

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



**1990-2010 YILLARI ARASINDA CERRAHPAŞA
ONKOLOJİ SERVİSİNDE TAKİP EDİLEN PEDIATRİK
AKUT LÖSEMİ HASTALARININ KAN SAYIMI
PARAMETRELERİNİN İNCELENMESİNİN NÜKS
ÖNGÖRÜSÜNDEKİ YERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. İPEK DOKUREL ÇETİN

TEZ YÖNETİCİSİ: PROF. DR. HİLMİ APAK

İstanbul 2015

TEŞEKKÜR

Öncelikle tezimin hazırlık sürecinde bana yol gösteren, motivasyon verip güven aşılayan destekleri ile örnek bir akademisyen olmanın yanı sıra dünyaya bakış açıma yön veren değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Hilmi APAK'a, onkoloji kliniğinin arşivini bana açan ve desteklerini yanımda hissettiğim hocalarım Prof. Dr. İnci Yıldız'a, Prof. Dr. Tiraje Celkan'a, Prof. Dr. Rejin Kebudi'ye, Prof. Dr. Alp Özkan'a, Prof. Dr. Bülent Zülfiakar, Doç. Dr. Gülnihal Özdemir'e, veri toplama aşamasında beni destekleyen çocuk onkoloji kliniğinin güler yüzlü sekreterleri ve hemşirelerine

Tezimin verilerinin istatistiksel analizindeki katkılarından dolayı Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Sarper Erdoğan'a,

Titiz yöneticilik vasıfları ile biz asistanların menfaatlerini gözeterek bizleri Cerrahpaşa Çocuk Kliniğinin bir aile ferdi olarak hissettiren değerli hocalarım ve Anabilim Dalı Başkanlarımız Prof. Dr. Haluk Çokuğraş, Prof. Dr. Salim Çalışkan ve Prof. Dr. Ahmet Tayyar Arvas'a

Cerrahpaşa Çocuk Kliniğini ülkemizin sayılı saygın çocuk klinikleri arasında ön sırada bulunmasını sağlayan, eğitimimde büyük katkıları bulunan değerli hocalarım Prof. Dr. Necla Akçakaya, Prof. Dr. Yıldız Camcıoğlu, Prof. Dr. Fügen Çokuğraş, Prof. Dr. Yıldız Perki, Prof. Dr. Lale Sever, Prof. Dr. Funda Öztunç, Prof. Dr. Tülay Erkan, Prof. Dr. Oya Ercan, Prof. Dr. Ayşe Güler Eroğlu, Prof. Dr. Olcay Evliyaoğlu, Uzm. Dr. Müjgan Alikaşifoğlu, Prof. Dr. Sema Saltık, Uzm. Dr. Ahmet Aydın, Prof. Dr. Tufan Kutlu, Prof. Dr. Halit Çam, Prof. Dr. Levent Saltık, Prof. Dr. Mehmet Vural'a

Bizlere önder bir akademisyen, örnek bir doktor ve her şeyden önce iyi insan olmayı öğreten, üzerimizde büyük emekleri olan Prof. Dr. Özgür Kasapçopur'a

Asistanlığın her aşamasında teorik ve pratik bilgileri ile deneyimlerini aktararak Cerrahpaşalı olmanın bir ayrıcalık olduğunu bizlere hissettiren ve desteklerini hep yanımda hissettiren Doç. Dr. Nur Canpolat, Uzm. Dr. Çiğdem Akıtuğlu Zeybek, Uzm. Dr. Tuğba Erener Ercan, Uzm. Dr. Bahar Özcan, Uzm. Dr. Reyhan Dedeoğlu, Uzm. Dr. Ertuğrul Kıyıkım, Uzm. Dr. Mehmet Taşdemir, Uzm. Dr. Ayşe Ağaoğlu, Uzm. Dr. Ömer Faruk Beşer, Uzm. Dr. Kenan Barut, Uzm. Dr. Dicle Sener, Uzm. Dr. Gülen Tüysüz, Uzm. Dr. Fatih Varol, Uzm. Dr. Muhammed Köşker'e

Cerrahpaşada akraba kadrosundan kendimi içinde saydığım değerli Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı değerli öğretim görevlilerinden Prof. Dr. Altay Gezer, Prof. Dr. Cihat Şen, Prof. Dr. Seyfettin Uludağ'a

Asistanlığım süresince uzmanlık eğitimimin medikal ve paramedikal her alanında bana destek olan Uzm. Dr. Emine Sönmez, Uzm. Dr. Elif Söbü, Uzm. Dr. Amra Adroviç, Uzm. Dr. Aida Koça ve tüm diğer asistan doktor meslekdaşlarıma, bizlere her türlü problemlerimizi çözmede yardımcı olan değerli sekreterlerimize, nöbetleri ve çalışma saatlerini birlikte paylaştığım Cerrahpaşa'nın seçkin hemşire, laborant ve personel kadrosuna teşekkür ederim.

Her zaman manevi desteklerini esirgemeyen annem, babam, kardeşim, eşim ve hayatıma anlam katan biricik kızım İnci 'ye teşekkürlerimi sunarım.

Dr İpek DOKUREL ÇETİN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
TABLolar LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR.....	vi
ÖZET	vii
SUMMARY	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. EPİDEMİYOLOJİ.....	4
2.2. ETİYOPATOGENEZ	5
2.3. TANI.....	6
2.3.1. KLİNİK BULGULAR.....	6
2.3.2. LABORATUVAR İNCELEMELER	8
2.4. SINIFLAMA	10
2.4.1. MORFOLOJİK SINIFLAMA	14
2.4.2. HİSTOKİMYASAL BOYAMA.....	14
2.4.3. İMMUNOLOJİK SINIFLANDIRMA.....	15
2.4.4. SİTOGENETİK SINIFLAMA	18
2.5. PROGNOTİK FAKTÖRLER.....	20
2.6. MİNİMAL REZİDÜEL HASTALIK	22
2.7. TEDAVİ.....	23
2.7.1. AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLERDE TEDAVİ.....	23
2.7.2. AKUT MYELOBLASTİK LÖSEMİLERDE TEDAVİ.....	26
2.8. NÜKS.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1. HASTALAR	34
3.2. TANI.....	34
3.3. RİSK SINIFLAMASI	35
3.4. TAKİP SIRASINDA TANI VE TEDAVİYE YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ	37
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ.....	58
7. KAYNAKLAR	59

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Akut lösemi ayırıcı tanısı.....	8
Tablo 2. Lösemilerde Sınıflama.....	10
Tablo 3. Akut Lenfoblastik Lösemilerde FAB sınıflaması.....	12
Tablo 4. AML'lerin WHO 2008 sınıflaması	13
Tablo 5. Lenfoblast ve myeloblastların morfolojik özellikleri	14
Tablo 6. Akut lenfoblastik lösemilerde sitokimya.....	15
Tablo 7. ALL' de immunfenotip sınıflandırma.....	17
Tablo 8. AML' de immunfenotip sınıflandırma	18
Tablo 9. Akut lenfoblastik lösemilerde translokasyon sıklığı	19
Tablo 10. ALL hastalarında prognostik faktörler	22
Tablo 11. Nüks eden lösemi hastalarının risk sınıflaması	30
Tablo 12. Tüm olguların demografik özellikleri	41
Tablo 13. Olguların immunfenotipik sınıflandırmaya göre nüks etme oranları	42
Tablo 14. Nüks olguların nüks etmeyen kontrol grubuna göre prognostik değişkenlerinin karşılaştırılması	43
Tablo 15. Nüks eden lösemi hastalarının risk sınıflaması	43
Tablo 16. Nüks T hücreli ALL'de karaciğer ve dalak tutulum oranının T hücreli ALL dışı nüks eden lösemilerle karşılaştırılması	44
Tablo 17. Nüks AML'de nüks anındaki muayenede karaciğer ve dalak tutulumu oranı AML dışı nüks eden lösemilerle karşılaştırılması	44
Tablo 18. B Hücreli ALL' de nüks anındaki muayenede karaciğer ve dalak tutulumu tespit etme oranı.....	45
Tablo 19. Nüks ve kontrol B hücreli ALL olgularının kan sayımı parametrelerinin karşılaştırılması.....	46
Tablo 20. Nüks ve kontrol T hücreli ALL olgularının kan sayımı parametrelerinin karşılaştırılması.....	47
Tablo 21. Nüks T hücreli ALL olgularının nüks anında başvuru bulgularının diğer nüks lösemilerle karşılaştırılması	48
Tablo 22. Nüks AML olgularının nüks anında başvuru bulgularının diğer nüks lösemilerle karşılaştırılması	49
Tablo 23. Hastaların nüks etme sürelerine göre immunfenotip dağılımı.	49
Tablo 24. Takipte lökopeni gelişen hastalarda nüks etme oranı.....	50
Tablo 25. Takipte trombositopeni gelişen hastalarda nüks etme oranı.....	50
Tablo 26. Takipte nötropeni gelişen hastalarda nüks etme oranı	50
Tablo 27. Takipte lenfopeni gelişen hastalarda nüks etme oranı.....	51
Tablo 28. Sınıflandırma tablosu.....	51
Tablo 29. Lojistik regresyon analiz sonuçları.....	52

KISALTMALAR

ALL	: Lenfoblastik Lösemi
AML	: Akut Miyeloid Lösemi
c-ALL	: Common ALL
CALLA	: Common Leukemia Associated Antigen
CD	: Cluster of Differentiation
COG	: Çocuk Kanser Grubu
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EFS	: Olaysız sağ kalım
FAB	: French-American-British
HLA	: Human Leucocyte Antigen
HRG	: Yüksek risk grubu
HKHN	: Hematopoetik Kök Hücre Nakli
J KML	: Jüvenil Kronik Miyeloid Lösemi
KLL	: Kronik Lenfositik Lösemi
MRH	: Minimal Rezidüel Hastalık
MDS	: Miyelodisplastik Sendrom
MHC	: Majör Histokompatibilite Kompleksi
MoAbs	: Monoklonal Antikorlar
MRG	: Orta risk grubu
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
Ph kromozomu	: Philedelphia kromozomu
SRG	: Standart risk grubu
TdT	: Terminal Deoksinükleotidil transferaz
YD-MTX	: Yüksek doz metotrexate

ÖZET

1990-2010 yılları arasında Cerrahpaşa Onkoloji Servisinde takip edilen pediatrik akut lösemi hastalarının kan sayımı parametrelerinin incelenmesinin nüks öngörüsündeki yeri

Akut lösemiler kemik iliği hücrelerinin neoplastik dönüşümüyle gelişen kemik iliğinin malign hastalığıdır. Remisyondaki hastalarda %20 oranında nüks görülmektedir.

Bazı çalışmalarda nüksün yeri, remisyon süresi, cinsiyet, ilk lökosit sayısının $>50\,000/\text{mm}^3$ 'ün olması, 1 yaş altı ya da 10 yaş üzerinde olmak, philadelphia kromozom pozitifliği, hipodiploidi, T hücre fenotipi ve tedaviye geç yanıt nüksü arttırdığı gözlenmiştir. Remisyondaki hastaların muayene ve kan sayımı takiplerinde çeşitli nedenlerle oluşan anormalliklerde klinisyen zorlanmaktadır. Bu nedenle nüks hastalarımızda hangi klinik ve laboratuvar bulguların nüks açısından uyarıcılığını belirlemek amacıyla çalışmanın yapılması gerekli görülmüştür.

Çalışmamızda merkezimizde 20 yıllık zaman aralığında akut lösemi tanısı ile takip edilen 279 hastanın, ilk nüks gelişen 42 olgunun ve onlara homoloji gösteren 37 remisyonda kontrol grubunun dosyaları geriye dönük incelendi. Tanıdaki lökosit sayısı, hepatomegali, translokasyonlar, risk grubu, tedavinin 8.ve 33. günde remisyon sağlanması, MSS radyoterapi alması; takibinde nüks olmuşsa; nüks zamanı, nüks yeri, remisyon sonrası nüks gelişmeden önceki kan sayımı kontrollerinde trombositopeni ($150\,000/\text{mm}^3$), lökopeni ($1500/\text{mm}^3$), nötropeni ($500/\text{mm}^3$), lenfopeni($1000/\text{mm}^3$) gelişimi ve nüks öncesi kaçınıcı haftada geliştiği ve muayene bulguları araştırıldı.

Olguların trombositopeni gelişimi %72,7 oranla istatistiksel olarak nüks gelişimi riski açısından anlamlı bulundu. Hepatomegali varlığı(%77,8) ve 3 haftadan uzun süren trombositopeni gelişiminin nüks ile ilişkili olduğu belirlendi. Lökopeni varlığının ise %75 oranda nüksten koruyucu bir faktör olduğu belirlendi.

Sonuç olarak; takipte lökopeninin eşlik ettiği trombositopeni olgularında enfeksiyon veya ilaç yan etkisi ön planda düşünülmelidir. Trombositopeniyle birlikte lökositöz olguları ve özellikle trombositopeni 3 haftadan uzun sürdüğünde kemik iliği incelemelidir

Anahtar kelimeler: nüks, akut lösemi, trombositopeni

SUMMARY

The importance of examining blood cell count parameters of pediatric acute leukemia patients in Cerrahpaşa Oncology Service between 1990-2010 to predict relapses of leukemia

Acute leukemia is a malignant disease of the bone marrow caused by neoplastic transformation of bone marrow cells. Relapse occur %20 of patients in remission.

In some studies, the relapse location, remission duration, gender, initial leukocyte count $>50000/\text{mm}^3$, age <1 year or >10 years, Philadelphia chromosome positivity, hypodiploidy, T-cell phenotype and delayed response to initial treatment caused increased relapse probability. Clinicians challenge with abnormalities caused by various reasons in the blood counting and physical examinations of the patients in remission. The purpose of this study is to find which clinical and laboratory findings predicts relapse of leukemia.

In this study, cases of 279 patients who are treated for acute leukemia and the data of 42 patients which has initial relapse and 37 control patients show homogeneity to the relapsed group have been studied retrospectively. Leucocyte count, hepatomegaly, translocations, risk group, remissions at 8th and 33th days of the treatment, CNS radiotherapy, if a relapse occurred; relapse duration, site of relapse, thrombocytopenia($150\ 000/\text{mm}^3$), leukopenia($1500/\text{mm}^3$), neutropenia($500/\text{mm}^3$), lymphopenia($1000/\text{mm}^3$) in the blood count after remission before relapse occur and the time before relapse it occurred and physical examination has been studied.

Cases developed thrombocytopenia proved to predict relapse statistically(%72.7). Hepatomegaly(%77.8) and thrombocytopenia lasted more than 3 weeks were linked to relapse where as leukopenia was a protective factor for relapse(%75).

As a result, leukopenia accompanied with thrombocytopenia is considered as infection or chemotherapy side effects for the patients in remission. But thrombocytopenia accompanied with leucocytosis and especially when thrombocytopenia lasts more than 3 weeks, bone marrow aspiration should be performed.

Key words: relapse, acute leukemia, thrombocytopenia,

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut lenfoblastik lösemi tarihçesinde ilk Fransız hekim Alfred Velpeau tarafından 1827 yılında ateş, halsizlik ve yaygın ağrı yakınmaları olan çocuk hastada yaptığı otopsi sonucunda kanının püyle dolu olduğunu gözlemlemesi ile tanımlanmıştır. Lösemi (yunanca leukos beyaz, heima kan) terimini kullanarak tanımlayan Virchow ilk olarak 1847 yılında hastalığı ve splenik lösemi, lenfatik lösemi olarak sınıflamasını yapmıştır. Lösemi subtiplerinin ayırımı ise 1981 yılında Ehrlich'in boyama yöntemlerinin ortaya çıkmasıyla sağlamıştır. Lösemi akut veya kronik, lenfatik veya myeloid olarak 1913 yılında sınıflandırılmıştır. Akut lenfoblastik lösemnin çocuklarda 1-5 yaş arasında sık görüldüğü 1917 yılında fark edilmiştir(1).

Akut lösemiler, hematopoetik hücrelerin olgunlaşma aşamasındaki duraklama ve neoplazik transformasyon gösteren klonların çoğalması ile karakterize olan bir hastalıktır ve çocukluk çağı kanserlerinin %25-30'unu oluşturur (2). Farklılaşmadaki duraklama sonucu normal fonksiyonunu yapamayan immatür görünümlü lösemik hücreler, kemik iliğı ve dolaşım yoluyla retiküloendotelyal sistem, merkezi sinir sistemi ve diğere vücut bölgelerinde birikirler. Kemik iliğinin lösemik hücrelerle infiltre olması sonucu anemi, trombositopeni ve nütropeni gelişir. Bu da klinikteki solukluk, halsizlik, kanamalar, kemik ağrıları ve hayatı tehdit eden enfeksiyonlar ortaya çıkmasına neden olur.

Akut lösemiler myeloid ve lenfoid karakterde olmak üzere iki ana başlık altında incelenir. Akut lösemi tanımı French-American-British (FAB) kriterlerine göre kemik iliğindeki blast yüzdesi, tüm nükleer hücrelerin %30'unun üzerinde olmasıdır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne göre ise bu oranın %20 olması tanı için yeterlidir. (3,4,5).

Yapılan klinik çalışmalar ışığında, bazı klinik ve laboratuvar bulguların prognoza etkili olduğu görülmüş ve hastanın risk gurubuna göre tedavi gündeme gelmiştir. Risk gruplarının ve buna bağılı olarak tedavinin belirlenmesinde başlangıç yaşı, geliş lökosit sayısı, santral sinir sistemi tutulumu, ektranodal kitle bulunması gibi klinik, histolojik ve immünfenotipik biyolojik özellikler kullanılmıştır (6-8). Böylece düşük nüks riskli hastalarda hafif ve tedavive bağılı toksik etkileri daha az olan tedaviler uygulanmıştır.

Nüks riski yüksek olan hasta gruplarında ise daha yoğun tedavi verilmesi amaçlanmıştır. Ancak daha etkili tedavi protokollarının uygulamaya girmesi ile bazı

prognostik faktörler önemini yitirmiş ve sadece tedaviye yanıtın kendisi belirleyici prognostik faktör haline gelmiştir (9). Kliniğimizde uyguladığımız Berlin–Frankfurt–Münster (BFM) 2000 tedavi protokolüne göre akut lenfoblastik lösemnin tedavisi tipik olarak remisyon indüksiyonu, konsolidasyon ve rezidüel hastalığı yok etmek için idame tedavisinden oluşur. Hastalar risk gruplarına uygun kemoterapi protokolleri ile tedavi edilirler. Tedavi bir taraftan prognozu etkilerken, bir taraftan da tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ile yeni prognostik bilgiler sağlamaktadır (10-12). Remisyon indüksiyonu tedavisinin temel amacı kemik iliğinin blast yükünün % 99’undan fazlasını yok etmektir. Böylece kemik iliğinde normal hematopoez tekrar sağlanır. Konsolidasyon tedavisinde indüksiyon tedavisine dirençli olduğu kabul edilen kalan lösemik hücreleri yok ederek nüks riskini azaltmak hedeflenir.

Lösemili hastalar henüz net olarak açıklanamamış nedenlerden dolayı nüksü önlemek için idame tedavisine gereksinim duyarlar. Her ne kadar çocukluk çağı vakalarının 2/3’si başarılı bir şekilde tedavinin yalnızca on iki ayı ile kür elde edebilse de, tüm hastaların tam remisyonunu sağlamak için SRG grubundaki erkekler 36 ay, diğer risk grubundakiler 24 ay tedavi alırlar(13). İdame fazı erken gelişen nükslerin en sık görüldüğü evredir ve bu evrede gelişen nükslerin prognozu da kötüdür. Bu nedenle kliniğimizde uyguladığımız Türkiye Ulusal Berlin–Frankfurt–Münster (BFM) 2000 protokolü ile idame fazında gözlenebilecek olası nükslerin takibinin yapılması için haftalık kan sayımı ve ayda bir ayrıntılı fizik muayene yapılır. Ayrıca kullanılan ilaç dozlarının bu kan sayımlardaki lökosit sayısının 2000-3000/mm³ arasında olması hedeflenir. İdame fazında saptanabilecek lökosit sayımında beklenmedik yüksek veya düşük değerler, giderek azalan hemoglobin ve trombosit sayısı bulunması enfeksiyon, ilaç yan etkisi veya bir nüksün habercisi olabilir. Ayrıca takiplerde ilk tanı sırasındaki kan bulguların tekrarlaması nüks için anlamlı olabileceği gibi merkezi sinir sistemi nüksünü belirten baş ağrısı, fokal nörolojik bulgular, kafa sinir felçleri, testiste ağrısız şişlik bulgularıyla da ortaya çıkabilir.

Tüm bu tedavi protokollerine rağmen hastaların %25’ i nüks eder. Nüksler gelişmiş ülkelerde lösemi tedavisindeki başarısızlığın esas nedenlerindedir, hatta nüks lösemiler çocukluk çağının en sık 4. Kanserdir(14). Klinikte nükslere en sık tedavi bittikten sonraki ilk 6 ayda ve tüm tedavi sonrasındaki ilk bir yılda rastlanılır. Kemoterapi alırken veya tanıdan sonraki ilk 18-24 ay içindeki nükslerin prognozu kötü

seyreder, bu olgularda yaşam şansını arttırmak için allojenik hematopoetik kök hücre nakline başvurulur. Tedavi sonrası üç yılda (geç) nüks eden olgular ise sadece kemoterapiden fayda görebilir.

