içerisinde kromozom sayısı 56 ve 67 arasında olanlar, 51-55 arasında olan alt gruptan daha iyidir ve 5 yıllık EFS değeri bu gruplarda sırasıyla % 86 ve % 72 bulunmuştur. Bu genler 4, 6, 10, 14, 17, 18, 21 ve X kromozomunu ilgilendirir. Dört, 6, 10 ve 17. kromozomların trizomisi varsa prognoz iyidir. Trizomi-5 ise, çocukluk çağı ALL'sinde nadir bir bozukluk olup kötü prognoz ile ilişkilidir (17,27).

DNA mikroarray ölçüm teknolojisindeki son ilerlemeler, lösemnin sınıfına özgü gen ifade görünüşünün ortaya çıkmasını sağlamıştır. Bu teknik, daha etkin tedavi protokolleri kullanımı ve daha yoğun tedavilerden fayda görüp görülmeyeceğini tahmin etmede faydalı olabilmektedir. Bu moleküler genetik yaklaşım, lösemi oluşumunun genetik yönüne ışık tutmakla kalmayıp aynı zamanda hastaya özgül gen yapısını ortaya koyarak kişiye özel tedavi yaklaşımları geliştirilmesinin önünü açacaktır (3,17).

2.1.5. Klinik bulgular ve laboratuvar

Akut lenfoblastik lösemili olgularda semptomlar teşhisten önceki birkaç gün ile birkaç ay arasında zaman diliminde başlar. Bazen asemptomatik bir olgu rutin kan sayımında ortaya çıkabilirken bazen yaşamı tehdit edici kanama, enfeksiyon ya da solunum sıkıntısı ile gelebilir. Anemi, nötropeni, trombositopeni gibi kemik iliğinin infiltrasyonu ya da lenfadenopati, hepatosplenomegali gibi lenfoid sistemin tutulması sonucu gelişen bulgular olabilir. Tanı anında %25 oranında kemik ve eklem bulguları, %10-23 oranında testis tutulumu, gastrointestinal sistem bulguları (tifilit, kanama vb.), SSS tutulumu (%5'ten az), sıklıkla yeni doğan lösemilerinde görülen deri tutulumu ve otopsislerde 1/3-2/3 oranında saptansa da %5'den az olguda görülen kalp tutulumu ve yine çok nadir akciğer tutulumu gibi ekstramedüller sistem bulguları saptanabilir (8). Akut lenfoblastik lösemi tanısı ilk konulduğu zaman laboratuvar incelemeleri çoğu kez normokrom normositer anemi, lökositoz, lökopeni veya trombositopeni ve periferik yaymada blast varlığını ortaya koyar. Kemik iliğinde %25 ve üzeri blast olması ile tanı konulur. Akut lenfoblastik lösemide lenfoblastların parçalanması ile ortaya çıkan pürinlerin yıkılması sonucu kanda ürik asit değeri genellikle yüksektir. Kandaki ürik asit düzeyi böbrek tübülüslerine oturarak akut böbrek yetmezliği ile sonuçlanan ürik asit nefropatisine yol açabilir. Ayrıca yine lenfoblastlardan açığa çıkan fosfatlar kalsiyumu bağlayarak kanda kalsiyum düzeyinin düşmesine yol açabilir. Akut lenfoblastik lösemide radyolojik incelemelerde olguların %5 -10'unda mediastinal kitle ve kemiklerde medüller kanalda genişleme, metafizde transvers çizgiler, patolojik kırıklar gibi bulgular izlenebilir (1).

ALL'de klinik bulgular kemik iliğinin ve ekstra medüller organların infiltrasyonuna bağlı gelişir. Lenfoblast infiltrasyonu sonucu kemik iliği yetmezliği bulguları (anemi, kanama ve enfeksiyon) görülürken organ infiltrasyonları sonucu hepatosplenomegali ve lenfadenopati oluşur. Ayrıca etkilenen organ ve sistemlerde işlev kayıpları da görülebilir. Hastalık bulgu ve belirtilerinde bireysel farklılıklar olabileceği de akıldan çıkarılmamalıdır (16-17). İlk belirti ve bulgular genellikle özgül olmayıp ateş, letarji, aşırı yorgunluk hissi, kemik ağrısı ya da iştahsızlık şeklindedir. Ateş lösemiye veya enfeksiyona bağlı olabilir. Lenfoblastların kemik iliğini işgal etmesi ve normal eritropoezin bozulması sonucu meydana gelen anemide, solukluk, halsizlik, çarpıntı, nefes darlığı ve ağır durumlarda kalp yetmezliği bulguları gelişir. Lökopeni ve

nötropenide enfeksiyonlara ait bulgular, trombositopenide ise peteşi, purpura, ekimoz, mukoza ve iç organ kanamalarına ait belirti ve bulgular saptanır. Öykü ve klinik bulgular ile lösemiden şüphelendiğinde kan sayımı ve periferik kan yaymasının mikroskopik incelenmesi birçok olguda hızlı tanı koydursa da normal kan sayımı ve yayma incelenmesi tanıyı ekarte ettirmez. Lenfadenopati sıklıkla mevcuttur. ALL tanılı çocukların % 30-60'ında tanı esnasında belirgin hepatomegali ve/veya splenomegali mevcuttur. Hepatomegali yüksek lökosit sayısı ile birliktelik gösterir. Özellikle T hücreli ALL olgularında plevral effüzyon ve mediastinal kitle saptanabilir. MSS tutulumunda baş ağrısı, bulantı, kusma gibi kafa içi basıncı artışı bulguları görülebilirken fokal nörolojik bozukluklar da görülebilir. Ayrıca tutulan bölgeye göre değişik davranış bozuklukları da olabilir. Hastalarda önemli bir klinik bulgu da kemik ağrısı, topallama ve yürümeyi reddetmedir. Tanı sırasında % 20-30 olguda kas iskelet sistemi tutulumu görülür. En sık uzun kemiklerde ve sternumda ağrı saptanır. Ağrı lösemik hücrelerin periostu tutmasından, kemik enfarktından ya da kemik iliği mesafesinin artan blast yükü ile genişlemesinden kaynaklanır (18-19). Belirgin kemik ağrıları olan çocukların çoğunda hematolojik parametrelerin normal değerde olması ve bazı hastalarda periferik kanda lösemik hücre bulunmayışı (alösemik lösemi) tanıyı geciktirmektedir (16-17). Bu hastalar septik artrit, akut romatizmal ateş veya romatoid artrit gibi yanlış tanılarla izlenir. Kemik ağrıları olan hastaların ancak küçük bir bölümünde ateş ve çok yüksek değerlere ulaşan laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri bulunur (20). İskelet sisteminin radyolojik bulguları metafizde radyolusen bantlar, medüller veya korteksi kapsayan osteolitik lezyonlar veya subperiostal yeni kemik oluşumu, osteoskleroz veya yaygın mineral kaybıdır. Patolojik kırıklar ve vertebrada çökme kırıkları ağır mineral kaybına ikincil görülebilir (16-17). Beyin omurilik sıvısında (BOS) lenfoblastların bulunması olarak tanımlanan MSS tutulumu, yeni tanı alan ALL'li çocukların % 1.5-10'unda bulunur. Tanı anında yüksek lökosit sayısı ile başvuran ve göreceli olarak daha az rastlanan olgun B hücreli ALL de daha sık görülür. Tanı anında ense sertliği olmaksızın baş ağrısı, kusma, göz dibi ödemi ve letarji gibi kafa içi basıncı artışı bulgularına eşlik eden yaygın ve fokal nörolojik bulgular MSS lösemisi olan çocuklarda görülebilir. Bazen MSS hastalığının diğer bulguları olmaksızın kranial sinir felçleri saptanabilir. Bundan dolayı kranial sinir tutulumu açısından dikkatli nörolojik değerlendirme yapılmalıdır. MSS lösemisi nadiren, hipotalamik tutulum sonucu aşırı kilo alma ve davranış bozuklukları ile kendini gösterebilir (16-20).

BOS'da görülen lenfoblastları, intratekal kemoterapi veya MSS enfeksiyonlarından sonra görülebilen reaktif kan hücrelerinden ayırmak için dikkatli bir morfolojik değerlendirme yapılması gereklidir. Travmatik lomber ponksiyon sonrası kanlı BOS'un morfolojik olarak değerlendirilmesi zordur. MSS lösemisi insidansı kullanılan tanısal kriterlere bağlı olarak son derece değişkendir. Roma Uluslararası Çalışma Grubu, 1986 yılında bir BOS'ında mm^3 'te 5'den fazla blast saptanmasını MSS lösemisi olarak tanımlamayı önermiştir (21). Bazı araştırmacılar tanı anında BOS'ta az sayıda blast olmasının daha sonra MSS lösemisi veya MSS relapsı gelişme ihtimalinin düşük olduğunu bildirmiştir. Başka çalışmada ise düşük sayıda blast olan (100'lük büyütme alanında 5'ten az) ve muhtemelen lösemik hücrelerin saçılma olasılığı nedeni ile tanı anındaki ilk lomber ponksiyonu travmatik olan hastalarda MSS relaps riskinin arttığı gösterilmiştir (36). BOS inceleme sonucuna göre mm^3 'te 5'den az blast saptanan ve travmatik lomber ponksiyon yapılanlarda hücum kemoterapisi sırasında ilave 2 doz intratekal tedavi verilmesini öneren çalışmalar mevcuttur (22). ALL tedavisinde kullanılan ilaçların çoğunun MSS geçişi yetersiz olduğundan lösemik blastlar, sistemik kemoterapi uygulanmasına rağmen MSS'de kalabilir, hastalığın tekrarına veya tedaviye dirençli klonun ortaya çıkmasına yol açabilir. Lokalize epidural lösemik infiltrasyon, sırt ağrısı, ekstremitelerde zayıflık, paraliziler ve mesane veya barsak inkontinansı ile seyreden spinal kord basısına yol açabilir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), lösemik infiltrasyonu göstermede ve epidural hematoma ile lösemik infiltrasyona bağlı vertebra korpus kollapsını ayırmada yardımcıdır. ALL'de tanı anında belirgin testis tutulumu görülmesi nadirdir ve dikkatli fizik muayene veya ultrasonografi ile saptanır. Tanı anında testis biyopsisi yapılan erkek çocukların yaklaşık % 25'inde lösemik blastlar saptanır (23). Gizli testis tutulumu tanı anında lökosit sayısı $25000/\text{mm}^3$ olan erkek çocuklarda daha sık görülür. Klinik olarak testis relapsı genellikle ağrısız ve tek taraflıdır. Bazı çocuklarda intraabdominal lenf nodları da görülebilir. Tek taraflı testis relapsında yapılan bilateral testis biyopsisinde, karşı taraf testisinde sıklıkla gizli/sessiz lösemik infiltrasyon saptanabilir. Testiküler relaps insidansı, kan testis bariyerinin kan beyin bariyerine benzer olması nedeniyle ovaryan relapsa göre göreceli olarak daha yüksektir. Bununla beraber son yıllarda metotreksatın (MTX) içinde bulunduğu yüksek doz kemoterapileri içeren yoğun çoklu ilaç rejimlerinin yaygın şekilde kullanılması testis relapslarını belirgin olarak düşürmüştür (20). Renal infiltrasyonlar oligüriye yol açabilir veya asemptomatik olabilir ve USG ya da BT'de büyük böbreklerin

görülmesiyle saptanabilir. Tedavi öncesi renal tutulum sıklığı % 18 olarak bildirilmiştir (24).

Tablo 6: Akut lenfoblastik lösemide fizik muayene ve laboratuvar bulguları (3,25)

Klinik bulgular	Hasta yüzdesi %
Ateş	61
Halsizlik	50
Solukluk	19
Kanama	48
Kemik ağrısı	23
Lenfadenomegali	50
Dalak Büyüklüğü 1-4 cm	29
>5 cm	32
Karaciğer Büyüklüğü 1-4 cm	39
>5 cm	32
Mediastinal Kitle	5-10
SSS tutulumu	5
Testis tutulumu	2
Lökosit sayısı (mm ³)	
• <10,000	53
• 10,000–50,000	30
• >50,000	17
Hemoglobin (g/dl)	
• <7.0	43
• 7.0–11.0	45
• >11.0	12
Trombosit sayısı (mm ³)	
• <20,000	28
• 20,000–100,000	47
• >100,000	25

2.1.6.Tanı

ALL tanısında kemik iliği aspirasyonu tercih edilen yöntemdir. Kemik iliği tutulumu olmadan ekstra medüller tutulum çok nadir olmakla beraber bu durumlarda tutulan organdan alınan örnekler ile de tanıya gidilebilir. ALL olgularında aşağıdaki tanısal testlerin yapılması önerilmektedir (16-17).

Kan sayımı: ALL hastalarında sıklıkla anemiye rastlanır. Anemi saptanmaz ise blastların proliferasyon özelliğinin fazla olduğu anlaşılır. Retikülosit düşüktür. Trombosit sayısı sıklıkla düşüktür. Lökosit sayısı düşük, normal veya artmış olabilir.

Periferik kan yayması: Tanı için çok değerlidir. Hücre tipini belirlemeye yarar.

Kemik iliği aspirasyonu: Lösemi düşünülen her olguda yapılması gereken tetkiktir. Bazı olgularda tanı sırasında dolaşımda blast görülemeyebileceğinden ve kemik iliği hücrelerinin genetik çalışmalar için periferik kan hücrelerinden daha iyi olmasından dolayı kemik iliği değerlendirilmesi tercih edilen yöntemdir. Periferik kan yaymasındaki blastların morfolojik özellikleri bazen kemik iliğinde saptananlardan farklı olabilir. Hücre tipini kemik iliğinden belirlemek daha uygundur. Kemik iliğinde %5'ten fazla blast saptanması patolojiktir. Ancak non-Hodgkin lenfoma (NHL) ve lösemi kemik iliğindeki blast sayısına göre belirlenir. Kemik iliğinde blast sayısı %25'in üzerinde ise lösemi, daha az ise NHL'nın kemik iliği tutulumu veya miyelodisplaziden bahsedilir. ALL'de kemik iliğindeki blast sayısı genellikle %60'dan fazladır. Ayrıca kemik iliği örneklerinden histokimyasal boyalar, hücre tipini belirlemek için immünofenotipleme ve genetik inceleme yapılır (16).

Göğüs grafisi: Özellikle T ALL de daha sık görülen mediasten kitlesinin varlığını araştırmak için her olguda çekilmelidir.

Biyokimyasal tetkikler: Elektrolitler, LDH, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri incelenmelidir. Özellikle blast yükünün fazla olduğu olgularda tümör lizis sendromu açısından ürik asit, potasyum ve fosfor değerlerinin takibi önem kazanır.

BOS incelemesi: Hücre varlığı araştırılır ve biyokimyasal ve sitolojik incelemeler yapılmalıdır. BOS'ta blast saptanmasına göre MSS-1, MSS-2, MSS-3 olarak sınıflandırılır (Tablo 7). Lökosit sayısı $50.000/\text{mm}^3$ ve daha yüksek olduğunda, ponksiyonun travmatik olma olasılığı nedeni ile blastların BOS'a ekilmesini engellemek amacı ile önerilmez. Tanıda ilk lomber ponksiyon dikkatle yapılmalı ve travmatik işlemlerden kaçınılması amacı ile gerekli hastaların sedatize edilmesi tavsiye edilmektedir (16-17).

Tablo 7: Lösemide MSS tutulum sınıflaması

Tanım	Açıklama
MSS-1	BOS ta blast yok
MSS-2	BOS ta $< 5/\text{mm}^3$ blast
MSS-3	BOS ta ≥ 5 blast ve/veya kranial sinir tutulumu

Koagülasyon parametreleri: Hastalıkla ilgili olarak pıhtılaşma faktörlerinde etkilenme saptanabilir.

Kardiyak fonksiyonlar: Ekokardiyografi ve elektrokardiografi (EKG) tedavi öncesi çekilmelidir. İlaç toksisite değerlendirmelerinde gerekir.

Enfeksiyon profili: Hastaya verilen kan ürünlerinden enfeksiyon bulaşmasının saptanması için özellikle Hepatit ve CMV olmak üzere başlangıç örnekleri alınmalıdır.

İmmünolojik inceleme: Tedavi sonu durum karşılaştırılması ve immün yetersizlik zemininde gelişen lösemilerin belirlenmesi amacı ile incelenir.

2.1.7. Tedavi:

Modern tedavi protokolleri hastaların taşıdıkları risklere göre standart orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 8). Bu sınıflamada amaç nüks beklenen hastaları daha yoğun tedavi etmek, düşük risk grubundaki hastaları ise tedavinin geç yan etkilerinden korumaktır. B hücreli ALL tedavisinde, standart ALL tedavilerinden farklı protokoller uygulanmaktadır. Bütün ALL kemoterapi protokollerinde öncelikle remisyon indüksiyonu, sonrasında rezidüel lösemiye yok etmek için konsolidasyon, MSS eradikasyonu ve idame tedavi şemaları bazı farklılıklarla uygulanmaktadır. (3,17).

Tablo 8: TR ALL-2000 protokolü risk sınıflaması (5,20)

I-Standart Risk Grubu ((Standart Risk (SRG)) (6 kriterin tümüne birden uymalıdır.)
1. Yedi günlük prednizon tedavisinden sonraki 8.günde periferik kanda lösemik hücre sayısı $<1000/\text{mm}^3$
2. Lökosit sayısı $<20.000/\text{mm}^3$ ve $1 < \text{yaş} < 6$
3. Otuzüçüncü günde tam remisyon.
4. t (9;22) yok
5. t (4;11) yok
6. T- immunolojisi göstermeyecek.
II-Orta Risk Grubu (Medium Risk Grup (MRG))

<p>1. Yedi günlük prednizon tedavisinden sonraki 8.günde periferik kanda lösemik hücre sayısı <1000/mm³</p> <p>2. Otuzüçüncü günde tam remisyon.</p> <p>3. t (9;22) yok</p> <p>4. t (4;11) yok</p> <p>4 kriterin tümüne birden uymalı, ancak aşağıdaki kriterlerden en az biri bulunmalıdır;</p> <p>Lökosit sayısı >20.000/mm³</p> <p>Yaş< 1</p> <p>Yaş> 6</p>
<p>III-Yüksek Risk Grubu (High Risk Grup (HRG))*</p>
<p>1. Tedavinin 8. gününde periferik kanda lösemik hücre sayısı > 1000 / mm³</p> <p>2. Otuzüçüncü günde tam remisyon elde edilememesi</p> <p>3. t (9;22) mevcut</p> <p>4. t (4;11) mevcut</p> <p>*Yaş ve lökosit sayısından bağımsız olarak her bir kriterin tek başına varlığı risk grubunun HRG olması için yeterlidir</p>
<p>SRG: Standart risk grubu, MRG: Orta risk grubu, HRG: Yüksek risk grubu</p>

2.1.7.1 Destek Tedavisi

Lösemilerde destek tedavi genel olarak santral venöz kateter konulması, sitopenilerin trombosit ve eritrosit süspansiyonları ile replasmanı, yaygın damar içi pıhtılaşma profilaksisi ve tedavisi, tümör lizis sendromuna uygun medikal yaklaşım, hiperlökositozis halinde lökoferez ve/veya uygun tıbbi müdahale, pneumocytis carini için profilaksi ve tedavisi, febril nötropeni tedavisi, hastaya ve ailesine psikososyal destek, erken ve geç yan etkilerin engellenmesi veya azaltılmasına yönelik yaklaşımlar şeklinde özetlenebilir (1,3,24,28).

