PT.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK HEMATOLOJİ BİLİM DALI

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLERDE GENETİK VE İMMÜNFENOTİPİK ÖZELLİKLERİN KLİNİK VE PROGNOSTİK ÖNEMİ

Tez danışmanı: Prof. Dr. İnci YILDIZ

Yandal Uzmanlık Tezi

Dr. Ömer DOĞRU

İstanbul 2009

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ 1
GENEL BİLGİLER 2
- **Tanımlama ve sınıflama** 2
- **Tarihçe** 3
- **Epidemiyoloji** 4
- **Etiyopatogenez** 5
- **Klinik bulgular** 7
- **Laboratuar bulguları** 10
- **Tanı** 12
- **Prognostik faktörler** 14
- **Minimal rezidüel hastalık** 16
- **Tedavi** 18
- **Relaps** 19

HASTALAR VE YÖNTEM 21
- **Tanı** 21
- **Tedavi** 21
- **Tedaviye yanıt ve relaps kriterleri** 23
- **Kranial ışınlama** 23
- **İstatistiksel analiz** 24

BULGULAR 25
TARTIŞMA 33
SONUÇ 37
ÖZET 389
SUMMARY 40
KAYNAKLAR 41

KISALTMALAR

ALL	Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	Akut Miyeloblastik Lösemi
BFM	Berlin-Frankfurt-Münster
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CCG	Children's Cancer Group
CMV	Sitomegalovirüs
COG	Children's Oncology Group
cyIgM	Sitoplazmik Igm
EFS	Olaysız Sağkalım
EGIL	Avrupa Lösemi İmmünolojik Sınıflama Grubu
FAB	French-American-British
HLA	İnsan Akyuvar Antijeni
HRG	Yüksek Risk Grubu
Ig	İmmünoglobulin
JMML	Jüvenil Miyelomonositik Lösemi
KİA	Kemik İliği Aspirasyonu
LDH	Laktat Dehidrogenaz
MRD	Minimal Rezidüel Hastalık
MRG	Orta Risk Grubu
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
OS	Toplam sağkalım
PAS	Periyodik-Asit-Schiff
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
POX	Peroksidaz
sIg	Yüzey İmmünoglobulin
SRG	Standart Risk Grubu
TdT	Terminal deoksinükleotidil Transferaz

GİRİŞ

Akut lenfoblastik lösemi (ALL), çocukluk çağında en sık görülen malignitedir. Avrupa ve Amerika'da 1-15 yaş grubunda kazalardan sonra en sık 2. ölüm nedeni olan kanser, ülkemizde aynı yaş grubunda ölüm nedenleri arasında infeksiyon, kalp hastalıkları ve kazalardan sonra 4. sırada yer almaktadır (1). ALL'de tedaviye yanıt ve sağkalım oranları 1960'lı yılların başlarında %10 düzeyine ulaşmazken, bugün çoklu kemoterapi ile hastaların %80'inde tam şifa sağlanabilmektedir. Randomize kontrollü klinik çalışmalar, yoğun kemoterapi kombinasyonlarının denenmesi, merkezi sinir sistemi (MSS) profilaksisi, risk gruplarının belirlenip tedavi yoğunluğunun ayarlanması sonucu son 40 yılda yaşam süresinde belirgin ilerlemeler sağlamıştır (2,3). Kanser tedavisinde elde edilen başarılar uzun dönemde hastalarda ikincil maligniteler, kısırlık, boy kısalığı, obezite gibi endokrinolojik problemler ve psikososyal problemleri de beraberinde getirmektedir. Yeni tedavi modaliteleri ile sadece şifa veya iyileşme oranlarının iyileşmesi hedef alınmamış, aynı zamanda modern moleküler genetik inceleme yöntemleri ile çocukluk çağı lösemilerinde kromozom translokasyonlarının araştırılması da hedeflenmiştir. Bu incelemeler tedaviye öncesinde hastanın prognozunu öngörüp tedavi yoğunluğunu düzenlemede oldukça yararlıdır. Örneğin MLL veya BCR-ABL gen füzyonu kötü prognozla ilişkili olup yoğun tedavi gereketirirken, TEL-AML füzyon genine olan yol açan t(12;21) translokasyonu taşıayan hastaların prognozu oldukça iyidir (4,5).

Bu çalışmada Ocak 1995 - Temmuz 2008 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği'nde ALL tanısı almış ve tedavi edilmiş 18 yaşından küçük toplam 203 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların klinik ve laboratuar bulguları, blastların immünofenotipik ve genetik özellikleri araştırılmış, hastaların kemoterapiye yanıtları, yaşam oranları, nüksler, ikincil maligniteler ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

GENEL BİLGİLER

Tanımlama ve sınıflama

Lösemiler normal miyeloid veya lenfositer hematopoezin belirli bir basamakta duraksaması ve dizinin immatür hücrelerinin klonal artışı olarak tanımlanabilir (6). Lösemiler akut ve kronik olarak sınıflanır. Bu terimler etkin tedavilerin yapılamadığı dönemde hastaların yaşam süreleri göz önüne alınarak kullanılmıştı. Bugünkü bilgiler ışığında, "akut" olgunlaşmamış blastik hücrelerin hızlı çoğalması için kullanılırken, "kronik", göreceli olgun hücrelerin daha yavaş artışını tanımlamaktadır (7). Yetişkinlerin aksine çocukluk çağı lösemilerinin %97'si akut lösemilerdir. En sık tipi akut lenfoblastik (aynı zamanda lenfositik veya lenfoid olarak da tanımlanabilir) lösemidir (ALL) ve çocukluk çağı lösemilerin %75-80'ini oluşturur. Akut miyeloblastik (miyelositik, miyelojenik veya non-lenfositik olarak da tanımlanabilir) lösemi (AML) 20% oranında görülür. Akut indiferansiye lösemi çok nadirdir (<%0,5). Akut karışık hücreli lösemi 2 grupta incelenebilir; iki veya daha fazla miyeloid antijen pozitifliği gösteren ALL (My+ALL; tüm ALL olguların %6'sı) ve iki veya daha fazla lenfoid antijen pozitifliği gösteren AML (Ly+AML; tüm AML olguların %17'si). Kronik lösemiler ise çocukluk çağı lösemilerin % 3'ünü oluşturur; Philadelphia kromozomu pozitif miyeloid lösemi ve jüvenil miyelomonositik lösemi (JMML) olmak üzere 2 grupta toplanmıştır (6).

Tablo 1. Çocukluk Çağı Lösemilerinde Sınıflama

Akut Lösemiler	**(%97)**
• Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)	% 75-80
• Akut Miyeloid Lösemi (AML)	% 15-20
• Akut indiferansiye lösemi	< % 0.5
• Akut karışık hücreli lösemi	
Kronik lösemiler	**(%3)**
• Philadelphia kromozomu pozitif miyeloid lösemi	
• Jüvenil miyelomonositik lösemi (JMML)	

Tarihçe

Literatürde ilk kez 1827'de lösemili bir olgu bildirilmiştir (8). Virchow 1845'te hastalığı "beyaz kan" olarak nitelemiş ve 2 yıl sonrada literatüre lösemi terimini kazandırmıştır (9). 1913'lere gelindiğinde lösemi, kronik lenfositik, kronik miyeloid, akut lenfositik, miyeloblastik, monositik ve eritrolösemi olarak sınıflanıyordu. Her ne kadar birçok klinisyen çocukluk çağı lösemilerini 1960'lara kadar aynı grupta tutup benzer tedavi vermişse de akut lenfoid ve miyeloid lösemilerin prednizon ve metotreksata farklı yanıtlarından dolayı sınıflamanın çok önemli olduğu ve yeni tekniklerin gerekliliği anlaşılmıştır. Özel boyama teknikleri, elektron mikroskopi, kromozom analizleri, immünfenotipleme, ve moleküler genotip belirleme gibi yöntemler geliştikçe lösemiler daha iyi anlaşılmıştır (7).