Başlangıç tedavisinde prognostik faktörlere göre önünü görmeye çalışan klinisyen ne yazık ki tedavi bittikten sonraki takiplerde nüks gelişiminin izleminde ve nüks sonrası prognozun belirlenmesinde belirsizliklerle yüzleşmektedir. Bu nedenle bu çalışmamızla onkoloji kliniğimizde 1990-2010 yılları arasında takip ettiğimiz akut lösemi hastalarımızın takiplerinde kan parametrelerini değerlendirerek akut lösemide nüks riskini öngörmemizi sağlayabilecek faktörlerin saptanması ve klinisyenlere nüks öngörüsünde ışık tutabilecek ulaşımı kolay kriterler elde etmeyi amaçladık. Ayrıca ileride bu konuda ayrıntılı olarak yürütülmesi gereken araştırmalara yol göstermeye çalıştık.

2. GENEL BİLGİLER

Akut lösemi, kemik iliğinde bulunan lenfoid ve miyeloid öncülü hücrelerin lenfohematopoezin spesifik bir evresinde farklılaşmasının durması ve normal hücrelerin yerine bu farklılaşması durmuş neoplastik hücrelerin klonal artması sonucu kemik iliğinde fonksiyon bozukluğuna neden olan malign bir hastalıktır. Hematopoetik kök hücrelerin olgunlaşma göstermeden bir mutasyon sonucu devamlı çoğalması ile gelişir (15). Söz konusu lösemik hücreler hem kemik iliğinin normal ilik hücrelerinin yerini alarak hem de ekstramedüller bölgelere hematojen yolla yayılarak akut lösemilerin klinik tablosunu oluştururlar.

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Akut lenfoblastik lösemi(ALL) tüm çocukluk çağı kanserlerinin %25-30'unu oluşturmaktadır, bu oranla çocuklarda en sık görülen kanserdir. Akut lenfoblastik lösemi yeni tanı almış lösemilerin %75'ini, akut lösemilerin ise %80'ini oluşturmaktadır (16). Bu oranlar hastaların maruz kaldıkları çevresel faktörlere ve genetik özelliklere bağlı olarak değişebilmektedir (17,18). Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre 15 yaşından küçüklerde ALL görülme sıklığı 3.4/100.000'dir. Ülkemizde Tübitak'ın dahil olduğu 5 büyük pediatri merkezinde incelenen toplam 10548 pediatik malinite arasında lösemiler ilk sırada yer almaktadırlar (19). Akut lenfoblastik lösemi ve AML' nin insidansı tüm toplum değerlendirildiğinde yaklaşık olarak eşittir. Ancak ALL çocukluk döneminde, AML erişkin dönemde daha sık rastlanmaktadır (20,21). Yapılan bir çalışmada ABD'de 1 yılda tanı alan olguların %65'i ALL, kalanı AML olarak tespit edilmiştir (22). Çocuk ve adolesanlarda akut miyeloid lösemi (AML) lösemilerin %15-20'sini oluşturur. Akut lenfoblastik lösemi en sık 1-4 yaşta saptanır. Kız erkek oranı 1/1.2-1.3'dir. Beyaz ırkta, siyah ırka göre daha sık saptanır (23,24). İnsidansı her yıl milyonda 5-7'dir. İki yaş insidansın en yüksek olduğu yaştır (milyonda 11). Akut myeloid lösemi ise dokuz yaşından sonra sık görülür, özellikle adolesan dönemde artış gösterir (milyonda 9) ve daha sonra bu sıklıkta görülmeye devam eder. Akut myeloid lösemi kız ve erkeklerde eşit sıklıkta izlenir.

2.2. ETİYOPATOGENEZ

Akut lösemi oluşumunun nedeni halen kesin olarak bilinmemekle birlikte multifaktöriyel gerçekleştiği düşünülmektedir. Blastların yüzeyindeki T lenfosit reseptörleri veya B hücre yüzeyel Ig' lerinin moleküler incelenmesi sonucunda, tüm lösemilerin bu reseptörlerden birinin taşıdığı tek bir hücreden geliştiği saptanmıştır. Bu da lösemilerin tek bir blastın klonal çoğalması ile geliştiğini ispatlanmıştır(23). Son çalışmalarda tek bir mutasyondan daha çok ardışık birkaç mutasyon sonrası oluşan mutant hücrenin çoğalması patogeneizde sorumlu tutulmaktadır.

Çocukluk çağı lösemilerinin özellikle 2-5 yaş arasında hijyen koşullarının sağlandığı endüstrileşmiş modern toplumlarda artış göstermesi etiyojide enfeksiyonları temel alan iki paralel hipotezin gelişmesine neden olmuştur. Bu hipotezlerden ilki İngiliz bilim adamı Greaves' in gecikmiş enfeksiyon hipotezi. Greaves' e göre prenatal dönemde prelösemik klonu sahip bu bireyler hijyenik yaşam koşulları sayesinde hayatlarının erken dönemlerinde sık karşılaşılan enfeksiyonlarla karşılaşmazlar. Ancak izolasyon nedeni ile lenfoid hücre bölünmesinin hızlı olduğu 2-5 yaşlarında sık görülen enfeksiyonlarla olan gecikmiş karşılaşma bu bireylerin immun sistemlerinde patolojik yanıt gelişmesine neden olur.

Kinlen hipotezine göre ise çocukluk çağı lösemilerinin bu yaşlarda artış göstermesinin nedeni daha önce topluma karışmamış ve enfeksiyonlarla karşılaşmamış bireylerin topluma ilk karıştığı dönemin bu yaşlara denk gelmesidir. Bu teorileri destekleyen anaokuluna erken yaşta başlamanın lösemi insidansını düşürdüğüne dair çalışmalar bulunmaktadır.

Enfeksiyöz ajanlar, iyonize edici ışınlar, benzen ve metabolitleri olan fenol, katekol, hidrokinon, benzenetriol gibi kimyasal karsinojenler lösemi gelişiminden sorumlu tutulan çevresel faktörlerdir, bunların başında gelen radyasyonun kanser gelişimindeki rolü atom bombasına maruz kalan kişilerin medikal kayıtlarının incelenmesi ile aydınlatılmıştır(25, 26, 27, 28, 29). Kanser etiyojisinde rol oynadığı düşünülen viral etkenler; EBV (endemik Burkitt tip lenfoma, nasofarengeal karsinom), Retrovirusler, HHV- VIII (Kaposi sarkom), HTLV-II (Hairy cell lösemi)'dir (30).

Lösemi hastalarının kardeşlerinde lösemi gelişme riski genel topluma göre 4 kat artmıştır. Tek yumurta ikiz eşi olan lösemili hastaların kardeşlerinde ilk 5 yaşta risk

%20 artar. Ayrıca Down Sendromu, Bloom sendromu, Ataksi telenjiektazi, Wiskott Aldrich, Fanconi aplastik anemisi, Swachman Diamond, Li Fraumeni, Nörofibromatozis, Poland sendromu gibi bazı genetik defektler de lösemi insidansı artmaktadır (1,25, 26, 31). Kazanılmış klonal kromozomal anomaliler ise ikincil lösemilerde ve ileri yaşlarda daha sık görülür(%50–80). En sık görünen kromozomal anomaliler t(8;21), t(q22;q22), t(15;17), 5., 7., 9. ve Y kromozomunda bulunan delesyon ya da kayıp, trizomi 8 ve 21 dir. Down sendromu diğer kromozomal anormaliler arasında AML'ye en sık yatkınlık yaratan sendromdur.

Kemoterapide kullanılan alkilleyici ajanlar, antrasiklinler ve topoizomerez inhibitörleri lösemi gelişmesine neden olabilirler (32,33). Ebeveynlerde sigara içiciliği 1,2–2,3 kat olarak rastlanma sıklığını artırdığı belirtilmektedir (34). Ayrıca ebeveynin alkol kullanım hikayesi, pestisitlere ve yüksek frekanslı manyetik dalgalara maruziyet de lösemi etiolojisinde düşünülen faktörlerdendir.

2.3. TANI

2.3.1. KLİNİK BULGULAR

Aileden alınan ayrıntılı anamnez ve dikkatle değerlendirilen fizik muayene lösemi tanısında diğer hastalıklarda olduğu gibi önemli yer tutar. Lösemnin klinik prezentasyonu bir kaç haftalık akut bir hadise olabildiği gibi aylar süren sinsi seyir de gösterebilir.

Akut lösemi kınığını anemi ilişkili semptomlar, kanama ve infeksiyon olmak üzere üç ana başlık altında incelersek; anemiyle ilişkili olarak çocukta düşük efor kapasitesi, ciltte solukluk, kalp çarpıntısı, kolay yorulma, nefes darlığı gözlenebilmektedir. Trombositopeni sonucu epistaksis, diş eti ve konjunktival kanamalar, ciltte peteşi ve purpuralar, kolay berelenme ve kadınlarda menoraji gerçekleşebilmektedir. Örneğin AML alt tipi olan akut promyelositik lösemide yaygın damar içi pıhtılaşma, ciddi pulmoner ya da santral sinir sistemi kanamaları görülebilir.

Hastaların ilk başvuru anında sıklıkla ateş tespit edilir. Ateş hastalarda genellikle nötropeniye bağlı olarak enfeksiyon ile ilişkilendirilir ve etken olarak gram negatif bakteriler, gram pozitif koklar, virusler ve kandida türleri en sık rastlanan patojenlerdir. Mümkün olan en kısa sürede gerekli kültürlerin alınmasını takiben uygun antibiyoterapi düzenlenmelidir. Lösemik ateş klinikte nadiren gözlenir. %1-2 olgu pansitopeni ile

başvurur. Yanlışlıkla aplastik anemi tanısı ile takip edilir ,asıl tablo birkaç ay içinde gelişir ve lösemi tanısı konulur. Tanı anında %25 olguda kemik iliğinin lösemik infiltrasyonuna bağlı kemik iliği mesafesinin artan geriliminden, lösemik infiltrasyona bağlı oluşan periost reaksiyonundan veya kemikte meydana gelen infartlara bağlı olarak gelişen kemik ağrıları saptanır.

Lösemik blastların, retiküloendotelyal sisteme hematojen ve lenfatik yolla yayılımı ile lenfadenopati (LAP), dalak ve karaciğer boyutlarında artış saptanır. Organomegali AML' de yaklaşık %20 hastada görülürken ALL' de bu oran yaklaşık %50'dir. Timik kitle görülme oranı akut lenfoblastik lösemide (ALL) %14 iken, T hücreli ALL'de bu oran %85'e kadar çıkmaktadır. Lenfadenopatiler, T hücreli ALL' de sıklıkla mediastinal yerleşimlidir. Solunum sıkıntısı, vena kava superior sendromuna neden olabilir.

Başvuru anında %5 ALL hastasında baş ağrısı, kusma, papilla ödemi, hipotalamik sendrom (polifaji,davranış değişikliği), santral diabet insipitus ve kranial sinirler felci bulunması MSS tutulumu düşündürür. AML olgularında ise %15 oranında MSS tutulumu vardır.

Cilt tutulumu konjenital lösemilerde ve AML' de cilt altında nodüller şeklinde saptanabilir. Diş eti hipertrofisi ve Sweets sendromu denilen akut dermatofilik dermatoz monositik lösemilerde görülen bulgulardandır. AML' de ekstramedüller lösemik infiltrasyon deri, gingiva, orbita, epidural alan, miyeloid tümör (granülositik sarkom,kloroma) şeklinde olabilir. Kloromalar AML M2, M4 ve M5'de sık görülür.

Akut lenfoblastik lösemide testis tutulumu ise genellikle ağrısız testis kitlesi şeklinde ortaya çıkar. Venöz yolla corpus cavernozum,dorsalis penis venlerinin infiltrasyonuna bağlı priapizm gelişebilir. Akut myeloid lösemide ise testis tutulumu çok nadirdir.

Akut myeloid lösemi -M4, M5 de renal tubuler disfonksiyonun sonucu olarak hipokalemi, hipofosfatem, hipokalsemi ve hipoalbuminemi olabilir. Hiperürisemi ve mediastinal kitle az görülür.

Akut lösemnin ayırıcı tanısında infeksiyonlar, nöroblastom gibi kemik iliğini tutan çocukluk çağı maligniteleri, kollajen vasküler hastalıklar, idiyopatik

trombositopenik purpura ve aplastik anemi gibi diğer hematolojik hastalıklar yer almaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Akut lösemi ayırıcı tanısı

Aplastik anemi ve diğer kemik iliği yetmezlik sendromları
Romatolojik hastalıklar
Enfeksiyonlar
İdiyopatik trombositopenik purpura
Myeloproliferatif, myelodisplastik sendromlar
Solid tümörlerinin kemik iliğine infiltrasyonu
Lökoid reaksiyon (sepsis)
Osteomyelit

2.3.2. LABORATUVAR İNCELEMELER

Hastada ilk yapılacak incelemeler tam kan sayımı ve periferik kan yaymasıdır. Hemoglobin değeri büyük çoğunluğunda hafif veya orta derecede düşüktür. Diğer kan tablosundaki bozukluklara eşlik eden normokrom normositer nitelikteki aneminin varlığı lösemi tanısını koymada yardımcıdır. Ancak paraneoplastik olarak salınan eritropoetin(EPO) benzeri büyüme faktörlerinin salınımı sayesinde anemi görülmeyebilir. Lökosit sayısı artmış, azalmış ya da normal sınırlarda saptanabilir. Hastaların trombosit sayısı $25.000/mm^3$ altında olduğunda ciddi mukozal ve derin organ kanamaları oluşabilir. Periferik kan yaymasında blastlar görülebilir, ilk aşamada hücre tipini morfolojik olarak belirlemeye yardımcıdır.

Kemik iliği aspirasyonu (KİA) lösemi tanısı için mutlaka yapılmalıdır. Kemik iliğinde >5 blast saptanması patolojiktir, ön planda non-Hodgkin lenfomanın kemik iliği tutulumu ya da lösemi düşündürür. Ayırıcı tanıda kemik iliğindeki blast sayısına göre ayırım yapılır. Eğer kemik iliğinde blast sayısı >25 ise lösemi, >25 ' den daha az ise NHL kemik iliği tutulumu veya miyelodisplazi tanısı konulur. Kemik iliği örnekleme ile histokimyasal boyama, immünohistokimya ve sitogenetik inceleme de yapılarak tanı desteklenir. Direk toraks grafisi, özellikle T hücreli lösemideki mediastinal

genişlemenin görüntülenmesinde kullanılır. MSS tutulumunun belirlenmesinde tanısal amaçla lomber ponksiyon hastanın lökosit sayısı $<50\ 000/\text{mm}^3$ ve trombosit sayısı $>30\ 000/\text{mm}^3$ ise yapılır. Bunun nedeni ponksiyon sırasında travmatize olursa merkezi sinir sistemine lösemik hücre ekiminin önlenmesidir. Tanıda ilk beyin omurilik sıvısı alımı dikkatle yapılmalı travmatik işlemde kaçınılmalıdır (35).

Merkezi sinir sistemi(MSS) tutulumunun tanımlanması;

- Beyin omurilik sıvısı (BOS)' ında kan olmadığı takdirde BOS'ta hücre sayısının $>5/\mu\text{L}$ ve BOS santrifüj örneğinde ağırlıklı lösemi hücrelerinin olması.
- Beyin omurilik sıvısında kan olduğu takdirde MSS tutulumu pozitif sayılan durumlar:
 - Hücre sayısının $>5/\mu\text{L}$ ve BOS santrifüj örneğinde ağırlıklı lösemik hücrelerinin olması ve BOS santrifüj örneğinde eritrosit/lökosit sayısı oranının $<100:1$ olması
 - Beyin omurilik sıvısında lösemik hücrelerin oranının kandakinden fazla olması.
- Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemeye beyinde veya meninkslerde saptanan yer kaplayan oluşum.
- Kranial sinir felci başka bir nedene bağlanamıyorsa MSS tutulumu olarak kabul edilir.
- Malign blastlarla göz doktoru tarafından retinal infiltrasyonun görülmesi MSS tutulumu olarak kabul edilir.

Direk kemik grafileri, koagülasyon profili, kardiyak fonksiyonların belirlenmesi, kan biyokimyası (elektrolitler, üre, kreatinin, ürik asit, potasyum, fosfor, karaciğer enzimleri vs.), ilaç toksisite belirlenmesi için EKO ve EKG ile kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi, kan ürünlerinden olası bulaşı saptamak amacıyla tedavi öncesi enfeksiyon profili (viral seroloji, hepatit işaretleyicileri gibi) ve immünolojik tarama (immünglobulinler gibi) tanı anında yapılması gereken diğer incelemelerdir.

2.4. SINIFLAMA

Lösemide sınıflama, hematopoezin hangi evresinde farklılaşmanın durup klonal çoğalmanın başladığını belirlemeye yöneliktir. Blastların morfolojik, immüfenotipik, sitogenetik, biyokimyasal ve moleküler genetik özelliklerine dayanarak yapılan sınıflamaların kombinasyonları (MIC sınıflaması; morfoloji, immüfenotip, sitogenetik) ile lösemilerin alt grupları belirlenmektedir (35,36).

Çocukluk çağı lösemileri akut, kronik ve konjenital olarak sınıflandırılabilir (Tablo 2). Akut ve kronik terimleri hastalığın seyrinin süresini yansıtır. Ayrıca bu deyimle akut lösemide immatür hematopoetik ve lenfoid hücrelerin hâkim olduğunu, kronik lösemide ise matür kemik iliği elemanlarının hâkim olduğu anlatılmaktadır. Konjenital lösemide ise hayatın ilk 4 haftası içinde ortaya çıkan hastalığı tanımlamaktadır.

Çocuklarda lösemilerin % 97'sini akut lösemiler oluşturur.

Tablo 2. Lösemilerde Sınıflama

AKUT LÖSEMİLER (%97)
1. Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) <ul style="list-style-type: none">• % 75-80• Morfoloji: L1, L2, L3• İmmüfenotip: B hücreli (Progenitor, erken PreB, PreB, B ALL) T hücreli
2. Akut Myeloid Lösemi (AML) <ul style="list-style-type: none">• % 15-20• Morfoloji: M0-M7
3. Akut Undiferansiye Lösemi (< % 0.5)
4. Akut karışık lösemi <ul style="list-style-type: none">• ALL + 2 myeloid antijen (% 6)• AML + 2 lenfoid antijen (% 17)
B) KRONİK LÖSEMİLER (%3)
<ul style="list-style-type: none">• Philedelphia kromozomu pozitif KML• Juvenil kronik myeloid lösemi (JKML)
C) KONJENİTAL LÖSEMİLER

Fransız, Amerikan ve İngiliz (FAB) hematologlardan oluşan bir kurul 1976 yılında 200 ALL olgusunun periferik yayma ve kemik iliği aspirasyon preparatlarının morfolojik olarak incelenmesiyle, hücrelerin büyüklüğü, çekirdek şekli, çekirdekçik sayısı, sitoplazmanın bazofili derecesi esas alınarak lenfoblastlar üç gruba ayrılmıştır (Tablo 3) (37-39). Ancak değerlendirmelerde uyumun düşük olması nedeni ile 1981’ de FAB grubu sınıflamaları tekrar gözden geçirilerek modifikasyon yapılmıştır. Eklenen yeni kantitatif ve kalitatif tanı kriterleri sonucunda gözlemciler arasındaki uyum %63’ten %84’ e çıkarılmıştır (40).

Akut lenfoblastik lösemiler FAB sınıflamasına göre 3 gruba ayrılır.

FAB L1: hücreler homojen ve küçük olup, sitoplazmaları hafif bazofilik ve dardır. Çekirdek sınırları düzenlidir ve çekirdekçik yoktur ya da çok küçük ve belirsizdir. Çocukluk çağı ALL olgularının yaklaşık %85-86’sını oluşturur.

FAB L2: hücreler heterojen ve daha büyük olup, sitoplazmaları daha geniştir. Değişken derecelerde bazofilik boyanır. Çekirdek sınırları düzensizdir ve çekirdekçik belirgin olup, bir veya daha fazla sayıdadır. Çocukluk çağı ALL’lerinin %14’ünü oluşturur.

FAB L3: Hücreler homojen ve büyük olup, sitoplazmaları koyu bazofilik ve geniştir. Sitoplazmada belirgin vaküolizasyon vardır. Çekirdek yuvarlak, sınırları düzenlidir. Çekirdekçik büyük ve belirgin olup, veziküller içerir. Bu hücrelerde mitoz sıktır. ALL’lerin %1’ini oluşturur ve tümü B hücre kaynaklıdır. L3 Burkitt lenfomasının lösemik şekli olarak kabul edilmektedir.