2.1.7.2 Kemoterapi (KT)

2.1.7.2.1

Remisyon indüksiyonu: Amaç başlangıçtaki lösemik hücre yükünün %99'undan fazlasını yok etmek ve normal hematopoezin tekrar başlamasını sağlamaktır.Tanı

konulur konulmaz başlanılır. Deksametazon veya prednizolon, vinkristin, asparaginaz bazen de ek olarak bir antrasiklinden oluşan kemoterapötikler 4 haftalık bir sürede uygulanır. Teorik olarak kanserli hücrelerin direnç kazanmadan önce yoğun kemoterapi ile yok edilmesi varsayımına dayanılarak yüksek riskli gruplarda remisyon indüksiyonunun erken ve agresif kemoterapi ile sağlanmasını temel amaçtır (3,5,20,28).

Modern kemoterapi ve destek tedavisi ile hastaların %97-99'u remisyona girmektedir. Remisyona girmeyen hastaların relaps riski çok yüksek olduğundan, bu hastalara allojenik kök hücre nakli birçok araştırmacı tarafından önerilmektedir. Bugünün destek tedavisi yöntemleriyle remisyon indüksiyonu döneminde mortalite hastaların %3'ünden azında görülmektedir (3,29).

2.1.7.2.2

Konsolidasyon tedavisi: İndüksiyon tedavisi sonunda ve normal hematopoez bulguları saptanınca başlanır. Tedavinin bu bölümünün amacı saklı kalabilen tüm blastları temizleyerek olası nüksü engellemektir. Tam remisyon sağlanmasına rağmen vücutta 1×10^{10} kadar lösemik hücre bulunduğu gösterilmiştir. Modern kemoterapi protokollerinin çoğunda remisyon sağlandıktan hemen sonra yoğun kemoterapi ile erken reindüksiyon programı uygulanır. Tedavinin bu fazında uygulanan kemoterapötikler hastanın risk grubu ve tedavi protokolüne göre değişir. Şu anda geçerli olan protokollerin çoğunda kemoterapinin 16-20. haftalarında geç reindüksiyon kemoterapisi uygulanmaktadır (3,19,27).

2.1.7.2.3

Santral sinir sistemi tedavisi: Akut lenfoblastik lösemiden iyileşen hastalarda nükslerin bir bölümünün SSS kaynaklı olduğunun görülmesi üzerine SSS'ne yönelik tedavi ALL tedavisinin önemli bir kısmını oluşturmuştur. Farmakolojik tedavi yanında hem SSS tutulumu olanlar, hem de profilaksi amacı ile ALL'li çocuk hastaların büyük çoğunluğunda geçmişte oldukça yüksek dozlarda (1800-2400 cGy) kranial ve spinal ışınlama uygulanmaktaydı. Ancak kranial ve spinal radyoterapi (RT)'nin geç yan etkileri farkedilince yoğun intratekal metotreksat tedavisi standart ALL'de radyoterapinin yerini almıştır. Kranial RT dozları da 1800 ve 1200 cGy düzeyine çekilmiştir. Şu anda genel olarak uygulanan protokollerde kranial RT, relapsı için

yüksek risk oluşturan hastalarla (yüksek lökosit sayısı ile başvuran T-ALL hastaları gibi) sınırlıdır (3,20,24, 31,).

2.1.7.2.4

İdame: Tedavinin amacı remisyonun devamlılığının sağlanmasıdır. Tüm kanser türleri içerisinde uzun süreli idame tedavisi sadece ALL'de gereklidir. İdame süresini 24 ay veya daha kısa sürelerle çekmek için yapılan girişimler olumlu sonuçlanmamıştır. Benzer şekilde 3 yıldan uzun süreli idame tedavilerinin de gereksiz olduğu gösterilmiştir. İdame tedavisinde genellikle hastaların lökosit sayısını 2000-3000/mm³ arasında tutacak şekilde günlük 6-merkaptopurin ve haftada bir gün alınan metotreksat kullanılır. İdame tedavisi bu şekilde yapılan hastalarda sağkalımın daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalarda vardır. T-ALL veya preB-ALL gibi bazı hastalarda bu temel antimetabolik rejimi güçlendirmek için vinkristin ve prednisolon ekleyen gruplar da vardır (3).

2.1.7.2.5 Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) erken kemik iliği relapsı (tedavi altında veya tedavi sonrası ilk 6 ay içinde) ve erken izole SSS relapsı (tedavinin ilk 18 ayı içerisinde) olanlarda standart bir tedavi yaklaşımı olarak önerilir. ALL olguları için otolog nakil lösemik hücrelerin kök hücre kaynağından arındırılması çok önemli olduğundan arındırma işlemi etkin olarak yapılmadan otolog HKHN önerilmemektedir. BCR/ABL pozitif ALL tedavisinde, uygun akraba donörü olan hastalarda allojenik KİT ile hem EFS (event free survival, olaysız sağ kalım) hem de OS (tam sağ kalım)'da belirgin iyileşme bildirilmiştir. Diğer durumlarda HKHN'nin yararı tam olarak gösterilmemiştir (29,30).

2.1.7.2.6

TR ALL-2000 PROTOKOLÜ: Akut lenfoblastik lösemi-BFM 95 protokolünün değiştirilmesiyle oluşan Türk çocuk ALL protokolü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı'nın önderliğinde 2000 yılında 30 merkezin katılımıyla TR ALL-2000 adı ile başlamıştır. Tedavideki temel değişiklik, 5 gr/m²/24 saat metotreksat uygulamasıyla giden protokol M'de metotreksat dozunun 1 gr/m²/36 saat olarak uygulanmasıdır (Tablo 9) (5,19).

Standart risk grubu: protokol I, protokol M, protokol II, idame

Orta risk grubu: protokol I, protokol M, protokol II, RT, idame

Yüksek risk grubu: protokol I, 2'şer kür HR1, HR2, HR3, protokol II, RT, idame tedavisinden oluşmaktadır.

1.Protokol I: Faz 1 ve faz 2 olmak üzere 2 fazdan oluşur.

Faz 1: Bir haftalık prednisolon (60 mg/m^2) tedavisini takiben haftada bir vinkristin ($1,5 \text{ mg/m}^2$) ve daunorubusin (30 mg/m^2) tedavisi uygulanır. Vinkristin 4 doz, daunorubusin ise SRG'de 2 doz iken, MRG ve HRG'de 4 dozdur. Asparaginaz (5000 U/m^2) 12. günden başlayarak SRG ve MRG'de 8 doz, HRG'de ise 6 doz uygulanır. Prednisolon tedavisi SRG ve MRG'de 28.günde HRG'de ise 22.günden sonra azaltılarak kesilir. İntratekal metotreksat yaşa uygun dozlarda SRG ve MRG'de 1,12,33. günlerde (SSS tutulumu varlığında 18. ve 27. günlerde ek doz), HRG'de ise 1,12,27.günlerde (SSS tutulumu varlığında 18. günde ek doz) yapılır.

Faz 2: SRG ve MRG'de uygulanır. HRG'de uygulanmaz. 36. gün başlar 28 günlük merkaptopurin (60 mg/m^2) tedavisinin başında ve sonunda (36. ve 63. günlerde) siklofosamid (1000 mg/m^2) tedavisi yanısıra, haftada 4 günlük sitozin arabinozit blokları (75 mg/m^2 , toplam 4 blok) mevcuttur. 45. ve 59. günlerde 2 doz intratekal metotreksat tedavisi uygulanır.

2. Protokol M: SRG ve MRG'de uygulanır. 8 hafta boyunca merkaptopurin (25 mg/m^2) yanısıra 2 haftada bir (toplam 4 doz) yüksek doz metotreksat mevcuttur. Metotreksat dozu T hücrelilerde 5 g/m^2 , diğerlerinde ise 1 g/m^2 'dir. Her metotreksat tedavisinde intratekal tedavide uygulanır.

3. HR blokları: HRG'de protokol I faz 1 tedavisinden sonra (33. günde) başlar. 3 haftalık aralarda 2'şer kür HR1, HR2, HR3 blokları uygulanır. Altı gün süren bloklarda deksametazon (20 mg/m^2), vinkristin, metotreksat, yüksek doz sitozin arabinozit (2 mg/m^2), ifosfamid, etoposid, daunorubusin ve etoposid tedavileri farklı kombinasyonlarda kullanılır. Her blokta üçlü intratekal (metotreksat, sitozin arabinozit, prednisolon) tedavisi uygulanır. Blok bitiminden 48 saat sonra G-CSF başlar, mutlak nötrofil sayısı $5000/\text{mm}^3$ 'e ulaşıncaya kadar devam edilir.

4. Protokol II: SRG ve MRG’de protocol M’den, HRG’de ise ikinci HR bloğundan sonra başlar. Faz 1 ve faz 2 olmak üzere iki bölümden oluşur.

Faz 1: Üç hafta süresince deksametazon (10 mg/m^2) tedavisine ilave olarak, haftada bir olmak üzere 4 doz vinkristin ve doksorubusin (30 mg/m^2) yer alır. 8,11,15,18. günlerde asparaginaz (10000 U/m^2) ve başlangıçta SSS tutulumu varlığında 2 doz intratekal uygulanır.

Faz 2: Protokol II’nin 36.gününde başlar. 14 günlük 6-tioguaninin (60 mg/m^2) ilk gününde siklofosamid (1000 mg/m^2) ve 38. günde başlayan 4’er günlük sitozin arabinozit bloğundan oluşur.

5. İdame tedavisi: Tüm risk gruplarında günlük merkaptopurin (50 mg/m^2) ve haftada bir metotreksat (20 mg/m^2) yer aldığı idame tedavisi uygulanır. Toplam tedavi süresi SRG erkeklerde 36 ay, diğerlerinde 24 aydır.

Tablo 9. TR ALL-2000 kemoterapi protokolü	
İlaç Doz	Veriliş günü
İndüksiyon (Protokol I)	
Prednisolon p.o. 60 mg/m^2	1-28
Vinkristin i.v.* 1.5 mg/m^2	8, 15, 22, 29
Daunorubusin 1-s inf 30 mg/m^2	8, 15, 22, 29
L-Asparaginaz 1-s inf $10,000 \text{ IU/m}^2$	12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33
Siklofosamid 1-s inf $1,000 \text{ mg/m}^2$	36, 64
Sitozin arabinozit i.v.* 75 mg/m^2	38-41, 45-48, 52-55, 59-62
6-Merkaptopurin p.o. 60 mg/m^2	36-63
Metotreksat İ.T.* 12 mg	1, 45, 59
Konsolidasyon (Protokol M; sadece SRG ve MRG’unda)	
6-Merkaptopurin 5 mg/m^2	1-56
Metotreksat 36-s inf *** 1 g/mg	8, 22, 36, 50
Metotreksat 24-s inf *** 5 g/m^2	8, 22, 36, 50
Metotreksat İ.T.* 12 mg	8, 22, 36, 50
Reindüksiyon (Protokol II)	

Deksametazon p.o.*10 mg/m² 1-21
Vinkristin i.v.* 1.5 mg/m² 8, 15, 22, 29
Doksorubisin 30 mg/m²8, 15, 22, 29
L-Asparaginaz 1-s inf 10,000 IU/m² 8, 11, 15, 18
Siklofosfamid 1-s inf 1,000 mg/m² 36
Sitozin arabinozit i.v.* 75/m² 38-41, 45-48
6-Thioguanin p.o.*60 mg/m² 36-49
Methotreksat İ.T.*12 mg 38, 45
Yoğun konsolidasyon (sadece HRG'de) ((HR1/HR2/HR3)x2)

HR1

Deksametazon p.o.*20 mg/m² 1-5
Vinkristin i.v.*1.5 mg/m² 1, 6
Metotreksat 36-s infl g/m² 1
Sitozin arabinozit 3-s inf, q 12 s2 g/m² 5
L-Asparaginaz İ.M.* 25,000 IU/m²6
M/C/P İ.T. ** yaşa göre 1

HR2

Deksametazon p.o.20 mg/m² 1-5
Vindesin i.v.3 mg/m²1
Metotreksat 36-s inf 1 g/m² 1
Ifosfamid 1-s inf 800 mg/m²1-5
Daunorubisin 24-s inf 30 mg/m² 5
L-Asparaginaz İ.M.*25,000 IU/m²6
M/C/P İ.T. ** yaşa göre 1

HR3

Deksametazon p.o.* 20 mg/m² 1-5
Sitozin arabinozit 3-s inf, q 12 s 2 g/m² 1-2
Etoposid 1-s inf 100 mg/m² 3-5
L-Asparaginaz İ.M.* 25,000 IU/m² 6
M/C/P İ.T. ** yaşa göre 6

* İT: İntratekal, İV: İntravenöz, PO: Oral, İM: İntramuskuler, **M/C/P: Metotreksat/ Sitozin arabinozit /Prednisolon *** T-ALL'de 5g/ m² doz metotreksat 24 saatte infüzyon, prekursor B ALL'de 1g/m² doz 36 saatte infüzyon, SRG: Standart Risk grubu, MRG: Orta Risk Grubu, HRG: Yüksek Risk Grubu

2.1.7.3.Prognostik Faktörler

Geniş hasta sayısına sahip çok merkezli randomize klinik çalışmalardan elde edilen retrospektif incelemeler sonucu, farklı tedavi gruplarındaki hastaların tanımlanmasını sağlayan birçok önemli prognostik faktör ortaya konulmuştur (Tablo 10). Hastada saptanan riske göre uygulanan tedavi sayesinde relaps riski daha yüksek çocuklar, daha yoğun olarak tedavi edilip, relaps riski daha düşük olan hastalar, kranial radyasyon, antrasiklinler gibi daha toksik kemoterapilerin azaltıldığı veya tamamen kaldırıldığı protokollerle tedavi edilmişlerdir (32-34). ALL heterojen bir hastalık olduğundan dolayı, aynı tedavi ile hastalar, farklı prognoza sahip olabilmektedirler. Tanı anında değişik klinik ve laboratuvar bulguları prognozla ilişkili olabilmektedir. Bir prognostik faktörün göreceli önemi, farklı tedavi protokolleri arasında değişmektedir. Tedavi yoğunluğunun, çocukluk çağı ALL'lerinde prognozu değiştirebilen en önemli faktör olduğunun gösterilmesinden ötürü tedavinin yoğunlaştırılması kötü risk faktörlerinden bazılarının prognostik önemini ortadan kaldırabilmektedir (1-11).

Klasik olarak olumsuz risk faktörleri, erkek cinsiyet, siyah ırk, organomegali ve mediastinal kitle varlığı, kemik iliği dışı tutulumlar ve lenfadenopatinin derecesi, tanı anındaki normale yakın hemoglobin seviyesi, tanıdaki düşük trombosit sayısı, L3 tipi FAB morfolojisi, olumsuz sitogenetik ve immünofenotipik alt grup, miyeloid seri antijen pozitifliği şeklinde sıralanmaktadır. Ayrıca MSS tutulumunun varlığı, beslenme durumu, HLA tipleri, lenfoblastların taşıdığı glukokortikoid reseptör düzeyi ve remisyona girme süresi de diğer prognostik faktörler arasındadır.

Prognozun genel olarak kızlarda erkeklere göre daha iyi olduğu bilinmektedir. Erkeklerdeki olumsuz prognozun nedeni olarak testis nüksleri ve ileri yaş, T-immünolojisi ve lökosit sayısı gibi yüksek risk faktörlerinin daha sık olması gösterilmiştir. Bunlara rağmen güncel tedavi protokolleri ile erkeklerde olumsuz prognoz ortadan kaldırılmıştır (20).

Tanı anındaki lösemik hücre yükü ve relaps riski arasında doğru bir ilişki gösterilerek, başlangıç lökosit sayısının önemi vurgulamaktadır. Lökosit sayısı ile organ tutulumu arasında ilişki saptansa da çoğu çalışmaya göre bunun ilave prognostik bir önemi yoktur. İlk tanı yaşı önemli bir prognostik faktördür. Diğer yaş gruplarına göre

bir yaşımdan küçük süt çocukları en kötü prognoza sahip iken, 2-6 yas grubu en iyi prognoza sahiptir. Bir yaş altındaki ALL grubunda yüksek blast yükü, t(4;11) pozitifliği ve CD10 negatifliği gibi belli biyolojik özellikler taşıdığından dolayı klinik seyir olumsuzdur. Adölesanlar, çocuklarla karşılaştırıldığında daha kötü prognoza sahiptir (34-36). Patıroğlu ve ark. yaptığı bir çalışmada yeni tanı almış ALL olgularında kesitsel olarak kemik iliğinde nükleer organize edici bölgelerin gümüş boyama ile değerlendirilmesi remisyon sağlanması, remisyon süresi ve hastaların sağ kalımı ile yakın ilişkili bulmasına rağmen, mitojen ile uyarılmış mikronükleus sıklığı ile prognoz arasında ilişki saptanamamıştır (35).

Çoklu hücum tedavisine veya bir haftalık steroid monoterapisine yanıt, periferik kanda mutlak lösemik blast sayısı ya da 7 veya 14.günde kemik iliğindeki blastların yüzdesi, son yapılan birçok çalışmada prognozun önemli bir göstergesi olarak tanımlanmaktadır. İyi sitogenetik özellikleri olan, tanı anında düşük lökosit sayısı ve kortikosteroidlere hızlı erken cevabı olanlar gibi iyi ya da standart risk olarak adlandırılan grupta yer almasına rağmen uzun süreli takipte relaps izlenen hastaların çoğunda minimal rezidüel hastalık (MRD) izlemi yapılmasını gerekli kılmıştır.