Literatürde bildirilen kür sağlanmış ilk lösemi olgusu 1930'da arsenik oksit, ışınlama ve iki kardeşten transfüzyonlarla hayatta kalan bir yetişkin hastadır (10). Belki de araştırmacı farkında olmasa da tarihte ilk miyeloablasyon ve periferik kandan kök hücre nakli yapılmıştı (7,10). Metotreksat, prednizolon ve merkaptopürin kullanımının başlamasına rağmen 1960'ların başlarında çocukluk çağı ALL'sinde 5 yıllık yaşam oranları %3-5 civarında idi (7). Yoğun kemoterapiye geçilmesi ile birlikte ALL tedavisinde başarı oranları artmaktadır. Çocuklarda, 5 yıl olaysız sağkalım %80, erişkinlerde ise birçok olguda kök hücre nakli yapılmasına rağmen bu oran %40 dolaylarındadır (2). Bu büyük başarıda ALL biyolojisinin (sitogenetik ve moleküler biyoloji dahil) anlaşılması, risk gruplarına göre tedavi geliştirilmesi, farmakoloji ve destek tedavilerindeki gelişmeler, randomize kontrollü çalışmalar ve yakın uluslararası işbirliği etkin olmuştur. Bu yaklaşım aynı zamanda diğer çocukluk çağı kanserlerin tedavisi için de örnek oluşturmuştur. Yakın gelecekte tam iyileşme oranlarının %90'a çıkacağı düşünülmektedir (2,11)

Epidemiyoloji

Çocukluk çağı kanser insidansının en yüksek olduğu dönem yaşamın ilk 5 yılıdır (milyonda 180), 5-15 yaş grubunda ise kanser riski milyonda 100'dür (12) Çocuklarda yıllık ortalama kanser gelişme riski milyonda 134'tür; ilk 15 yaşta kanser gelişme kümülatif riski 1/514'tür (12 Her yıl ülkemizde 0-14 yaş grubunda 2,500-3,000 civarında kanser vakasının görülmesi beklenmektedir. Tüm kanserlerin ancak %0.5'i

15 yaştan küçük çocuklarda görülmektedir. Öte yandan çocuk çağı kanserlerin tedavisinde tam iyileşme oranı yetişkinlerden çok daha yüksek olması ve çocuklarda beklenen yaşam süresinin uzun olması çocukluk çağı kanserlerini önemli hale getirir. Ülkemizde 1-14 yaş grubu çocuklarda ölüm nedenleri arasında 4. sırada olan kanser birçok gelişmiş ülkede kazalardan sonra 2. sırada yer almaktadır (Tablo 2) (1).

Tablo 2. Türkiye'de 1-14 yaş grubu çocuklarda ölüm nedenleri, 2002

Ölüm Nedeni	**Sıklık (%)**
İnfeksiyöz hastalıklar	25.1
Kalp hastalıkları	20.8
Kazalar	13.9
Kanser	7.2
Serebrovasküler hastalıklar	4.3
Diğerleri	28.7

Lösemiler (ALL) çocukluk çağı kanserlerin %25-30'unu oluştururlar ve çocuklarda sıklığı milyonda 30-40'tır. Pik insidansı 2-5 yaşlar arasındadır (6). Güney Asya, Latin Amerika, daha önce sosyalist olan orta ve doğu Avrupa ülkeleri gibi gelişmekte olan ülkelerde ve zencilerde ALL insidansı daha düşük olarak bildirilmektedir. Bu ülkelerde erken çocukluk döneminde görülen pik gelişmiş ülkelerde olduğu kadar belirgin değildir (13). Ülkemizde bildirilen bir çalışmada çocukluk çağı maligniteleri içinde ALL'nin sıklığı %34,9'dur, bunu lenfomalar ve MSS tümörleri izlemektedir. Ülkemizde her yıl çocukluk yaş grubunda 2500-3000 yeni kanser vakasının görülmesi beklenmektedir (1).

Etiyopatogenez

Akut lösemilerin kesin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Patogenezde tek bir mutasyondan daha çok, ardışık birkaç mutasyon sonrası oluşan mutant hücrenin çoğalması sorumlu tutulmaktadır. ALL'de sık görülen genetik bozukluklar konusunda yapılan araştırmalar sayesinde bugün hastalığın patogenez ve prognozu ile ilgili çok detaylı bilgilere ulaşılmıştır (Tablo 3). ALL'nin en sık görülen tiplerinde ilk genetik bozukluk intrauterin dönemde başlar. ALL tanısı alan hastalara ait yenidoğan dönemlerinde alınan Gutrie kağıtlarında ya TEL/AML gen füzyonu veya hiperdiploidi

görülmesi buna örnektir. Intrauterin ilk mutasyonlar genellikle prelösemik hücre oluşumunu tetiklerler, bunların birçoğunda lösemi gelişmez. Prelösemik hücrelerde birçok farklı genetik bozukluklar da eşlik edebilir. T-ALL'de ise istisnai bir durum söz konusudur ve T-ALL'de görülen genetik bozuklukların birçoğu yenidoğan döneminde alınan kanlarda genellikle görülmez (2,14). Çocuklar ve yetişkinlerde bazı farklılıklar gösterse de ALL'yi indükleyen genetik mekanizmalar benzerdir. Bu mekanizmalar:

- proto-onkogenlerin ekspresyonunda bozukluklar,
- kinaz enzimleri aktifleştiren ve trankripsiyon faktörlerini etkileyen gen füzyonlarına yol açan kromozomal translokasyonlar,
- hiperdiploidi

olarak özetlenebilir.

Bu genetik değişiklikler hematopoetik kök hücrelerin lösemik transformasyonuna yol açar. Böylece hücre yenilenmesinde kontrol ortadan kalkar, normal proliferasyonu sağlayan kontroller etkisizleşir, olgunlaşmada duraksama olur ve apoptoz sinyallerine direnç gelişir. Bazı genetik lezyonlarda bu mekanizmaların sadece biri gerçekleşirken bazılarında ise birden fazla mekanizma rol oynar. Örneğin t(9;22) translokasyonu BCR-ABL füzyon geninin oluşmasına yol açar. Bir proto-onkogen olan ABL, tirozine spesifik protein kinaz enzimini kodlar. Bunun yanında BCR-ABL füzyon geni kök hücrelerin çoğalması, yenilenmesi, yaşamını etkileyen bir protein kinazı kodlar (2,15).

MLL gen muatsyonu pozitif veya hiperdiploidi olan ALL hastalarında, bir tirozin kinaz reseptörü olan FLT-3'ün aşırı ekspresyonu kök hücre çoğalmasında öneme sahiptir. . Normalde FLT-3 ligand bağlanması ile FLT-3 tirozin kinaz aktivitesi gösterir. Ancak aktifleştirici bir mutasyon, otokrin sekresyonFLT-3'ün aşırı kepresyonu ile kendi kendini aktifleştirmesi gibi mekanizmalarla aralıksız tekrarlayan uyarılar elde edilir. Bu uyarılar lösemik hücrelerin anormal proliferayonuna yol açar. In vitro olarak FLT-3 inhibitörleri ile MLL mutasyonu gösteren lösemik hücrelerin çoğalmasının durdurulabileceği gösterilmiştir (2,16).