Geniş seri çalışmaları ALL’ de FAB morfolojisinin remisyon indüksiyonu, hastaliksız sağ kalım ile toplam sağ kalım süresi açısından oldukça belirgin bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir (21,40-42). FAB L1 lenfoblastlar daha yüksek bir remisyon indüksiyon oranı, uzamış remisyon ve sağ kalım oranını gösterirler. FAB L2 morfolojisindekiler diğer prognostik faktörlerden bağımsız olarak daha yüksek nüks oranı ile kötü prognoz gösterirler. Diğer prognostik özellikleri iyi de olsa daha yoğun bir protokolle tedavi edilmektedirler. FAB L3 varyasyonu gösteren ALL’li olguların %90’ından fazlasında lösemik lenfoblastlar “terminal deoksiniükleotidil transferaz” (TdT) adı verilen bir nükleer enzim içerirler. Akut Nonlenfoblastik Lösemi (ANLL) tipinde TdT pozitifliği çok seyrek bulunur (37,43).

Tablo 3. Akut Lenfoblastik Lösemilerde FAB sınıflaması.

Sitoloji	L ₁	L ₂	L ₃
Hücre boyutu	Küçük	Büyük, heterojen	Büyük homojen
Nükleer kromatin	Homojen	Değişken, heterojen	Noktalı ve homojen
Nükleus şekli	Düz konturlu, bazen çentikli	İrregüler sıklıkla çentikli	Düzensiz konturlu, oval-yuvarlak
Nükleolus	Görülmez veya silik, küçük	≥1, sıklıkla belirgin	Belirgin, ≥1, veziküler
Sitoplazma	Dar	Değişken, sıklıkla büyük	Orta derecede büyük
Sitoplazmik bazofil	Hafif veya orta, nadiren belirgin	Değişken, bazen koyu	Çok koyu
Sitoplazmik vakuol	Değişken	Değişken	Sıklıkla belirgin

Whittaker ve ark. Yaptıkları çalışmalarda 278 akut lösemi olgusunun FAB'a göre sınıflandırılmasında 5 hematolog arasında ortak tanı koyma oranını %45,7 olarak bildirmiştir (44). Bu oran Dick ve arkadaşlarının çalışmalarında %58 (45), Childs ve arkadaşlarının çalışmalarında ise %66 olarak bildirilmiştir (46). Tüm bu ve buna benzer çalışmalarda sınıflamadaki en büyük güçlüğün nedeni ALL L1 ile L2'nin ayrımındaki kriterlerin subjektif olmasına bağlanmıştır. L3 olgusunun tanısında güçlük çekilmemiştir (45,46).

Akut myeloid lösemide ise morfolojik, immunofenotipik ve sitokimyasal kriterlere göre sekiz AML alt grubu tanımlanmıştır. FAB sınıflandırmasına göre AML tanısı için kemik iliğindeki blast yüzdesi, tüm çekirdekli hücrelerin %30'unun üzerinde olmalıdır (47,48).

Bazı çalışmalarda kan ya da kemik iliğinde blast oranının %20 – 29 arasında ya da %30 üzerinde olmasının tedaviye cevap ve yaşam süresi açısından anlamlı bir fark yapmadığı görülmüştür. Bu nedenle FAB sınıflamasındaki akut lösemi tanımındaki %30'luk blast sınırı bu yeni sınıflamada %20'ye düşürülmüştür. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasında morfolojik yapı yanında genetik, immunofenotipik, biyolojik ve klinik özellikler de göz önünde bulundurulmuştur (2,49).

Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırmasına göre AML üç ana alt grupta toplanmıştır; Tekrarlayan sitogenetik translokasyonlu AML'ler, çoklu displazi gösteren AML'ler, ilaca bağlı AML ve myelodisplastik sendromlar. Bu üç alt gruba sokulamayan ve genetik veri saptanmayan hastalar diğer tipler adı altında 4 alt grupta incelenir. (Tablo 4) (49,50).

Tablo 4. AML'lerin WHO 2008 sınıflaması

Tekrarlayan sitogenetik translokasyonlu AML
<ul style="list-style-type: none"> • t(8;21) AML1(CBFα) ETO ilişkili AML. İyi prognozlu • APL [t(15;17) ilişkili AML ve varyantları; PML/RARα]. İyi prognozlu • İlikte anormal eozinofillerle karakterize AML [inv(16)(p13;q22) veya t(16;16)(p13;q11); CBFβ/MYH11X]. İyi prognozlu • 11q23 (MLL)anomalileriyle ilişkili AML. Kötü prognozlu
Çoklu dizi displazisi gösteren AML
<ul style="list-style-type: none"> • Genellikle kötü prognozludur. • Öncesinde MDS olan AML • Öncesinde MDS olmayan AML
İlaca bağlı AML ve myelodisplastik sendromlar
<p>Genellikle kötü prognozludur</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alkilleyici ajanlarla ilişkili • Epipodofillotoksin ilişkili (bazıları lenfoid olabilir)
Diğer tipler
<ul style="list-style-type: none"> • Başka türlü kategorize edilemeyen AML • Minimal farklılaşma gösteren AML • Olgunlaşma göstermeyen AML • Olgunlaşma gösteren AML • Akut myelomonositik lösemi • Akut monositik lösemi • Akut eritroid lösemi • Akut megakaryositik lösemi • Akut bazofilik lösemi • Myelofibrozla giden akut panmyeloz

2.4.1. MORFOLOJİK SINIFLAMA

Akut lösemideki morfolojik sınıflama, çekirdek sitoplazma oranı, vakuol ve çekirdekçik varlığı, sitoplazma bazofillerine dayanır (Tablo 5). Bu sınıflandırmada temel olarak baskın hücre tipine göre myeloid, myeloid-monositik, monositik, eritroid ve megakaryositik olmak üzere beş alt grup vardır. Her bir kategoride maksimum %10 oranına kadar bazı hücrelerde ortak özelliklerden sapmalar görülebilir. (36).

Tablo 5. Lenfoblast ve myeloblastların morfolojik özellikleri

ÖZELLİKLER	LENFOBLAST	MYELOBLAST
Boyut	10-20 µm	14-20 µm
Çekirdek şekli	yuvarlak ve oval	yuvarlak ve oval
Kromatin ağı	düzensiz, homojen	gevşek, köpüksü
Çekirdekçik	0-2 adet belirsiz	2-5 adet belirgin
Çekirdek zarı	düzensiz ve yuvarlak	Düzensiz
Çekirdek/sitoplazma oranı	Yüksek	Düşük
Sitoplazma rengi	Mavi	Mavi-gri
Genişliği	Dar	Çok geniş
Granüller	Yok	Var
Auer cisimcikleri	Yok	Var-yok

2.4.2. HİSTOKİMYASAL BOYAMA

Blastların bazı boyalar ile boyanmaları lösemilerin histokimyasal olarak sınıflandırılması için kullanılır. Başlıca kullanılan boyalar Miyeloperoksidaz (MPE), Sudan siyahı (SBB), Periyodik-Aside-Schiff (PAS), Asid Fosfataz (AP), Nonspesifik Esteraz (NSE), Terminal Deoksinükleotil Transferaz (TdT), Demir (Fe) boyalarıdır. Boyanmanın farklı kombinasyonlarda pozitif olması FAB sınıflamasında kullanılmaktadır (1).

Histokimyasal sınıflamaya göre ALL'nin lösemik hücreleri PAS (periodic acid Schiff) ile boyanırken AML'de miyeloperoksidaz ve Sudan Black ile boyanma tespit edilir. T hücreli blastlar ise asit fosfataz boyası ile boyanması ile ayrılır (Tablo 6).

Tablo 6. Akut lenfoblastik lösemilerde sitokimya

FAB	MPE	SBB	AP	CAE	A-EST	B-EST	PAS	MGP
L1	-	-/np	+*	-	+/z	-/z	+/-	+
L2	-	-/np	+*	-	-/z	-/z	+/-	+
L3	-	-	+*	-	-	-	+/-	+
Myeloblast	+	+	±	-	+	-	-	-

np:nadir pozitif, *****: T-ALL'de unipolar pozitif, **z:** zayıf,

MPE: Miyeloperoksidaz, **SBB:** Sudan Black Boyası, **AP:** Acide Phosphatase, **CAE:** Choloroacetate Esterase, **A-EST:** Alpha Naphthyl Acetate Esterase, **B-EST:** Alpha Naphthyl Butyrate Esterase, **PAS:** Periodic Acide Schiff, **MGP:** Methyl Green Pyronine, **TdT:** Terminal Deoxynucleotidyl Transferase

2.4.3. İMMUNOLOJİK SINIFLANDIRMA

İmmünfenotipleme ile sınıflama lösemik hücrenin gelişiminin hangi aşamasında durduğunu anlamaya yarayan tekniktir. Normal lenfositlerin yüzeylerinde gelişim aşamasının evresine göre yüzeyde belirip kaybolan antijenler bulunur. Bu antijenlerin tespiti ile hücrenin gelişim aşamasının hangi evresinde olduğu belirlenir. Bu yüzey antijenlerine Cluster of Differentiation (CD) denilir. Bu hücre yüzey antijenlerinin belirlenmesinde monoklonal antikorlar (MoAbs) kullanılırlar.

Tarihte 1970 yılındaki ilk çalışmalarda ALL hücrelerinin fenotipini belirlemede kullanılan iki belirleyici saptanmıştır. Bunlar T hücrelerinin yüzeyindeki koyun eritrosit reseptörleri (E+) ve B hücrelerinde bulunan yüzey immunoglobulinleridir (Ig) (37,38,51). Bu iki yüzey antijenine göre 3 ALL tipi tanımlanmıştır; %10-20 T hücreli, %1-5 B hücreli ve kalan %70-80 her iki belirleyici de taşımayan "non-T, non-B" hücreli ALL.

Daha sonraları 1970 'lerin ortalarından bir diğer yüzey antijeni olan "common leukemia-associated antigen" (CD 10-CALLA)'nın gösterilmesi ve intrasitoplazmik zincirlerin μ (c-Ig) zincirlerinin tanımlanmasıyla birlikte non-T, non-B ALL üç ana alt

gruba ayrılmıştır; %80 common ALL (c ALL) (c-Ig -, CALLA +), kalanı pre-B ALL (c-Ig+, CALLA +) ve null hücreli ALL (c-Ig -, CALLA -).

Klinik gelişmeler ışığında 1982 yılından itibaren terminoloji üzerinde fikir birliği sağlanması için birçok uluslar arası çalışma gerçekleştirilmiştir. Son çalışmada (Viyanavusturya 1989) 35 yeni farklılaşma demeti (CD) grup ve alt grubu eklenmiş, böylece 89 CD grubu ve alt grubu belirlenmiştir. Ayrıca önceden non T, non B ALL olarak tanımlanan olguların genetik araştırmalarla tanımlanan yeni özgün gen dizilimlerinin belirlenmesi sonucunda, bu vakaların da B hücre dizisine ait olduğunu göstermiştir (51,52). İmmunolojik sınıflandırmaya göre ALL dört tipe ayrılır (Tablo 7):

Erken Pre B hücreli ALL (Pro-B ALL): Çocukluk dönemi ALL'lerinin yaklaşık 2/3 'ünü oluşturur. Blastlar yüzeylerinde CD 10 (CALLA) ve . TdT taşırlar. Membran ve intrasitoplazmik immunglobulin ile T hücre yüzey antijenleri yoktur. Prognozu iyidir, sağ kalım süresi uzundur.

Pre-B hücreli ALL: Çocukluk çağı ALL'lerinin %20'sini oluştururlar, lösemik hücreler intrasitoplazmik immunglobulin taşır ve TdT pozitifler. Kemik iliği ve merkezi sinir sisteminde (MSS) nüks oranı daha yüksektir.

B hücreli ALL: Çocukluk çağı ve ergenlikteki ALL'lerinin %1-2 sini oluşturur. Blastiklarda membran yüzey immunglobulini bulunur. TdT negatiftir. Lösemik hücrelerin morfolojisi FAB L3'e benzer ve Burkitt lenfomanın kromozom anomalilerini taşıyabilir., Tedaviye yanıt kötü ve sağ kalım süresi kısadır.

T hücreli ALL: Çocukluk çağı ve ergenlikteki ALL'lerinin %10-15'ini oluşturur. 1 yaşın altında nadiren görülür. Erkeklerde daha sık gözlenir. Hastaların %50-60'ında mediastinal kitle vardır ve MSS tutulumu diğer ALL tiplerinden daha yüksektir. Blastlarda T hücresinin yüzey antijenleri ve koyun eritrosit reseptörleri taşırlar, TdT pozitifdir, CD 10 (CALLA) saptanmaz. Histokimyasal olarak PAS ile boyanmaz, Asit fozfataz boyasıyla boyanır. Remisyon süresi kısadır (37,39,40,43).

Tablo 7. ALL' de immunfenotip sınıflandırma

B-hücreli ALL	CD
Pro-B ALL (B-I)	CD 19 + CD 79a + CD22 +
Common ALL (B-II)	CD 10 + Sitoplazmik Ig -
Pre-B ALL (B-III)	Sitoplazmik Ig + Yüzeyel Ig -
Olgun B ALL (B-IV)	Yüzeyel Ig +
T-hücreli ALL	
Pro-T ALL(T-I)	Sitoplazmik CD3 + CD 7+
Pre-T ALL (T-II)	CD 2+ CD 5 + CD 8 +
Kortikal T-ALL (T-III)	CD 1a +
Olgun T ALL (T-IV)	CD 1a -, membran CD3 +

Akut myeloid lösemilerde tespit edilen CD34, CD117, CD13, C33, CD14, CD15, CD41, CD61 myeloid antijenlerdir(49,50) (Tablo 8). İmmunfenotip sınıflandırma akut myeloid lösemilerin alt gruplarına ayırımında kullanılır.

Tablo 8. AML' de immunfenotip sınıflandırma

	CD34	CD117	CD13	CD33	CD14	CD15	CD41	CD61
M0	+/-	+/-	+	+	-	+	-	-
M1-2	+	+/-	+	+	-	+	-	-
M3	+	+/-	+	+	-	+	-	-
M4	+	+/-	+	+	+	+	-	-
M5	-	+/-	+	+	+	+	-	-
M6	+	+/-	+	+	-	+	-	-
M7	+/-	+/-	+	+	-	-	+	+

Lenfoblastlar üzerinde miyeloid antijenlerin varlığı 10 yılı aşkın bir süredir tanımlanmaktadır ve genel kanı olarak miyeloid antijen taşıyan ALL'nin kötü prognoza sahip olduğuna inanılmaktadır (46,48). Tespit edilen tüm blastların hem ALL hem AML yüzey antijeni taşıdığı tespit edildiği durumda bifenotipik lösemiden bahsedilmektedir. Bazende aynı olguda hem lenfoid hem miyeloid blast saptanır, bu durum da miks lineage veya bilineal veya biklonal lösemi olarak adlandırılır. Morfolojik, histolojik ve immunolojik olarak sınıflandırılmayan HLA-DR, TdT, CD34 negatif, CD45 pozitif, B-T serisi veya myeloid marker ekspresyonu göstermeyen akut lösemilerdir.

2.4.4. SİTOGENETİK SINIFLAMA

Tümör hücresindeki mitotik düzensizlikler 19. yüzyılda patologlar tarafından tanımlanmış, Von Hanseman ise bu düzensizliklerin neoplazi ile ilişkilendirmiştir. Nowell ve Hungelford 1960'ta kronik miyeloid lösemide Philadelphia kromozomunu bulmuşlar, 1970'te ise bantlama teknikleri geliştirilmiştir (53).

Günümüzde genetik alanındaki yeni gelişmelerin kullanılması ile hastadaki kromozomal yapısal ve sayısal anomaliler tespit edilebilmektedir;

Kromozomal sayısal anormaliler;

Akım sitometresi ile normal ve blast içindeki DNA miktarı ölçülüp, miktarları oranlanarak tespit edilir. Bu oran >1.16 ise hiperdiploidi, <1 ise hipodiploidi denilir. Akut lenfoblastik lösemili çocukların yaklaşık %90'ında anormal karyotipler bildirilmiştir (54).

Diploid ALL: Olguların %10'u bu grupta saptanır.

Hipodiploid ALL : % 8 sıklıkta gözlenir. En sık 20. kromozom kaybı olur. Prognozu kötüdür.

Psödodiploid ALL: Olguların %40 'ını oluşturur. Kromozom sayısı normaldir ancak yapısal değişiklik saptanabilir. Yüksek lökosit ve LDH seviyeleri gözlenir. Yoğun kemoterapi ile prognoz iyi olabilir

Kromozomal yapısal bozukluklar;

Akut lenfoblastik lösemide %75 translokasyon saptanır (Tablo 9). Translokasyon sonucunda hücre içi protein kinaz veya transkripsiyon faktörlerinin aktifleşmesi gerçekleşir. Bazı translokasyonlar spesifik immünofenotiplerle birlikte ve bunların en sık görülenleri; (8;14) B hücreli ALL ile t (1;19) Pre-B hücreli ALL ile t (11;14) T hücreli ALL ile gözlenir (54,55).

Tablo 9. Akut lenfoblastik lösemilerde translokasyon sıklığı

Hücre tipi	Translokasyon	Sıklığı (%)
Pre-B/Erken Pre-B	t(9;22) (q34q11)	3-5
Pre-B/Erken Pre-B	t(1;19) (q23p13)	5-6
Pre-B/Erken Pre-B	t(11;V) (q23V)	3
Pre-B/Erken Pre-B	t(4;11) (q21q23)	2
Pre-B/Erken Pre-B	t(1;11) (p32q23)	<1
Pre-B/Erken Pre-B	t(10;11) (p14-p15q22)	<1
Pre-B/Erken Pre-B	t(9;11) (p21-p22q23)	<1
Pre-B/Erken Pre-B	t(11;19) (q23p13)	<1
Pre-B/Erken Pre-B	t(12;V) (p12-p13p12)	5
T hücre	t(11;14) (p3q11)	1
T hücre	t(10;14) (q24q11)	<1
T hücre	t(7;V) (q35V)	2
B hücre	t(8;22) (q24q11)	0,3

TEL-AML1 füzyonu t(12;21) PreB hücreli ALL'lerin %25'inde saptanır. Normalde transkripsiyon faktörü olan TEL ve AML1, füzyonun sonrasında oluşan protein ise transkripsiyonu baskılar. Prognoz çok iyidir.

E2A-PBX1 füzyonu t(1;19) ise Pre B hücreli olguların %25'inde saptanır. Bir transkripsiyon faktörü olan 19. kromozomdaki E2A 1. kromozomdaki bir HOX geni olan PBX1 ile birleşir. HOX genlerin düzenlediği gen ekspresyonu bozulur, lösemi oluşur.

Lösemide önem arz eden diğer iki psodiploid translokasyon gurubu t(11;14) ve t(9;22)'dir; t(11;14) 12 aydan daha küçük süt çocuklarında görülür ve kötü klinik gidişe sahip olup tedaviye yanıtı kötüdür. Bu hastalara yüksek doz methotrexate (YD-MTX) içeren daha yoğun tedavi protokolleri verilir.

BCR-ABL füzyonu t(9;22), Philadelphia (Ph) kromozomu olarak adlandırılır ALL 'li çocukların %3-5'inde bulunur. Bu Ph kromozomu kronik miyeloid lösemi (KML)'dekinden farklıdır (51). ALL'de St Jude araştırma grubunun belirlediği risk faktörlerine göre, Ph kromozom pozitifliği kötü prognostik faktör olarak kabul edilmiştir (56). Remisyon sırasında kromozom çalışmaları genellikle normaldir.

MYC gen defektlerinde t(2;8), t(8;14), t(8;22) saptanır, Burkitt lenfoma benzeri tedavi gerekir.

2.5. PROGNOTİK FAKTÖRLER

Akut lenfoblastik lösemisinin farklı klinik ve laboratuvar özellikleri prognozu ve nüks olasılığını göstermede, dolayısı ile tedavi sonrası remisyon sürelerini belirlemede kullanılır (Tablo 10). Prognostik kriterlerin incelenmesi ile belirlenen risk gruplarına göre düzenlenen uygun yoğunlukta kemoterapi protokollerine karar verilmesinde yararlıdır. Ancak, değişik araştırma gruplarınca benzer prognostik faktörler üzerinde durulsa da, bunların risk sınıflamasında kullanımı farklı olabilmekte ve ayrıca uygulanan tedaviye göre de bazı faktörlerin önemi değişebilmektedir. Prognostik faktörlere göre ALL'ler orta, yüksek ve çok yüksek risk olmak üzere 3 gruba ayrılır. Yaş, lökosit sayısı, immunfenotip, sitogenetik ve moleküler genetik özellikler evrelemede kullanılan faktörlerdir (57).

Tanı anında yaş bağımsız ve önemli bir prognostik faktördür. 1-9 yaş grubundaki ALL'ler diğer yaş gruplarına göre daha iyi bir seyir gösterirler. İleri yaşlarda remisyon

girme oranı ve remisyon süresi kısadır. Çocukluk yaş grubunda 5 yıllık hastalısız sağkalım %88 iken, 15 yaş üstü olanlarda bu oran %60-70'tir. Erkek cinsiyet, zenci ırk kötü prognoz kriteri sayılmaktadır.

Özellikle pro B ALL'lerde 50.000 /mm³ üzeri lökosit sayısı prognoz açısından prediktif bir değerdir. Tanı anında T hücreli lösemilerde 100.000/mm³ üzeri lökosit değeri merkezi sinir sistemi (MSS) nüksü açısından önem taşır. 400.000/mm³ üzeri lökosit değerleri MSS hemorajileri, pulmoner komplikasyonlara yol açar (58).