Moleküler ve hücresele biyolojik ilerlemeler sonucu lösemiye özgül DNA veya RNA ya da lösemi ile ilişkili antijenleri saptaması ile MRD kavramı ortaya çıkmış ve morfolojik veya karyotipik incelemelerden daha fazla duyarlılık seviyesine ulaşılmıştır (37). MRD ölçümünde en sık kullanılan iki yöntem, akım sitometri ile anormal immunofenotip ifade eden hücrelerin saptanması ve BCR-ABL, TEL-AML1, klona özgü immunoglobulin ve T hücre reseptörü (TCR) gen yeniden düzenlemesi gibi değişik genetik enstrümanlar ile lösemi ile ilişkili moleküler hedeflerin niceliksel olarak saptanması ve belirli dönemlerde izlenmesi prensibine dayanır (37-40). Bu iki metodun duyarlılığı farklıdır, akım sitometri kandaki ya da kemik iliğindeki lösemik hücrelerin % 0.01'i gibi az bir miktarını bile rutin olarak saptayabilir. PCR'a dayalı ölçümler ise genellikle 10^4 - 10^6 normal hücrede bir lösemi hücrelerini saptar ve akım sitometrik yöntemle göre daha hassastır. Ancak maliyet ve uygulanabilirlik açısından akım sitometri daha kullanışlı gözükmektedir (37-40).

Hücum tedavisi tamamlandıktan sonra immunfenotiplendirme ve PCR klonalite çalışmaları ile MRD olmaması veya düşük düzeyde olması iyi prognoza işaret etmektedir. Bununla birlikte, MRD miktarının ölçümü özel lösemi tiplerinde farklılık

gösterebilir. Tedavi esnasında MRD düzeyinin düzenli bir şekilde azalması iyi prognozla ilişkilidir. MRD pozitifliğinin yüksek sevide kalması veya artması ise genel olarak klinik relaps'a yol açar.

Faktör	İyi prognoz	Kötü prognoz
Yaş	1-6 yaş	< 1 yaş
Lökosit sayısı (/mm ³)	<20	>100
Steroid tedavisine yanıt	İyi yanıt	Yavaş yanıt
Hücum tedavisine yanıt	M1 kemik iliği	M2,M3 kemik iliği
Kromozom sayısı	>50	<45
DNA indeksi	≥1.16	≤1.16
Kromozomal translokasyon	t(12;21)	t(9;22), t(4;11)
5 yıllık EFS	>%80	%10-60

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Ocak 2000-Aralık 2014 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalında Akut Lenfoblastik Lösemi tanısı almış ve TR-ALL 2000 protokolü ile tedavi edilmiş hastalarımız geriye dönük dosya taramasıyla değerlendirilmiştir. Çalışmamız Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan 2014/428 sayılı kararı ile onaylandı.

Tanı anında yaş, cinsiyet, aile öyküsü, hemoglobin değeri, trombosit sayısı, beyaz küre sayısı, periferik yayma değerlendirilmesi, kemik iliği aspirasyon değerlendirilmesi, FAB (French-American-British) sınıflamasına göre değerlendirme (L1, L2, L3), SSS değerlendirmesi, immünofenotipik değerlendirme, laboratuvar değerlendirmeleri (karaciğer fonksiyon testleri böbrek fonksiyon testleri, kalsiyum, magnezyum, fosfor, ürik asit, LDH) ve genetik analiz sonuçları kaydedildi.

Fizik muayenede lenfadenopati, hepatomegali, splenomegali ve cilt bulguları kaydedildi.

Remisyon indüksiyonu tedavisi döneminde sekizinci gün periferik yayma değerlendirmesi (blast sayısı $1000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde ise steroid yanıtı yok altında ise steroid yanıtı var), onbeşinci gün kemik iliği aspirasyonu değerlendirilmesi (< %5 blast ve hematopoezin tam rejenerasyonu saptanması durumunda M1, %5-25 blast ve/veya hematopoezin tam olarak sağlanamaması durumunda M2, >%25 blast varsa M3), otuzüçüncü gün kemik iliği aspirasyonu değerlendirilmesi (kemik iliğindeki blast oranı < %5 remisyon var, >%5 remisyon yok) ve risk grubu (SRG, MRG, HRG) kaydedildi. Gelişen enfeksiyonlar ve karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testlerinde anormallikler tarandı ve kaydedildi.

Konsolidasyon ve idame tedavisi döneminde gelişen enfeksiyonlar karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testlerinde anormallikler kaydedildi. Relaps varlığı ve evresi değerlendirildi. Tedaviye ara verilme nedenleri kaydedildi.

Relaps olan hastaların evresi belirlenip kaydedildi. Ölen hastaların tedavinin hangi evresinde olduğu taranarak çalışmaya alındı.

3.2.İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel analizler “SPSS 15,0” paket programı kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel analiz olarak kesitsel değişkenlerin (cinsiyet, organomegali, SSS tutulumu vb.) karşılaştırılmasında Chi-kare testi kullanılmıştır. Tüm analizlerde $p \leq 0.05$ istatistiksel düzeyde anlamlılık sınırı olarak alınmıştır. Olaysız sağ kalım (event free survival ‘EFS’) Kaplan - Meier yöntemi kullanılarak hesaplandı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma ya da sayı (%) olarak ifade edildi.

4.BULGULAR

4.1.:Tanı anında:

Ocak 2000-Aralık 2014 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalında Akut Lenfoblastik Lösemi tanısı almış ve TR ALL-2000 protokolü uygulanan olgularımızın cinsiyet dağılımı incelendiğinde, çalışmadaki toplam 296 olgunun 171 (%57,8)'i erkek, 125 (%42,2)'i kız ve erkek/kız oranı 1,36 idi (Tablo 11).

Tablo 11: Cinsiyet dağılımı

	Kız	Erkek
Sayı	125 (%42,2)	171 (%57,8)

Hastaların tanı yaşları ortalama $6,4\pm 4,1$ yaş olup en küçük yaş 5 ay iken en büyük yaş 17 yıl idi. Hastalar 1 yaş altı, 1-9 yaş arası ve 9 yaş üzeri olarak gruplandırıldı (Tablo 12).

Tablo 12: Tanı yaş aralığına göre hasta sayıları

Tanı taşı	Hasta sayısı
<1 yaş	7 (%2,4)
1-9 yaş	210 (%70,9)
>9 yaş	79 (26,7)

Hastaların 9'unda aile öyküsü (ikinci veya üçüncü derece yakınlarında herhangi bir kanser öyküsü) vardı. Hastaların başvurudaki ortalama hemogloblin değeri 7.9 ± 2.7 g/dl

idi. Başvuru anındaki en düşük Hb değeri 1.4 g/dl en yüksek Hb değeri 16,4 g/dl olarak tespit edildi. Başvurudaki trombosit median değeri 50,500/mm³ olup değerler 18.000/mm³ ile 636.000/mm³ arasında değişmekte idi. Tanı anındaki lökosit median değeri 11760/mm³ , 830 ile 933.000/mm³ arasında değişmekte idi (Tablo 13).

Tablo 13: Hastaların tanı anındaki hemoglobin, lökosit ve trombosit sayılarının median değerleri

	Hb(g/dl)	PLT(mm ³)	Lökosit (mm ³)
Median	7,9	50,500	11,760
En Düşük	1.4	18.000	830
En Yüksek	16.2	636.000	944.000

Tanı anında lökosit sayısı 20.000/mm³ in altında olanlar tüm hastaların %62,2'sini oluşturuyordu. Hastaların tanı anındaki lökosit sayıları 3 grupta toplandı (Tablo 14).

Tablo 14: Lökosit sayısına göre hasta sayısı ve oranı

Lökosit sayısı(/mm ³)	Hasta sayısı	% (Oran)
<20.000	184	62,2
20.000-100.000	70	23,7
>100.000	42	14,1
Toplam	296	100.0

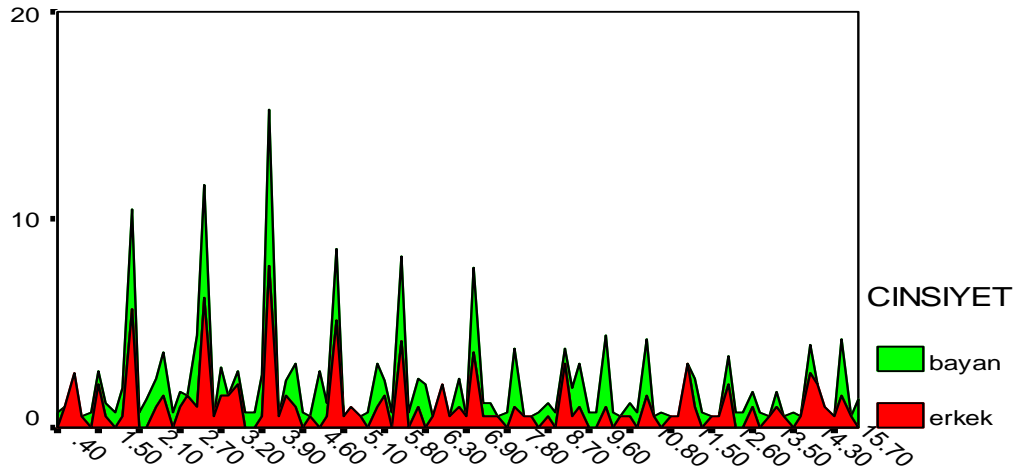
Trombosit sayıları 100.000 üzeri ve altı diye sınıflandırarak değerlendirmeye alındı (Tablo 15).

Tablo 15: Trombosit sayısına göre hasta sayısı ve oranı

	Hasta sayısı	% Oran
<100.000	201	67,9
>100.000	95	32,1
Toplam	296	100.0

Hastaların cinsiyete göre tanı yaşları ve oranları Şekil 1’de şematize edilmiştir.

Şekil 1 : Hastaların cinsiyete göre tanı yaşları



TANIYASI

Buna göre 3 yaş civarında kız ve erkeklerde ALL'nin pik yaptığı görülmektedir. FAB sınıflamasına göre hasta sayısı ve oranları Tablo 16'da gösterildi.

Tablo 16: FAB sınıflamasına göre hasta sayıları

Tip	Sayı	% oran
L1	212	% 71,6
L2	78	% 26,3
L3	6	% 2,1

Hastaların tanı anında %5,7'sinde SSS tutulumu vardı. Fizik muayenede %62 hastada hepatomegali tespit edildi. Ortalama hepatomegali boyutu $3.7\pm 1,9$ cm idi ve % 50,2 hastada splenomegali vardı ortalama $4\pm 2,7$ cm idi. Hastaların %21.6'sında lenfadenopati ve % 19,2'sinde ise cilt altı kanama bulgusu vardı. Bir hastada granülositik sarkom mevcuttu (Tablo 17).

Tablo 17: Başvuru anında organ tutulumları

Hepatomegali	%62
Splenomegali	%50.2
Lenfadenopati	%21.6
Cilt bulgusu	%19.2
SSS tutulumu	%5.7

Başvuru anında laboratuvar testleri (laktat dehidrogenaz (LDH), aspartat aminotransferaz (AST) alanin amino transferaz (ALT), kalsiyum (Ca). Fosfor (P) ve ürik asit) düzeyleri Tablo 18' de görülmektedir.

Tablo 18: Başvuru anında biyokimyasal değerler

	Ortalama
LDH (u/l)	1140±108
AST (u/l)	44,3±2,6
ALT (u/l)	26,6±1,9
Ca (mg/dl)	9,26±0,61
P (mg/dl)	4,70±0,1
Ürik Asit (mg/dl)	5,49±0,31

Tedavi sırasında %5.6 hastada tümör lizis sendrom gelişti.

Hastaların İmmün fenotipik sınıflandırması Tablo 19’da gösterilmiştir.

Tablo 19: İmmün fenotiplendirme ile hastaların sınıflandırılması

B Hücreli ALL	T Hücreli ALL
256 (%86,5)	40 (%13,5)

%9.8 hastada başvuru anında viral enfeksiyon vardı. Hastaların % 39.8’inde ise bakteriyel enfeksiyon vardı.

Remisyon İndüksiyonu:

Hastaların %9.4 ünde 8.gün blast sayısı $1000/\text{mm}^3$ ün üstündeydi ve steroide yanıt yoktu. Onbeşinci gün yapılan kemik iliği değerlendirilmesinde %90.2 hasta remisyondaydı. Otuzüçüncü gün kemik iliği aspirasyonlarında hastaların %96,9 ‘unda blast oranı %5’in altındaydı ve kemik iliği M1 olarak değerlendirildi. Risk gruplarına göre hastaların sınıflaması Tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 20:Risk Grupları

Risk grubu	Hasta sayısı (n=245)	Oran (%)
SRG	86	29,1
MRG	180	60,8
HRG	30	10,1

İndüksiyon döneminde %13.3 hastada febril nötropeni gelişti. İndüksiyon döneminde % 39,8 hastada karaciğer fonksiyon testleri % 5,3 hastada ise böbrek fonksiyon testleri bozuldu. Hastaların %4'ünde tümör lizis sendrom gelişti.

Hastaların 30'unda indüksiyon tedavisi sırasında tedaviye ara verilmiştir. Tablo 21'de tedaviye ara verilme nedenleri ve hasta sayıları gösterilmektedir. En sık tedaviye ara verilme nedeni karaciğer fonksiyon testinde bozulma idi.

Tablo 21: İndüksiyon dönemi tedaviye ara verilme nedenleri

Hastalık adı	Hasta sayısı ve oranı
Enfeksiyonlar	6 (%20)
Febril nötropeni	9 (%30)
Böbrek fonksiyon testi bozukluğu	2 (%7)
Karaciğer fonksiyon testi bozukluğu	11 (%36)
Viral enfeksiyonlar	1 (%3)
Tümör lizis	1 (%3)

Konsolidasyon Dönemi:

Konsolidasyon döneminde hastalardan % 90'ı bakteriyel viral ve mantar enfeksiyonlarından en az biri ile enfekte idi. Bu nedenle antibiyoterapi aldı.

Konsolidasyon döneminde % 39.8 hastada karaciğer fonksiyon testlerinde %1 hastada ise böbrek fonksiyon testleri bozuldu.

Hastaların 200 (%67,5)'ünde konsolidasyon döneminde tedaviye ara verildi. Bir hasta akut batın nedeniyle opere edildi ve tedavisine ara verildi. İki hastada viral enfeksiyon

nedeniyle tedaviye ara verildi. Remisyona girmediği için bir hastanın tedavisine ara verildi ve tedavisi tekrar planlandı. Hastaların 60'inde karaciğer fonksiyon testi bozukluğu nedeniyle, 73'ünde febril nötropeni gelişmesi nedeniyle, 50'sinde bakteriyel enfeksiyonlar gelişmesi nedeniyle ve 17 hastada ise nötropeni gelişmesi nedeniyle tedaviye ara verildi.

Konsolidasyon döneminde 7 hastada relaps geliştiği tespit edildi (%2,36).

İdame Tedavisi Dönemi:

İdame tedavisi döneminde %56.3 hastada tedaviye ara verilmiştir ve hastaların %80'inde sebep enfeksiyonlardı.

İdame döneminde hastaların 14'ünde relaps gelişti (%4,7). İdame tedavisi bittikten sonra ise 13 (%4,3) hastada relaps gelişti.

Hastaların Genel Değerlendirilmesi:

Toplam % 11,5 hastada relaps gelişti. Hastaların dönemlere göre relaps görülme oranları Tablo 22'de gösterilmiştir.

Tablo 22: Hastaların tedavi dönemine göre relaps oranları

n: 296	Hasta sayısı ve yüzde oranı
Konsolidasyon dönemi	7
İdame dönemi	13
Tedavi sonrası dönem	14
Toplam relaps	34

Hastaların genel mortalite oranı %22,6 olarak bulundu.

Tablo 23'de cinsiyete göre mortalite (OS) oranları verilmiştir. Erkek hastalarda ölüm oranının daha fazla olduğu görüldü.

Tablo 23: Cinsiyete göre mortalite oranları

Cinsiyet	Hayatta kalan	Ölen
Erkek	129	42 (% 24,5)
Kız	100	25 (% 20)

Değişkenlerin relaps gelişimi ile analizi:

Hastalarda relaps ile cinsiyet, aile öyküsü ve tanı yaşının ilişkisi değerlendirildiğinde anlamlı bulguya rastlanmadı (Tablo 24).

Tablo 24: Cinsiyet, aile öyküsü ve tanı yaşı ile relaps ilişkisi

	P değeri (<0.05 ise anlamlı)
Cinsiyet - Relaps	0,11
Aile Öyküsü- Relaps	0,76
Tanı yaşı -Relaps	0,68

Tablo 25’da yaşlara göre relaps görülen olgu sayıları verildi.

Tablo 25: Yaşlara göre relaps sayıları

Yaş aralıkları	Relaps		P=0,312 Toplam
	Evet	Hayır	
<1	2	5	7
1-9	22	188	210
>9	10	69	79
Toplam	34	262	296

Tablo 26’de cinsiyete göre relaps oranları verilmiştir. Erkek hastalarda relaps daha fazla görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.25)

Tablo 26: Cinsiyete göre relaps oranları

Cinsiyet	Relaps		Toplam
	Evet	Hayır	
Erkek	26 (%20)	145	171
Kız	8(%7.8)	117	125
Toplam	34(%13,06)	262	296

Tanı anında santral sinir sistemi tutulumu ile relaps arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p: 0,641) (Tablo 27).

Tanı anında fizik muayene bulgularından splenomegali ile relaps gelişimi istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu (p =0,03) (Tablo 27).

Tablo 27: Başvuru anında hepatomegali, splenomegali, SSS tutulumu ve LAP’si olan hastaların relaps ile ilişkisi

	Relaps görülen	Relaps görülmeyen	P değeri
Hepatomegali	22	153	0,187
Splenomegali	16	124	0,03*
SSS tutulumu	2	12	0,641
LAP	6	66	0,235

Tanı anında lökosit sayısının $20,000/\text{mm}^3$ nin altında olan $20,000-100,000/\text{mm}^3$ arasında olan ve $100,000/\text{mm}^3$ in üzerinde olan gruplar ile relaps gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p=0.786).

Tanı anında trombosit sayısı $100,000$ in üzerinde ve altında olan gruplar arasında relaps gelişimi açısından istatistiksel ilişki bulunmadı (p=0,322).