Tablo 3: ALL'de sitogenetik bozukluklar (14)

B-ALL'de yapısal kromozom değişiklikleri
t(9;22)(q34;q11)
t(12;21)(p13;q22)
t(1;19)(q23;p13)
t(8;14)(q24;q32) ve varyantkarı

MLL gen düzenlemeleri (11q23)
t(4;11)(q21;q23)
t(6;11)(q27;q23)
t(9;11)(p12;q23)
t(10;11)(p12;q23)
t(11;19)(q23;p13.3)

T-ALL'de yapısal kromozom değişiklikleri
t(10;14)(q24;q11)
t(7;10)(q35;q24)
t(1;14)(p15;q11)
t(7;9)(q34;q32)
t(11;14)(p15;q11)20p
t(11;14)(p13;q1)
t(7;11)(q35;p13)
t(8;14)(q24;q11)

Sayısal kromozom bozuklukları
Hipodiploid
Hiperdiploid (47–49 kromozom)
Hiperdiploid (≥50 kromozom)

Lösemi patogenezinde etkin olan bazı önemli faktörler vardır:

1. İyonize radyasyon, elektromanyetik alanlar
2. Kimyasal maddeler (ör., benzen AML riskini artırır).
3. İlaçlar (ör., alkilleyici ajan AML riskini artırır).
4. Genetik faktörler:
   - Tek yumurta ikizleri: Eğer birinde lösemi gelişirse diğerinde de ilk 5 yaşta lösemi gelişme riski %20'dir.
   - Lösemili bir çocuğun kardeşinde lösemi gelişme riski normal yaş grubuna göre 4 kat daha yüksektir.
   - Kromozom anomalilerinde: Trizomi 21'de 10 yıl içinde akut lösemi riski 1/95'tir, Bloom sendromunda 30 yılda bu risk 1/8 ve Fanconi anemisinde 16 yılda ise 1/12'dir.

- İnsidans aşağıda sıralanan genetik durumlarda da yüksektir

(1) Konjenital agammaglobulinemi

(2) Poland sendromu

(3) Shwachman–Diamond sendromu

(4) Ataksia telanjiektazi

(5) Li–Fraumeni sendromu

(6) Nörofibromatozis

(7) Diamond–Blackfan anemisi

(8) Kostmann hastalığı (6).

Klinik bulgular

ALL'nin klinik bulguları oldukça farklılık göstermektedir. Hastaların yaklaşık 2/3'ünde hastalığın başlangıcı hızlıdır, tüm belirtiler 4 haftadan daha kısa bir sürede ortaya çıkmıştır. Bir grup hastada ise şikâyet ve bulgular sinsice ilerler ve tanıdan önce aylarca devam edebilir. En sık şikâyetler genellikle kemik iliği yetmezliği veya ekstramedüller yayılıma bağlı ortaya çıkmaktadır. İlk şikâyetler genelde özgül olmayan halsizlik, yorgunluk, kemik ağrısı ve iştahsızlıktır. Ateş hastaların yaklaşık %55-60'ında vardır ve en sık bulgudur. Olguların en az 2/3'ünde ateşin kaynağı lösemidir ve indüksiyon tedavisinin başlamasından sonra ilk 72 saatte kaybolur (17). Bununla birlikte hastalar genelde nötropenik olduğundan ve var olan nötrofiller de fonksiyonel olarak anormal olabileceğinden tüm febril hastalar infeksiyon ayırt edilinceye kadar geniş spektrumlu antibiyotikler ile tedavi edilmelidir. Yorgunluk ve halsizlik hastaların üçte birinde saptanır (Tablo 4) (14).

Kas iskelet sistemi bulguları: Özellikle küçük çocuklarda eklem ve kemik ağrıları sıktır. En sık alt ekstremiteler tutulur ve tanı sırasında %20-30 olguda saptanır. Lösemik hücrelerin periostu tutmasından, kemik enfarktından, ya da kemik iliği mesafesinin artan blast yükü ile genişlemesinden kaynaklanır. Belirgin kemik ağrıları olan çocukların çoğunda hematolojik parametrelerin normal değerde olması ve bazı hastalarda periferik kanda lösemik hücre bulunmayışı (alösemik lösemi) tanıyı geciktirmektedir (6). Bu hastalar artrit, artralji veya romatoid artrit tanısı ile izlenir. Kemik ağrıları olan hastaların ancak küçük bir bölümünde ateş ve çok yüksek değerlere ulaşan LDH düzeyleri bulunur, bu da kemik iliği nekrozundan kaynaklanmaktadır.

İskelet sisteminin radyolojik bulguları metafizde radyolusen bantlar, primer kemik tümörlerinde olduğu gibi medüller veya korteksi kapsayan osteolitik lezyonlar veya subperiostal yeni kemik oluşumu, osteoskleroz, veya yaygın mineral kaybıdır (osteopeni). Patolojik kırıklar ve vertebra çökme kırıkları ağır osteopeniye ikincil görülebilir. Tedavide steroide bağlı osteonekroz görülebilir, en sık kalça ve diz eklemleri tutulur. Bu hastalarda ortopedik cihaz kullanımı gerekebilir. Bu cihazlar genellikle hareketsiz kalmaya neden olduğundan osteopenide artış olur (18).

MSS bulguları: Lösemik hücreler hematojen yayılımla veya daha nadir olarak kafatası kemiklerin tutulumuna ikincil araknoid yüzeyine köprüleşen venler aracılığı yayılabilir. Tanı sırasında %5'den daha az olguda saptanır. MSS tutulumu özellikle matür B-ALL ve T-ALL'de daha sık görülür. Tanı için BOS sitosantrifüj sonrası May–Grünwald ve Giemsa ile boyanarak dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Tanı anında MSS tutulumu olan çocuklarda yaygın veya fokal nörolojik bulgular ortaya çıkabilir. Artmış intrakraniayal basınç bulguları, halsizlik, baş ağrısı, sabah kusmaları, papilla ödemi, görülebilir, genellikle ense sertliği eşlik etmez. Hipotalamus tutulumuna bağlı olarak polifaji, hirsutizm, davranış değişiklikleri görülebilir. Parenkimal tutuluma bağlı bulgular: fokal nörolojik bulgular, hemiparezi, kafa çift felçleri, ataksi, dismetri, hipotoni, hiperrefleksi, arka hipofiz tutulumuna bağlı diabet insipitus ortaya çıkabilir. Omurilik tutulumu ALL'de nadirdir, bölgesel epidural lösemik infiltrasyonu spinal kord basısına yol açabilir. Sırt ve bacak ağrısı, uyuşukluk, hissizlik, idrar ve dışkılama problemleri görülebilir (6).

Genitoüriner sistem bulguları: Genellikle lenfatik obstruksiyona ikincil testiste ağrısız şişlik şeklinde ortaya çıkar. Fizik muayene veya USG görüntüleme ile saptamasa da testis biyopsisi yapılan ALL'i olguların %25'inde testis tutulumu gösterilmiştir, ancak bu tutulumun klinik yanıt ile ilişkili olmadığı kanıtlanmıştır[14]. Tanıda belirgin testis tutulumu %2 oranındadır ve T hücreli lösemi, tanıda akyuvarların >20.000/mm3, mediasten kitlesi, trombositopeni, hepatosplenomegali olması testis tutulumu için riskleri oluşturur. Testiküler relaps bir zamanlar hastaların %10'unda görülmekte idi ancak modern tedaviler ile bu oran çok düşüktür. Testis biyopsisi artık önerilmemektedir. Tedavinin bitmesine rağmen testislerde büyüme devam ediyorsa veya testis relapsını kanıtlamak için biyopsi yapılabilir. Nadiren sakral köklerin tutulumu veya korpora kavernezum ve dorsal venlerin blastlar tarafından tutulması ile

priapizm gelişir. T hücre veya olgun B hücreli lösemide ise böbrek tutulumu saptanabilir. Hematüri, hipertansiyon veya böbrek yetersizliği klinik olarak tespit edilir (6,14,19).