Akut lenfoblastik lösemiler immunfenotipik özelliklerine göre çeşitli klinik seyir gösterirler. ProB ve CD10 negatif preB-ALL kötü seyirlidirler. Common (cALL), preB ALL'de %40–50 Ph kromozomu pozitifliği vardır. cALL'ler Ph kromozomunun pozitif olup olmasına göre yüksek ya da standart risk içinde incelenirler. T hücreli ALL'lerden erken T ve timik T ALL, kortikal T ALL'ye göre daha kötü prognoza sahiptirler. Remisyon indüksiyon tedavisi sonrası lösemik kolonun erken redüksiyonunun bağımsız prognostik önemi vardır. Lösemilerde minimal rezidüel hastalık (MRH) durumu nüks riski ya da konsolidasyon tedavisine cevap açısından önem taşır. Tedavinin 3–4. haftalarında rezidüel lösemi varlığı ile prognoz, olaysız sağ kalım ve genel sağ kalım arasında ilişki vardır (56-58).

Akut myeloblastik lösemili de t(8;21), inv (16), t(16;16),t(15;17) gibi klonal sitogenetik bulgular tedavi yanıtının iyi olacağını göstergeleridir. FLT3 mutasyonu, t(9;22), -5, del(5q), 3q ve monozomi 7 kötü prognozu işaret eder. FAB sınıflamasına göre AML M0, M6, M7 ve ayrıca NK hücreli lösemiler kötü prognoz özelliği taşınmaktadırlar. Myelodisplazi, myeloproliferatif hastalılar, konjenital nötropeni sonrası ya da tedavi ilişkili gelişen ikincil AML'lerde prognoz kötüdür. Tam remisyona girme olasılığı düşük, hastalısız sağ kalım ve genel yaşam süresi kısadır.

Tablo 10. ALL hastalarında prognostik faktörler

Faktör	İyi prognosis	Kötü prognosis
Yaş	2-10 yaş arası	2 yaş altı ve 10 yaş üzeri
Lökosit sayısı	lökosit <10000/ μ l	lökosit \geq 50000/ μ l
Fenotip	pre-B hücreli	matür B hücreli
	pre-T hücreli	T- hücreli
		miks tip
Cinsiyet	Kadın	Erkek
Organomegali	Yok	Var
remisyona kadar geçen süre	Kısa (<7-14 gün)	uzun sürede sağlanan remisyon remisyon sağlanamaması
Sitogenetik	Hiperdiploidi	Psödodiploidi
	DNA indeksi >1,6	Hipodiploidi
	t(12;21)	Tetraploidi
	trizomy 2, 10	t(9;22), t(1;19)

2.6. MİNİMAL REZİDÜEL HASTALIK

Lösemi kliniğinin olmadığı zamanda bulunan, tedavi sonrası kemik iliğinin geleneksel yöntemlerle incelenmesi ile tespit edilemeyen ve nüklere neden olan lösemik hücrelerin varlığına minimal rezidüel hastalık (MRH) denilir. Akut lenfoblastik lösemi ve AML hastalarında MRH bakılmasının tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ve nüks açısından yüksek riskli ya da düşük riskli grupları saptamada daha güvenilir olduğu ve klinik sonuçlar açısından yaş, immunfenotip lökosit sayısı, cinsiyet gibi diğer prognostik göstergelerden daha iyi bir gösterge olduğu belirtilmiştir (60-62).

Minimal rezidüel hastalık gösterilmesi için yararlanılan yöntemler aşağıda belirtilmiştir:

1) **İmmunfenotipleme**: Akım sitometrisi ile lösemik hücre yüzeyindeki protein ekspresyonun gösterilmesi yöntemidir. Yapılan çalışmalarda flow sitometrik MRH

2) **Karyotip analizi:** Sitogenetik çalışma, fluoresan in situ hibridizasyon (FISH).

3) **PCR yöntemi:** Klona özgü Ig ile TCR gen yeniden yapılanmalarının gösterilmesi amaçlanır. Polymerase Chain Reaction (PCR) ile, 10⁻⁵'ten daha düşük seviyedeki hücre sayımı yapılarak MRH gösterilebilmektedir (63).

Günümüzde de MRH tespitinde, en duyarlı ve en özgül teknikler olan akım sitometrisi ile immunfenotipleme ve PCR tercih edilmektedir (64,65,66). Flow sitometri ve PCR ile MRH ölçümlerinin benzer sonuçlar gösterdiği bildirilmiştir (66).

Çocuklarda ALL ile ilgili yapılan çalışmalar, MRH'nin tespiti ve kantitatif değerinin prognostik önemini desteklemektedir. Çocukluk çağı ALL'sinde MRH ölçümü, sitotoksik tedavinin etkinliğini değerlendirmemizi sağlamaktadır (60,61,67,68). Bu amaçla tedavinin ilk 3.-5. ayında MRH ölçümleri yapılmış, indüksiyon tedavisi sonunda $\geq 10^{-2}$ residüel hücre bulunmasının, nüks riskini yaklaşık 10 kat arttırdığı bulunmuştur. Tedavinin 12-15. haftasından sonra yaklaşık olarak 10⁻³ rezidüel hücrenin tespit edilmesi ise, iyi ve kötü risk grubundaki hastaları belirlemede yararlı bulunmuştur (60,61,69). Akut myeloblastik lösemi (AML)-BFM 2004 protokünde ise 15., 28. günlerde (HAM öncesi), 42-56. günlerde (konsolidasyonun ilk bloğundan önce) ve konsolidasyonun ilk bloğundan sonra (AI veya AI/2-CDA sonrası) 88. günde rezidüel blastların saptanması gerektiği belirtilmektedir. Böylece MRH pozitif saptanan olgularda, erken dönemde tedavi stratejileri değiştirilebilir ya da hasta erken dönemde kemik iliği nakli için yönlendirilebilmektedir. İyi bir moleküler cevap varlığında ise, hastaya daha hafif bir kemoterapi rejimi sunulacak, dolayısı ile geç dönem yan etki potansiyeli azalacaktır.

2.7. TEDAVİ

2.7.1. AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLERDE TEDAVİ

Bundan 40-50 yıl önce neredeyse tüm ALL olguları kaybedilirken bugün 5 yıllık sağ kalımın % 85'lere ulaşması modern tedavi protokollerindeki ilerlemenin ne boyutta olduğunu gözler önüne sermektedir. Tedavi protokolleri ile hastalar tedavi başlangıcındaki risk faktörlerine göre düşük, standart ve yüksek riskli olarak sınıflanmaktadır. Bu sınıflama ile nüks beklentisinin yüksek olan hastalarda daha yoğun tedavi protokolleri uygulanırken, düşük riskli hastalara daha hafif tedavi protokolleri uygulayarak kemoterapinin geç yan etkilerinden korumak amaçlanmıştır.

Konsolidasyon (intensifikasyon-güçlendirme) fazı:

Konsolidasyon ile indüksiyon tedavisi sonrası kemik iliği aspirasyonunun incelenmesi ile tespit edilemeyen rezidüel lösemik hücreler dahi yok edilir. Amaç nüks riskini azalmanın yanı sıra ilaca dirençli blastik hücrelerin gelişmesini engellemektir. Her ne kadar bu tedavi fazının protokoldeki önemi tartışılmaz bir gerçek olsa da tedavi süresi uzunluğu ve en iyi tedavi protokolünün içeriği hakkında uzlaşma henüz sağlanamamıştır.

Konsolidasyonda yüksek doz metotreksat ve merkaptopurin, reindüksiyon tedavisinde ise başlangıçta kullanılan ilaçlar kullanılır, 20-30 hafta süre ile kortikosteroid, vinkristin ve yüksek doz asparaginaz içeren sık tekrarlayan pulse tedavileri uygulanır (24,73,74). Güçlendirilmiş rejimde ise reindüksiyon tedavisi ve miyelosupresyon dönemlerinde vinkristin, asparaginaz ve intravenöz metotreksat kullanılır. Metotreksatın dozu kişinin farmakogenetik ve farmakokinetik değişkenlerine ve lösemik hücre genotipine bağlı olarak düzenlenir. Standart risk grubu ALL'li çoğu hastada metotreksatın 1-2 g/m² dozu yeterli iken yüksek doz metotreksattan (5 g/m²) T hücreli veya yüksek riskli B prekürsör hücreli lösemi hastaları yarar görebilirler(75,76). Metotreksatın TEL-AML1 veya E2A-PBX1 füzyonu olan blast hücrelerinde oldukça az birikmesi bu genotiplerdeki hastaların da yüksek doz metotreksat seviyelerinden yarar görebileceğini düşündürmüştür(77). Yüksek doz metotreksat sonrası verilen lökovorin ile kurtarma tedavisinin çok erken veya çok yüksek dozda uygulanması, metotreksatın antilösemik etkileri ile etkileşebildiğinden, önerilmemektedir(76,78,79).

İdame Fazı:

Yoğun ilaç tedavisini 6 ayda tamamlandıktan sonra ve düşük risk grupları dışında kraniyal radyoterapi uygulanmasından 15-30 gün sonra başlayan ve 1,5 yıl süren bir tedavi dönemidir. İdame tedavisi nüksün önlenmesi için günlük 6-merkaptopurin ve haftalık metotreksat kullanımını içerir. Bazı tedavi protokollerinde idame tedavisinde prednisolon ve vinkristin bulunmaktadır. Ancak deksametazonun prednizolona üstünlüğünü gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.

Çocukluk çağı lösemi vakalarının %65 'inde on iki ay idame tedavisi ile kür elde edilirken, hedef %100 kür olması nedeni ile idame tedavisi ortalama 2 yıl devam eder (80,81). Pek çok araştırmacı idame fazı sırasında yeterli doz yoğunluğunu sağlamak için ilaç dozlarının lökosit sayısı 3x10⁹/L altında ve nötrofil sayılarının 0.5 ve 1.5x10⁹/L

arasında kalacak şekilde ayarlanmasını savunur(58). Haftalık kan sayımları ile hastanın lökosit sayısını 2000-3000/mm³ arasında tutacak şekilde her gün 6- merkaptopürin 50mg/m² ve haftada bir gün metotreksat 20mg/m² ağızdan uygulanır.

Merkezi Sinir Sistemi tedavisi:

Nüks eden akut lösemi hastalarında merkezi sinir sistemi(MSS) kaynaklı nökslerin sık saptanması üzerine, mevcut kemoterapilerin BOS'a eradikasyona yetecek düzeyde geçmediğini düşündürmüştür. Yapılan çalışmalar doğrultusunda MSS'ne yönelik tedavi ALL tedavisinin önemli bir basamağını oluşturmuştur (82).

Akut lenfoblastik lösemilerin yaklaşık %5'inde tanı anında MSS tutulumu vardır. BOS'ta 5/μl'den fazla lökosit varlığı ve bunların lenfoblast olduğunun gösterildiği durumda MSS tutulumundan bahsedilir. Merkezi sinir sistemi tutulumu tedavi ya da profilakside üçlü intratekal metotreksat, Ara-C, steroid uygulaması, yüksek doz sistemik metotreksat ya da ve MSS ışınlamasıdır. Yapılan çalışmalarda sistemik tedaviye ek olarak intratekal uygulama sonuçları MSS ışınlaması ile benzerdir. Ayrıca MSS ışınlamasının geç yan etkilerinin (hipotalamo-hipofizer aks bozuklukları, kemik gelişim bozuklukları, büyüme hız değişiklikleri, beyin kognitif özelliklerinde değişiklikler) saptanması düşük risk gruplarında tedavi protokollerinden ışınlamanın çıkarılmasına neden olmuştur (83). Önceleri çok yüksek dozlarda uygulanan ışınlama dozu profilakside 1200cGy, MSS tutulumu olanlarda ise 1800cGy' ye çekildi.

Merkezi sinir sistemi tutulumu durumunda prognoz kötüdür (84-86). Tanı anında testiküler tutulum, mediastinal kitle, olgun B ve T hücreli ALL durumunda MSS tutulumu daha yüksek oranda görülür (85,86). Ayrıca LDH seviyesinin 1.000 U/L üzerinde olması MSS rekürensisi açısından güçlü prediktif bir değer olduğu saptanmıştır. İntratekal tedavi haftada 2 kez olmak üzere BOS'un 2 kez normal görülmesine kadar en az 5 kez uygulanır (85).

2.7.2. AKUT MYELOBLASTİK LÖSEMİLERDE TEDAVİ

Akut myeloblastik lösemide tedavi ile tam remisyon ve remisyonu devami amaçlanır. Tam remisyon ile başarmak istenen kemik iliği aspirasyonu incelemesiyle <%5 blast saptanması, kan sayımında nötrofil sayısının 1000/mm³ ve trombosit sayısının 100.000/mm³ üzerinde olmasıdır. Ayrıca tam remisyonun belirlenmesinde

minimal rezidüel hastalık(MRH) açısından sitogenetik ve moleküler remisyonun belirlenmesi de gerekmektedir (2,87).

Periferel kan sayımı normal sınırlarda ve kemik iliği blast oranı %5 ile %20 arasında olduğu durumları belirtmek için kullanılan parsiyel remisyonda ise prognoza olumlu etkisi olmadığı düşünülmektedir. Akut myeloblastik lösemide uzun süreli sağ kalım için amaçlanan tam remisyonun elde edilmesidir. Akut myeloblastik lösemide indüksiyon tedavisinin amacı, ALL'deki gibi blast yükünün kemik iliğinde saptanamayacak düzeye indirmek ve hematopoezin devamını sağlamaktır. Akut myeloblastik lösemide eğer ilk indüksiyon tedavisi ile parsiyel remisyon sağlanırsa hastalara ikinci kez aynı tedavi verilebilir (re-indüksiyon). Ancak bu hastalarda yine de tam remisyon sağlama olasılığı düşük olduğu için yüksek riskli ve ikincil AML'lerde başka tedaviler planlanır.

Akut myeloblastik lösemide indüksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar arabinozid, sitozin ve antrasiklin(daunorubisin, idarubisin) kombinasyonudur. İdarubisin ile ilaca direnç gelişmesi daha nadir ve oluşturduğu myelosüpresyon güçlü ve uzun sürelidir (4). Ayrıca tedaviye sitarabin ve daunorubisin'e ek olarak etoposid, fludarabin, topotecan gibi ajanlar eklenerek tam remisyon sağlanması amaçlanmıştır (88,89). Ek bir sitotoksik tedavi düzenlenmediği durumda tam remisyon elde edilse dahi hastaların hemen hepsinde nüks görülmektedir. Remisyon sonrası tedaviler; konsolidasyon, intensifikasyon, idame tedavisi, otolog ve allogeneik hematopoetik kök hücre nakli olarak sıralanabilir (90).

Remisyona giren hastalara verilen konsolidasyon tedavisinde en sık kullanılan etkili tedavi yüksek doz Ara-C tedavisidir. Tüm tedavilere rağmen nüks olan vakalarda tedavi seçenekleri sınırlıdır. Nüks etmiş AML hastaların reindüksiyon tedavisine vereceği yanıtın en önemli göstergeleri; yaş, karyotip, ilk remisyon süresi ve daha önce kök hücre nakli yapılmış olmasıdır. Nüks AML vakalarında uygulanan kurtarma rejimlerinde toksisite sık görülmekte ve bu rejimlerle elde edilen kür de kısa süreli olmaktadır. Birinci tam cevap süresi 6 aydan az ancak iyi risk grubunda olan, ya da tam cevap süresi 6 ayın üzerinde olan ve kurtarma tedavi sonrası ikinci tam remisyon giren hastalarda hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) düşünülür (91).

2.8. NÜKS

Günümüzde yeni tanı lösemi olguların tedavisinde büyük mesafeler kat edilmesine rağmen (%85 kür) nüks eden vakaların yönetiminde yıllara bakıldığında önceki yıllara benzer sonuçlar elde edildiği (%20-30kür) görülmüştür. Örneğin Children' s Oncology Group (COG) protokolünün uygulandığı, 1961 nüks ALL vakalı bir çalışmada, 1988-2002 tarihleri arasında elde edilen sonuçların önceki yıllardaki (1988-94) ve (1995-2002) sonuçlarla benzer olduğu bulunmuştur (92). Benzer sonuçların nedeni mevcut tedavi ile daha az dirençli olgularda kür sağlanırken, çok az sayıdaki vakada, kemoterapi protokollerine dirençli hasta grubunda halen nüks görülmesinin devam ettiği olarak yorumlanabilir. Hastaların % 20- 30 'unda ortaya çıkan nüks halen tedavi başarısızlığının esas nedenlerindedir. Nüks hasta oranı az gibi görülsede çocukluk çağı lösemilerinin insidansı yüksek olması nedeni ile gelişmiş ülkelerde nüks lösemiler kansere bağlı ölüm nedenlerinin başında gelir.

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

Klinik şüphe ile birlikte kemik iliği aspirasyonunda %50'den fazla lenfoblast saptanması veya kemik iliğinde %25'den ve periferik kan yaymasında %2'den fazla lenfoblast saptanması veya kemik iliğinde >%5 den fazla lenfoblast saptandıktan sonra 1 haftalık aralarla tekrarlanan kemik iliğinde 2' den fazla kez >%25 lenfoblast saptanması izole kemik iliği nüksünü düşündürürken, ekstramedüller organlarda (merkezi sinir sistemi, testis) lenfoblast saptanması (izole ekstramedüller nüks denebilmesi için nüks sırasında yapılan kemik iliğinde <%5 lenfoblast olmalı), BOS'da >5/mm³ lenfoblast varlığı durumlarından ekstramedüller nüksü düşündürür.

Berlin–Frankfurt–Münster (BFM) grubuna göre ilk tanı anından itibaren 18 ay içinde gelişen nüks çok erken nüks, tedavi tamamlanmasından itibaren ilk 6 ay içinde gelişen nüksü erken nüksdür.Tedavi bitiminden itibaren 6 ay geçtikten sonra gelişen nüksler geç nüksdür. Children' s Oncology Group (COG) tarafından erken nüks ilk tanı anından itibaren 36 ay içinde gelişen nüks olarak tarif edilirken, tanıdan itibaren 3 yıl tamamlandıktan sonra gelişen nüksler geç nüks olarak kabul edilir. St Jude Children's

Araştırma Hastanesi sınıflamasına göre erken nüks tedavi bitiminden itibaren ilk 6 ayda gelişen nüks iken, geç nüks tedavi bitiminden itibaren 6. Aydan sonra gelişen nüksdür. Erken nükslerin kliniği agresif seyirli olması nedeni ile bu hastaların sadece 1/3'ü hayatta kalır (93). Oysa geç nüks olgularının %50'si hayatta kalır.

Nüks ilk tanı sırasındaki bulguların tekrarlaması (solukluk, kanama, ateş, düzelmeyen enfeksiyon) ile olabileceği gibi merkezi nüksünü belirten baş ağrısı, kusma, fokal nörolojik bulgular, kafa sinir felçleri, aşırı yeme ve kilo alımı (hipotalamik sendrom), kıllanma artışı, kişilik değişikliği gibi değişik bulgularla ortaya çıkabilir. Testis nüksleri ise genellikle ağrısız şişlik şeklinde gözlenebilir.

İzole nükslerin, çoklu nükslerden daha iyi prognozu olduğunu belirten çalışmalar vardır. Testis nüksü ise merkezi sinir sistemi nüksüne göre prognoz açısından daha iyi seyirlidir. Merkezi sinir sistemi nüksünde risk faktörleri arasında nüks zamanı, T-hücre fenotipi, hiperlökositoz(>100.000/mm³), yüksek risk sitogenetik anomaliler, ilk tanıda merkezi sinir sisteminde blast varlığı, travmatik lomber ponksiyon ve sistemik tedavinin tipi ve etkinliği yer almaktadır. Merkezi sinir sistemi nüksü tedavisinde sistemik kemoterapi, sık intratekal tedavi ve radyoterapi uygulanmazsa 3-4 ay içinde merkezi sinir sistemi nüksü tekrarlar. Kemoterapi alırken uzun süren aplazi nüksün ilk belirtisi olabilir.

Nüks ALL hastalarında allojenik HKHN gibi tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde kullanılan en son sınıflama nüks yeri, ilk nüksün süresine göre belirlenen farklı risk gruplarına ayıran sınıflamadır(94). Buna göre izole kemik iliği nüksü en kötü prognoz; izole MSS, izole testis veya ekstrameduller nüks daha iyi prognoz ve kombine kemik iliği ve ekstrameduller nüks orta prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Berlin–Frankfurt–Münster (BFM) grubunun nüks ALL'de nüks sınıflaması çalışmasında immunfenotip, nüksün zamanı ve nüksün yerine göre hastaları 4 risk grubuna ayırır: S1, S2, S3, ve S4(Tablo11). Bu risk gruplarının 5 yıllık sağkalımı sırası ile 60–70%, 60%, 30% ve 25% şeklinde tespit edilmiştir. Bu çalışma grubunda yüksek MRH düzeyleri olan orta riskli S2 ve yüksek riskli S3 ve S4'den oluşan 36 hasta hematopoetik kök hücre nakline gitmiştir. Buna göre S3 ve S4 hastalarda aynı tedavi ile benzer sonuçlar elde edilmesi nedeni ile bu iki grubu tek bir yüksek risk kategorisi altında toplamak da uygun olabilmektedir.