Hb değeri 9 mg/dl nin altında olanlar ile üzerinde olan gruplar ile relaps gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p=0,208).

Hastalarda 8. gün steroid yanıtı ile relaps ilişkisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,037$).

15. gün kemik iliğindeki blast oranı ile relaps arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,504$).

33. gün kemik iliği aspirasyonunda yapılan yaymada hastanın remisyonda olup olmaması ile relaps arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,563$).

Tablo 28: Risk gruplarına göre relaps olan hasta sayıları

Risk grubu	Relaps olan hasta sayısı ve % oranı	Relaps olmayan hasta sayısı	Toplam	P değeri
SRG	6 (%0.8)	80	86	0,136
MRG	23 (%14,5)	157	180	
HRG	5 (%17,5)	25	30	

Risk grupları arasında relaps gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,246$).

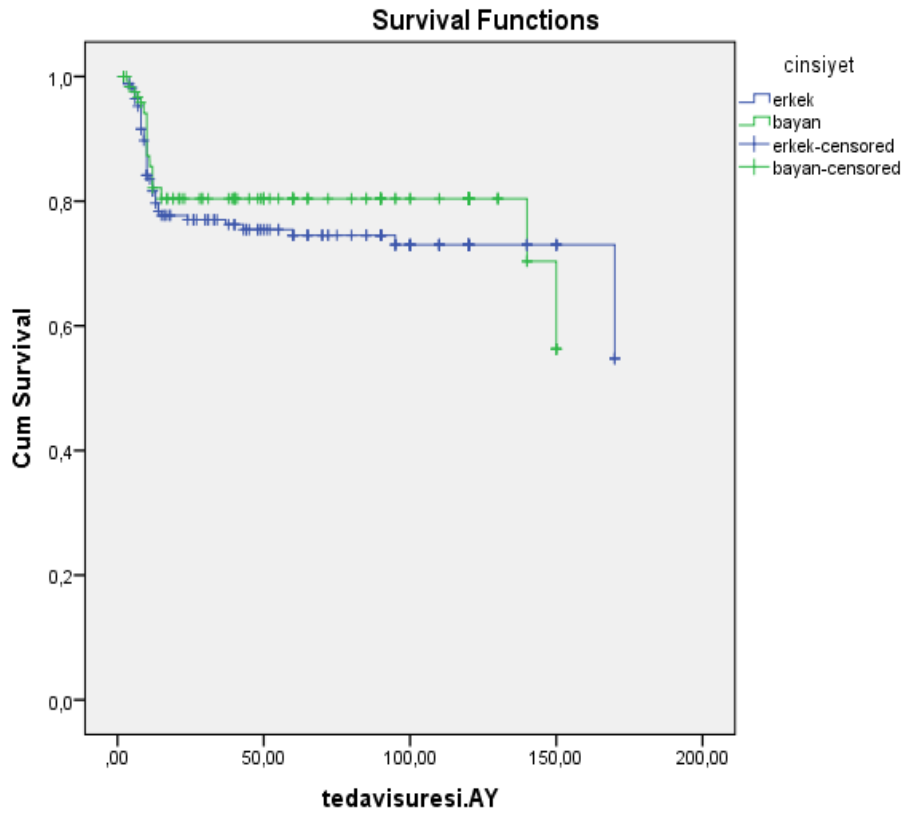
Tanı anında ürik asit düzeyleri 7'nin altında olan ve üzerinde olan gruplar arasında relaps görülmesi açısından istatistiksel olarak ilişki bulunmadı ($p=0,064$). Tanı anında trombosit değerleri 100.000'in üzeri ve altında olan gruplar arasında relaps görülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,077$). Tanı anında hb değerleri 9'un altı ve üzeri olan gruplar arasında relaps görülmesi açısından anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,156$). T ve B lösemi grupları arasında relaps gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,077$).

Değişkenlerin mortalite ile ilişkisi:

Cinsiyetin mortalite ile analizi:

Cinsiyet-mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,313$). 8 yıllık EFS oranları ise kızlarda $\%80\pm13$ ve erkeklerde ise $\%74,4\pm3,7$ olarak bulundu.

Şekil 2: Cinsiyete göre yaşam eğrisi



Aile öyküsü- mortalite ile analizi:

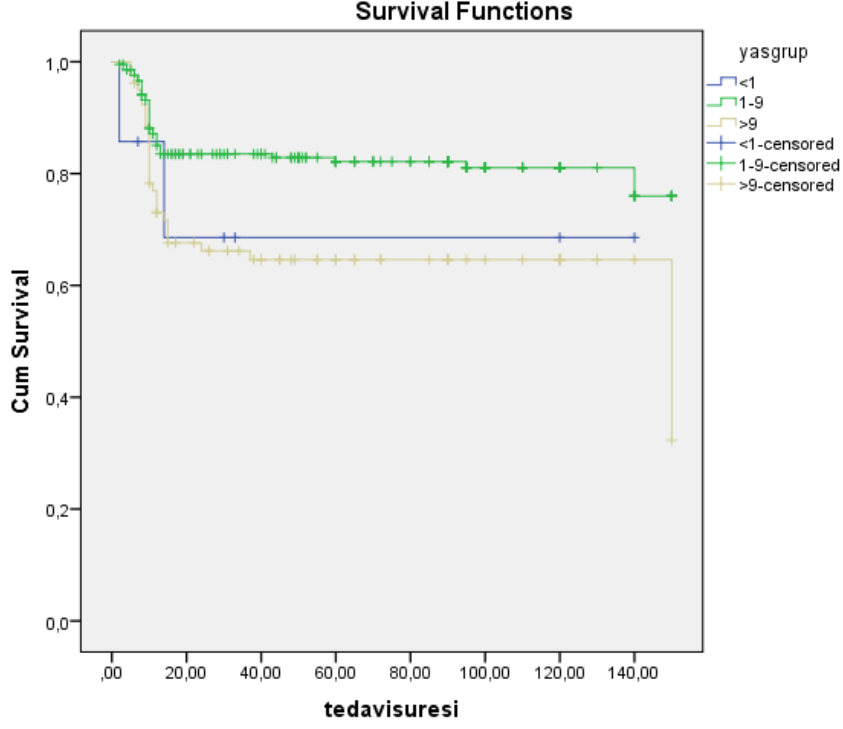
Aile öyküsü olup olmaması ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,415$). Aile öyküsü olan hastaların 8 yıllık EFS oranı $\%72\pm9,4$ aile öyküsü olmayanlarda $\%77,8\pm2,5$ olarak bulundu.

Yaş grupları ile mortalite analizi:

Bir yaşın altında, 1 ile 9 yaş arasında ve dokuz yaşından daha büyük tanı alan hastalar ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p=0,003$). 8 yıllık EFS

oranları 1 yaşından önce tanı alanlarda % 71,4 ±18, 1 ile 9 yaşları arasında olan grupta %82,4 ±2,6 ve 9 yaşından büyük olan grupta ise % 64,3 ±2,3 olarak bulundu.

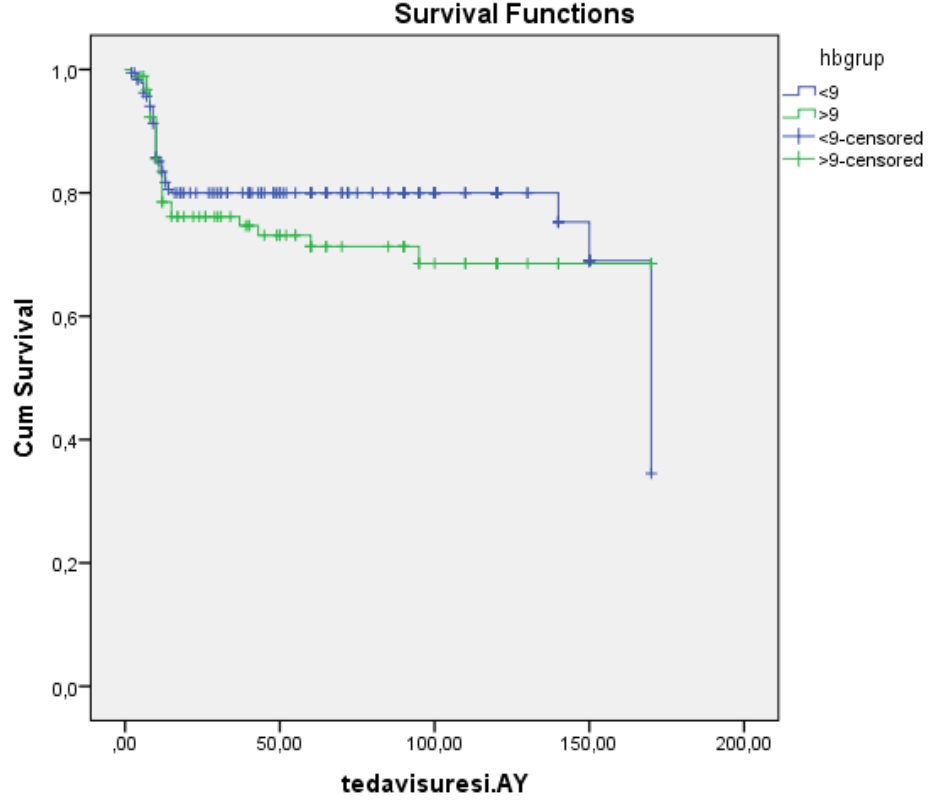
Şekil 3: Yaş grupları ve yaşam eğrisi



Hemoglobin grupları ile mortalite analizi:

Hb değeri 9 mg/dl nin altında olanlar ile üzerinde olan gruplar ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p=0,208). Şekil 4' de hb gruplarına göre yaşam eğrisi gösterilmiştir.

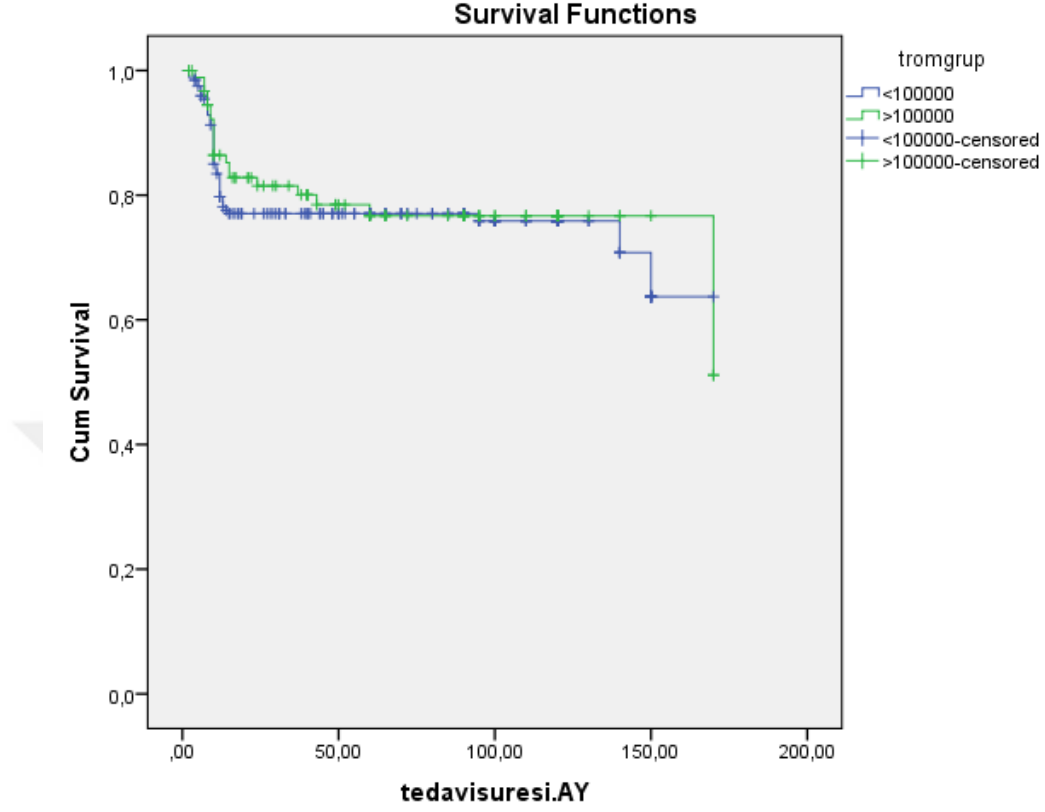
Şekil 4: Hb gruplarına göre yaşam eğrisi



Tanı anındaki trombosit sayısıyla mortalite analizi:

Tanı anında trombosit sayısı 100,000 in üzerinde ve altında olan gruplar arasında mortalite arasında istatistiksel ilişki bulunmadı ($p=0,755$). Şekil 5 de trombosit gruplarına göre yaşam eğrisi gösterilmiştir.

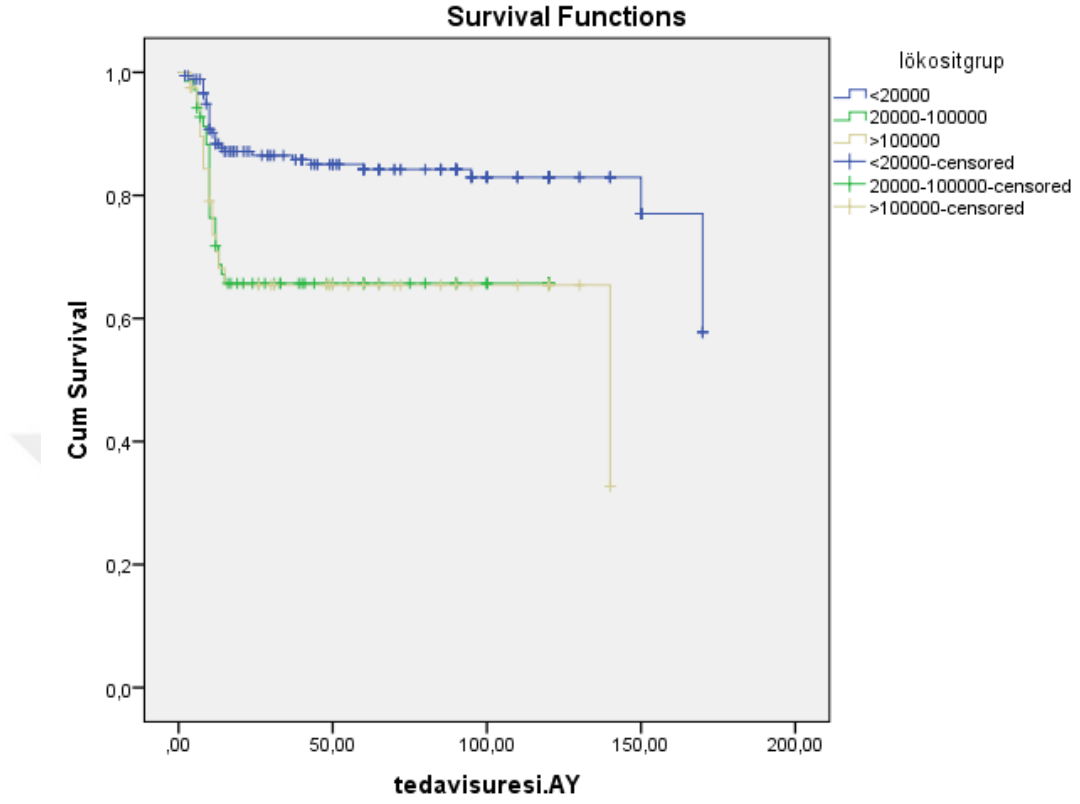
Şekil 5: Trombosit gruplarına göre yaşam eğrisi



Tanı anındaki lökosit sayısı ile mortalite analizi:

Tanı anında lökosit sayısının 20,000'nin altında olan 20,000-100,000 arasında olan ve 100,000 'in üzerinde olan gruplar ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0,001$) (Tablo 29). Şekil 6'da lökosit gruplarına göre yaşam eğrisi gösterilmiştir.

Şekil 6: Lökosit gruplarına göre yaşam eğrisi



Tablo 29 : Tanı anındaki lökosit sayıları ile mortalite arasındaki ilişki

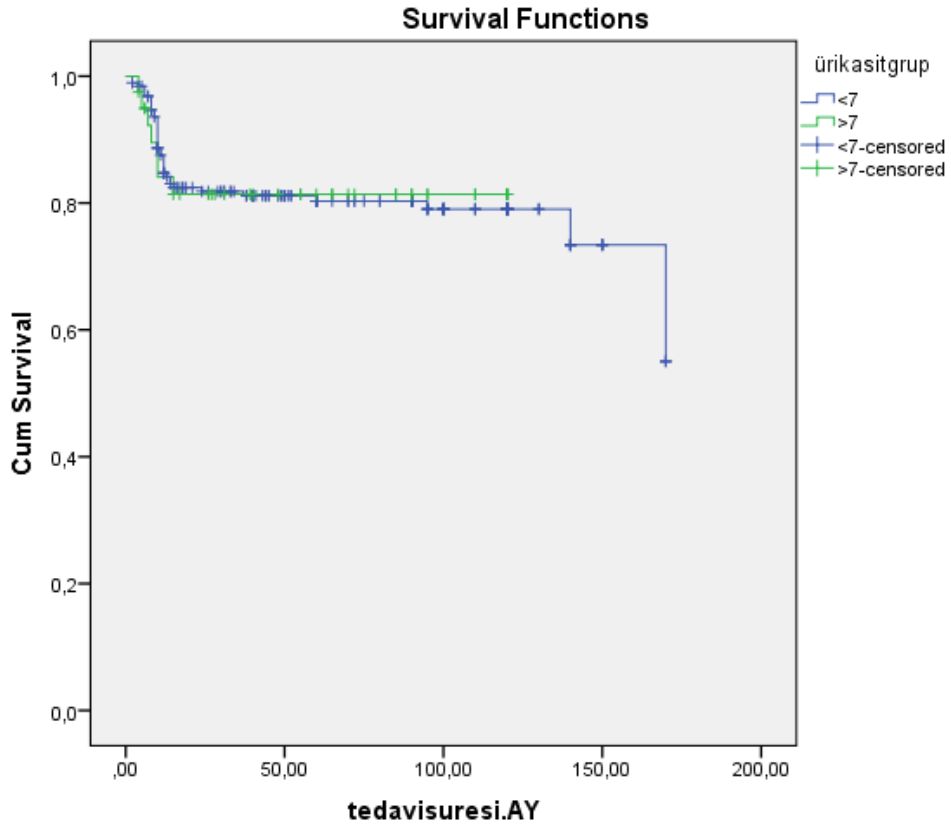
Lökosit Sayısı	Ölen hasta sayısı	Hayatta kalan hasta sayısı	Toplam
<20.000/mm ³	29	156	185
20.000-100.000/mm ³	23	46	69
>100.000/mm ³	14	28	42
Toplam	66	230	296
p değeri			0,001

Tanı anında lökosit sayıları 20.000/mm³'in altı, 20.000-100.000/mm³ arası, 100.000/mm³ üzeri 8 yıllık EFS oranları sırayla %84,1±2,4 , %66,7±4,6 ve %66,7±6,4 olarak bulundu.