Gastrointestinal bulgular: Ağızda kandida infeksiyonu sıktır. Mukozal ülserasyonlar, peteşi ve ekimozlar görülebilir**.** GİS (açık yaz kısaltma daha önce verdinse kullanılabilir yoksa olmaz kanaması en sık bulgudur. Trombositopeni, yaygın damar içi pıhtılaşması, lösemik hücre infiltrasyonu ve kandida gibi infeksiyonlar kanamaya yol açabilir. Tiflit, çekumda nekrotizan enterokolit gelişmesidir. Ağır nötropeni ve sepsis varlığında sağ alt kadran ağrısı, hassasiyet, abdominal distansiyon bulgularıyla belirti verir. Ultrasonografi ile barsak duvar kalınlığında artış saptanabilir. Steroid tedavisine bağlı peptik ülser görülebilir. Asparaginaz tedavisi hastalarda pankreatite yol açabilir, tanısı güçtür. Amilaz her zaman yüksek değildir, yüksek lipaz değerleri tanıda yardımcı olabilir.

Göz bulguları: Göz tutulumu çok dikkatli bir inceleme sonucunda yeni tanı almış ALL hastalarının 1/3'ünde görülebilir. Trombositopenin neden olduğu retinal hemoraji özellikle lökosit sayısı yüksek hastalarda gözün lösemik tutulumuna neden olur. Belirgin göz tutulumu olan hastalarda relaps riski %50'dir. Gözler, MSS ve testis gibi blastik hücreler için bir korunma alanı olarak görülebilir (20).

Mediastinal ve Kardiyopulmoner bulgular: Olguların yaklaşık 2/3'ünde otopsilerde kalp tutulumu gösterilmesine rağmen <%5 olguda klinik bulgu oluşur. Patolojik olarak miyokard ve perikardda blast saptanır. Lösemik infiltrasyon veya kanamaya bağlı oluşur. Ayrıca lösemilerin %5-10'unda tanı sırasında mediasten kitlesi saptanır ki, bunların çoğu T-hücreli lösemidir. T immünolojisi yoksa mediastinal tümör risk grubunu değiştirmez. Remisyon indüksiyon tedavisinin sonunda çekilen toraks grafisinde torakal 5. vertebra hizasında ölçülen genişlik, başlangıç genişliğinin %30 veya daha altına inerse remisyon olarak değerlendirilir.

Deri bulguları: ALL'de oldukça nadirdir, AML'de daha sık saptanır. Trombositopeniye bağlı kanama sonrası lösemik hücrelerin deride proliferasyonuna

bağlı ortaya çıkabilir. Konjenital lösemili yenidoğanlarda %50 oranında görülebilir. Deri altında nodül olabilir (leukemia cutis) (6,14).

Tablo 4. ALL hastaların tanı anında klinik ve laboratuar bulguları (6)

Klinik bulgular	**Hasta yüzdesi %**
Ateş	61
Kanama (peteşi, purpura gibi)	48
Kemik ağrısı	23
Lenfadenopati	50
Splenomegali	63
Hepatosplenomegali	68
Labaratuar bulguları	
Lökosit sayısı (mm^3)	
• <10,000	53
• 10,000–49,000	30
• >50,000	17
Hemoglobin (g/dL)	
• <7.0	43
• 7.0–11.0	45
• >11.0	12
Trombosit sayımı (mm3)	
• <20,000	28
• 20,000–99,000	47
• >100,000	25

LABORATUAR BULGULARI

Anemi, anormal lökosit sayıları ve trombositopeni kemik iliğinin lösemik hücrelerce işgalini yansıtır. Tanıda hastaların yarısından fazlasında lökosit sayısı 10.000/mm^3'ten fazladır. Hiperlökositoz (>100.000/mm^3) hastaların %10-15'inde görülür. Belirgin granülositopeni ise (<500/mm^3) %40 oranında görülür. Periferik kan yaymasında görülen hücrelerin büyük bir kısmı lökosit ve lenfoblasttır. Hiper eozinofili genellikle reaktiftir ve bazen ALL tanısından aylar önce bile eozinofili saptanabilir.

Trombosit sayısının düşüklüğü tanıda hastaların %92'sinde görülen bir bulgudur. Lösemide izole trombositopeni pek nadir olduğu için immün trombositopeniden ayırt etmek güç değildir. Trombosit sayısı 20.000/mm^3 değerleri gibi düşük dahi olsa, ateş veya infeksiyon gibi riskler yoksa ciddi kanama pek görülmez.

Anemi hastaların %75'inden fazlasında görülür, normokromik normositiktir, retikülosit sayısı normal veya düşüktür. T hücreli lösemilerde anemi ve trombositopeni genelde görülmez veya hafif seyirlidir. Düşük hemoglobin düzeyleri löseminin yavaş ilerlediğini, yüksek hemoglobin düzeyi ise hızlı ilerleyen bir lösemiyi düşündürür.

Kemik iliğinde genellikle %80-100 oranında blast vardır. Blast oranı %5'ten fazla ise lösemi mutlaka düşünülmelidir. Tanı için kemik iliğinde %25'ten yüksek blast oranı gereklidir. Kemik iliğinde mutlaka histokimyasal, immünfenotipik ve sitogenetik inceleme yapılmalıdır.

Artmış lösemik hücre yükü pürin katabolizması yolu ile serum ürik asit düzeylerinde artışa sıklıkla neden olur. Serum LDH düzeyi de lösemik hücre yükünün göstergelerindendir ve genellikle kötü prognozla ilişkilidir. Görüntüleme yöntemleri ile tanı anında hastaların %30 ila 50'sinde böbrek boyutlarında artış görülse de bunun prognostik veya terapötik bir değeri yoktur.

Hiperkalsemi hastaların %0.5'inde görülür; lenfoblastların parathormon benzeri bir protein salınımına yol açmasından veya kemiğin lösemik infiltrasyonuna bağlı ortaya çıkmaktadır. Bu komplikasyon genellikle hidrasyon ve kemoterapinin başlaması ile kendiliğinden düzelir.

Lösemik infiltrasyona bağlı karaciğer fonksiyon bozukluğu tanı anında %10-20 oranında görülür, genelde hafiftir, önemli bir klinik veya prognostik değeri yoktur. Serum Ig düzeyleri, özellikle Ig A ve Ig M genellikle hafif düşüktür. Bu durum lökosit sayı ve fonksiyon bozukluğundan kaynaklanmaktadır. İdrar tahlilinde ürik asit kristalleri ve hematüri görülebilir.

PA Akciğer grafilerinde mediastinal genişleme veya efüzyon görülebilir. Rutin kemik grafileri önerilmez ancak omurgada çökme kırığı şüphesi varsa spinal grafi çekilebilir.

Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde mikrolitrede 5 veya daha fazla blast olması veya kranial sinir tutulumu olması MSS lösemik tutulum olarak değerlendirilir. BOS kısa sürede sitosantrifüj sonrası incelenmelidir. Pui ve ark. BOS tutulumunun genellikle bildirildiğinden çok daha sık olduğu ve çok dikkatli incelemeler yapılırsa

hastaların yaklaşık üçte birinde tanı anında MSS tututulumu saptanabileceği, bu hastaların ek doz intratekal metotreksat ile tedavi edilmeleri gerektiği ve kendi serilerinde MSS nüksünün çok düşük düzeylerde (<%2) olduğunu bildirmişlerdir.

TANI

ALL tanısı fizik muayene, kan sayımı, periferik yayma, kemik iliği ve BOS'un sitolojik incelemesi ile konur. Kemik iliğindeki %25 veya daha yüksek oranda lenfoblast görülürse ALL tanısı kesinlik kazanır. Kemik iliğinde fibroz veya çok yoğun lösemik infiltrasyon aspirasyona engel olabilir. Bu hastalarda biyopsi gereklidir. Biyopsi yapılan dokunun imprint ile hazırlanan preparatları morfolojik tanı için boyanabilir. Kemik iliği nekrozu olan olgularda canlı doku alabilmek için aspirasyon işleminin defalarca tekrarlanması gerekebilir.

Tablo 5. Akut lenfoblastik lösemilerde FAB sınıflaması (23)

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

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

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

İmmünfenotip: Her ne kadar morfolojik bulguları ve sitokimyasal boyanma özellikleri tanıda çok değerli ise de kesin tanı için immünfenotipik özellikler de mutlaka değerlendirilmelidir (Tablo 6).

İmmünfenotipleme için Avrupa lösemi immünolojik sınıflama grubunun (EGIL) kriterlerine dayanılarak pro-B ALL tanısı için TdT ve CD19'un pozitif CD10, sitoplazmik IgM (cyIgM) ve yüzey İmmünoglobulin (sIg) negatif olması, Common ALL tanısı için TdT, CD19, CD10 pozitif ve cyIgM, sIg negatif, pre-B ALL tanısı için TdT, CD19 pozitif, CD10 pozitif veya negatif, cyIgM pozitif, sIg negatif olması baz alındı. T-ALL tanısı için ise TdT, cyCD3, CD7 pozitifliği arandı. Miyeloid ekspresyonu gösteren ALL tanısı için lenfoblastlarda miyeloid antijenlerin (CD13, CD33, CD65s) bir veya daha fazlasının %20'den yüksek oranda pozitifliği arandı (21). ALL'nin immünfenotip dağılımında B öncül ALL, tüm ALL olguların %80'ini oluşturur ve sitoplazmik İmmünoglobulin pozitif pre-B ve CALLA pozitif common ALL olarak ikiye ayrılır. Olgun B ALL, tüm ALL olgularının %1-2'sini oluşturur, erkeklerde daha sıktır, biraz daha büyük çocuklarda görülür, L3 tip blastlar vardır. LDH düzeyi yüksektir ve MSS tutulumu sıktır. Yüzey İmmünoglobulin taşırlar ve Burkitt lenfoma gibi tedavi edilirler.

Tablo 6. ALL'nin morfolojik, immünolojik ve sitogenetik sınıflaması (14)

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

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

T hücreli ALL tüm ALL olgularının %15-20'sini oluşturur. Tanıda hasta yaşı ve lökosit sayısı yüksektir, ektramedüller hastalık sıktır ve yoğun kemoterapi ile daha iyi prognoza ulaşılmıştır (6). T hücreli ALL adolesan erkeklerde görülüp, yüksek lökosit sayısı, yüksek LDH, yüksek lösemik hücre yükü, ön mediastinal kitle ve MSS tutulumu beklenen bulgulardır. Son yıllarda T-ALL'lerde bir transmembran reseptör mutasyonu olan NOTCH mutasyonlarının çocukluk çağı T-ALL'lerinde iyi prognostik bulgusu olduğu bildirilmiştir (22).

PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Prognoz ile ilişkili olduğu düşünülen birçok faktörün modern tedavi yöntemleri ile prognostik değerinin olmadığı görülmüştür. Örneğin matür B ALL veya T ALL bir zamanlar çok kötü prognoza sahip olduğu düşünülürken tedavi protokollerindeki değişikliklerle tam iyileşme oranları %75-80 dolaylarına çıkmıştır (24,25). Benzer şekilde erkek çocukalarda prognozun daha kötü olduğunda dair öngörü de modern tedavilerle erkek çocuklarda da tam iyileşme şansının %80'lerin üzerine çıkması ile yıkılmıştır (Tablo 7) (26).

Kemoterapiye duyarlık: Tedaviye yanıt lösemik hücrelerin genetiğini, hastanın farmakodinamik ve farmakogenetik özelliklerini yansıttığından hastanın prognozunu gösteren diğer tüm klinik veya biyolojik faktörlerden daha önemli bir prognostik faktördür. ALL'nin değişik alt gruplarında prognozun farklı olması primer olarak lösemik hücrelerin kemoterapiye dirençli olmaları ile iklişkilidir. Hiperdiploidi karyotipteki hücrelerin kemoterapiye duyarlılığı buna örnektir. Hiperdiploidi olan blastik hücrlerin %97'den fazlasında 21. kromozomun 3 veya 4 kopyası vardır. Metotreksatın hücre içine taşınmasında etkin olan gen bu kromozom üzerinde yer almaktadır. Bu yüzden hiperdiploidi gösteren hücrelerin kemoterapiye yanıtları çok iyidir (27).

Yaş: Tanı anında hasta yaşı önemli bir prognostik faktördür. Bir yaşın altındaki hastalarda immatür proB-ALL immünfenotipi ve MLL pozitifliği sık olduğundan prognoz oldukça kötüdür Bir ila 6 yaş arasındaki hastalar BFM çalışma grubunun değrelendirmesine göre en düşük risk grubunu oluşturmaktadır. Children Cancer Group 2-9 yaş, Pediatric Oncology Group 3-5 yaş, SJCRH ise 1-10 yaş aralığını düşük risk

olarak almıştır (28). Adolesanlarda T-ALL sıklığının daha yüksek olması ve hiperdiploidi, TEL-AML1 gibi iyi prognostik faktörlerin daha az görülmesinden dolayı prognoz kötüdür (11). T-ALL'de lösemik hücreler metotreksat ve sitarabin gibi kemoterapötiklere dirençlidir. Ancak risk gruplarına göre kemoterapi yoğunluğun düzenlenmesinden sonra B öncül hücreli ALL'lere yakın kür şansı elde edilmektedir (29).

İmmünfenotip: T-ALL'de lösemik hücreler metotreksat ve sitarabin gibi kemoterapötiklere dirençli olduğundan prognoz kötüdür. Ancak risk gruplarına göre kemoterapi yoğunluğun düzenlenmesinden sonra (5 gr/m^2 dozunda metotreksat) B öncül hücreli ALL'lere yakın kür şansı elde edilmektedir (6,29). C-ALL prognostik açıdan en iyi immünolojik gruptur. CD10 negatif, immatür öncül B hücreli ALL olan ProB ALL'de ise MLL gen mutasyonları daha sık olduğundan prognoz göreceli kötüdür.

Lökosit sayısı: Tanıda lökosit sayısı yıllardır yapılan çalışmaların tüümnde prognostik önemini korumaktadır. Ancak düşük risk grubu için belirlenmiş tek bir değer yoktur. BFM grubu çalışmalarında tanıda lökosit sayısının 20.000/mm^3'ün altında olması standart risk olarak kabul edilir (11). Ancak düşük risk grubu için lökosit sayısının üst sınırı 50000/mm^3 olarak belirleyen çalışmalar da vardır.