Tablo 11. Nüks eden lösemi hastalarının risk sınıflaması

Berlin–Frankfurt–Münster Grubu, Almanya	
Risk grubu	
S1	Geç extrameduller
S2*	Erken ve çok erken extrameduller B-hücreli geç kemik iliği B-hücreli kombine (erken veya geç)s1
S3	B-hücreli erken kemik iliği
S4	Çok erken kemik iliği Çok erken kombine T-hücreli kemik iliği
Children’s Oncology Grubu, USA	
Risk grubu	
Düşük	Geç extrameduller (CR1 duration \geq 18 months)
Orta	B- hücreli geç kemik iliği B- hücreli geç kombine Erken izole extrameduller (CR1 duration <18 months)
Yüksek	B- hücreli erken kemik iliği veya kombine T- hücreli kemik iliği veya kombine (erken veya geç)
St Jude Children’s Araştırma Hastanesi, USA	
Risk grubu	Izole extrameduller
Standart	B- hücreli geç kemik iliği veya kombine ve indüksiyon sonrası MRH <0.01%
Yüksek	T- hücreli B- hücreli erken kemik iliği veya kombine İndüksiyon sonrası MRH <0.01% olan Standart-riskli hasta
ALL=Akut lenfoblastik lösemi. CR1=ilk tam remisyon. MRH=minimal residual hastalık *İndüksiyon sonrası MRH $\geq 10^{-4}$ olan hastalar hematopoetik kök hücre nakline gider.	

İlk tanı anındaki risk sınıflandırmasında bazı klinik laboratuvar ve moleküler testler yardımcı iken nüks vakaların değerlendirmesinde çok az yardımcı bulgu vardır. Bunlar nüksün zamanı (en güçlü prognostik değişkendir), nüksün yeri ve immunfenotiptir.

Children Oncology Grubu(COG) çalışmasına göre yaşın 10 yılın üzerinde olması, erkek cins ve ilk tanı anında merkezi sinir sistemi tutulumu bulunması nüks olgularda zayıf yanıt ile ilişkilendirilse de bugün klinikte kullanılmamaktadır(92).

Genellikle tespit edilen nükslerin 2/3'ü tedavi esnasında,1/3'ü tedavi kesildikten sonraki ilk 6 ayda veya sonrasında izole kemik iliği tutulumu veya nadiren MSS veya testis gibi diğer ekstrameduller bölge tutulumu olarak ortaya çıkar. Nüks olguların tedavisinde kullanılan tedavi protokollerinde tedavi yoğunluğu düzenlenirken, tekrar nüks etme riskini göz önünde bulundurarak tanı ve nüks anındaki klinik özellikleri dikkate alınır. Özellikle nüksün yeri, tam remisyon süresi, erkek cinsiyet, başlangıçtaki lökosit sayısının $50000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olması, 1 yaş altı ya da 10 yaş üzerinde olmak, philadelphia kromozom pozitifliği, t(4;11) pozitifliği, tedavi yanıtı, MRH düzeyi, hipodiploidi, T hücre immunfenotipi ve tedaviye geç yanıtın nüks riskini arttırdığını düşündürmektedir. Genel sağkalım erken Kİ nüksünde %0-%15, orta süredeki Kİ nüksünde %10-%40, geç Kİ nüksünde %14-%53 dolayındadır (95).

Nüks eden vakalara güncel bakışta, nüks vakaların nüks anında saptanan lösemik blastlarının ilk tanı anındaki blastlara kıyasla indüksiyon-konsolidasyon-idame fazındaki ilaçlara daha dirençli olduğu düşünüldüğünden bu olgularda yoğun kemoterapi protokolleri veya kombine kemoterapi ve hematopetik kök hücre nakli ile kür sağlanmaya çalışılır.

Reindüksiyon tedavisine direnç 'kemoterapi direnci' olarak adlandırılır ve tedavinin kötü sonuçlanacağını öngördürür. Nükslerde (özellikle tekrarlayan nükslerde) ilaçlara karşı direnç gelişimi tedaviye cevapta önemli rol oynar (37). Yeni tanı almış vakalarda sağkalım oranları yüksek iken nüks etmiş ilaca dirençli hastalarda bu oran oldukça düşüktür. Nüks vakaları için üzerinde fikir birliği yapılan protokol ya da protokollar mevcut değildir. Genellikle hastanın önceden almış olduğu kemoterapi protokolünden daha yoğun bir protokol seçilmektedir. Günümüzde ikinci remisyonun indüksiyonu amacıyla yüksek doz ifosfamid-etoposid, Modifiye ALL-REZ BFM 85 (PRD, VCR, $1 \text{ g}/\text{m}^2$ MTX, $3 \text{ g}/\text{m}^2$ Ara-C, L-Asp.), MSKCC ($3 \text{ g}/\text{m}^2$ Ara-C, MTX, L-Asp., VCR, PRD) gibi protokollar kullanılmaktadır (37).

Yakın zamanda ALL-REZ BFM ile tedavi edilen ilk defa nüks eden lösemi çalışmasında ilk indüksiyon tedavisine cevap vermeyen kemoterapi dirençli 51 olgu çoklu kemoterapiye devam ederken, 22 vakaya ek olarak haemopoetik kök hücre nakli

uygulanmıştır. Sadece 16 hastada 2. tam remisyon sağlanırken, yalnızca 2 olguda sürekli remisyon sürdürülebilmiştir(96). Bu nedenle dirençli nüks vakaların tedavilerinde yeni yaklaşımların değerlendirilmesi gerekmektedir.

İzole ekstremiteler nükste sistemik kemoterapi, intratekal tedavi (İT)+ radyoterapi (RT) ile %50-%64 oranında sağkalım elde edilmekteyse de, çok erken nüks ve T-hücreli ALL'de izole MSS nükslerinin prognozunun kötü olduğu bildirilmektedir. Bu olgularda sağkalım oranının düşük olduğu (%20-%43), bazı çalışmalarda bu olguların tümünde merkezi sinir sistemi nüksü sırasında submikroskopik kemik iliği tutulumunun da bulunduğu belirtilmekte; bu nedenle bazı protokollerde uygun kardeş donör varsa otolog kemik iliği(KİT) nakli önerilmektedir. Akut myeloblastik lösemili olgularda ilk remisyon süresi, ikinci remisyon süresi ve sağkalım için önemli bir göstergedir. Kür ancak %20-33 oranında elde edilir.

Etkin sistemik kemoterapi ile testis nüksü insidansı %10-%15'ten %2-%5'e kadar inmiştir. Testis nüksünde optimal tedavi sistemik kemoterapi ve lokal radyoterapidir. Tek taraflı tutulumda orşiektomi sırasında diğer testisten biyopsi alınmalıdır. Biyopside tutulum yoksa karşı taraf testise 15 Gy radyoterapi yeterlidir. Biyopsi pozitifse veya yapılmadıysa radyoterapi dozu 18 Gy'dir. Orşiektomi yapılmadıysa tutulum olan testise 24 Gy radyoterapi verilmelidir; testisler mutlaka iki taraflı belirtilen dozlarda ışınlanmalıdır.

Kemoterapi protokollerinde 2001'de başlanan uluslararası nüks çalışmasında idarubisin, fludarabin, sitarabin, GCSF (IDA/FLAG) ve L-DNR/FLAG randomizasyonu vardır. İkinci indüksiyon olarak FLAG verilmekte ve arkasından konsolidasyon veya allojeneik kök hücre nakli uygulanmaktadır. Daha önce uygulanan nüks çalışması AML-BFM Rez 97'de ilk remisyon süresinin önemi gösterilebilmiştir. Erken nüks olan çocukların (remisyon süresi 1 yılın altında) sadece %56'sında ikinci remisyon elde edilirken, daha geç nükslerde oran %70'in üzerinde saptanmıştır(11). İkinci tam remisyona giren çocuklarda kök hücre nakli ile 3 yıllık sağkalım %30-40 sağlanabilmektedir.

Gemtuzumab ozogamicin ve Cloforabin ise nüks AML'de kullanılan ve etkinliği bildirilen tedavi ajanlarındandır. Gemtuzumab ozogamicin (GO; Mylotarg) sitotoksik Nacetyl-gama-calicheamicin dimethylhydrazine bağı içeren insan monoklonal anti-CD33 antikordur. Akut myeloblastik lösemide öncelikle nüks vakalarda Faz I ve II

alışmalar yapılmış ve %30 dolayında remisyon elde edilebilmiştir. Nüks CD33+ AML olgularında kullanımı önerilmektedir.

Özellikle yüksek risk, nüks yapmış hastaların tedavisinde kemoterapi ile birlikte kullanılabilir yeni potansiyel ajanların etkinliği çocukluk ağı AML'sinde çeşitli çalışmalarla araştırılmakta ve bu potansiyel tedavi yaklaşımları ile özellikle nüks hastalarda sağkalım oranlarının yükselebileceği düşünülmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTALAR

Geriye dönük olarak planlanan bu çalışmayla Temmuz 1990-Eylül 2010 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Çocuk Hastalıkları Kliniği Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Servisi'nde tanı alarak tedavi edilen 0-18 yaş arasındaki 279 akut lösemi vaka dosyası incelenmiştir. Ek hastalık varlığı (inflamatuar hastalık varlığı, immün yetmezlik, endokrin sistem bozuklukları), herhangi başka hastalık nedeni ile tedavi öncesinde steroid alımı, primer tedavi sonrası gelişen sekonder malignite varlığı (RT'e sekonder beyin tümörü, cilt tümörü, yumuşak doku tümörü), sosyoekonomik nedenlerle tanı ve tedavide ciddi gecikmeler (alternatif tıp uygulamaları) olması, tedavisinin başka merkezde sürdürme nedeni ile takipten ayrılış nedeni ile hastalar değerlendirme dışında bırakılmıştır. Kriterlerimizi karşılayan benzer sayılarda ilk tanıda SRG, MRG, HRG olarak sınıflandırılan 42 ilk nöks vakası ile bunlara yaş, risk grubu olarak homoloji gösteren 37 remisyonda kontrol grubu seçildi. Çalışma grubundaki hastalardan 50' si kız, 29' u erkek idi. Hastalarımızın 9'u akut myeloid lösemi ve 70'i akut lenfoid lösemi ile uyumlu hücre morfolojisine ve yüzey antijenine sahipti. Hastalar Kasım 2014 tarihine kadar hematoloji- onkoloji polikliniğinde takip edildiler.

3.2. TANI

Tüm hastalarda ilk tanı anında detaylı anamnez alınmasını takiben fizik muayene bulguları kaydedildi. Rutin laboratuvar analizleri (tam kan sayımı, periferik kan yayması, biyokimyasal testler, tam idrar tahlili, viral serolojik testler, koagülasyon testleri, uygun kültürler) sonrası kemik iliği aspirasyonu yapılarak May Grünwald-Giemsa ile boyandı ve ışık mikroskopunda morfolojik olarak incelendi. FAB kriterleri uygulanarak kemik iliğindeki blast oranı yüzde olarak belirlendi. Aynı aspirasyondan hazırlanan kemik iliği yaymaları İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji ABD Hemopatoloji bölümünde PAS, Sudan Black ve Myeloperoksidaz boyaları ile boyanarak teşhis kontrol edildi. Yine aynı kemik iliği aspirasyonundan elde edilen materyal İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Moleküler Onkoloji ve Hemopatoloji Araştırma Merkezi'nde flow sitometri yöntemi ile immünfenotipleme yapıldı. İmmünfenotiplemede miyeloid işaretleyici olarak CD13, CD14 ve CD33; lenfoid

işaretleyici olarak B hücre serisi için CD19, CD20, CD22, CD24 ve CD10; T hücre serisi için CD3, CD5, CD7 kullanıldı. Herhangi bir parametrenin %20' den CD34' ün %10' dan yüksek olması pozitif olarak kabul edildi. Tüm akut lenfoblastik lösemi vakaları için İ.Ü. Deneysel Tıp Araştırma Enstitü Genetik ABD'da t(9;22), t(4;11), t(1;19) ve t(12;21), akut myeloid lösemi vakaları için t(15;17) çalışıldı. Hastaların direkt akciğer grafileri çekilerek mediastinal kitle varlığı araştırıldı. Lomber ponksiyonla alınan beyin-omirilik sıvısı (BOS) örneğinin sitolojik ve biyokimyasal incelemesi ile MSS tutulumu araştırıldı. Muayene esnasında testis büyümesi saptanan hastalarda ultrasonografi ile değerlendirme yapıldı, uygun görülen durumlarda ince iğne aspirasyon biyopsisi alınarak İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji ABD Hemopatoloji bölümünde incelendi. Tedavi stratejisi olarak ALL BFM 2000 protokolü temel alındı. Bu protokolde yaklaşık 2 yıl süren tedavi dört fazdan oluşur: remisyon induksiyonu, konsolidasyon, idame ve merkezi sinir sistemi (MSS) profilaksisi.

3.3. RİSK SINIFLAMASI

Türkiye Ulusal Akut lenfoblastik lösemi (TRALL)-BFM 2000 protokolü, ALL – BFM95 protokolü modifiye edilerek hazırlanmıştır. Buna göre yaş ve lökosit sayısını temel alan risk sınıflaması kullanılmıştır. Tanı anındaki lökosit sayısı, yaşı, 8.gün periferik yayma blast sayısı, 33.gün kemik iliği yanıtı, translokasyonlarına bakarak kullandığımız TRALL-BFM 2000 protokolüne göre standart, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılmıştır.

Standart Risk Grubu (SRG)

Hastalar aşağıdaki 6 kriterin tümüne birden uymalıdır:

1. 7 günlük prednizolon tedavisinden sonraki 8. günde periferik kanda lösemik hücre sayısı $<1000/\text{mm}^3$ (=PRED-GR)
2. lökosit sayısı $< 20.000/\text{mm}^3$ ve $1 \leq \text{yaş} < 6$
3. 33. günde tam remisyon
4. t(9;22) (BCR/ABL rekombinasyonu) yok
5. t(4;11) (MLL/AF4 rekombinasyonu) yok
6. T- immünolojisi göstermeyecek

Orta Risk Grubu (MRG)

Hastalar aşağıdaki 5 kriterin tümüne birden uymalıdır:

1. 7 günlük prednizolon tedavisinden sonraki 8. günde periferik kanda lösemik hücre sayısı $< 1000/\text{mm}^3$ (=PRED-GR)
2. 33. günde tam remisyon
3. t(9;22) (BCR/ABL rekombinasyonu) yok
4. t(4;11) (MLL/AF4 rekombinasyonu) yok
5. Ayrıca aşağıdaki kriterlerden en az biri bulunmalı:
 - Lökosit sayısı $\geq 20.000/\text{mm}^3$
 - Yaş < 1
 - Yaş ≥ 6
 - T-ALL

Yüksek Risk Grubu (HRG)

Aşağıdaki kriterlerden biri olması yeterli:

1. Tedavinin 8. gününde periferik kanda lösemik hücre sayısı $\geq 1000/\text{mm}^3$
2. 33. günde tam remisyon elde edilmemiş (Kİ, kemik, mediasten)
3. t(9;22) (BCR/ABL rekombinasyonu) mevcut
4. t(4;11) (MLL/AF4 rekombinasyonu) mevcut

Berlin–Frankfurt–Münster (BFM) TRALL 2000 protokolu

Berlin–Frankfurt–Münster (BFM) protokolleri hastaları nüks geliştirme olasılığına göre risk gruplarına ayırır. Ekip çalışmalarına 1975'te başlamıştır 1976-1979 yıllarında uygulanan ALL BFM 76'da ilk defa risk grupları kullanılmıştır. En önemli kriteri $>25000/\text{mm}^3$ lökosit sayısı olmasıdır 1976-1986 yılları arasında yürütülen ALL-BFM 76 ve ALL-BFM 86 randomize çalışmaları ile tedavi yoğunluğunun erken dönemlerdeki etkisini vurgulamıştır. Zamanla risk gruplarının belirlenmesinde modifikasyonlar yapılan bu protokolda BFM 81 itibaren en önemli risk faktörlerine toplam blast yükünü gösteren periferdeki mutlak blast sayısı, karaciğer ve dalak büyüklüğü eklenmiştir. Akut lenfoblastik lösemi (ALL)-BFM 86 ve ALL-BFM 90'da nüks riski yüksek hastaların

belirlenmesinde kullanılmıştır. Akut lenfoblastik lösemi (ALL) BFM 95 ile tekrar gözden geçirilen risk faktörleri yaş (1-6yaş), lökosit sayısını $<20\ 000/\text{mm}^3$ olarak değiştirilmiştir. Son 15 yılda erken in vivo cevabın belirlenmesi ve günümüzde de minimal rezidüel hastalığın (MRH) tayini önem kazanmıştır. 01.01.2000-31.12.2010 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji- Onkoloji Bilim Dalı önderliğinde yürütülen çalışmada 1294 hastada 30 farklı merkezde (20 Üniversite hastanesi, 9 Devlet hastanesi, 1 Vakıf hastanesi) Türk Çocuk Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) protokolü (TRALL) uygulanmıştır. Hastaların risk sınıflamasına göre SRG, MRG, HRG hastaların 5 yıl EFS sırasıyla % 81,9 , % 71,2, % 45,0 bulunmuştur.

Hastalarımızda; yaş, cinsiyet, tanı anındaki lökosit sayısı ve blast miktarı, hepatomegali, splenomegali, MSS tutulumu, mediastinal kitle, testis ve iskelet sistemi tutulum varlığı, sitogenetik ve T hücre immüfenotipi, translokasyonlar, risk grubu, 8. Gün periferik yayma, 15. ve 33. günlerdeki kemik iliğindeki blast oranına bakılarak remisyon sağlanması, profilaktik MSS radyoterapi alması; remisyon süreleri, nüks olmuşsa; nüks zamanı, nüks yeri, nüks anındaki lökosit, hemoglobin, trombosit, lenfosit değerleri, remisyon sonrası nüks gelişmeden önceki kan sayımı kontrollerinde trombositopeni ($150000/\text{mm}^3$), lökopeni ($1500/\text{mm}^3$), nötropeni ($500/\text{mm}^3$), lenfopeni($1000/\text{mm}^3$) gelişimi ve nüks öncesi kaçınıcı haftada bunların geliştiğine bakılması planlandı.

3.4. TAKİP SIRASINDA TANI VE TEDAVİYE YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastalarımızda modifiye Berlin–Frankfurt–Münster (BFM) 2000 protokolü, nüks vakalarında ALL BFM 95 Rezidue protokolleri uygulandı. Tedaviye yanıt vermeyen veya kısmi yanıt veren hastalara ve yüksek riskli gruba giren hastalara BFM HR blokları uygulanmıştır.

Remisyon tayininde tedavinin 8. gününde periferik yaymadaki blast oranı sayıldı. Blast sayısının $< 1000/\text{mm}^3$ olması remisyon olarak kabul edildi.

15. gündeki kemik iliği preparatlarındaki blast oranının %25 veya üzerinde olması **M3** kemik iliği, % 5-24 olması **M2** kemik iliği, $< \% 5$ olması ise **M1** kemik iliği olarak değerlendirildi. 33. gündeki kemik iliği preparatlarındaki blast oranının $< \% 5$ olması remisyonu gösterdi.

Tedavi bitiminde tam remisyon tayini

Tam remisyon belirlenmesi için kemik iliğinde normal ya da hafif azalmış selülerite ile birlikte blast sayısının %5' in altına inmesi (M1), 33.günde incelenen beyin omurilik sıvısında lösemik hücre bulunmaması, klinik veya radyolojik tetkiklerle lokalize lösemik infiltrasyonun bulunmamasını yeterli görüldü.