Tanı anında ürik asit düzeyi ile mortalite analizi:

Tanı anında rüik asit düzeyi 7'nin altında olanlar ile 7'nin üzerinde olan gruplar ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p=0,02$). Başvuru anında ürik asit düzeyi 7'nin altında olan hastaların 8 yıllık EFS oranı $\%81,4 \pm 5,6$ ve ürik asit düzeyi 7'nin üzerinde olan hastaların 8 yıllık EFS oranı $\%64,3 \pm 4,6$ olarak hesaplandı. Şekil 7 'de tanı anında ürik asit gruplarının yaşam eğrisi gösterildi.

Şekil 7: Ürik asit gruplarının yaşam eğrisi



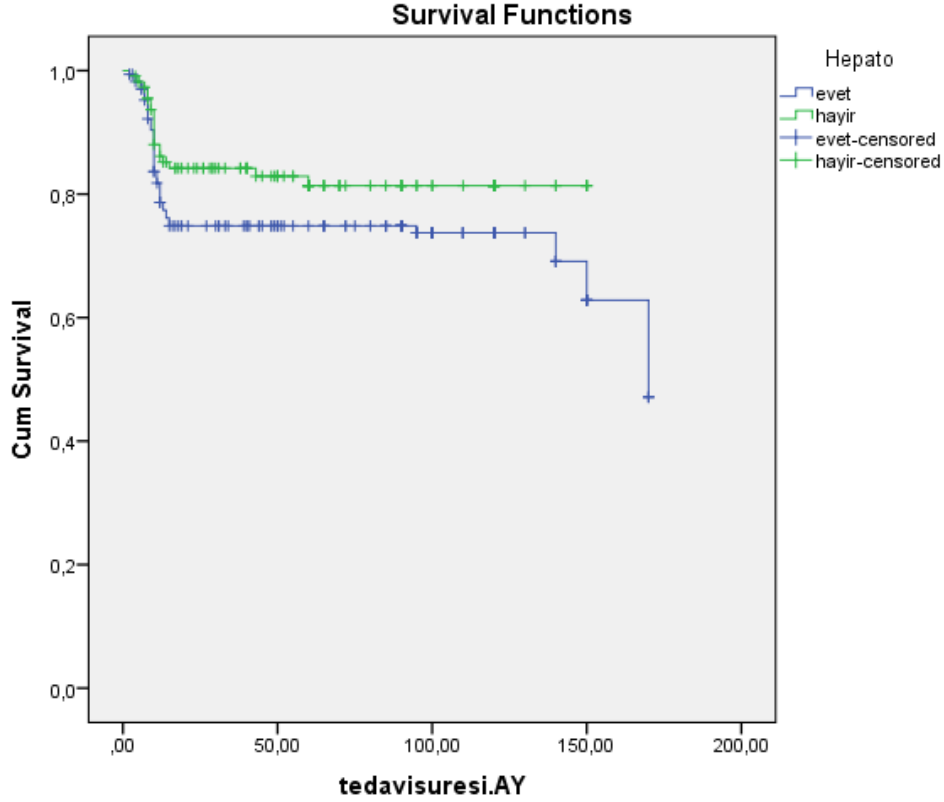
Tanı anında SSS tutulumu ile mortalite analizi:

Tanı anında santral sinir sistemi tutulumu ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,572$).

Tanı anında hepatomegali ile mortalite analizi:

Tanı anında fizik muayenede hepatomegali olması ile ölüm arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0,157$). Şekil 8'de hepatomegali yaşam eğrisi gösterilmiştir.

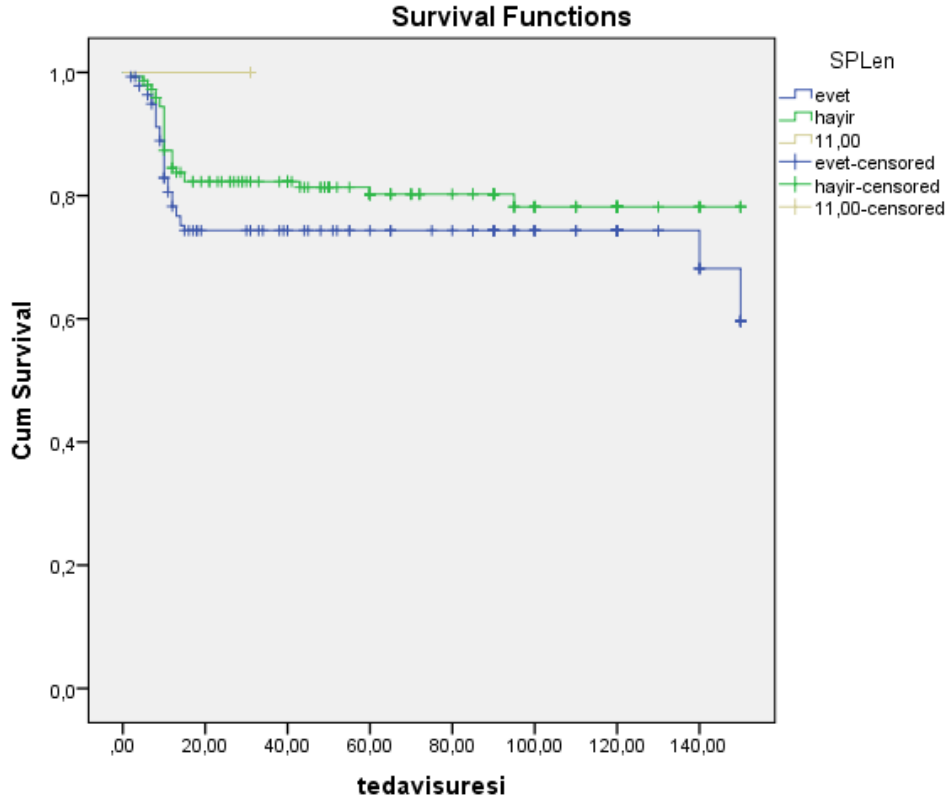
Şekil 8: Hepatomegali yaşam eğrisi



Tanı anında splenomegali bulgusu ile mortalite analizi:

Tanı anında fizik muayenede splenomegali olması ile ölüm arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0,469$). Şekil 9'da splenomegali ve yaşam eğrisi gösterilmiştir.

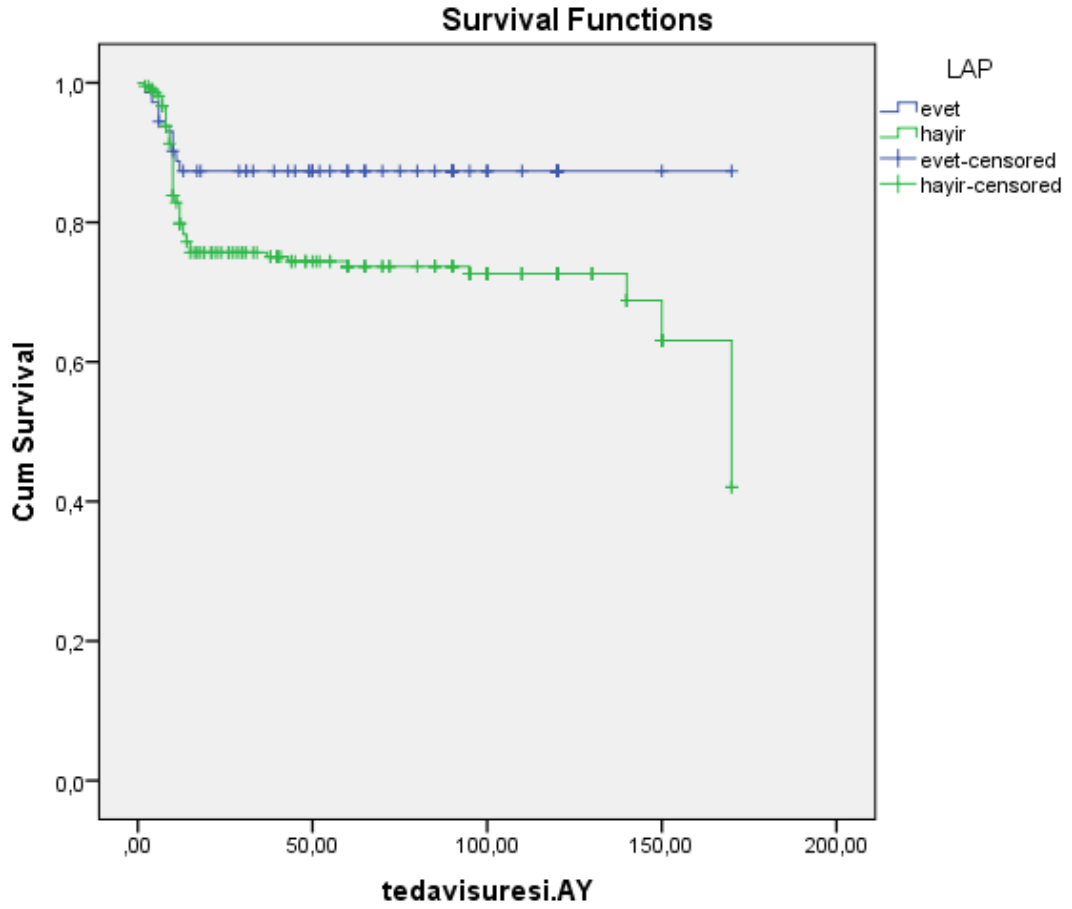
Şekil 9: Splenomegali yaşam eğrisi



Tanı anında lenfadenopati bulgusu ile mortalite analizi:

Tanı anında fizik muayenede lenfadenopati olması ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0,665$). Lenfadenopati bulgusu ve yaşam eğrisi şekil 10'da gösterilmiştir.

Şekil 10: Lenfadenopati bulgusu ve yaşam eğrisi



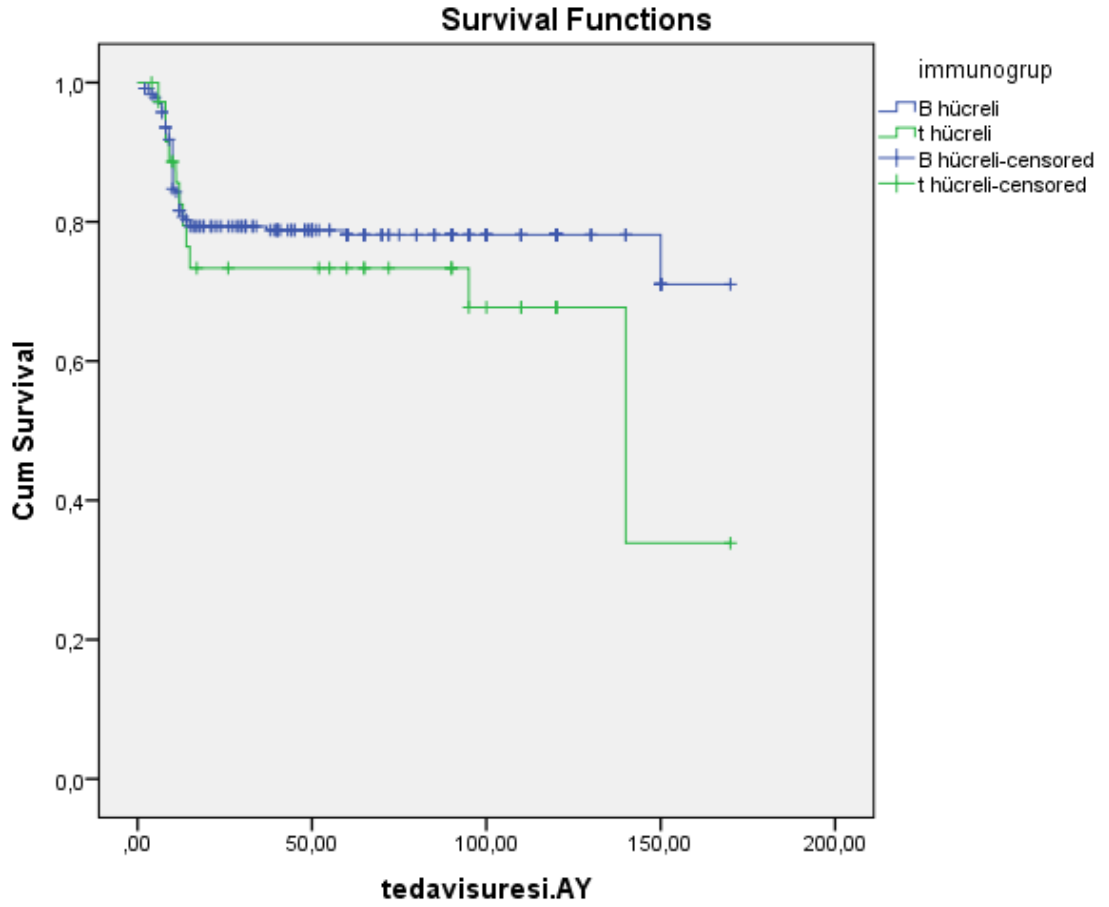
FAB sınıflaması ve mortalite analizi:

FAB sınıflaması ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı gözlemlendi ($p=0,514$). FAB sınıflamasına göre 8 yıllık EFS oranları L1'de %79,7 , L2'de %70,5 ve L3'de %55 olarak bulundu.

İmmünojenik gruplar ile mortalite analizi:

Ölen hastaların 25'i (% 71,4) B hücreli ALL, 10'u (% 28,5) ise T hücreli ALL idi. B hücreli lösemi tanısı almış hastalarda 8 yıllık EFS oranı $\%79\pm 2,1$ ve T hücreli lösemi tanısı almış hastalarda ise 8 yıllık EFS $\% 70,3\pm 6,3$ olarak tespit edildi. Yapılan analizde istatistiksel olarak gruplar arasında mortalite ile anlamlı ilişki yoktu ($p=0,181$). Şekil 11' de T ve B lenfositler lösemi grupları ve yaşam eğrisi gösterildi.

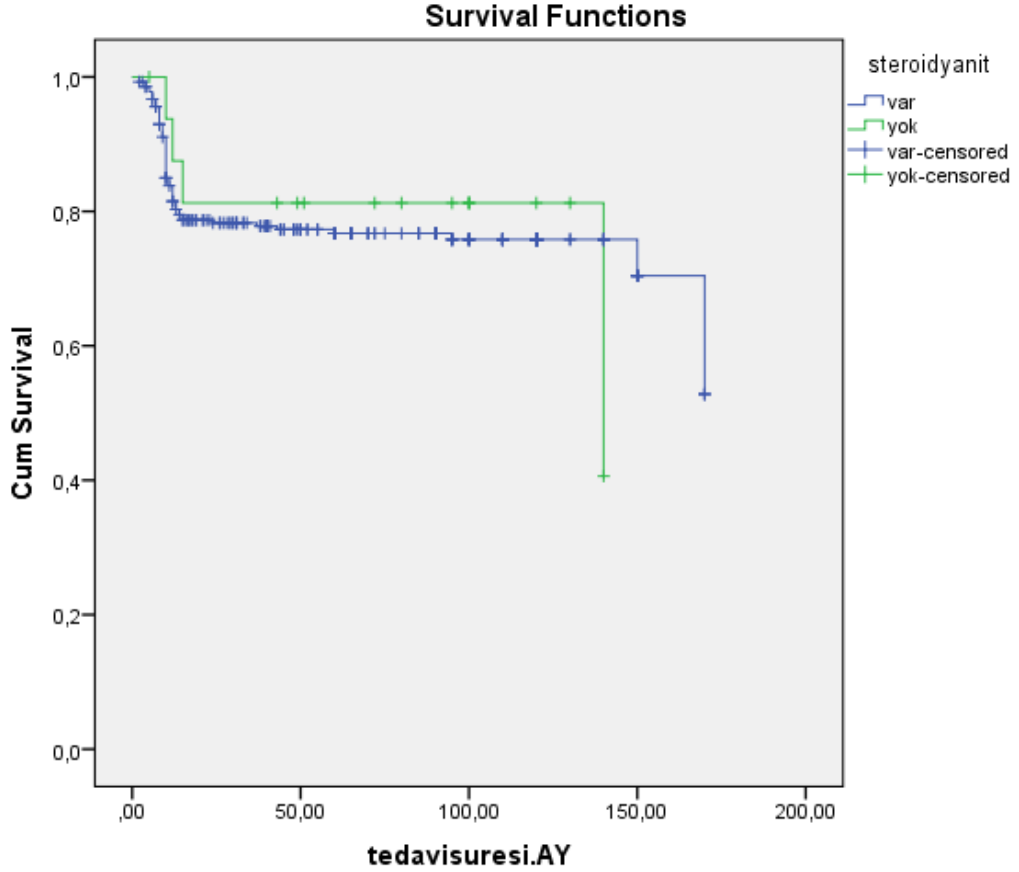
Şekil 11: T ve B lenfositler lösemi grupları ve yaşam eğrisi



Sekizinci gün steroid yanıtı ve mortalite analizi:

Sekizinci gün bakılan periferik yayamada mutlak blast sayısının $1000/\text{mm}^3$ in üzerinde olup steroid yanıtı olmayan grup ile $1000/\text{mm}^3$ in altında olup steroid yanıtı olan grup arasında mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,647$). Şekil 12' de steroid yanıtı ve yaşam eğrisi gösterildi.