Lösemik hücrelerin genetiği: B öncül hücreli ALL, hiperdiploidi gösteren (lösemik hücrelerde kormozom sayısının 50'den fazla olması), TEL-AML1 füzyon geni olan t(12;21) translokasyonu pozitif hastalar düşük riskli hastalardır (2,5,11). Hipodiploidi (kromozom sayısı <45) çocukluk çağı lösemilerin %2'den azında pozitiftir, kötü prognozla ilişkilidir (Tablo 7).

t(4;11) translokasyonu 1 yaş altı lösemilerde %50, daha büyük çocuklarda %2 oranında pozitiftir ve kötü prognozla ilişkilidir. MLL gen anomalisi gösteren ALL hücreleri steroid ve asparaginaza oldukça dirençli iken sitarabin ve kladribin gibi nükleozid analoglarına duyarlılık gösterir. Bu duyarlılık membran nükleozid taşıyıcısı olan ENT1'in artmış üretimi ile ilişkilidir (30).

t(9;22) translokasyonunda 22. kromozom üzerineki BCR geni, 9. kromozomdaki ABL geni ile füzyon sonucu anormal ABL tirozin kinaz aktivitesi ortaya çıkar, proliferasyonda artış ve apoptozda azalmayla sonuçlanır. Sıklığı yaşla artar, çocuklarda %3 oranında iken yetişkinlerde %20, yaşlılarda ise %50 oranındadır ve kötü prognoz bulgusudur. Pediatrik BCR-ABL–pozitif ALL'de, BCR kırılma noktasında 190-kb (p190) protein üretimi olur bu yetişkin KML olgularında görülen proteinden (p210) farklıdır. Pediatrik ALL'de görülen t(9;22) genellikle ileri yaş, yüksek lökosit sayısı ve MSS tutulumu ile ilişkilidir (2,14,16)

E2A-PBX1 füzyon geni t(1;19)(q23;p13.3) sıklıkla tanıda yükek lökosit sayısı ile ilişkilidir ve pre B sitoplazmik Ig pozitif olguların %25'inde saptanır. Yoğun kemoterapi uygulamak gereklidir (6,14,16)

Tablo 7. ALL'de prognostik faktörler (14)

Faktör	İyi prognoz	Kötü prognoz
Yaş	1-6 yaş arası	< 1 yaş
Lökosit sayısı (10^9/L)	< 20	> 100
Prednizolon tedavisine 8.gün yanıtı	İyi yanıt*	Yavaş yanıt*
Indüksiyon tedavisine yanıt	M1[§]	M2,M3 [§]
(14.gün kemik iliği yanıtı)	>50	<45
Kromozom sayısı	≥ 1.16	<1.16
DNA indeksi	t(12;21)	t(9;22), t(4;11)
5 yıl olaysız sağkalım olasılığı	> 80%	10–60%

* İlk hafta tedavi sonrası blast sayısı < 1.10^9/L olması iyi prognoz bulgusudur.

[§] M1, kemik iliğinde < 5% blast ve hematopoezin tam rejenerasyonu;
M2, kemik iliğinde %5-25 blast ve/veya hematopoezin tam olarak sağlanamaması
M3, kemik iliğinde >%25 blast

MİNİMAL REZİDÜEL HASTALIK

Lösemi hücrelerine spesifik DNA, RNA ya da antijenlerin taranması ile morfolojik olarak saptanamayan blastların belirlenişi ile minimal rezidüel hastalık (MRD) kavramı doğmuştur (Tablo 8). MRD için en sık kullanılan iki metoddan ilki anormal immünfenotiplerin akım sitometrisi ile tespiti, diğeri ise lösemi ile ilişkili moleküler

hedefler taranmasıdır (ör. BCR-ABL, TEL/AML1, klona spesifik immunglobulin ve TCR gen düzenlemeleri) (31). Bu iki metodun duyarlılıkları farklıdır: flow sitometri ile %0.01 lösemi hücresi saptanabilirken PCR bazlı analizlerde ise lösemi hücresi saptama duyarlılığı 10^{-4} ila 10^{-6} oranındadır. Bundan dolayı uygulanması daha zor ve daha pahalı olmasına rağmen araştırıcıların büüyk çoğunluğu PCR bazlı metodları kullanmaktadır (32,33). Özellikle kantitatif MRD analizleri ile risk sınıflaması yapılabilmektedir. Tedavi süresince MRD düzeylerinde düzenli düşüş iyi prognozla ilişkili olduğu gibi yüksek seyreden MRD düzeyleri de klinik nüksün habercisidir (14). Remisyon indüksiyon tedavisinden sonra tam remisyon sağlanan hastalarda rezidüel hastalık %0.01 'den daha düşük ise prognozun çok iyi olacağı öngörülebilir. Ancak remisyon indüksiyon sonunda %1'den daha yüksek veya tedavinin sonraki her hangi bir döneminde %0,1'den daha yüksek MRD'de relaps riski oldukça yüksektir. Pui ve ark. remisyon indüksiyon tedavisinden 6 hafta sonraki herhangi bir dönemde blast oranı %0.01'den yüksek ise yoğun kemoterapi önermekte ve bu tedavi değişiminin tedavi başarısını artırdığını bildirmektedir.

Tablo 8: Çocukluk çağı ALL'sinde MRD saptama metodları (14)

Teknik	Duyarlılık	Uygulanabildiği alanlar
Morfoloji ve sitokimyasal boyamalar	10^{-1}–10^{-2}	Tüm lösemiler
Sitogenetik	10^{-1}–10^{-2}	Mikroskopik olarak saptanabilen sayısal veya yapısal değişiklik gösteren lösemiler
FISH (Floresan insitu hibridizasyon)	10^{-1}–10^{-2}	Yapısal veya sayısal bozukluluğu bilinen lösemiler
Akım sitometrisi (DNA içeriği için)	10^{-1}–10^{-2}	B öncül hücreli ALL'lerin %30'u ve T-ALL'lerin < %5'i
Akım sitometrisi (lösemi ilişkili immünfenotip için)	10^{-3}–10^{-4}	ALL'lerin %50-90'ı
PCR teknikleri		
DNA düzeyi		
• Immünoglobulin ve T hücre reseptör gen düzenlenmesi	10^{-3}–10^{-6}	ALL'lerin %90'ı
• Kırılıma bölgeleri bilinen kromozom bozuklukları	10^{-4}–10^{-6}	T-ALL'lerin %10-20'si, B-ALL'lerin > %5'i
RNA düzeyi		
• Lösemi spesifik füzyon gen ve füzyon mRNA'ya neden olan kromozom bozuklukları	10^{-3}–10^{-5}	B prekürsör ALL'lerin %10-15

TEDAVİ

ALL heterojen bir hastalıktır ve prognostik faktörler belirlenmiştir bundan dolayı risk gruplarına göre tedavi protokolleri geliştirilmiştir. B hücreli ALL tedavisinde, standart ALL tedavilerinden farklı protokoller uygulanmaktadır. Lenfoma tedavilerinde olduğu gibi yüksek doz metotreksat, sitarabin ve siklofosfamidden oluşan kısa süreli, yoğun kemoterapi blokları uygulanmaktadır. Bütün ALL kemoterapi protokollerinde öncelikle remisyon indüksiyonu, sonrasında rezidüel lösemiyi yok etmek için konsolidasyon, MSS eradikasyonu ve idame tedavi şemaları bazı farklılıklarla uygulanmaktadır (17).