Nüksün Değerlendirilmesi

Hastalar TRALL BFM 2000 protokolüne göre altı aylık yoğun kemoterapi protokolünü tamamladıktan sonra 1,5-2 yıl süresince idame tedavisi sırasında haftada bir kan sayımı, dört haftada bir ayrıntılı fizik muayene ile izlendi. Türkiye Akut lenfoblastik lösemi (TRALL) BFM 2000 protokolünde tedavi dört fazdan oluşur: remisyon indüksiyonu, konsolidasyon, idame ve merkezi sinir sistemi (MSS) profilaksisi. Standart risk grubu(SRG) ve MRG' de kemoterapi aynı olup, protokol I, protokol M ve protokol II'den oluşmuş indüksiyon-konsolidasyon fazını idame fazı uygulandı. Yüksek risk grubu(HRG) hastalarda tedavi 33. Günden sonra 9 adet blok ile sürdürüldü. Standart risk grubu(SRG) hastalara kraniyel ışınlama uygulanmayıp, 2 yaş ve üzeri MRG hastalarda kraniyal profilaksi 12Gy, 2 yaş ve üzeri HRG hastalarda kraniyal profilaksi 18 Gy ile yapıldı. İnisial merkezi sinir sistemi tutulumu 18Gy ile tedavi edildi. <2 yaş hastalarda sadece T-ALL(MRG), HRG, inisial MSS tutulumunda 12 Gy radyoterapi uygulandı. İdame tedavisi Protokol II faz2 'den 2 hafta sonra lökosit 2000, nötrofil 500,trombosit 100 000/mm³ olduğunda başlatıldı. Başlangıçta tam dozun %50'si ile 6-merkaptopürin tedavisine bir hafta sonra %50 dozda metotreksat eklenerek haftalık kan sayımı takibi yapıldı. Kan sayımı uygun bulunursa haftalık %25'lik artışlarla tam doza çıkıldı. İki yıl süresince haftalık kan sayımı ve aylık ayrıntılı fizik muayene ile hastalar takip edildi. Bu süre zarfında haftalık kan sayımlarında lökosit sayısında beklenmedik yüksek veya düşük değerler, giderek azalan hemoglobin ve trombosit sayısı bulunması, fizik muayenede hepatomegali-splenomegali gelişimi enfeksiyon, ilaç yan etkisi veya bir nüksün habercisi olabileceğinden hastalarda periferik yayma ve kemik iliği aspirasyonu uygulandı. Kemik iliği aspirasyonunda %5 veya fazla lösemik hücrenin saptanması (genelde < %20 blast saptanırsa 1-2 hafta sonra kemik iliği tekrarlanması önerilir) veya vücudun kemik iliği dışında herhangi bir yerinde(merkezi sinir sistemi, testis) lösemik hücre saptanması nüks olarak kabul edildi. İdame tedavi kesimi sonrasında ise ilk 1 yıl ayda bir, 2.yıl 2 ayda bir, 3. Yıl 3

ayda bir, 4.yıl 6ayda bir, 5. yıl ve sonrasında yılda bir defa olmak üzere fizik muayene ve kan sayımı yapıldı.

Remisyondaki hastalarda bu takiplerde kemik iliğinde >25 blast saptanması **izole kemik iliği nüksü**, BOS'da $>$ lökosit ve sitosantrifüjde belirgin blast varlığını **izole MSS nüksü**, tek veya çift taraflı ağrısız, sert testis büyümesini **izole testis nüksü** olarak kabul edildi. Başka lokalizasyonlarda nüks şüphesi olduğu durumlarda histopatolojik inceleme uygulandı.

İki veya daha fazla bölgenin tutulumu varlığında kemik iliği nüksünde eşlik ettiğini kesinleştirmek için kemik iliği aspirasyonu uygulanarak, ektramedüller tutulum ile birlikte 5 ' ten fazla blast saptanması durumunda **kombine nüks** kabul edildi.

Berlin–Frankfurt–Münster (BFM) grubuna göre ilk tanı anından itibaren 18 ay içinde gelişen nüks **çok erken nüks**, tedavi tamamlanmasından itibaren ilk 6 ay içinde gelişen nüks **erken nüks**, tedavi bitiminden itibaren 6 ay geçtikten sonra gelişen nüksler **geç nüks** olarak kabul edildi. İlk remisyon indüksiyon tedavisine yanıt vermeyen hastalar primer refrakter hastalık olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

Araştırmada yaş, tanı yaşı, tanı tipi, karaciğer tutulumu, dalak tutulumu, MSS tutulumu, sitogenetik, profilaktik radyoterapi alımı, 8. Gün ve 33. Gün remisyon varlığı ve kür sonrası takibinde trombositopeni, nötropeni, lenfopeni, lökopeni gelişimi ve takip süresi sürekli değişken ve nüks gelişimi ise kategorik değişkenler olarak belirlendi. Nümerik değişkenler ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler yüzde ve frekans değerleriyle ifade edildi. Nümerik değişkenlerin ikili karşılaştırmalarında, şayet normal dağılım koşulları sağlanıyorsa t-testleri, normal dağılım koşulları karşılanmıyorsa Mann whitney U testleri uygulandı. Kategorik değişkenlerin ikili karşılaştırmalarında ki-kare testleri kullanıldı. Tek değişkenli analizlerde anlamlılık gösteren değişkenler çok değişkenli analize alındı. Çok değişkenli analiz Lojistik regresyon tekniği ile yapıldı. Bu analizde kategorik değişkenler tablo 28'de gösterildiği şekilde kodlandı. En iyi modelin belirlenmesinde adımsal lojistik regresyon (backward stepwise LR) uygulandı. Modele giriş p değeri 0.10 iken modelden çıkarılma 0.05 olarak belirlendi. Diğer tüm analizlerde anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edildi. Analizlerde SPSS 20.0 kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamız Temmuz 1990- Eylül 2010 tarihleri arasında yeni tanı almış 279 hastayı içermekte olup, Kasım 2014'e kadar hastalar takip edildi. Takip süresi 3-174 ay arasındadır. Hastaların 170'i erkek 109'u kız idi (erkek/kız oranı: 1,55/1). Yaşları 16-193 ay arasında olup ortalama yaş 88,67 ay, ortanca yaş 77 ay idi(16-193ay, standart sapma 49,7ay). Takip edilen bu 279 olgunun tedavisini farklı merkezlerde devam etmesi nedeni ile takipten düşen olgular dışında 61' inde nüks tespit edilmiş iken takip süresince tüm kayıtlarına ulaştığımız 42 nüks olgumuz bulunmaktadır.

Hastanemize akut lösemi tanısı ile ilk başvurulardaki değerlendirmelerinde %71,6' sında Common B ALL, %5,7'sinde pre B ALL, %18,2'sinde T hücreli ALL ve %4,5' inde AML tespit edildi. Tanı anında bakılan lökosit sayımında 151 hastanın(%60,4) beyazküresi 20 000/mm³'ün altında iken 73 hastanın beyazküre sayısı 20 000/mm³ ün üstünde saptandı. Ayrıca kötü prognoz ile ilişkilendiren hiperlökositoz 26 (% 10,4) hastada mevcuttu. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde bakılan 8. Gün remisyona girme hastaların 213'ünde (% 91) mevcutken 21 hastada 8. Gün remisyonu sağlanamadı. 15.gün kemik iliği değerlendirilmesinde blast oranına göre M1 164 olguda (% 71,3), M2 41 olguda (% 17,9), M3 25 olguda(% 10,8) saptandı. Tedavi sonu değerlendirmesinde (33.gün kemik iliği incelemesinde) 209 hastada (%92,5) tam remisyon saptanırken 17 hastada tam remisyon sağlanamadı. Tanı anında uygulanan lomber ponksiyon sonucu MSS tutulumu 201 vakada gözlenmezken, 26 vakada (% 11,4) lösemik tutulum tespit edildi. Vakalarımızın risk sınıflamasında 46 vaka SRG (% 17,6) , 148 vaka MRG (% 57) , 66 vaka HRG(% 25,4) olduğu tespit edildi. Olguların 54 'ünde(% 24,5) profilaktik radyoterapi almasına gerek görülmezken 167 vakanın(% 75,5) profilaktik radyoterapi alması uygun görülmüştür(Tablo 12).

Tablo 12. Tüm olguların demografik özellikleri

	Vaka	%
	N:279	
Tanı Yaşı		
<6yas	211	75,6
≥ 6yaş	68	24,4
Cinsiyet	109	39,1
Kız	170	60,9
Erkek		
Tanı		
Common B ALL	200	71,6
Th ALL	51	18,2
Pre B ALL	16	5,7
AML	12	4,5
Tanı lökosit		
<20 000/mm ³	151	60,4
>20 000/mm ³	73	29,2
100 000/mm ³	26	10,4
8.gün remisyon		
Yok:	21	9
Var:	213	91
15.gün remisyon		
M1: <5% blast	164	71,3
M2: %24-5 blast	41	17,9
M3: >%25 blast	25	10,8
33.gün remisyon		
Yok:	17	7,5
Var:	209	92,5
MSS tutulum		
Yok:	201	88,6
Var:	26	11,4
Risk grubu		
SRG	46	17,6
MRG	148	57,0
HRG	66	25,4
Profil Kranial RT		
Yok:	54	24,5
Var:	167	75,5

Tüm verilerine ulaştığımız 42 nüks olgusu ile yaş, morfoloji (FAB sınıflaması) ve risk faktörlerine göre homojenite gösteren takipli 37 nüks etmeyen olgu, kontrol grubu olarak seçildi. Bu olguların değerlendirilmesinde B hücreli ALL olgularının %48 nüks ederken, Thücreli ALL olgularında nüks görülme oranı %50 idi. AML tanılı 9 olgunun 8'inde (%88,9) nüks saptandı(Tablo 13).

Tablo 13. Olguların immunfenotipik sınıflandırmaya göre nüks etme oranları

	Nüks	Kontrol
B hücreliALL	24 (% 48)	26 (%52)
T h ALL	10 (%50)	10 (% 50)
AML	8 (% 88,9)	1 (% 11,1)

Tüm takiplerini kliniğimizde devam ettiren 42 nüks vakasının cinsiyetlerinin değerlendirilmesinde kızların 12'sinde (%41,4), erkeklerin 30'unda nüks tespit edildi($p>0,05$). Nüks olgularımızın erkek/kız oranı 2,5/1'di. Hastaların başvuru anındaki yaşlarının nüks etmeyen kontrol grubuna göre karşılaştırmasında yaşları 10 yılın altındaki vakada 15 vaka (%60) nüks ederken, 10 vakada nüks saptanmadı, 10 yılın üzerindeki olgularda ise 27 olgu(%50) nüks ederken, 27 olguda nüks saptanmadı ($p>0,05$). Kötü prognoz kriterlerinde t (9,22) varlığı bulunan 6 vakanın 4 tanesi (% 66,7) nüks ederken, 2 olguda (%33,3) nüks takip boyunca tespit edilmedi. T hücre fenotipi varlığı (CD3, CD5, CD7) 21 olguda tespit edilmiştir bunların 13'ünde (%59,1) nüks görülmüştür ($p>0,05$). Sitogenetik olarak anormali saptanan 14 vakanın 4'ünde nüks saptandı. Bunlar 46 XY,45XX, 21.kromozomda hipodiploidi, diğer vakada 46 XX,45 XX 13. Kromozomda hipotetraploidi, bir diğer vakada 46XY 19 kromozomda hipodiploidi ve 46XY 4.kromozomda hipodiploidi varlığını içermektedir(Tablo 14).

Tablo 14. Nüks olguların nüks etmeyen kontrol grubuna göre prognostik değişkenlerinin karşılaştırılması

	Nüks	Kontrol	P değeri
N:79	N:42	N:37	
Cins			(p>0,05)
Kız	12 (% 41,4)	17 (% 58,6)	
Erkek	30 (% 60)	20 (% 40)	
Yaş			(p>0,05)
>10yıl	27(% 50)	27(% 50)	
<10yıl	15(% 60)	10(%40)	
T(9,22)			(p>0,05)
yok	38 (% 52,1)	35 (% 47,9)	
Var	4 (% 66,7)	2 (% 33,3)	
T hücre fenotipi			(p>0,05)
Yok	28 (% 50)	28 (%50)	
Var	13 (% 59,1)	9 (% 40,9)	
Sitogenetik anormali			(p>0,05)
Yok	38 (% 57,6)	28 (% 42,4)	
Var	4 (% 30,8)	9 (% 69,2)	

Nüks olguların Berlin–Frankfurt–Münster Grubu risk grubu sınıflamasına göre değerlendirildiğinde vakaların %9,5’i S1, %19,1’i S2, %11,9’u S3, %59,5’i S4 olarak tespit edildi(Tablo 15).

Tablo 15. Nüks eden lösemi hastalarının risk sınıflaması

Risk grubu	Nüks Hasta Sayısı	%
S1 Geç extrameduller	4	%9,5
S2 Erken ve çok erken extrameduller B-hücreli geç kemik iliği B-hücreli kombine (erken veya geç)	8	%19,1
S3 B-hücreli erken kemik iliği	5	%11,9
S4 Çok erken kemik iliği Çok erken kombine T-hücreli kemik iliği	25	%59,5

Nüks T hücreli ALL olgularının kendi içinde değerlendirilmesinde başvurularında karaciğer tutulumu 3 olguda mevcutken, dalak tutulumu olan vaka tespit edilemedi. Diğer nüks olgulardaki karaciğer ve dalak tutulumu ile karşılaştırmada vaka sayısının azlığı nedeni ile istatistik test uygulanamadı(Tablo 16).

Tablo 16. Nüks T hücreli ALL’de karaciğer ve dalak tutulum oranının T hücreli ALL dışı nüks eden lösemilerle karşılaştırılması

	Nüks nonT h ALL	Nüks T h ALL
N:42	n:32	N:10
Karaciğer tutulumu		
Yok:	15 (% 100)	0(% 0)
Var:	24 (% 88,9)	3 (% 11,1)
Dalak tutulumu		
Yok:	22 (% 88)	3 (% 12)
Var:	17(%100)	0 (% 0)

Nüks eden AML hastalarında karaciğer tutulumu 2 vakada mevcut iken (% 7,4), AML dışı nüks hastalarında %92,6 oranında tespit edilmiştir(p<0,05). İlk muayenede dalak tutulumu sadece 1 olguda(%5,9) tespit edildi (Tablo 17).

Tablo 17. Nüks AML’de nüks anındaki muayenede karaciğer ve dalak tutulumu oranı AML dışı nüks eden lösemilerle karşılaştırılması

	Nüks nonAML	Nüks AML	P değeri
N:42	n:34	N:8	
Karaciğer tutulumu			(p<0,05)
Yok:	9 (% 60)	6 (% 40)	
Var	25 (% 92,6)	2(% 7,4)	
Dalak tutulumu			(p>0,05)
Yok	18 (%72)	7 (% 28)	
Var	16 (% 94,1)	1 (% 5,9)	

B hücreli ALL olgularında karaciğer tutulumu 19 olguda (%70,4) saptanırken dalak tutulumu 11 olguda(% 64,7) saptanmıştır (p>0,05) (Tablo 18).

Tablo 18. B Hücreli ALL’ de nüks anındaki muayenede karaciğer ve dalak tutulumu tespit etme oranı.

	Nüks Non B hücreli ALL	Nüks B hücreli ALL	P değeri
N:42	n:18	N:24	
Karaciğer tutulumu			(p>0,05)
Yok:	10 (% 66,7)	5 (% 33,3)	
Var:	8 (% 29,6)	19 (% 70,4)	
Dalak tutulumu			(p>0,05)
Yok:	12 (% 48)	13 (% 52)	
Var:	6 (% 35,3)	11 (% 64,7)	

B hücreli ALL tanısı konularak takibe alınan olgularda poliklinik takibi sırasında incelenen kan değerlerinin nüks eden ve etmeyenlerin karşılaştırılmasında trombositopeni gelişmesi nüks B hücreli ALL olgularında 11 olguda (% 64,7) tespit edilirken, nüks etmeyen B hücreli ALL vakalarında 6 olguda(% 35,3) trombositopeni saptanmıştır(p>0,05). Nötropeni varlığı nüks olgularda %48,8 saptanırken, nüks olmayan vakalarda % 51,2 oranında nötropeni tespit edilmiştir. Lökopeni varlığı nüks B hücreli ALL vakalarında %43,6 oranında gözlenirken,bu oran nüks etmeyen olgularda %56,4’tür(p>0,05). Lenfopeni nüks etmeyen B hücreli ALL olgularında %62,1 gözlenirken, nüks vakalarda %37,9 saptanmıştır(p>0,05) (Tablo 19).

Tablo 19. Nüks ve kontrol B hücreli ALL olgularının kan sayımı parametrelerinin karşılaştırılması

	Kontrol B h ALL	Nüks B h ALL	P değeri
N:50	23	27	
Trombositopeni			(p>0,05)
<150 000/mm ³	6 (% 35,3)	11 (% 64,7)	
>150 000/mm ³	20 (% 60,6)	13 (% 39,4)	
Nötropeni			(p>0,05)
<500/mm ³	21 (% 51,2)	20 (% 48,8)	
>500/mm ³	5 (%55,6)	4 (% 44,4)	
Lökopeni			(p>0,05)
<1500/mm ³	22 (% 56,4)	17 (% 43,6)	
>1500/mm ³	4 (% 36,4)	7 (% 63,6)	
Lenfopeni			(p>0,05)
<1000/mm ³	18 (% 62,1)	11 (% 37,9)	
>1000/mm ³	8 (% 38,1)	13 (% 61,9)	

T hücreli ALL tanısı konulup poliklinik takibine alınan 20 olgudan nüks eden ve etmeyen olguların incelenen kan değerlerinin karşılaştırılmasında trombositopeni gelişmesi T hücreli ALL tanılı 7 olguda (% 87,5) tespit edilirken, nüks eden T hücreli ALL vakalarının 1' inde (% 12,5) saptanmıştır. Bu olguların nötropeni geliştirme oranı 4 nüks olguda(%80) saptanırken, nüks olmayan 1 vakada(%20) nötropeni gözlenmiştir. Lökopeni ise sadece 1 T hücreli ALL vakasında saptanmış olup, bu olgu nüks etmiştir. Nüks eden T hücreli ALL olgularında lenfopeni saptama oranı %57,1 gözlenirken, nüks etmeyen vakalarda %42,9 tespit edilmiştir(Tablo 20).

Tablo 20. Nüks ve kontrol T hücreli ALL olgularının kan sayımı parametrelerinin karşılaştırılması

	Nüks T h ALL	Kontrol T h ALL
N:20	10	10
Trombositopeni		
<150 000/mm ³	7(%87,5)	1 (%12,5)
>150 000/mm ³	3 (% 25)	9 (% 75)
Nötropeni		
<500/mm ³	1 (% 20)	4 (% 80)
>500/mm ³	9 (%60)	6 (% 40)
Lökopeni		
<1500/mm ³	0 (%0)	1 (%100)
>1500/mm ³	10 (%52,6)	9 (% 47,4)
Lenfopeni		
<1000/mm ³	3 (% 42,9)	4 (% 57,1)
>1000/mm ³	7 (% 53,8)	6 (% 46,2)

Nüks olguların ilk muayene bulgularının kendi içinde karşılaştırılmasında nüks anında tespit edilen karaciğer tutulumu nüks T hücreli ALL olgularının 6' sında(%22,2) bulunurken, diğer nüks lösemilerin 21'inde(%77,8) tespit edilmiştir(p>0,05). Dalak tutulumu ise 5 nüks T hücreli ALL olgusunda(%29,4) saptanırken, diğer nüks lösemilerin 12 sinde(%70,6) dalak tutulumu gözlenmiştir(p>0,05). Nüks olguların MSS tutulumunda ise T hücreli ALL 1 olgu(%20) varken, MSS tutulumu olan diğer 4 olgu(%80) diğer nüks lösemilerden saptanmıştır. Nüks anında bakılan kan tetkiklerinde lökositöz varlığı 10 T hücreli ALL olgusunda(%24,4) ve 31 diğer nüks lösemi olgusunda(%75,6) tespit edilmiştir. Nüks anında trombositopeni varlığı ise 3 nüks T hücreli ALL olgusunda ve 8 diğer nüks lösemi olgusunda(% 72,7) saptanmıştır(p>0,05) (Tablo 21).

Tablo 21. Nüks T hürelı ALL olgularının nüks anında başuru bulgularının diğer nüks lösemilerle karşılaştırılması

	NüksNon T h ALL	NüksT h ALL	P değeri
N:42	N:32	N:10	
Karaciğer tutulumu			(p>0,05)
Yok	11 (% 73,3)	4 (% 26,7)	
Var	21 (% 77,8)	6 (% 22,2)	
Dalak tutulumu			(p>0,05)
Yok	20 (% 80)	5 (% 20)	
Var	12 (% 70,6)	5 (% 29,4)	
MSS tutulumu			
Yok	28(% 75,7)	9 (% 24,3)	
Var	4 (% 80)	1(% 20)	
Nüks lökositoz			
<50 000	31 (% 75,6)	10 (% 24,4)	
>50 000	3 (% 100)	0(%0)	
Nüks trombositopeni			(p>0,05)
>150 000	8 (%72,7)	3 (%27,3)	
<150 000	24(%77,4)	7(%22,6)	

Nüks olguların nüks anında muayenesi ile tespit edilen karaciğer tutulumu AML olgularının 6' sında(%22,2) bulunurken, diğer nüks lösemilerin 21'inde(%77,8) tespit edilmiştir(p<0,05). Nüks AML olgularının dalak tutulumu 1 olguda(%5,9) gözlenirken, diğer nüks lösemilerde dalak tutulumu 16 olguda(%94,1) dalak tutulumu gözlenmiştir(p>0,05). Nüks olguların MSS tutulumu AML tanılı hastalarda gözlenmemişken diğer nüks lösemilerden 5 olguda MSS tutulumu saptanmıştır. Kan tetkiklerinde lökositoz tespiti AML olgularının 2' sinde (%66,7) ve diğer nüks lösemi olgularında 1'inde (%33,3)' ünde tespit edilmiştir. Trombositopeni varlığı ise tüm nüks AML olgularında(%25,8) ve 23 diğer nüks lösemi(%74,2) olgusunda saptanmıştır(p>0,05) (Tablo 22).