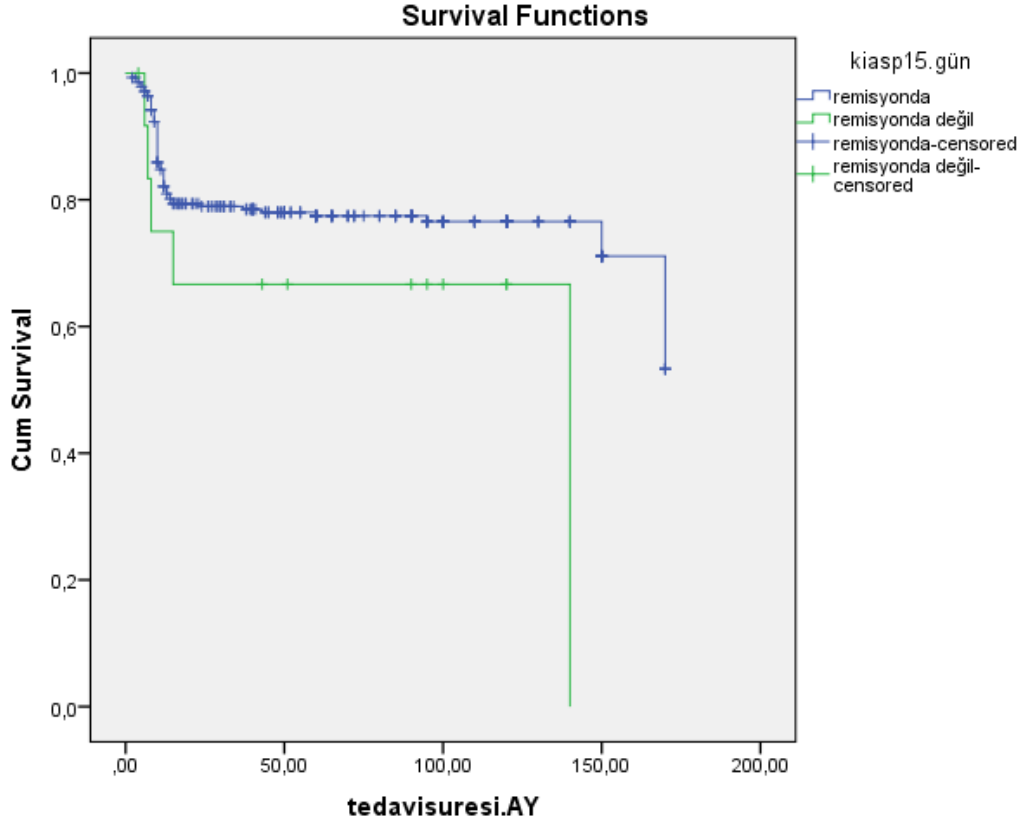
Şekil 12: Sekizinci gün steroid yanıtı ve yaşam eğrisi



Onbeşinci gün kemik iliği aspirasyon ile mortalite analizi:

Onbeşinci gün kemik iliği aspirasyonunda blast sayısı %5 'in altında olan hasta grubuyla %5'in üzerinde olan hasta grubunun mortalite ile arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0,003$). Onbeşinci gün kemik iliği aspirasyonunda blast sayısı %5 'in altında olan hastaların 8 yıllık EFS oranı $\% 79,1 \pm 3,6$ ve blast sayısı %5'in üzerinde olan hastaların ise $\%54, \pm 1,1$ olarak bulundu. Şekil 13'de onbeşinci gün kemik iliği aspirasyonu cevabı ve yaşam eğrisi gösterildi.

Şekil 13: Onbeşinci gün kemik iliği aspirasyonu cevabı ve yaşam eğrisi

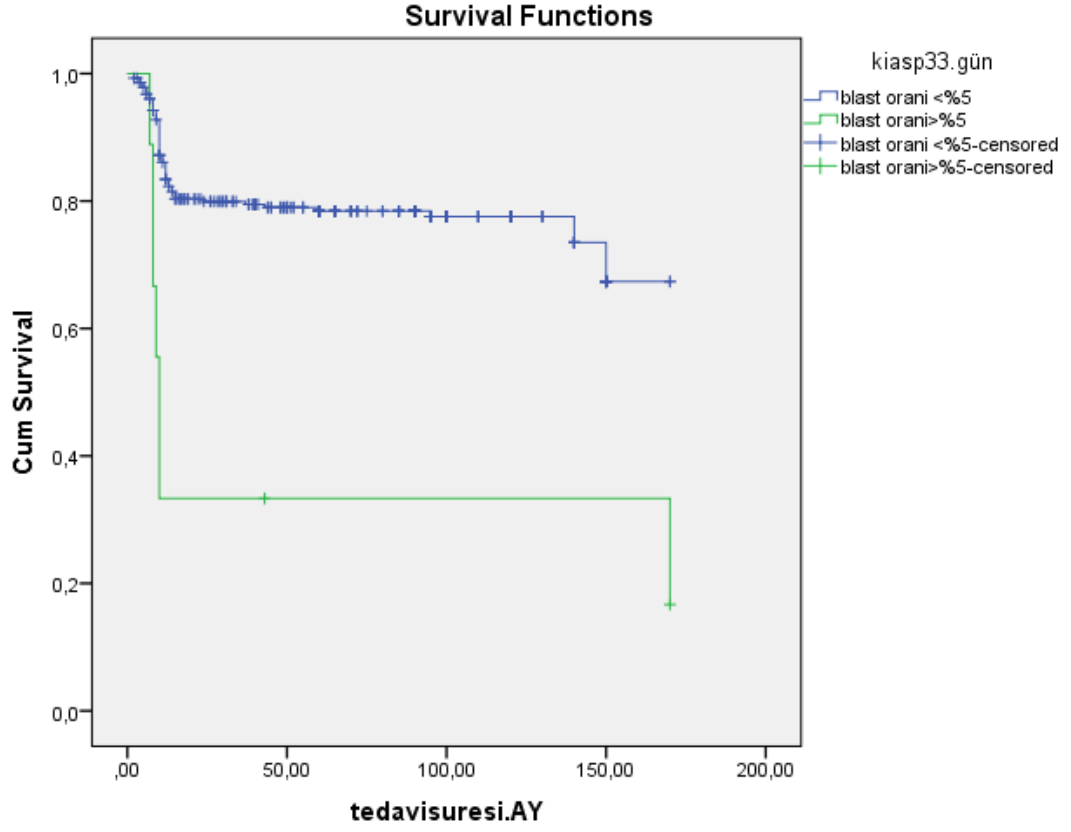


Otuzüçüncü gün kemik iliği aspirasyonunda remisyon durumu ile mortalite

analizi:

Otuz üçüncü gün kemik iliği aspirasyonunda blast oranı %5'in altında olup remisyonunda olan hasta grubu ile blast oranı %5'in üzerinde olan hasta grubu arasında mortalite açısından anlamlı ilişki bulundu ($p=0,0001$). Sırasıyla 8 yıllık EFS oranları $79,1\pm 3,8$ ve $22,2\pm 2,1$ olarak bulundu. Şekil 14' de 33. gün kemik iliği remisyonu ile yaşam eğrisi gösterildi.

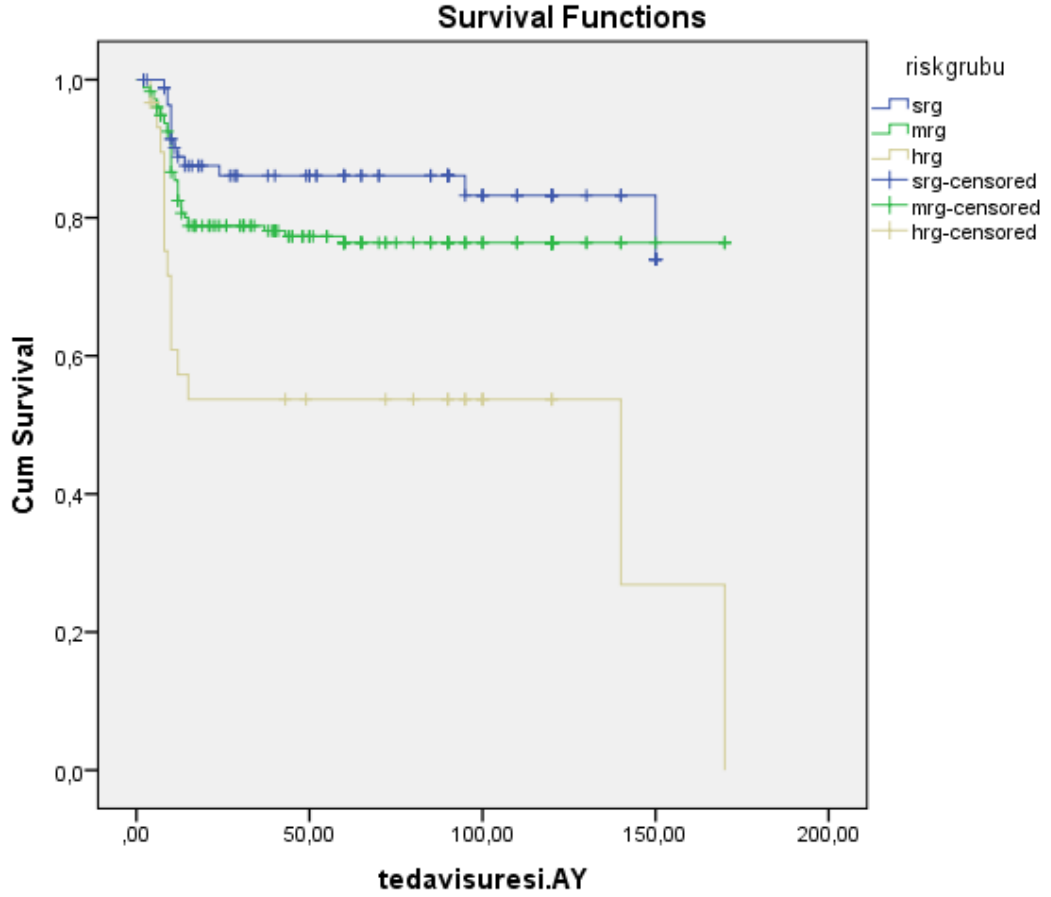
Şekil 14: 33. gün kemik iliği remisyonu ile yaşam eğrisi



Risk gurubu ile mortalite analizi:

Risk grupları ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$). Sekiz yıllık EFS oranları SRG'de $\%84,9\pm 3,1$, MRG'de $\%78,3\pm 2,9$ ve HRG'de $\%50\pm 4,8$ olarak bulundu. Şekil 15 'de risk grubu ve yaşam eğrisi gösterildi.

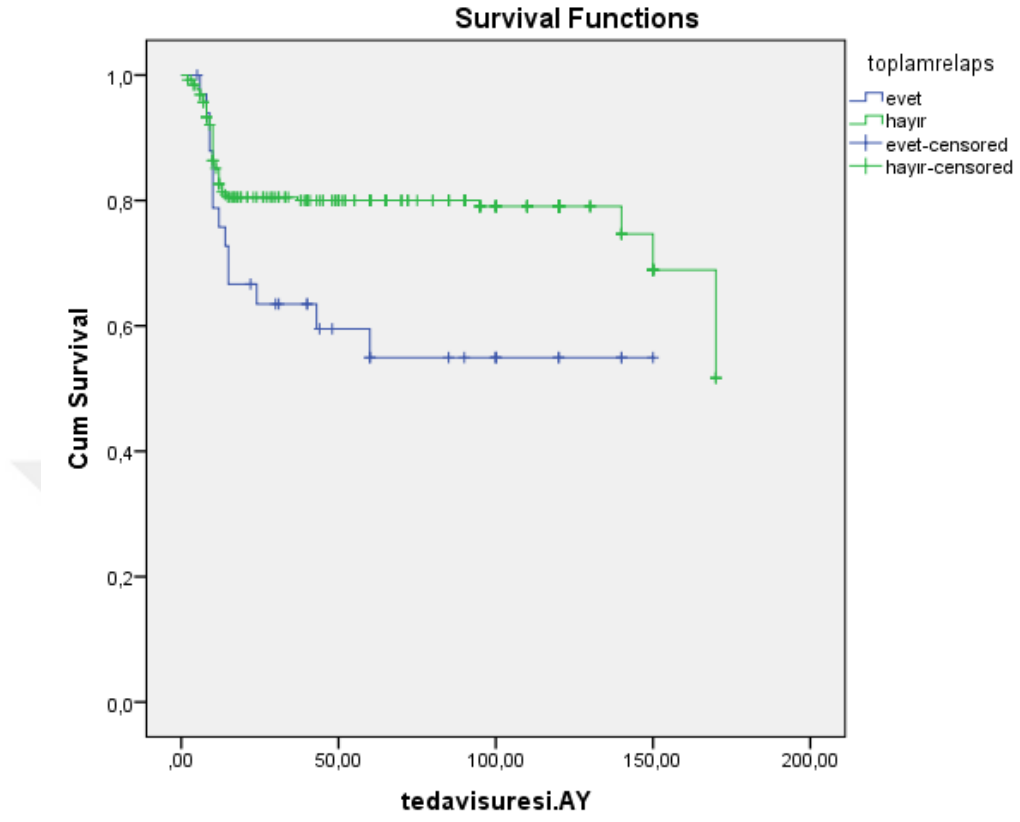
Şekil 15 : Risk grubu ve yaşam eğrisi



Relaps gelişimi ile mortalite analizi:

Relaps görülen hastalar ve relaps görülmeyen hastalar ile mortalite gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p=0,001$). Sekiz yıllık EFS oranları relaps gelişen hastalarda $58,8 \pm 6,6$ ve relaps gelişmeyen hastalarda ise $79,8 \pm 4,1$ olarak bulundu. Şekil 16'da relaps ve yaşam eğrisi gösterildi.

Şekil 16: Relaps ve yaşam eğrisi



5.TARTIŞMA

Akut lösemiler çocukluk çağı malign hastalıkları içinde en sık görülen hastalık grubudur ve tüm kanserlerin %30-35'ini oluşturur. Ülkemizde çocukluk çağı kanser kayıtlarında sıklık %31,3 olarak bildirilmektedir. ABD'de akut lösemilerin sıklığı 3,4/100000 olarak bildirilmiştir. ALL'nin Türkiye'deki yıllık insidansı 1,5/100.000'dir. Çoklu kemoterapilerle %80-90'lara varan kür sağlanabilmektedir (3).

Genel olarak çocukluk çağı lösemilerinde erkek cinsiyetin kötü prognostik özelliğe sahip olduğu bilinmektedir (1,2,7). Ancak özellikle yurtdışında yapılan çalışmalarda erkek/kız oranı 1.2-2 dolaylarındadır, özellikle T-ALL'de bu oran 4'e kadar çıkmaktadır (45). Olgularımızın cinsiyet dağılımı incelendiğinde, çalışmadaki toplam 296 olgunun 171 (%57,8)'i erkek, 125 (%42,2)'i kız ve erkek/kız oranı 1,36 idi. Çalışmamızda erkeklerin oranı %57,8 iken, Bajel ve ark. (44)'ın Hindistan'da BFM-95 protokolü alan 307 hasta ile yaptığı çalışma incelendiğinde bu oran %60,9 olarak bulunmuştur ve çalışma grubumuz ile benzerdir. İncelenen yurtdışı çalışmalarının yalnızca bir tanesinde Brezilya'da BFM 90 ve BFM 95 protokolü alan 63 ALL vakası değerlendirilmiş ve %55,6 ile kızlarda daha sık görüldüğü sonucuna varılmıştır (49). Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda ALL'nin erkeklerde daha sık görüldüğü belirtilirken bazı çalışmalarda da kızlarda daha sık olduğu rapor edilmiştir (43,45,47,48). Çalışmamızda kız ve erkek hastaların 8 yıllık EFS oranları sırasıyla %80±13 ve %74.4±3,7 olarak bulundu.

Schrapppe 'nin raporladığı BFM 90 çalışmalarının sonuçlarına göre 5 yıllık EFS oranını erkek hastalar için %74,7, kız hastalar için %82,5 olarak bildirilmiştir (42). Konya'da Çalışkan ve ark. ise ALL'li erkek hastalarda 8 yıllık OS oranını %67,5, kız hastalarda ise %75,7 olarak bildirmiştir (75). Çalışmamızdaki EFS oranları BFM 90 çalışmasıyla benzer iken Çalışkan ve ark.'larının yaptığı çalışmaya göre yüksek bulundu. Genel olarak erkek cinsiyetin EFS oranı kızlara göre daha düşük bulundu.

Çalışmamızda ortalama yaş $6,4 \pm 4,1$ yıl olup (en küçük 5 ay en büyük 17 yıl) bu değer 54 hastanın değerlendirildiği Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Orhaner ve ark. nin sonuçları ile benzerdi (76). Bu rakam diğer çalışmalarda bildirilen ortalama yaş grubunun (4-5 yaş) biraz üzerindedir (43-45). 2008 yılında Hindistan'da Bajel ve ark. (44)'ın yaptıkları çalışmada BFM protokolü almış 307 hastanın ortalama yaşı 6 olarak, yine ülkemizde Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde TR ALL-2000 protokolü alan 142 hastanın değerlendirildiği Hazar ve ark. (50)'ın yaptıkları çalışmada ortalama yaş $5,9 \pm 4,3$ yıl olarak bulunmuş olup bizim çalışmamızla benzerdir.

Çocukluk çağı lösemilerinde 1 yaş altı ve 10 yaş üzeri tanı kötü prognostik faktördür (2-12). St Jude hastanesinin Total XIII uygulamasında 1-9 yaş aralığındaki hastaların 5 yıllık EFS oranı %75 iken, 10 yaş üzeri grupta bu oran %55, 1 yaş altında ise % 25 olarak bildirilmiştir. (71). St Jude hastanesi total XIII A protokolü çalışmasında 1-9 yaş aralığındaki grubun 5 yıllık EFS oranı %87 iken 1 yaş altındaki hastalarda % 20, 10 yaş üzeri hastalarda bu oran % 55,7 olarak bildirilmiştir. Total XIII B uygulamaları neticesinde infant dönemi yaşam oranları % 70 düzeyine çekilmiş olup, 1-9 yaş arası grupta ise yaşam oranları %84,3 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmalarda 1-9 yaşları arasındaki grubun yaşam oranları bizim çalışmamızdan yüksek iken, 1 yaş altı ve 9 yaş üstü grupların yaşam oranları ise benzer bulunmuştur. Yaş faktörü her iki çalışmada da bizim çalışmamızdaki gibi prognostik değerde bulunmuştur (71,72). ALL BFM 81-83-86 ve 90 çalışmalarının sonuçlarında 1-9 yaş arası hasta grubunun yaşam oranları sırası ile % 69.6, % 67.9, % 76.1 ve % 81.9 olarak bildirilmiştir. Tüm bu çalışmalarda da yaş faktörü sağkalım oranları üzerine etkili olarak bulunmuştur (42). Ülkemizde TR ALL BFM 2000 protokolü alan hastaların çok merkezli olarak değerlendirildiği bir çalışmada 1 yaş altındaki hastaların EFS oranı %29 iken, 1-9 yaş aralığındaki hastaların yaşam oranları %70-78 düzeyinde bulunmuş olup bu çalışmada da bizim çalışmamızdaki gibi yaş faktörü ALL için prognostik önemde bulunmuştur (70,77). Ülkemizde modifiye St Jude XIII A protokolü alan hastaların değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada 1 yaş altı grupta 8 yıllık EFS % 47,8 iken 1-9 yaş arası grupta 8 yıllık EFS % 65,5 olarak bildirilmiştir (73). 2013 yılında Konya'da yapılan çalışmada 1-9 yaş arası ve 9 yaş üzeri hastaların 5 yıllık EFS oranları sırayla %78.7 ve % 60.7 olarak bulunmuş ve gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (75). Çalışmamızda 8 yıllık EFS oranları 1 yaşından önce tanı alanlarda % $71,4 \pm 18$, 1 ile 9 yaşları arasında tanı alan grupta % $82,4 \pm 2,6$ ve 9 yaşından büyük olan

grupta ise % 64,3 \pm 2,3 olarak bulundu ki bu oranlar literatürle uyumlu idi. Ayrıca benzer çalışmalarda olduğu gibi istatistiksel olarak da anlamlı olduğu gözlemlendi (p:0.001).