Remisyon İndüksiyonu: Amaç hızlıca tam remisyonu (kemik iliğinde blast sayısını %5'in altına indirmek ve normal hematopoez görülmesi) sağlamaktır. Deksametazon veya prednizolon, vinkristin, asparaginaz bazen de ek olarak bir antrasiklinden oluşan kemoterapötikler uygulanır. Teorik olarak kanserli hücrelerin direnç kazanmadan önce yoğun kemoterapi ile yok edilmesi varsayımına dayanılarak yüksek riskli gruplarda remisyon indüksiyonunun erken ve agresif kemoterapi ile sağlanmasını planlayan çalışmalar vardır (18,34). Modern kemoterapi ve destek tedavisi ile hastaların %97-99'u remisyona girmektedir. Remisyona girmeyen hastaların relaps riski çok yüksek olduğundan, bu hastalara allojenik kök hücre nakli birçok araştırmacı tarafından önerilmektedir.

Konsolidasyon/Reindüksiyon (Güçlendirme): Tam remisyon sağlanmasına rağmen vücutta $1x10^{10}$ kadar lösemik hücre vardır. Modern kemoterapi protokollerinin çoğunda remisyon sağlandıktan hemen sonra yoğun kemoterapi ile erken reindüksiyon programı uygulanır. Şu anda geçerli olan protokollerin çoğunda kemoterapinin 16-20. haftalarında geç reindüksiyon kemoterapisi uygulanmaktadır.

MSS Tedavisi: 1970'li yıllardan başlayarak yüksek doz (2400cGy) kranial ve spinal ışınlama ile MSS relapslarının önüne geçilmeye çalışılmıştır, ancak yüksek morbidite ve geç komplikasyonlar farkedilince yoğun intratekal metotreksat tedavisi standart ve orta risk ALL'de radyoterapinin yerini almıştır. Kranial ışınlama dozları da 1800 ve 1200 cGy düzeyine çekilmiştir. Şu anda genel olarak uygulanan protokollerde kranial ışınlama MSS relapsı için yüksek risk oluşturan hastalarla (ör. Yüksek lökosit saysı ile başvuran T-ALL hastaları gibi) sınırlıdır (14,35).

İdame: Tüm kanser türleri içerisinde uzun süreli idame tedavisi sadece ALL'de gereklidir. İdame süresin 24 ay veya daha kısa sürelere çekmek için yapılan girişimler olumlu sonuçlanmamıştır. Benzer şekilde 3 yıldan uzun süreli idame tedavilerinin de gereksiz olduğu gösterilmiştir. İdame tedavisinde genelllikle günlük 6-merkaptopürin ve haftada bir alınan metotreksat ile devam edilir. T-ALL veya preB-ALL gibi bazı hastalarda bu temel antimetabolik rejimi güçlendirmek için vinkristin ve prednizon ekleyen gruplar da vardır (2,17,35).

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli: Allojenik kemik iliği nakli genellikle ilk indüksiyon tedavisine iyi cevap vermeyen veya hematolojik relapstan sonra remisyon sağlanan hastalara uygulanır. Otolog KİT çocukluk çağı lösemilerinde etkin olmadığından yapılmamalıdır (17,29). BCR/ABL pozitif ALL tedavisinde akraba, uygun donörü olan hastalarda allojenik KİT ile hem EFS hem de OS belirgin iyileşme bildirilmiştir. Diğer lösemilerde KİT'in yararı tam olarak ispatlanmamıştır (37).

RELAPS

En sık kemik iliği sonra sırayla MSS ve testis relapsları görülür. Nadiren tonsil, göz, yumurtalık ve cilt gibi organ tutulumlarıyla da relaps gelişebilir. Kombine relapslardan en sık ekimk iliği ve MSS relapsı sonra kemik iliği ve testis relapsı görülür. Ancak her türlü relaps sitemik bir hastalığın lokal bulgusu olarak düşünülmeli, diğer tutulumlar çok dikkatli bir şekilde incelenmeli ve tedavi planlarken çoklu kemoterapötikle sistemik tedavi planlanmalı ve MSS profilaksisi gibi gerekli lokal tedaviler uygulanmalıdır. Relaps olgularında immünfenotipik değişiklikler olabilir. Yine benzer şekilde kromozomal bozukluklar ve translokasyonlar ilk tanıdan farklı olabilir (6).

Tanıdan sonraki ilk 18 ay içinde gelişen relapslar (erken relaps) ve T-ALL relapslarında prognoz oldukça kötüdür. Çoklu kemoterapi ile tam remisyon sağlandıktan sonra akraba veya akrabadışı donörden allojenik KİT bu hastalarda tercih edilmesi gereken tedavi yöntemidir.

Kemik iliği relapsı: Yoğun kemoterapiye rağmen lösemili çocukların %20-30'unda kemik iliği relapsı gelişmektedir. Bu relaps izole veya diğer bölgelerdeki nükslerle

kombine olabilir. Erken kemik iliği relapsı (tedavi kesiminden sonraki ilk 6 ay içinde) olan hastaların prognozu oldukça kötüdür. Bu nedenle allojenik KİT uygulanması gereken grubu oluştururlar. Ancak geç kemik iliği relapsı olan B öncül hücreli ALL'lerin %90'ında kemoterapi ile remisyon sağlanabilmektedir ve 5 yıllık olaysız yaşam %35 dolaylarındadır. Relaps olan hastalarda 2. remisyona giriş için gereken süre hastanın remisyonda kalış süresini belirleyen en önemli faktördür. Yine relapsta lökosit sayısının 10.000/mm3'ün altında olması veya t(12;21) translokasyonu iyi prognoz bulgularıdır. Kombine relapsların prognozu izole kemik iliği relapslarından daha iyidir (38).

SSS relapsı: BOS'ta $5X10^6$/L veya daha fazla blast görülmesi MSS relapsı olarak değerlendirilir. Nadiren MSS relapsını reaktif pleositozdan ayırmak güç olabilir. İmmünolojik, sitogenetik ve moleküler genetik çalışmalar gerekebilir. Sadece intratekal tedavi uygulanması ile geçici remisyon sağlanabilir, SSS relapsını tamamen tedavi etmek mümkün değildir. Erken MSS relapsı (ilk remsiyondan <18 ay sonra) kemoterapi ve sonrasonda allojenik KİT ile tedavi edilmelidir. Yeni kemoterpi prtotkollerinde IQ düzeyinde düşüklük ve lökoensafalopati gibi MSS toksisitelerini azaltmak için radyoterapi yoğun kemoterapiden sonra uygulanmakta ve radyoterapi dozu 1800cGy ile sınırlandırılmaya çalışılmaktadır. Erken MSS relapsı olan hastalarda 4 yıllık olaysız sağkalım % 46 iken geç MSS relapslarında bu oran % 83'tür.

Testis Relapsı: Testis relapsında biyopsi veya ince iğne aspirasyonu ile tanı konulur. Ancak ince iğne aspirasyonunda kandaki lösemik hücreler yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. İzole testis relpasında her iki testise lokal radyoterapi uygulanır. Sistemik kemoterapi ile reindüksiyon, idame ve MSS profilaksisi de uygulanmalıdır. Testislere radyoterapi yerine yüksek doz metotreksat kullanımının etkinliğini incelemek üzere çalışmalar yapılmaktadır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Hastalar

1 Ocak 1995- 1 Temmuz 2008 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği'nde yeni ALL tanısı almış, 18 yaşından küçük toplam 203 hasta çalışmaya alınmıştır. Tedavi aldıktan sonra kısa sürede (ilk 33 gün) başka merkezde tedavi edilmek istenip izlemden çıkan hastalar çalışmaya alınmadı. Matür B hücreli hastalara farklı tedavi protokolü uygulandığından bu olgular da çalışmaya alınmadı.