Tablo 22. Nüks AML olgularının nüks anında başvuru bulgularının diğer nüks lösemilerle karşılaştırılması

	Nüks Non AML	Nüks AML	P değeri
N:42	N:34	N:8	
Karaciğer tutulumu	21 (% 77,8)	6 (% 22,2)	(p<0,05)
Dalak tutulumu	16 (% 94,1)	1 (% 5,9)	(p>0,05)
MSS tutulumu	5 (% 100)	0(% 0)	
Nüks lökositoz >50 000/mm³	1 (% 33,3)	2(%66,7)	
Nüks trombositopeni <150 000/mm³	23(%74,2)	8(%25,8)	(p>0,05)

Nüks olguların nüks etme sürelerine göre değerlendirilmesinde B hücreli ALL olgularının 12'si(%50) çok erken nüks etmesine rağmen yine B hücreli 7 olgu(%29,2) erken nüks ve 5 olguda(%20,8) geç nüks etmiştir. Nüks T hücreli ALL vakalarının büyük çoğunluğu(%80) çok erken nüks görülmekle birlikte erken ve geç nüksler eşit oranda (%10) gözlenmiştir. Nüks AML olgularının 5' i(%62,5) çok erken nüks etmiş olmakla birlikte 2 olgu(%25) erken nüks ve 1 olguda(%12,5) geç nüks tespit edilmiştir(Tablo 23).

Tablo 23. Hastaların nüks etme sürelerine göre immunfenotip dağılımı.

	Çok Erken nüks	Erken nüks	Geç nüks
N:42	N:25(%59,5)	N:10(%23,8)	N:7(16,7)
B hücreli ALL	12 (%50)	7(%29,2)	5(%20,8)
T hücreli ALL	8(%80)	1(%10)	1(%10)
AML	5(%62,5)	2(%25)	1(%12,5)

Tüm olguların ilk tedavi bitimi sonrası takiplerinde lökopeni bulunması 30 nüks vakada ve 12 nüks etmeyen vakada tespit edilmiştir($p<0,05$). Trombositopeni varlığı 24 nüks olguda ve 18 nüks olmayan olguda saptanmıştır($p<0,05$). Nötropeni varlığı nüks vakalarda %51,6 oranında saptanırken, nüks eden %48,4 oranında nötropeni saptanmamıştır($p>0,05$). Lenfopeni varlığı tüm takipli vakalarda 23 nüks vakada saptanırken 19 nüks olmayan vakada tespit edilmiştir($p<0,05$). (Tablo 24,25,26,27).

Trombositopeni geliştiren olguların kontrol grubunda tedavi başlangıcından itibaren trombositopeni geliştirdikleri zaman aralığı 8-33 ay arasında olup ortalama zaman 18,78 ay, ortanca yaş 20 ay idi(standart sapma 7,22 ay). Nüks eden hasta grubunda ise tedavi başlangıcından itibaren trombositopeni geliştirdikleri zaman aralığı 3-132 ay arasında olup ortalama zaman 25,13 ay, ortanca 14 ay idi(standart sapma 29,18 ay). Trombositopeni geliştiren nüks olgular değerlendirildiğinde nüks öncesi 3,86. haftada trombositopeni geliştirildikleri gözlenmiştir.

Tablo 24. Takipte lökopeni gelişen hastalarda nüks etme oranı

	Lökopeni yok	Lökopeni var	P değeri
Nüks yok	4(%25)	12(%75)	($p<0,05$)
Nüks var	33(%52,4)	30(%47,6)	

Tablo 25. Takipte trombositopeni gelişen hastalarda nüks etme oranı

	Trombositopeni yok	Trombositopeni var	P değeri
Nüks yok	28(%60,9)	18 (%39,1)	($p<0,05$)
Nüks var	9(%27,3)	24(%72,7)	

Tablo 26. Takipte nötropeni gelişen hastalarda nüks etme oranı

	Nötropeni yok	Nötropeni var	P değeri
Nüks yok	7(%41,2)	10(%58,8)	($p>0,05$)
Nüks var	30(%48,4)	32(%51,6)	

Tablo 27. Takipte lenfopeni gelişen hastalarda nüks etme oranı

	Lenfopeni yok	Lenfopeni var	P değeri
Nüks yok	11(%36,7)	19(%63,3)	(p>0,05)
Nüks var	26(%53,1)	23(%46,9)	

Buraya kadar tek tek değerlendirdiğimiz bu prognostik faktörlerin tüm hastalar için aynı anda değerlendirildiklerinde çalışmamızın nüksün öngörüsünü tahmin etme gücü daha yüksek olacaktır. Bu nedenle nüks için risk faktörlerinin belirlenmesine yönelik lojistik regresyon analizi kullanılarak yapılan değerlendirmede 79 hastada prognostik faktörlerin birlikteliğine göre nüks var ya da nüks yok(kontrol grubu) olarak sınıflandırılmıştır.

Aşağıda yer alan sınıflandırma tablosuna göre, beş bağımsız değişken ele alınarak bulunan lojistik fonksiyonunun % 75,9 oranında doğru sınıflandırma gücüne sahip olduğu saptandı (Tablo 28).

Tablo 28. Sınıflandırma tablosu

		Tahmin edilen Nüks yok	Nüks var	Doğruluk yüzdesi
Gözlemlenen	Nüks yok	28	9	75,7
	Nüks var	10	32	76,2 75,9
p<0.05.				

Adımsal lojistik regresyon analizi sonucuna göre (Tablo 29) takip süresinin uzamasının, takipte lökopeni gelişiminin ve sekizinci gün kemik iliğinde remisyonun tespitinin nüks olasılığını azaltıcı, Allojenik HKHN uygulanmasının ve takipte trombositopeni gelişmesinin ise nüks üzerinde olasılığı artırıcı etkiye sahip, en önemli risk faktörleri olduğu belirlendi.

Tablo 29. Lojistik regresyon analiz sonuçları

Modeldeki değişkenler	β	Standart Hata	SD	P değeri	Exp(B)(OR)
8.gun remisyon	-2,755	1,170	1	,019	,064
Allogenik HKHN	2,560	1,221	1	,036	12,933
Trombositopeni	1,507	,581	1	,010	4,515
Lökopeni	-1,980	,779	1	,011	,138
Takip süresi	-,018	,010	1	,066	,982
Sabit	4,194	1,455	1	,004	“”””””66,263

8. Gün periferik yayma değerlendirilmesi ile remisyona girme bahis oranı (OR) değeri 0.064 olarak bulundu. Bu değer hem birden küçük olması hem de istatistiksel açıdan anlamlı olması (0,19), 8. Gün remisyonunun nüks üzerinde negatif etkili önemli bir risk faktörü olduğunu gösterdi. Lökopeni gelişiminin de takipte nüksten koruyucu etkisi olduğu tespit edildi (OR:0,138, p:0,11). Allogenik HKHN uygulanmasının bahis oranı (OR) değeri birden büyük olması nedeni ile nüks oluşumunda önemli etkisi olduğunu gösterdi (OR:12,933, p:0,36). Ayrıca takipte trombositopeni gelişiminin nüks olmasında pozitif etkili bir risk faktörü olduğu gözlemlendi (OR:4,51, p<0,05).

Tahmin edilen modelden yararlanarak farklı olasılık hesapları yapmak mümkündür. Logit katsayıları olarak isimlendirilen β_0 , β_1 ve β_k katsayılarına ilişkin tahmin değerleri (Tablo 28)'de verildi: Nüks etme olasılığı: P_i , nüks etmeme olasılığı: $1-P_i$ olarak tanımlandığında lojistik dağılım fonksiyonu aşağıdaki gibi gösterilmektedir.

$$P_i = \frac{e^{-Z}}{1 + e^{-Z}} \quad Z = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_k X_k$$

Bu formülden yararlanarak değişkenlerin çeşitli düzeylerine yönelik olasılık hesapları yapılabilir. Örneğin; 8. Gün periferik yayma değerlendirilmesi ile remisyonu sağlamış, allogenik HKHN uygulanmamış, poliklinik takibinde trombositopeni ve lökopeni tespit edilmiş ve takip süresi 9 ay olan bir hastada nüks gelişme olasılık değeri aşağıdaki gibi hesaplanabilir:

$$Z = 4,194 - 2,76 (8. \text{ Gün remisyon varlığı}) + 2,56 (Allogenik HKHN uygulanması) + 1,51 (Trombositopeni) - 1,98 (Lökopeni) - 0,018 (Takip süresi)$$

$$Z = 4,194 - 2,76(1) + 2,56(0) + 1,51(1) - 1,98(1) - 0,018(9) = \mathbf{0.802}$$

5. TARTIŞMA

Yeni tanı akut lösemili hasta grubunda gelişmiş tedaviler ile yaşam sürelerinde olumlu gelişmeler sağlanmasına rağmen Amerika Birleşik Devletlerinin çocukluk çağı kanser veri tabanlarında nüks lösemi olguları kanser hastalarının halen yüksek bir kısmını oluşturmaktadır. Literatürde çocukluk çağı lösemilerinde nüks gelişimi %15-20 oranında gözleendiği belirtilmektedir(24). Bizim vakalarımızın 61'inde nüks tespit ederek %21,8'lik nüks oranı ile benzer nüks oranlarına sahip olduğumuzu belirledik. Ancak bu oran Türkiye genelinde uygulanan Türkiye ALL 2000-2010 çalışmasının %15'lik nüks oranına göre yüksek bir değerdir. Bu durumu bölgemizde riskli hastaların takip edildiği dördüncü basamak üniversite hastanesi olmasına bağladık.

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) kayıtlarına göre erkeklerde lösemi sıklığı kızlara göre yaklaşık 1,1- 1,4 kat fazladır. Shuster ve arkadaşları da çalışmalarında erkek hastalarda lösemi sıklığının yüksek olduğunu destekler(7). Bizim çalışma grubumuzda da benzer olarak erkek kız oranı 1,55/1 'dir. Nüks olgularda ise erkek kız oranımız 2,5/1 'dir.

Literatürde tüm akut lösemi vakalarının yaklaşık %85'i B-hücre orijinli iken bunların 20%- 30%' u pre-B-cell fenotipine sahiptir. T hücreli ALL ise %15 oranında görülmektedir. Bizim vakalarımızda benzer olarak %77,3'ü B hücreli ALL iken, T hücreli ALL oranı 18,2'dir. Ancak takip ettiğimiz AML olgumuz toplumda görülme sıklığına benzer olarak %4,5 olarak bulunmuştur.

Ülkemizde 30 merkezin katılımı ile 10 yıl yürütülen Türkiye ALL(TRALL)BFM 2000 Protokolü protokolünde incelenen 1294 hastanın risk gruplarına göre dağılımı SRG % 29,4, MRG %52,4, HRG % 18,2 şeklinde görülürken, bizim çalışmamızda yüksek risk (HRG) grubu daha yüksek iken(%25,4), düşük risk grubu daha düşük oranda (%17,6) bulundu. Bunu hastanemizin bölgesindeki tam donanımlı ve multidisipliner bir sağlık merkezi olması nedeni ile yüksek riskli hastaların yönlendirilmesine bağladık.

Nüks olguların sınıflamasında kullanılan Berlin–Frankfurt–Münster Grubu risk grubu sınıflamasıda S1, S2, S3, ve S4 risk gruplarının 5 yıllık sağkalımı sırası ile 60–70%, 60%, 30% ve 25% şeklinde tespit edilmiştir(94). Bizim vakalarımızın büyük kısmını kötü sağkalım oranlarına sahip S3 ve S4 (S3%11,9,S4 %59,5) grupları

oluşturuyordu. Bunu hastanemizin özellikle yüksek riskli hastalara hizmet vermesine bağladık.

Gaynor ve arkadaşlarının beyazküre sayısı 50.000/mm³ üzerinde olan 128 yeni tanı akut lösemi vakasında kemoterapinin 7.günüdeki kemik iliği incelenmesinde tedavi yanıtının tespitinin prognostik değere sahip olduğu tespit edilmiştir(97). Bizim çalışmamızda vakaların %91'inde 8. Günde periferik yayma incelenmesinde remisyon, %71,3'ünde 15. Günde kemik iliğinde remisyon saptanmıştır. Kötü prognostik faktör olarak yorumlanan bu durum yoğun kemoterapi rejimleri ile 'gecikmiş erken kemik iliği yanıtının' kötü sonuçlarını değiştirebildiği düşünülür(74).

Nguyen ve arkadaşları çalışmasında nüks için risk faktörü olarak erkek , yaş < 1 yaş veya ≥10 yaş, T hücre fenotipi ve tanı anında MSS tutulumu nüksün zamanı ve nüksün yerleşimi ile kıyaslandığında nüks sonrası ölüm oranlarının yüksekliği ile paralel bulunmuştur(92). St Jude Children's Araştırma hastanesinin 1991-2006 arası 847 akut ALL hastasının değerlendirilmesinde 1-9 yaş olguların infantlar ve adölesanlara kıyasla daha iyi tedavi sonuçları elde edilirdiği belirtilmektedir(98). Benzer olarak bizim çalışmamızda da erkeklerde nüks yüksek oranda(%71,4) gözlenirken istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yine benzer olarak nüks olguların kontrollerle karşılaştırılmasında 10 yaş üzeri nüks olguların (%64) yüksek oranda bulunduğu tespit edildi.

Einsiedel ve arkadaşları 1987-1990 yılları arasında akut lenfoblastik lösemi tanılı 207 hastayı nüks zamanına ve nüks yerine göre grupladıkları çalışmalarının sonucunda T hücre fenotipi varlığının ve erken nüks eden vakaların nüks açısından önemli prognostik faktörler olduğunu belirtmiştir(99). Goldberg ve arkadaşları uygun tedavi protokolleri uygulandığında T hücreli ALL hastalarında elde edilen sonuçların B hücreli ALL ile benzer olduğunu öne sürmüştür. Ancak halen T hücreli ALL erken nüks gelişimi ve izole MSS nüksü için artmış risk faktörüdür(100). Bizim çalışmamızda T hücre fenotipi varlığı tespit edilen % 59,1 vakada nüks saptanmış, % 40,9 nüks etmemiştir. Ancak bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı, bunu mevcut vakalarımızın heterojen dağılımına bağladık.

Eden ve arkadaşları da nüks açısından başlangıçtaki philadelphia kromozom pozitifliği ve hipodiploidiyi yüksek nüks riski ile ilişkili bulunduğunu belirtir(101). Ayrıca Arico ve arkadaşlarının yürüttüğü 1986-1996 yılları arasında takip edilen tek

merkezli çalışmada Ph kromozom pozitif 326 hastanın kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. (102,103). Ancak çalışmamızda Ph kromozomu bulunduran olguların %66,7'sinde nüks tespit ederken, %33,3 sinde nüks izlenmemiştir. Nüks eden hastalarda etmeyenlere göre Ph kromozomu bulundurması açısından istatiks olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bunun vaka yaş dağılımının homojen olmamasına ve bu nadir rastlanan sub tipe sahip hasta sayısının azlığına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Literatürde hipodiploidi (44-45 kromozomdan az) varlığı çocukluk çağı akut lösemi vakaların yaklaşık %5-6'da kötü gidiş ile ilişkilendirilmiştir(104). Nachman ve arkadaşlarının dünya genelinde farklı 10 çalışma grubundan toplanılan hipodiploidili 139 hastada farklı tedavi rejimleri ile tedavi edilmelerine rağmen hipodiploidinin belirgin olarak kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur(105). Retrospektif olarak yürütülen çalışmamızda literatürden farklı olarak hipodiploidili olguların %69,2' sinde nüks gelişmezken, %30,8 hipodiploidi olgusunda nüks saptanmış, ancak istatiks olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu olgu serimizde hipodiploidi saptanarak allojenik hematopoetik kök hücre nakli uygulanan vaka olmamıştır. Bu bulgular ışığında hipodiploidinin nüks açısından anlamlı prognostik faktör sayılabilmesi için çok merkezli çalışmalar yapılması gerekli olduğu görülmüştür.

Janka-Schaub ve arkadaşlarının çok merkezli çalışmalarında nüks saptanmasında kullanılan prognostik faktörlerden lökosit sayısının, hepatosplenomegali varlığının, yaşın 10 yılın üzerinde bulunmasının, immunfenotipik sub tipin prognostik öneme sahip olmadığını ileri sürmüştür(106). Bizim çalışmamızda yaşın 10 yıl üzerinde bulunması, immunfenotipik sub tipin türü, splenomegali varlığı nüks öngörüsünde istatiks açıdan anlamlı bir kriter değilken nüks öncesi 3,87 hafta öncesinde başlayan trombositopeni varlığı, muayene sırasında hepatomegali olması, nüks eden lösemi vakalarının takibinde karşılaşılmaması nüks açısından anlamlı bir prognostik faktör olduğunu tespit ettik.

Literatürde lösemilerde kan lökosit sayısının 100 000/mm³ üzerinde olmasını MSS nüksü için artmış risk teşkil ettiği belirtilir(107). Ayrıca izole kemik iliği nüksü seyriinde kötü gidiş gösterirken izole MSS veya izole testis nüksü iyi seyrettiği öne sürülür(93,99). Ayrıca Goldberg ve arkadaşları(100) T hücreli ALL'de MSS nüksü riski artmış olmasına rağmen B hücreli ALL ile olaysız sağkalımda fark tespit etmemiştir. Hasta grubumuzdaki nüks ve kontrol gruplarında hiperlökositozu olan(>100 000/mm³) 3 T hücreli ALL hastasında profilaktik RT uygulanmıştır, ancak bu 3 hastada izole

kemik iliği nüksü gerçekleşmiştir. Hiperlökositozu olan(>100 000/mm³) 4 B hücreli ALL vakasında 2' si kemik iliği 2' si testis nüksü ile gelmiştir. MSS nüksü olan 3 vakanın 1'i T hücreli ALL olup tanı anında hiperlokositöz saptanmamıştır. Olguların sayılarının azlığı istatistiksel sonuç elde edilmesine engel olmuştur.

Akut lösemili olguların tanı anında %75'inde kemik iliği infiltrasyonuna bağlı olarak trombosit sayısı 100.000/mm³ altındadır. Blatt ve arkadaşları(108) 217 olgunun 7 yıllık takiplerinde ALL olgularında tanı anında trombosit sayısının düşük olabildiği gibi yüksek hatta normal bile olabileceğini ve Cabral ve arkadaşları trombosit sayısındaki anormalliklerin bu nedenle lösemilerin ayırıcı tanısında kollajen vasküler hastalıklar, İTP ve aplastik anemi gibi diğer hematolojik hastalıkları göz önünde bulundurmanın gerekliliğini belirtmiştir(109). Jones ve arkadaşları(110) juvenil romatoid artritli ve akut lenfoblastik lösemi tanılı 277 olgunun değerlendirmesi sonucu tanıda düşük lökosit (<4000/mm³) sayısı, düşük veya normal trombosit(150-200 000/mm³) sayısını ve geceleri kemik ağrıları varlığından 3'ünün varlığını akut lösemi tanısını ön görmede %100 duyarlı %85 özgül olduğunu belirtmiştir. Ancak literatürde akut lösemi olgularının remisyon sonrası trombositopeni geliştirdiklerinde yapılması önerilen bir algoritma varlığına rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda tam remisyon sonrası poliklinik takiplerinde trombositopeni saptanan 42 olgunun 24'ünde nüks gözlenirken, 18 'inde nüks saptanmamıştır. Aynı örneklemede trombositopenisi olmayan 37 olgunun ise 9'unda nüks saptanmıştır. İlaç yan etkisi veya enfeksiyona bağlı kemik iliği baskılanmasın da göz önünde bulundurulduğunda remisyondaki hastalarda nüks öncesi 3,86. haftada başlayan trombositopeni gelişimi nüks açısından uyarıcı nitelikte olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu konuda çok merkezli randomize çalışmaların varlığı gereklidir.

Literatürde lökosit sayımı sürekli prognostik değişken sayılırken lökosit değerlerinde artış özellikle pre B hücreli ALL'de kötü gidiş ile karakterize remisyon sonrası nüks gelişim riskini yükseltir(58). Biz de olgularımızın incelemesinde remisyon sonrası lökopeni gelişiminin nüks etmeme açısından negatif prediktif değer için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sonuçta takipte lökopeninin eşlik eden trombositopeni varlığında ilaç yan etkisi veya enfeksiyona bağlı kemik iliği baskılanması düşündürürken, trombositopeniye eşlik eden lökositöz klinisyeni nüks açısından uyaran bir durumdur.

Çok merkezli Türkiye ALL BFM 2000 çalışması uyarısınca idame tedavisi süresince haftalık kan sayımlarında lökosit sayısında beklenmedik yüksek veya düşük değerler, giderek azalan hemoglobin ve trombosit sayısı bulunması, fizik muayenede hepatomegali-splenomegali gelişimi enfeksiyon, ilaç yan etkisi veya bir nüksün habercisi olabileceğinden hastalarda periferik yayma incelemesi ve kemik iliği aspirasyonu uygulanmasını önerir. Bu öneriden yola çıkarak vakalarımızda remisyon sonrası takipte incelediğimiz nötropeni ve lenfopeni varlığı nüks açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Kemoterapotiklerin yan etkilerine veya enfeksiyonların kemik iliğini baskılayıcı etkisine bağlı olduğunu düşündürmektedir.