Hastalarımızın başvuru yakınmaları göz önünde bulundurulduğunda kanama ile ilgili bulgular literatürde bildirilen %30-50 oranından daha düşük (%19,2) bulunmuştur (2,7). İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde 203 hastanın değerlendirildiği Doğru (51)'nin çalışmasında kanama ile ilgili bulgular hastaların %24'ünde başvuru nedeni olarak bildirilmiştir ki çalışmamızla benzerdir.

Schrapppe ve ark. (32)'in yürüttüğü 2178 hastayı değerlendirdiği çok merkezli BFM çalışmasında hepatomegali ve splenomegali sırasıyla %31 ve %27 olarak bildirilirken bizim çalışma grubumuzda bu oranlar sırasıyla %62,3 ve %50,6 ile daha yüksek bulundu. Ülkemizde Hazar ve ark. (50) ile Atay ve ark. (48)'nin çalışmalarında hepatomegali sıklığı sırasıyla %66,2, %79,4 olarak bildirilmiş olup ve çalışma grubumuzla benzerdir. Bajel ve ark. (44) ise bu oranı sırasıyla daha düşük olarak bildirmişlerdir. Genel olarak SSS tutulumu çeşitli çalışmalarda %1,4 ve %7,1 arasında bildirilmektedir (50,54,55). Çalışmamızda bu oran %5,7 olup bu çalışmalarla uyumludur. Hastalarımızın %21,6'sinde lenfadenomegali saptanmış olup bu oran Aziz ve ark. (56)'ın yaptıkları çalışmada %83,3 ile çok yüksek bir oranda bildirilmiştir. Hazar ve ark. (50) ise çalışmalarında bu oranı %58,8 olup bizim sonuçlarımızdan daha yüksektir.

Yapılan diğer çalışmalarda da bizim sonuçlarımıza benzer olarak başvuru sırasındaki trombosit düzeyleri ile sağkalım oranları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (49,50).

Hemoglobin düzeyinin düşük olması uzun bir dönem lösemnin var olduğunu gösterirken, normal olması malign klonun proliferatif indeksinin yüksek olduğunu düşündürür (2). Ülkemizdeki iki çalışmada başvuru sırasındaki hemoglobin düzeyleri ile sağ kalım oranları arasındaki ilişkinin anlamlı olmadığı saptanmıştır (47,48). Çalışmamızda da benzer olarak başvuru anındaki hemoglobin değerleri ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak ilişki bulunmadı (p=0,546).

Tanı anındaki lökosit sayısının yüksekliği çocukluk çağı ALL'sinde halen kötü bir prognostik faktördür (2). Çalışma grubumuzdaki hastaların %37,8'inde tanıdaki lökosit

sayısı 20.000/mm³'ün üzerindeydi. St Jude Total XIIB sonuçlarında lökosit sayısı 50000/mm³'ün altında olan grupta 5 yıllık EFS oranı %88,6 düzeyindeyken, 50000-99000/mm³ olan grupta bu oran %78,6 ve 100000/mm³'ün üzerinde olan grupta %63 olarak bildirilmiş olup bu sonuçlar istatistiksel anlamlı bulunmamıştır (71,72). TR ALL-2000 çalışması sonuçlarında da lökosit sayısının prognoz ve yaşam oranları üzerine istatistiksel anlamlı olabilecek etkisi gösterilememiştir (70). Ülkemizde çok merkezli olarak yürütülen modifiye St Jude XIIIA sonuçlarına göre 8 yıllık EFS oranları 100000/mm³'ün üzerinde lökosit sayısı olan grup için %47,8 iken, 10000/mm³'ün altında lökosit sayısı olan grupta bu oran %73,7 olarak bildirilmiştir (73). Çalışmamızda tanı anında lökosit sayıları 20.000/mm³ in altı, 20.000-100.000/mm³ arası, 100.000/mm³ üzeri 8 yıllık EFS oranları sırayla %84,1±2,4 , %66,7±4,6 ve %66,7±6,4 olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001).

Ürik asit düzeyi tümoral yük ve böbrek fonksiyonlarının bir göstergesidir. Tümör lizis sendromunun (TLS) bir parçası olması nedeni ile yaşam oranlarını etkilemesi beklenmektedir. Literatürde benzer veriler bulunmakta ancak istatistiksel anlamlı olan çalışmalar pek göze çarpmamaktadır. Bu açıdan bizim çalışmamız anlamlıdır. 2005 yılında Hacettepe Üniversitesinden yapılan bir yayında tümör lizis sendromunun Non-hodgkin lenfomalı hastalarda yaşam oranları üzerine etkili olduğu ortaya konulmuştur. Bu çalışmada TLS'nun yaşam oranlarını etkilediği ancak ürik asit düzeylerinin TLS'unun en iyi göstergelerinden birisi olduğu vurgulanmıştır. Renal fonksiyonları normal olsa bile TLS'unun mortal seyir gösterebileceği de ortaya konulmuştur (74). Başvuru anında ürik asit düzeyi 7'nin altında olan hastaların 8 yıllık EFS oranı %81,4±5,6 ve ürik asit düzeyi 7'nin üzerinde olan hastaların 8 yıllık EFS oranı %64,3±4,6 olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,02). Konya' da yapılan bir çalışmada ise ürik asit düzeyi 7.5'un üzerinde olan hastalarda 5 yıllık EFS oranı %59.2 altında 7.5'un altında olan hastalarda %95.4 olarak tespit edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (P=0,002) (75).

LDH düzeyleri tanı sırasında önem arz etmektedir (1). Çalışmamızda tanı anında hastaların ortalama LDH değerleri 1140±108 (u/l) olarak bulundu. Hastaların %92.2'sinde başvuru anındaki değeri 200'ün üzerindeydi. Pui ve ark. LDH için 1000 (u/l) üzerini yüksek riskli olarak değerlendirirken, 300 (u/l) düzeylerini düşük risk olarak belirtmiştir (71). Çalışmamızda LDH düzeyindeki artma ile 5 yıllık EFS arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p:0.697).

Akut lenfoblastik lösemiler içinde %85 oranı ile en sık görülen L1 morfolojisi, L2 (%14) ve L3 (%1) olduğu belirtilirken bizim hastalarımızda L1 % 71.6, L2 % 26.3, L3 % 2.1 olarak bulundu (14). Aziz ve ark.'ın yaptıkları çalışmada 42 hastanın %71,4'ü L1, %28,6'sı ise L2 morfolojisinde bildirmiştir (56). Ülkemizde Mutlu (47)'nin çalışmasında L1 ve L2'deki dağılımları sırasıyla %75 ve %25 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada blast morfolojisinin sağ kalım üzerine etkileri arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Diğer birçok çalışmada da benzer şekilde L1 morfolojisinin bizim çalışma grubumuza benzer olduğu rapor ediliyor (46,59,60,61,62). Geniş seri çalışmaları ALL' de FAB morfolojisinin EFS ile genel sağkalım süresi açısından oldukça belirgin bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir. Genel olarak L1 morfolojisinin iyi prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (12,13,14). Genel literatürden farklı olarak, Mısır'da Settin ve ark. (60)'ın 63 ALL vakasını kapsayan çalışmalarında hastaların %28'inin L1, %64'ünün L2 ve %8'ininde L3 morfolojisinde olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda FAB sınıflamasına göre 8 yıllık EFS oranları L1'de %79,7, L2'de %70,5 ve L3'de %55 olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,514).

Çocukluk çağı ALL'lerinin %84'ü B-hücre prekürsörlerinin monoklonal proliferasyonundan gelişir. B hücrelilerin sadece %3'ü yüzey immunoglobulini (Ig) eksprese eder ve bunlar olgun B hücreli ALL olarak sınıflandırılır. Daha çok adolesanlarda görülen, yüksek beyaz küre değerleri, mediastinal genişleme ve SSS tutulumu ile seyreden T hücreli ALL, tüm ALL'lerin %13'ünü oluşturur ve prognozu daha kötüdür (15). Konya 'da yapılan çalışmada prepre-B hücreli lösemi oranı %46, pre-B hücreli lösemi oranı %26,7, T hücreli lösemi oranı %12,7 olarak tespit edilmiştir (75). Mörickee ve ark. (31)'ın 2008 yılında 2169 hastayı değerlendirdiği çok merkezli BFM çalışmasında hastaların %86,5'i prekürsör B-ALL, %13,3'ü T-ALL olarak bildirilmiştir. Ülkemizde TR ALL-2000 protokolü alan 142 hastanın değerlendirildiği Hazar ve ark. (50) yaptıkları çalışmada prekürsör B-ALL %78,9 oranında ve T-ALL ise %16,2 oranında bulunmuş olup %4,9'u ise immunfenotipik olarak tanımlanamamıştır. Doğru'nun (51) çalışmasında prekürsör B-ALL %89,6 ve T-ALL ise %9,4 oranında bulunmuş olup %1'i ise bifenotipik olarak tanımlanmıştır (66). Bizim çalışmamızda B hücreli ALL oranı %85,7 ve Thücreli ALL oranı %14,3 olup hemen hemen literatürle

benzerdi. Ülkemizde BFM 95 protokolü uygulayan merkezlerin çok merkezli olarak bildirdikleri verilerde öncül B hücreli lösemi 5 yıllık EFS oranı %84 iken, T hücreli lösemi için bu oran %56 olarak bildirilmiştir (70). Pui ve ark. St Jude Total XI çalışmasında B hücre kökenli lösemi oranını %82,7, T hücreli lösemi oranını ise %17,3 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada B hücre kökenli lösemide 5 yıllık EFS oranı %76,4 iken, T hücre kökenli lösemide bu oran %50,5 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada ki T ve öncül B hücreli lösemilerin dağılım ve yaşam oranları bizim oranlarımıza benzer bulunmuştur (71). Pui ve ark. yaptıkları total XIII çalışmasında ise hastaların %82,4'ü öncül B hücre kökenli lösemi iken %17,6'sı T hücre kökenli lösemi idi. Bu çalışmada T hücre kökenli lösemilerde 5 yıllık EFS oranı %71,9 düzeyine çekilmişken, öncül B hücreli lösemilerin 5 yıllık EFS oranı %82,6 idi (72). Çalışmamızda B hücreli lösemi tanısı almış hastalarda 8 yıllık EFS oranı %79±2.1 ve T hücreli lösemi tanısı almış hastalarda ise 8 yıllık EFS % 70,3±6,3 olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak gruplar arasında mortalite ile anlamlı ilişki yoktu (p:0,181).

Risk grupları ALL tedavisinin belirlenmesinde kullanılan bir sınıflandırmadır. Bizim çalışmamızda SRG %29.1, MRG %60.8 HRG %10.1 oranında bulundu. Sekiz yıllık EFS oranları SRG'de %84.9±3.1, MRG'de %78,3±2.9 ve HRG'de %50±4,8 olarak bulundu. En iyi prognoz SRG'unda idi. Möricke ve ark. (31)'in yürüttüğü çok merkezli BFM çalışmasında risk gruplarının 6 yıllık EFS oranı SRG'da %89,5±%1,1, MRG'da %79,7±%1,2 ve HRG'da %49,2±%3,2 olarak bildirilmiştir. İspanyada BFM protokolü uygulanan 232 vakanın değerlendirildiği Perez Martinez ve ark. (55)'nin çalışmalarında sağkalım oranları sırasıyla %78.6, %84.4, %58.3 olarak bildirilmiş olup MRG risk grubunun sağ kalımının daha yüksek olduğu görülmektedir. Ülkemizde yapılan iki farklı çalışmadan Mutlu (47)'nin çalışmasında bizim çalışmamıza benzer şekilde SRG'de sağ kalım oranı daha yüksek olarak bulunmuşken, Atay ve ark.(48)'in çalışmalarında sağkalımlar arasında fark olmadığı sonucuna varılmıştır.

ALL'de yedi günlük prednizon tedavisinden sonraki 8.günde periferik kanda lösemik hücre sayısı <1000/mm³ olması prognostik olarak iyidir. Eğer sekizinci gün periferik periferik kan blast sayısı >1000/mm³ HRG olarak değerlendirilir (5,20). BFM protokolü 8.gün steroid yanıtını ve tek doz MTX'i tek başına olumlu prognostik faktör olarak değerlendirmiştir (1). Farklı çalışmalarda steroide yanıt %85-%92 oranında bildirilmiş olup hastalarımızın %90.6 steroide iyi cevap vermiş, bu da literatür ile

uyumlu olarak bulunmuştur (42,44,69,70). Ülkemizde TR-ALL 2000 protokolü alan hastaları değerlendiren iki farklı çalışmada 8.gün steroid cevabı olmayan hastalar sırasıyla %12,7 ve %13,3 olarak bildirilmiş olup bizim çalışmamıza benzerdi (50,51). Bu iki çalışmanın steroide yanıtli hastalarda genel sağ kalım sırasıyla %74,4 ve %85 yanıtli hastalarda ise %27,8 ve %46 ile anlamlı (sırasıyla $p=0.000$, $p<0.001$) oranda düşük bulunmuştur. Mutlu'nun çalışmasında ise steroide yanıt ile sağ kalım arasında istatistiksel ilişki bulunmamıştır (47). BFM grubunun son çalışmasında hastaların %8,6'sı yanıtli olarak değerlendirilmiştir. Steroide iyi yanıtli grupta 6 yıllık EFS oranı %82,1±%0,9, steroide yanıtli grupta ise %55±%3,7 olarak bildirilmiştir (18). Çalışma grubumuzda steroide yanıt olan hastaların 8 yıllık EFS oranı % 77,8 yanıt olmayan grupta ise %70 olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,647$). Bulgularımızdaki oranlar yapılan çalışmalarla benzerdir.

Onbeşinci ve özellikle 33. gün kemik iliğinde remisyon saptanmaması olumsuz prognostik kriterlerdendir (5-19). BFM grubunun yaptığı çalışmada 15. günde kemik iliği yanıtı %61,5'i M1' %25,5'i M2' ve %13'ü M3'olarak değerlendirilmiştir. Aynı çalışmada M1, M2 ve M3 olan hastalarda 6 yıllık EFS oranları sırasıyla %88±%1,1, %75±%2,3, %47±%3,7 olarak bildirilmiştir (31). Doğru (51)'nin yaptığı çalışmada M1 ve M2 sağkalım oranı sırasıyla %88 ve %72 olarak bulunmuş olup birbirine benzerdir, M3 olan hasta grubunda ise %27 ile anlamlı oranda düşük bulunmuştur. Yine ülkemizde Atay ve ark. (48)'in yaptıkları çalışmada da 15.gün kemik iliği yanıtı M1 olarak değerlendirilen hastaların sağkalımları anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda 15. Gün iliği yanıtı olan hasta oranı %90.2 idi. 15. Gün kemik iliği aspirasyonunda blast sayısı %5'in altında olan grupta 8 yıllık EFS oranı % 79,1± 3,6 ve blast sayısı %5'in üzerinde olan hastaların ise %54. ±1,1 olarak bulundu Otuzüçüncü gün kemik iliği değerlendirilmesinde %3,1 hastamız remisyon girmede. BFM grubunun yapmış olduğu çalışmada bu oran %2,3 olarak bildirilmiştir (52). Doğru (51)'nin çalışmasında 33.gün remisyon girmeyen hastalar %14,3 olarak bildirilmiş olup çalışma grubumuzdan çok yüksektir. Roshan ve ark. (46)'ın çalışmalarında 33.gün kemik iliğinde blast oranı hastaların %80'inde <%1, %14'ünde ise bu oran >%5'in üzerinde bulunmuştur. Laks ve ark. (45)'nin BFM-90 ve BFM-95 protokollerinin 33.gün yanıtını değerlendirdiği çalışmada remisyon oranı sırasıyla %92,5 ve %95,7 olarak bulunmuştur. Çalışma grubumuzda 33. gün yanıtı göre sağ kalım oranları incelendiğinde, remisyon tedavisine dirençli grupta 8 yıllık EFS oranı %22.2±2,1 ve remisyon giren hastalarda

ise %79.1±3,8 olarak bulunmuştur ve istatistiksek olarak anlamlıdır. Möricke ve ark. (52)'ın yürüttüğü çok merkezli BFM çalışmasında 33. gün remisyonda olan hastalarda sağ kalım oranları %80,6 iken remisyona girmeyen hastaların sağkalım oranı %36,3 ile belirgin düşük olarak bildirilmiştir. Hazar ve ark. (50) ve Doğru (51)'nin çalışmalarında 33. gün remisyonda olan hastalarda sağkalım oranları sırasıyla %73,3 ve %85,7 olarak, remisyona dirençli grupta ise %22,2 ve %14,4 ile anlamlı (sırasıyla p:0.000, p<0.001) oranda düşük bulunmuştur.

Hastaların %11,5'inde relaps görüldü. ALL BFM 2000 protokolü sonuçlarında relaps oranı %15 olarak bildirilirken ALL 95'te relaps oranı %10 olarak bildirilmektedir. BFM 2000 Türkiye sonuçlarıyla relaps oranlarımız benzer bulundu. Hacettepe üniversitesi St Jude Total XI uygulamalarında total relaps oranını %31,2 olarak bildirdi. Bizim çalışmamızdaki oranlar total XI sonuçlarından belirgin olarak daha iyi bulunmuştur (71). Total XIIIB uygulamaları sonuçlarında toplam relaps oranı %19,5 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda genel relaps oranımız %13,06 olup bu iki çalışmadan düşük olarak bulunmuştur. (71). Çalışkan ve ark.'ı ise relaps oranını %13.3 olarak bildirmiştir (75). Edirne'de Orhaner ve ark.larının yaptığı çalışmada ise relaps oranları %33.3 olarak bildirilmektedir (76).