6. SONUÇ

İdame tedavisi tamamlanan hastalarda takipte fizik muayene kan sayımı nüks öngörüsünde kullanılmaktadır. Bu sırada tespit edilen trombositopeni ($150\ 000/\text{mm}^3$), lökopeni ($1500/\text{mm}^3$), nötropeni ($500/\text{mm}^3$), lenfopeni($1000/\text{mm}^3$), hepatosplenomegali gelişimi hekimi nüks gelişimi açısından uyarıcıdır. Poliklinik takibinde trombositopeni gelişimi nüks açısından anlamlı, lökopeni gelişimi ise nüks olmaması açısından anlamlı tespit edilmiştir. Takipte lökopeninin eşlik ettiği trombositopeni olgularında enfeksiyon veya ilaç yan etkisi ön planda düşünülürken, trombositopeniye eşlik eden lökositoz olguları nüks açısından ileri araştırmayı düşündürür. Özellikle trombositopeni nüks öncesi 3,86. haftada başlamaktadır.

Tüm prediktif değerler bir arada değerlendirildiğinde 8. Gün remisyona girmesi, takip süresinin uzaması nüks gelişmesini önleyen faktörler olarak tespit edilirken; Takipte trombositopeni ve lökopeni gelişimi, allogenik HKHM uygulaması nüks gelişimine neden olan negatif prediktif faktörler olarak değerlendirilmiştir. Literatüre baktığımızda birçok çalışmada bizim verilerimizi destekler sonuçlar elde edildiği görülmüştür.

Retrospektif olarak yürüttüğümüz çalışmamızda tüm verilerine ulaştığımız hasta sayımızın kısıtlı oluşu ve örneklemimizin nispeten heterojen bir grup olması çalışmamızın zayıf tarafını oluşturmaktadır. Daha sağlıklı veriler için çalışmanın daha homojen ve geniş bir hasta grubu ile çok merkezli çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Pui CH, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT(eds). Acute lymphoblastic leukemia. Williams Hematology, 7th edition. The McGraw-Hill Companies.2006:1321-42.
2. Lanskowsky P. Leukemias. In: P. Lanzkowsky (ed). Manual of Peadiatric Hematol and Oncol 3rd ed. Churchill Livinstone, New York, 2000;14: 359-411
3. Kenneth B, Philip RD, Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen H, Silberstein. Clinical manifestation of acute myeloid leukemia Hematology Basic Principles and practise. fourth edition. Pennsylvania, elsevier Churchill Livigstone. 1071-1097, 2005.
4. Lee RG, Foerster j, Lukens J. Wintrobess ClinicalHematology. 10th Ed. Williams and Wilkins Co. Baltimore 1999.
5. Löwenberg B, Downing JR, Burnett A Acute myeloid leukemia. N Engl J Med 341(14):1051-62,1999.
6. Reaman GH, Sposto R, Sensel MG, et al. Treatment outcome and prognostic factors for infants with acute lymphoblastic leukemia on two consecutive trials of the Children's Cancer Group. J Clin Oncol 1999;17(2): 445-455
7. Shuster JJ, Wacker P, Pullen J, et al. Prognostic significance of sex in childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology study. J Clin Oncol 1998;16(8):2854-2863
8. Smith M, Arthur D, Camitta B, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. J Clin oncol 1996;14(1): 18-24
9. Pui C-H, Crist WM, Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. J Pediatr 1994;124: 491-503
10. Riehm H, Reiter A, Schrappe M, et al. Die Corticosteroid-abhängige Dezimierung der Leukämiezellzahl im Blut als Prognose factor bei der akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindesalter (Therapiestudie ALL-BFM 83). Klin Pädiatr 1986;199:151-160

11. Gaynon PS, Desai AA, Bostrom BC, et al. Early response to therapy and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia: a review. *Cancer* 1997; 80:1717–1726.
12. Steinherz PG, Gaynon PS, Breneman JC, et al. Cytoreduction and prognosis in acute lymphoblastic leukemia – the importance of early marrow response: report from the Childrens Cancer Group. *J Clin Oncol* 1996; 14(2):389-398
13. Toyoda Y, Manabe A, Tsuchida M, et al. Six months of maintenance chemotherapy after intensified treatment for acute lymphoblastic leukemia of childhood. *J Clin Oncol* 2000;18:1508-16. PMID:10735899
14. Gaynon PS. Childhood acute lymphoblastic leukaemia and relapse. *Br J Haematol.* 2005;131(5): 579-587
15. Celkan T. Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemisi. *Klinik gelişim* 2011; 20(2)14-25
16. Gurney JG, Severson RK, Davis S, et al. Incidence of cancer in children in the United States. *Cancer* 1995; 75: 2186-95.
17. Greaves MF, Colman SM, Beard MEJ, et al. Geographical distribution of acute lymphoblastic leukemia subtypes: second report of the Collaborative Group Study. *Leukaemia* 1993; 7: 27-34. 29.
18. Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, et al. The international incidence of childhood cancer. *Int J Cancer* 1988; 42: 511-4.
19. Çevik N. Hodgkin's Disease in Turkey. ESO meeting. pp 1992: 1-22.
20. Henderson ES. , Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Hichtman MA(eds.) *Acute Leukemia: General considerations Hematology* 4 ed. McGraw Hill Publishing Company 1991: 236-251.
21. Miller DR, Krailo M, Bleyer WA. Prognostic implications of blast cell morphology in acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Cancer Study Group. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 1211-1221
22. Pierce MI, Borges WH, Heyn R, Wolff JJ, Gilbert ES. Epidemiological factors and survival experience in 1770 children with acute leukemia treated by

- members of Children's Study Group between 1957 and 1964. *Cancer* 1969; 23: 1296-1304.
23. Arceci RJ, Hann IM, Smith OP. *Pediatric Hematology* 3th ed Malden, Massachusetts Blackwell, 2006 pp 450-81.
 24. Pui C-H, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2006; 354: 166-178.
 25. Pavelic ZP, Pavelic L, Gluckman JL, et al. Ekspression of multidrug resistance (MDR1) gene in human normal tissues and head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC) (Meeting abstract). *Anticancer Drugs* 5 (supply 12): 1994
 26. Gedikoğlu G., Koç L. Neoplastik hastalıklar. In: "O. Neyzi, L. Koç (eds). Çocuk sağlığı ve hastalıkları cilt III" Bayda yayınları, İST., 1983:311-365
 27. Leventhal BG. Neoplasm and neoplasm-like structures. In: *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia 1987:1077-1100
 28. Robinson LL. Environmental exposures as risk factor for childhood ALL. *Cancer RES.* 1987; 28: 249-255
 29. Gralnick HR, Galton DAG, Catovsky D, Sultan C, Bennett JM. Classification of acute leukemia. *ANN INTERN MED.* 1997; 87: 740-753
 30. Kirsh IR. Molecular biology of leukemias. *Pediatr Clin North Am.* 1988;35(49):693-727
 31. Rinsky R.A.. Benzene and leukemia. *N Eng J Med,* 1987;316:1034-1050
 32. Le Beau MM, Albain KS, Larson RA. Clinical and cytogenetic correlations in 63 patients with therapy-related myelodysplastic syndromes and acute nonlymphocytic leukemia: further evidence for characteristic abnormalities of chromosomes no. 5 and 7. *J Clin Oncol.* 4(3):325-45, 1986.
 33. Pui CH, Ribeiro RC, Hancock ML. Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Me.* 325(24):1682-7, 1991

34. Pogoda JM, Preston-Martin S, Nichols PW, Ross RK. Smoking and risk of acute myeloid leukemia: results from a Los Angeles County case-control study. *Am J Epidemiol.* 15;155(6):546-53, 2002.
35. Barredo JC, Devidas M, Lauer SJ, et al. Isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia treated with intensive systemic chemotherapy and delayed CNS radiation: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2006;24:3142-3149
36. Barnard DR, et al. Morphologic, immunologic and cytogenetic classification of ALL in childhood. *Leukemia* 1996;10: 5-12
37. Poptack DG, Morgolin. Management of common cancers of childhood. In: Poptack DG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology I.* Philadelphia: Saunders, 1997:409-504.
38. Niemeyer CM, Sallan SE. Acute Lymphoblastic leukemia In: Oski FA, Nathan DG editors. *Hematology of Infancy and Childhood II.* Philadelphia; Saunders, 1993:1249-1353.
39. Bennett J. M, Catovsky D, Daniel MT. Proposals for the classification of the acute leukemias. *Br J Haematol* 1976; 33: 451-458.
40. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Fladrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C, French - American-British (FAB) Cooperative Group: The Morphological classification of acute lymphoblastic leukemia: concordance among observers and clinical correlations. *Br J Haematol* 1981; 47: 533-561.
41. Mathe G, Rappaport H. Histological and cytological typing of neoplastic diseases of hematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization. Geneva 1976.
42. Lilleyman JS, Hann IM, Stevens RF, Eden OB, Richards SM. The French American British morphological classification of childhood lymphoblastic leukemia and its clinical importance. *J Clin Pathol* 1986; 39: 998-1002.
43. Champlin R, Golde DW. The leukemias. In: Harrison's *Principals of Internal Medicine II* Philadelphia: Saunders, 1991: 1552-1561.

44. Whittaker JA. Leukemia classification. A study of the accuracy of diagnosis in 456 patients. *Br J Haematol*, 1979;41: 177-184
45. Dick FR. Diagnostic concurrence in the subclassification of adult acute leukemia using FAB criteria. *CANCER*, 1982;49:916-920
46. Childs C. The morphologic classification of ALL in child. *AM J Clin Pathol.*, 1986;86:503-506
47. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med.* 103(4):620-5, 1985.
48. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C.. Proposal for the recognition of minimally differentiated acute myeloid leukaemia (AML-MO). *Br J Haematol* 78(3):325-9, 1991.
49. Brunning RD. classification of acute leukemias. *Semin Diagn Pathol.* 20(3): 14253, 2003.
50. James W. Vardiman, Nancy Lee Harris and Richard D. Brunning. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood.* ;100(7):2292-302, 2002.
51. Korsmeyer SJ, Arnold A, Bakshi A, Ravetch JV, Sienbenlist U, Sharrow SO, et al: Immunoglobulin gene rearrangement and cell surface antigen expression in acute lymphoblastic leukemia of T-cell and B-cell precursor origins. *J Clin Invest* 1983; 71: 301- 313.
52. Sklar J, Weiss LM. Applications of antigen receptor gene rearrangements to the diagnosis and characterization of lymphoid neoplasms. *Ann Rev Med* 1988; 39: 315-334.
53. Schumacher HR. Acute leukemia approach to diagnosis. Schumacher HR (ed) Igaku-Shoin Ltd., New York, 1990
54. Look AT. The emerging genetics of acute lymphoblastic leukemia. Clinical and biological implications. *Semin Oncol* 1985; 12: 92-1004.

55. Williams DL, Tsiatis A, Brodeur GM, Look T, Melvin SL, Brwman EP, et al: Prognostic importance of chromosome number in 136 untreated children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1982; 60: 864-871.
56. Pui CH. Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Clinics Of North America* 1997; 44: 831-841.
57. Hoelzer D, Gökbuget N, Ottmann O, Pui CH, Relling MV, Appelbaum FR, van Dongen JJ, Szczepański T. Acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 162-92, 2002.
58. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 371(9617):1030-43, 2008.
59. Gökbuget N. HoelzerD. Risk adapted therapy of acute lymphoblastic leukemia. *Hematology education* 2:64-70, 2008.
60. Cave H, Bosch J, Suciú S, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer- Childhood Leukemia Cooperative Group. *New Engl J Med* 1998; 339:591-8.
61. Van Dongen JJ, Seriu T, Panzer-Grumayer Er, et al. Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Lancet* 1998; 352:1731-8.
62. Mortuza YF, Papaioannou M, Moreira MI, et al. Minimal residual disease tests provide an independent predictor of clinical outcome in adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2002; 20:1094-104.40.
63. Campana D, Pui CH. Detection of minimal rezidüel disease in acute leukemia: Methodological advances and clinical significance. *Blood* 1995; 85:1416-34.
64. Coustan Smith E, Ribeiro RC, Stow P, et al. A simplified flow cytometric assay identifies children with acute lymphoblastic leukemia who have a superior clinical outcome. *Blood* 2006; 108:97-102.
65. Van Dongen JJ, Macintyre EA, Gabert JA, et al. Standardized RT-PCR analysis of fusion gene transcripts from chromosome abberations in acute leukemia for detection of minimal residual disease: report of the BIOMED-1 Concerted

- Action: investigation of minimal residual disease in acute leukemia. *Leukemia* 1999; 13:1901-28.
66. Neale GA, Coustan-Smith E, Pan Q, et al. Tandem application of flow cytometry and polymerase chain reaction for comprehensive detection of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1999; 13:1221-6.
 67. Coustan-Smith E, Behm FG, Sanchez J, et al. Immunological detection of minimal residual disease in children with acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 1998; 351:550-4.
 68. Nyvold C, Madsen HO, Ryder LP, et al. Precise quantification of minimal residual disease at day 29 allows identification of children with acute lymphoblastic leukemia and an excellent outcome. *Blood* 2002; 99:1253-8.
 69. Brisco MJ, Condon J, Hughes E, et al. Outcome prediction in childhood acute lymphoblastic leukemia by molecular quantification of residual disease at the end of the induction. *Lancet* 1994; 343:196-200.
 70. De Labarthe A, Rousselot P, Huguet-Rigal F. Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. *Blood*. 109(4):1408-13. 2007.
 71. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, Bhalla K, O'Brien S, Wassmann B, Tanaka C, Manley P, Rae P, Mietlowski W, Bochinski K, Hochhaus A, Griffin JD, Hoelzer D, Albitar M, Dugan M, Cortes J, Alland L, Ottmann OG. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med*. 354(24):2542-51, 2006.
 72. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, Donato N, Nicoll J, Paquette R, Cortes J, O'Brien S, Nicaise C, Bleickardt E, Blackwood-Chirchir MA, Iyer V, Chen TT, Huang F, Decillis AP, Sawyers CL. dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 354(24):2531-41, 2006.
 73. Bürger B, Zimmermann M, Mann G, et al. Diagnostic cerebrospinal fluid examination in children with acute lymphoblastic leukemia: significance of low

- leukocyte counts with blasts or traumatic lumbar puncture. *J Clin Oncol* 2003;21:179-81.
74. Nachman JB, Sather HN, Sensel MG, et al. Augmented post-induction therapy for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy. *N Engl J Med* 1998;338:1663-71.
 75. 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. PMID:10828010
 76. Pui CH, Relling MV, Evans WE. Is mega dose of methotrexate beneficial to patients with acute lymphoblastic leukemia? *Leuk Lymphoma* 2006;47:2431-2.
 77. Kager L, Cheok M, Yang W, et al. Folate pathway gene expression differs in subtypes of acute lymphoblastic leukemia and influences methotrexate pharmacodynamics. *J Clin Invest* 2005;115:110-17.
 78. Nathan PC, Whitcomb T, Wolters PL, et al. Very high-dose methotrexate (33.6 g/m²) as central nervous system preventive therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of National Cancer Institute/Children's Cancer Group trials CCG-191P, CCG-134P, and CCG-144P. *Leuk Lymphoma* 2006;47:2488-504.
 79. Skärby TV, Anderson H, Heldrup J, et al. High leucovorin doses during high-dose methotrexate treatment may reduce the cure rate in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2006;20:1955-62.
 80. Larson RA, Dodge RK, Burns CP. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811. *Blood*. 85:2025-2037, 1995.
 81. Mitchell CD, Richards SM, Kinsey SE, Lilleyman J, Vora A, Eden TO; Medical Research Council Childhood Leukaemia Working Party. Benefit of dexamethasone compared with prednisolone for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the UK Medical Research Council ALL97 randomized trial. *Br J Haematol*. 129(6):734-45, 2005.

82. Clarke M, Gaynon P, Hann I, et al. CNS-directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: Childhood ALL Collaborative Group overview of 43 randomized trials. *J Clin Oncol.* 2003;21:1798-1809.
83. Kamps WA, Bokkerink JP, Hakvoort- Cammel FG, et al. BFM-oriented treatment for children with acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation and treatment reduction for standard risk patients: results of DCLSG protocol ALL-8 (19911996). *Leukemia* 2002;16:1099-111
84. Surapaneni UR, Cortes JE, Thomas D, O'Brien S, Giles FJ, Koller C, Faderl S, Kantarjian H. Central nervous system relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 94: 773-779, 2002
85. Sancho JM, Ribera JM, Oriol A, Hernandez-Rivas JM, Rivas C, Bethencourt C, Parody R, Deben G, Bello JL, Feliu E; Programa para el Estudio y Tratamiento de Hemopatias Malignas Group. CNS Recurrence in Adults with ALL. *Cancer* 106:2540–6, 2006.
86. Bassan R, Intermesoli T, Di Bona E. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukaemia: retrospective analysis from Northern Italy Leukaemia Group (NILG) on 687 total patients (1979-2004) [abstract]. *Haematologica*; 90(s2):167, 2005.
87. Campana D. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 46(1):100-6, 2009.
88. Hann IM, Stevens RF, Goldstone AH, Rees JK, Wheatley K, Gray RG, Burnett AK.. Randomized comparison of DAT versus ADE as induction chemotherapy in children and younger adults with acute myeloid leukemia. Results of the Medical Research Council's 10th AML trial (MRC AML10). *Blood.* 89:2311-2318. 1997.
89. Estey EH, Thall PF, Cortes JE, Giles FJ, O'Brien S, Pierce SA, Wang X, Kantarjian HM, Beran M. Comparison of idarubicin + ara-C, fludarabine + ara-C and topotecan + ara-C-based regimens in the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia, refractory anemia with excess blasts in transformation, or refractory anemia with excess blasts. *Blood* 98:3575-3583, 2001.

90. Stone RM. Treatment of acute myeloid leukemia: state-of-the-art and future directions. *Semin Hematol.* 39(3 Suppl 2):4-10, 2002.
91. Craddock C, Tauro S, Moss P, Grimwade D. Biology and management of relapsed acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 129(1):18-34, 2005.
92. Nguyen K, Devidas M, Cheng SC, et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Leukemia* 2008; 22: 2142–50.
93. Bailey LC, Lange BJ, Rheingold SR, et al. Bone-marrow relapse in paediatric ALL. *Lancet Oncol* 2008; 9: 873–83.
94. Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME, et al. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2012; 120: 2807–16.
95. Reismüller B, et al; Austrian BFM Study Group. *Br J Haematol.* 2009;144:559-70
96. von Stackelberg A, Volzke E, Kuhl JS, et al. Outcome of children and adolescents with relapsed ALL and non-response to salvage protocol therapy: a retrospective analysis of ALL-REZ BFM Study Group. *Eur J Cancer* 2011; 47: 90–97.
97. van Wering ER, Beishuizen A, Roeffen ET, et al. Immunophenotypic changes between diagnosis and relaps in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 1995; 9: 1523- 1533.
98. Pui CH, Campana D, Evans WE. Childhood acute lymphoblastic leukaemia: current status and future perspectives. *Lancet Oncol* 2001; 2: 597–607.
99. Einsiedel HG, von Stackelberg A, Hartmann R, et al. Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Münster Group 87. *J Clin Oncol.* 2008 May 1;26(13):2238.
100. Goldberg JM, Silverman LB, Levy DE, et al. Childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: the Dana-Farber Cancer Institute acute lymphoblastic leukemia consortium experience. *J Clin Oncol.* 2003 Oct 1;21(19):3616-22.

101. Eden OB, Harrison G, Richards S, et al. Long-term follow-up of the United Kingdom Medical Research Council protocols for childhood acute lymphoblastic leukemia, 1980-1997. Medical Research Council childhood leukemia working party. *Leukemia* 2000; 14:2307-20.
102. Arico M, Valsecchi MG, Camitta B, et al. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2000; 342:998–1006
103. Uckun FM, Nachman JB, Sather HN, et al. Clinical significance of Philadelphia chromosome positive pediatric acute lymphoblastic leukemia in the context of contemporary intensive therapies: a report from the Children's Cancer Group. *Cancer* 1998; 83:2030–2039.
104. Harrison CJ, Moorman AV, Broadfield ZJ, et al. Three distinct subgroups of hypodiploidy in acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2004; 125:552–559.
105. Nachman JB, Heerema NA, Sather H, et al. Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007; 110:1112–1115.
106. Janka-Schaub GE, Stührk H, Kortüm B, et al; COALL study group Initial response to therapy as an important prognostic factor in acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Klin Padiatr.* 1991 Jul-Aug;203(4):231-5.
107. Pui C-H. Central nervous system disease in acute lymphoblastic leukemia: prophylaxis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006: 142–46.
108. Blatt J, Pechansky L, Horn M. Thrombocytosis as a presenting feature of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Am J Hematol* 1989;31:46-49
109. Cabral DA, Tucker LB. Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. *J Pediatr* 1999;134:53-57
110. Jones OY, Spencer CH, Bowyer SL, Dent PB, Gottlieb BS, Rabinovich CE. A multicenter case-control study on predictive factors distinguishing childhood leukemia from juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2006;117:e840-844.