Son yıllarda yeni protokollerin kullanılmasıyla ALL'in tedavi oranı %80-90'lara çıkmıştır. (1) Çalışmamızda genel sağ kalım oranı %22,6 iken 8 yıllık olaysız sağ kalım %77,4 olarak bulunmuştur ve literatürle uyumludur. Bazı çalışma gruplarının 5 yıllık EFS oranları ise şu şekildedir; COGALL-92 %77, SJCRH-13A %77, SJCRH 13B %80.8, AIEOP-91 %71. BFM- 90 %75.9, DFC 91-01 %83, CCG-1800 %75, NOPHO ALL92 %77,6, BFM 95 %77,5 ve BFM 2000 protokolünde ise %79,4'tür, Ülkemizde 2007 yılında St Jude protokollerini uygulayan bazı merkezlerin açıkladıkları 8 yıllık EFS oranları %71 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde 1995-2006 yılları arasında çok merkezli olarak yapılan BFM-95 çalışması sonuçlarında 5 yıllık OS oranları % 80 olarak bildirilmiştir (73,78,79).

SONUÇLAR

1. Hastaların tanı yaşları ortalama $6,4 \pm 4,1$ yaş olup en küçük yaş 5 ay iken en büyük yaş 17 yıl idi. Hastaların 7'si 1 yaş altı, 210'u 1 ila 9 yaş arasında ve 79'u ise 9 yaş üzerindeydi. Tanı yaşının relaps gelişimi üzerine etkisi yok iken mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,003$).
2. Hastaların 171 (%57,8)'i erkek, 125 (%42,2)'i kız ve erkek/kız oranı 1,36 idi Erkek cinsiyette 8 yıllık EFS oranı kız cinsiyetten düşükken bu oran istatistiksel olarak anlamlı değildi.
3. Başvurudaki trombosit median değeri $50,500/\text{mm}^3$ olup değerler $18.000/\text{mm}^3$ ila $636.000/\text{mm}^3$ arasında değişmekte idi.
4. Tanı anında %62,2 hastada lökosit sayısı $20.000/\text{mm}^3$ 'ün altında, %14,1'inde $100.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde ve %23,7 ise $20.000 - 100.000/\text{mm}^3$ arasında bulundu.
5. FAB sınıflamasına göre %71,6 hasta L1, %26,3 hasta L2 ve %2,1 hasta ise L3 morfolojisine sahipti . FAB sınıflamasına göre 8 yıllık EFS oranları L1'de %79,7 , L2'de %70,5 ve L3'de %55 olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,514$).
6. Risk grupları mortalite üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$).
7. Başvuru anında ürik asit düzeyi 7'nin altında olan hastaların 8 yıllık EFS oranı $81,4 \pm 5,6$ ve ürik asit düzeyi 7'nin üzerinde olan hastaların 8 yıllık EFS oranı $64,3 \pm 4,6$ olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0,02$).
8. Ölen hastaların 25'i (% 71,4) B hücreli ALL, 10'u (% 28,5) ise T hücreli ALL idi. B hücreli lösemi tanısı almış hastalarda 8 yıllık EFS oranı $79 \pm 2,1$ ve T hücreli lösemi tanısı almış hastalarda ise 8 yıllık EFS % $70,3 \pm 6,3$ olarak tespit edildi. Yapılan 'ki kare' analizinde istatistiksel olarak gruplar arasında mortalite ile anlamlı ilişki yoktu ($p=0,181$).

9. Sekizinci gün bakılan periferik yaymada mutlak blast sayısının $1000/\text{mm}^3$ 'in üzerinde olup steroid yanıtı olmayan grup ile $1000/\text{mm}^3$ 'in altında olup steroid yanıtı olan grup arasında mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,647$).
10. Onbeşinci gün kemik iliği aspirasyonunda blast sayısı %5 'in altında olan hasta grubuyla %5'in üzerinde olan hasta grubunun mortalite ile arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0,003$). Onbeşinci gün kemik iliği aspirasyonunda blast sayısı %5 'in altında olan hastaların 8 yıllık EFS oranı % $79,1 \pm 3,6$ ve blast sayısı %5'in üzerinde olan hastaların ise % $54, \pm 1,1$ olarak bulundu.
11. Otuz üçüncü gün kemik iliğ aspirasyonunda blast oranı %5'in altında olup remisyonda olan hasta grubu ile blast oranı %5'in üzerinde olan hasta grubu arasında mortalite açısından anlamlı ilişki bulundu ($p=0,0001$). Sırasıyla 8 yıllık EFS oranları % $79,1 \pm 3,8$ ve % $22,2 \pm 2,1$ olarak bulundu.
12. Toplam %11,5 hastada relaps gelişti.
13. Çalışmamızda hastaların genel mortalite oranı %22,6 olarak bulundu. Sekiz yıllık olaysız sağ kalım %77,4 olarak bulundu ve literatürle uyumludur.

6. KAYNAKLAR

1. Margolin JF, Rabin KR, Steuber CP, Poplack DG. Acute Lymphoblastic Leukemia: In Pizzo AP, Poplack DG (eds). Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2011: 518-566.
2. Kutluk T. Çocukluk çağı kanserlerin epidemiolojisi. Klinik Gelişim 2007; 20: 5-12.
3. Celkan T. Akut lenfoblastik lösemi. In: Özkan A (ed), Pediatrik Onkoloji, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2009, 451- 462.
4. Ağaoğlu L. Neoplastik hastalıklar Pediyatri Cilt 2. Nobel Tıp Kitabevleri. Neyzi O, Ertuğrul T, İstanbul, Türkiye, 4. Baskı, 2010; 1359-1363.
5. Soycan Y L. Akut lenfoblastik lösemi; tanı, klinik Pediyatrik Hematoloji 1. Baskı, İstanbul medikal yayıncılık, Anak S, İstanbul, Türkiye, 1.baskı, 2011; 597-607.
6. 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.
7. Redner A. Leukemias: In Lanzkowsky P (ed). Manual of Pediatric Hematol. and Oncol. San Diego: Elsevier Academic Press, 2011; 518-566
8. 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.
9. Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia: In Pui CH (ed). Childhood Leukemias. New York: Cambridge University Press, 2007; 439-472.
10. Doll R, Wakeford R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. Br J Radiol 1997; 70: 130-139.
11. 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.

12. Donald Pinkel. Historical perspective: In Pui CH (ed). Childhood Leukemias. New York: Cambridge University Press, 2007: 3-20.
13. Lilleyman JS, Hann IM, Stevens RF, et al. Cytomorphology of childhood lymphoblastic leukaemia: a prospective study of 2000 patients. United Kingdom Medical Research Council's Working Party on Childhood Leukaemia. Br J Haematol 1992; 81: 52-57 (abstract).
14. Campana D, Behm FG. Immunophenotyping of leukemia. J Immunol Methods 2000; 243: 59-75.
15. Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia: In Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT (eds). Williams Hematology. United States of America: The McGraw-Hill Companies, 2006; 1321-1342.
16. Celkan T. Akut lenfoblastik lösemi. In: Özkan A (ed), Pediatrik Onkoloji, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2009, 451- 462.
17. 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.
18. Silverman BL, Acute lymphoblastic leukemia. In: Orkin SH, Fisher DE, Look TA, Lux SE, Ginsburg D, Nathan DG (eds), Oncology of infancy and childhood, WB Saunders Co, Philadelphia, 2009, 297-330
19. Lösemiler. Katkı Pediatri dergisi, 2004; 26: 337-484.
20. Pui CH. Childhood leukemias (3rd ed), Cambridge University Press, New York, 2012.
21. Mastrangelo R, Poplack D, Bleyer A, Riccardi R, Sather H, D'Angio G. Report and recommendations of the Rome workshop concerning poor-prognosis acute lymphoblastic leukemia in children: biologic bases for staging, stratification, and treatment. Med Pediatr Oncol 1986; 14: 191-4.
22. Mahmoud HH, Rivera GK, Hancock ML, Krance RA, Kun LE, Behm FG, Ribeiro RC, Sandlund JT, Crist WM, Pui CH. Low leukocyte counts with blast cells in cerebrospinal fluid of children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 1993; 329: 314
23. Kim TH, Hargreaves HK, Chan WC et al. Sequential testicular biopsies in childhood acute lymphocytic leukemia. Cancer 1986; 57: 1038

24. Schrappe M, Beck J, Brandeis WE, et al. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood and adolescence: results of the multicenter therapy study ALL-BFM 81. *Klin Padiatr* 1987; 199: 133-50.
25. Lanskowsky P. Leukemias. In: Lanzkowsky P. (Eds.). *Manual of paediatric hematology and oncology*. 5 th ed. New York: Churchill Livingstone;2011.518-49.
26. Paimonid SC, Pui C-H, Hancock ML et al. Heterogeneity of hyperdiploid (51–67) childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Leukaemia* 1996; 10: 213–24
27. Heerema NA, Sather NH, Sensel MG et al. Prognostic impact of trisomies 10, and 5 among children with acute lymphoblastic leukaemia and high hyperdiploidy (>50chromosomes). *J Clin Oncol* 2000; 18:1876–87
28. Akçay A, Ağaoğlu L. Akut lenfoblastik lösemi: tedavi. Aydoğan G, İrken G, Öztürk G, Yeşilipek MA, Çetin M, Anak SS (Editörler). *Pediatric hematoloji*'de. 1.Baskı. İstanbul: Medikal Yayıncılık; 2011.s.611-22.
29. Balduzzi A, Valsecchi MG, Uderzo C, et al. Chemotherapy versus allogeneic transplantation for very-high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission: comparison by genetic randomisation in an international prospective study. *Lancet* 2005; 366: 635–42.
30. Ertem M. Kök hücre nakli endikasyonları. Aydoğan G, İrken G, Öztürk G, Yeşilipek MA, Çetin M, Anak SS (Editörler). *Pediatric hematoloji*"de. 1.Baskı. İstanbul: Medikal Yayıncılık; 2011.s.819-27.
31. 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
32. Rivera GK, Pinkel D, Simone JV et al. Treatment of acute lymphoblastic leukaemia: 30 years' experience at St. Jude Children's Research Hospital. *N Engl J Med* 1993; 329: 1289–95.
33. Reiter A, Schrappe M, Ludwig W-D et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood ALL patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL BFM '86. *Blood* 1994; 84: 3122–33.
34. Gaynon PS, Steinherz PG, Bleyer WA et al. Improved therapy for children with

- acute lymphoblastic leukemia and unfavorable presenting features: a follow-up report of the Children's Cancer Group Study CCG-106. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2234-42
35. Patiroglu T, Karakukcu M, Ilten A, Imamoglu N. The importance of nucleolar organizer regions in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2004; 21: 685-95.
 36. Hamurcu Z, Dönmez-Altuntas H, Patiroglu T. Basal level micronucleus frequency in stimulated lymphocytes of untreated patients with leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 2008; 180: 140-4.
 37. Szczepanski T, Orfao A, van der Velden V et al. Minimal residual disease in leukaemia patients. *Lancet Oncol* 2001; 2: 409-17.
 38. Dworzak MN, Fröschl G, Printz D, et al. Austrian Berlin-Frankfurt-Münster Study Group. Prognostic significance and modalities of flow cytometric minimal residual disease detection in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002;99: 1952-8.
 39. Dworzak MN, Gaipa G, Ratei R, et al. Standardization of flow cytometric minimal residual disease evaluation in acute lymphoblastic leukemia: Multicentric assessment is feasible. *Cytometry B Clin Cytom.* 2008; 74: 331-40.
 40. Fišer K, Sieger T, Schumich A, et al. Detection and monitoring of normal and leukemic cell populations with hierarchical clustering of flow cytometry data *Cytometry A.* 2012; 81: 25-34
 41. Bhatia S, Sather HN, Pabustan OB et al. Low incidence of second neoplasms among children diagnosed with acute lymphoblastic leukemia after 1983. *Blood* 2002; 99: 4257-64.
 42. 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.
 43. Spallek J, Spix C, Zeeb H et al. Cancer patterns among children of Turkish descent in Germany: a study at the German childhood cancer registry. *BMC Public Health* 2008; 8:152-9.
 44. Bajel A, George B, Mathews V et al. Treatment of children with acute lymphoblastic leukemia in India using a BFM protocol. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51: 621-5.

45. 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
46. Supriyadi E, Widjajanto PH, Purwanto I et al. Incidence of childhood leukemia in Yogyakarta, Indonesia, 1998-2009. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57:588-93
47. Mutlu N. BFM-2000 Protokolü Almış Akut Lenfoblastik Lösemili Çocuklarda Miyeloid işaretleyici Pozitifliğinin Prognostik Değeri ve Diğer Prognostik Faktörler ile ilişkisi (Uzmanlık Tezi). ; 2005.
48. Atay AA, Kürekçi AE, Kesik V, Kılıç S, Gülgün M, Özcan O ve ark. Akut lenfoblastik lösemili olgularımızın retrospektif analizi. *Gülhane Tıp Dergisi* 2005;47:183-6
49. 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: 896-904
50. 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.
51. Doğru Ö. Akut Lenfoblastik Lösemilerde Genetik ve İmmunfenotipik Özelliklerin Klinik ve Prognostik Önemi (Uzmanlık Tezi). İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi; 2009.
52. 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.
53. 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;109:904-914
54. Slavkovic B, Guc-Scekic M, Bunjevacki G et al. Acute leukemia of childhood a single institutions's experience. *Arch Biol Sci* 2005;57:11-7.
55. Perez Martinez A, Alonso Ojembarrena A, Ramirez Orellana M et al. Twenty years of treating childhood acute lymphoblastic leukemia. *An Pediatr* 2006;65:198-204

56. Aziz Z, Zahid M, Mahmood R, Maqbool S. Modified BFM protocol for childhood acute lymphoblastic leukemia: a retrospective analysis. *Med Pediatr Oncol* 1997;28:48-53.
57. Imbach P. Acute lymphoblastic leukemia. In: Imbach P, Kühne Th, Arcecci R (Eds.). *Pediatric oncology*. Heidelberg: Springer-Verlag ;2006.p.11-27.
58. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. The morphological classification of acute lymphoblastic leukemia: concordance among observers and clinical correlations. *Br J Heamatol* 1981;47:553-61
59. Halalsheh H, Abuirmeileh N, Rihani R et al. Outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia in Jordan. *Pediatric Blood Cancer* 2011;57:385–91.
60. Roshan P, Nuzhat Y, Khalid H. Prognostic factors of acute lymphoblastic leukeamia in children. *Ann Pak Inst Med Sci* 2010;6:24-7
61. Campbell M, Salgado C, Quintana J et al. Improved outcome for acute lymphoblastic leukemia in children of a developing country: results of the chilean national trial PINDA 87. *Med Pediatr Oncol* 1999;33:88-94.
62. Buendia MT, Terselich G, Lozano JM et al. Acute lymphoblastic leukemia in children: nonrandomized comparison of conventional vs. intensive chemotherapy at the national cancer institute of Colombia. *Med Pediatr Oncol* 1997;28:108-16.
63. Settin A, Al Hagggar M, Al Dosoky T, et al. Prognostic cytogenetic markers in childhood acute lymphoblastic leukemia: cases from Mansoura, Egypt. *Hematology* 2006;11:341-9.
64. Chong CY, Tan AM, Lou J. Infections in acute lymphoblastic leukaemia. *Ann Acad Med Singapore* 1998;27:491-5
65. Bachir F, Bennani S, Lahjouji A, et al. Characterization of acute lymphoblastic leukemia subtypes in moroccan children. *Int J Pediatr* 2009:1-7.
66. Greaves M. Childhood leukemia. *BMJ* 2002;324:282-7.
67. Ng SM, Lin HP, Arifin WA, et al. Age, sex, haemoglobin level, and white cell count at diagnosis are important prognostic factors in children with acute lymphoblastic leukemia treated with BFM-type protocol. *J Trop Pediatr* 2000; 46: 338-43

68. Laks D, Longhi F, Wagner MB, et al. Survival evaluation of children with acute lymphoblastic leukemia treated with Berlin-Frankfurt-Munich trial. *J Pediatr* 2003;79:149-58.
69. Manabe A, Ohara A, Hasegawa D, et al. Significance of the complete clearance of peripheral blasts after 7 days of prednisolone treatment in children with acute lymphoblastic leukemia: the Tokyo children's cancer study group study L99-15. *Haematologica* 2008;93:1155-60.
70. Soycan LY. BFM ALL Protokolleri. 6. Ulusal Hematoloji Kongresi 2007;12:77-8
71. Pui C-H, Boyyot JM, Hancock ML, et al. Long-term result of total therapy 11,12 and 13A for childhood acute lymphoblastic leukemia at St Jude children's research hospital. *Leukemia* 2000;14:2286-94
72. Pui CH, Saundlund JT, Pei D, et al. Improved outcome with acute lymphoblastic leukemia: result of Total Therapy Study XIII B at St Children's Research Hospital. *Blood* 2004;104:2690-99
73. Çetin M. Akut lenfoblastik lösemili çocuklarda St Jude total tedavi protokolleri. 6. Ulusal Hematoloji Kongresi 2007;8:42-52
74. Büyükpamukçu M, Varan A, Aydın B, et al. Renal involvement of Non-Hodgkin's Lymphoma and its Prognostic Effect in Childhood. *Nephron Clinical Practice*. 2005;100:86-91
75. Çalışkan Ü. Çocukluk çağı akut lösemilerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi). Konya: Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi; 2013
76. Orhaner B.B. TR ALL-2000 Protokolü İle Tedavi Edilen Akut Lenfoblastik Lösemi Vakalarının Değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi). Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2011
77. Ören H. Akut Lenfoblastik Lösemi Berlin-Frankfurt-Münster 95 Protokolü Sonuçları. 6. Ulusal Hematoloji Kongresi 2007;10:59-70
78. Pui CH, Cheng C, Leung W, Rai SN, Riviera GK, Saundlund JT Extended Follow-up of Long-term Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2003;349:360-9.

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



T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Kenan Değirmenci'ye ait "2000- 2014 Yılları Arasında Akut Lenfoblastik Lösemi Tanısı Almış Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi" adlı çalışma, jürimiz tarafından **Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları** Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :

Başkan.....İmza

Üye.....İmza

Üye.....İmza