Tanı

ALL tanısı kemik iliğinde %25 veya daha yüksek oranda lenfoblast olması durumunda konuldu. May Grünwald-Giemsa ile boyanan periferik kan ve kemik iliği yaymaları FAB kriterlerine göre değerlendirildi. Sitoşimik inceleme olarak peroksidaz (POX), periyodik-asit-Schiff (PAS) ve asit fosfataz boyaları kullanıldı. BOS'ta en az 5 lenfoblast/mm^3 olması durumunda MSS tutulumu pozitif olarak kabul edildi. Hastaların hepsinde KİA materyeline akım sitometrik inceleme yapılmıştır. Sitogenetik inceleme verilerine 116 hastada ulaşılabilmiştir. Yüzonaltı hastada t(9;22), 71 hastada t(4;11), 31 hastada t(12;21), translokasyon analizleri değerlendirilmiştir. Az sayıda hastada bakılabilen t(1;19) değerlendimeye alınmamaıştır. Hastalar immünfenotip özelliklerine göre gruplanırken pro-B ALL, TdT^+, $CD19^+$, $CD10^+$, $cyIgM^+$, yüzey immunoglobulin $(sIg)^-$; Common ALL, TdT^+, $CD19^+$, $CD10^+$, $cyIgM^-$, sIg^-; pre-B ALL, TdT^+, $CD19^+$, $CD10^{+/-}$, $cyIgM^+$, sIg^-; ve T-ALL, TdT^+, $cyCD3^+$, ve $CD7^+$ olması baz alındı. C-ALL, proB-ALL, preB-ALL gruplarının hepsi prekürsör B-ALL olarak sınıflandı. Kosta altında 4cm ve daha üzerinde ele gelen dalak ve karaciğer; hepatomegali ve splenomegali olarak değerlendirildi (2,3).

Tedavi

Hastalar ALL-BFM 95 protokolü modifiye edilerek hazırlanan TRALL-BFM 2000 protokolü, ile tedavi edilmiştir (Tablo 9). Tedavide stratejisi için hastalar 3 risk grubuna ayrılmıştır.

Tablo 9. Türk ALL-BFM 2000 kemoterapi protokolü

İlaç	Doz	Veriliş günü
İndüksiyon (Protokol I)		
Prednizon p.o.	60 mg/m^2	1-28
Vinkristin i.v.	1.5 mg/m^2	8, 15, 22, 29
Daunorübisin 1-s inf	30 mg/m^2	8, 15, 22, 29
L-Asparaginaz 1-s inf	10,000 IU/m^2	12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33
Siklofosfamid 1-s inf	1,000 mg/m^2	36, 64
Sitarabin i.v.	75 mg/m^2	38-41, 45-48, 52-55, 59-62
6-Merkaptopurin p.o.	60 mg/m^2	36-63
Metotreksat i.t.*	12 mg	1, 45, 59
Konsolidasyon (Protokol M; sadece SRG veMRG'de)		
6-Merkaptopürin	25 mg/m^2	1-56
Metotreksat 36-s inf †	1 g/m^2	8, 22, 36, 50
Metotreksat 24-s inf †	5 g/m^2	8, 22, 36, 50
Metotreksat i.t.*	12 mg	8, 22, 36, 50
Reindüksiyon (Protokol II)		
Deksametazon p.o.	10 mg/m^2	1-21
Vinkristin i.v.	1.5 mg/m^2	8, 15, 22, 29
Adriamisin	30 mg/m^2	8, 15, 22, 29
L-Asparaginaz 1-s inf	10,000 IU/m^2	8, 11, 15, 18
Siklofosfamid 1-s inf	1,000 mg/m^2	36
Sitarabin i.v.	75 mg/m^2	38-41, 45-48
6-Thioguanin p.o.	60 mg/m^2	36-49
Methotreksat i.t.*	12 mg	38, 45
Yoğun konsolidasyon (sadece HRG'de) (HR1/HR2/HR3)x2		
HR1		
Deksametazon p.o.	20 mg/m^2	1-5
6-Merkaptopürin p.o.	100 mg/m^2	1-5
Vinkristin i.v.	1.5 mg/m^2	1, 6
Metotreksat 36-s inf	1 g/m^2	1
Sitarabin 3-s inf, q 12 s	2 g/m^2	5
L-Asparaginaz i.m.	25,000 IU/m^2	6
M/C/P i.t. **	yaşa göre	1
HR2		
Deksametazon p.o.	20 mg/m^2	1-5
6-Thioguanin p.o.	100 mg/m^2	1-5
Vindesin i.v.	3 mg/m^2	1
Metotreksat 36-s inf*	1 g/m^2	1
Ifosfamid 1-s inf	400 mg/m^2	1-5
Daunorübisin 24-s inf	50 mg/m^2	5
L-Asparaginaz i.m.	25,000 IU/m^2	6
M/C/P i.t. **	yaşa gore	1
HR3		
Deksametazon p.o.	20 mg/m^2	1-5
Sitarabin 3-s inf, q 12 s	2 g/m^2	1-2
Etoposid 1-s inf	150 mg/m^2	3-5
L-Asparaginaz i.m.	25,000 IU/m^2	6
M/C/P i.t. **	yaşa göre	6

* it: intratekal

**M/C/P: Metotreksat/Sitarabin/Prednizon

†: T-ALL'de 5g/m^2 doz metotreksat 24 saatte infüzyon, prekusor B ALL'de 1g/m^2 doz 36 saatte infüzyon

- **Standart Risk Grubu (SRG):** Başlangıç lökosit sayısı 20.000 /mm3 altında, 7 günlük prednizon tedavisinden sonraki 8. günde periferik kanda lösemik hücre sayısı 1000/mm^3'ün altına inen, T- immunolojisi göstermeyen, 33. günde tam remisyon sağlanan, t (9;22) ve t(4;11) olmayan, 1 ila 6 yaş arasındaki hastalar SRG grubunu oluşturur.

- **Orta Risk Grubu (MRG)** 8. günde periferik kanda lösemik hücre sayısı 1000/mm^3 altında, 33. günde remisyon sağlanan ve translokasyonları negatif hastalarda SRG için belirtilen diğer şartlardan herhangi birinin pozitif olması durumunda hasta MRG olarak kabul edilir.

- **Yüksek Risk Grubu (HRG)** Tedavinin 8. gününde periferik kanda lösemik hücre sayısı > 1000 / mm3 veya 33. günde tam remisyon elde edilememiş veya t (9;22), t (4;11) translokasyonlarından birinin pozitif olması durumunda HRG olarak değerlendirilir.

Tedaviye yanıt ve relaps kriterleri

Tedavinin 8. gününde minimum 210 mg/m^2 prednizolon alan hastalarda periferik kanda 1000/mm^3'ten daha az lenfoblast olması durumunda steroide iyi yanıtlı olarak değerlendirildi. 33. gün değerlendirilmesinde rejenerasyon gösteren kemik iliğinde %5'ten az blast olması, periferik yaymada ve BOS'ta blast olmaması ve lokalize hastalık bulunmaması durumunda tam remisyon olarak kabul edildi. Kemik iliğinde %25'ten fazla blast olması veya herhangi bir bölgede lösemik infiltrasyon olması relaps olarak değerlendirildi. Tadavinin 15. günü yapılan kemik iliğinde < 5% blast ve hematopoezin tam rejenerasyonu saptanması durumunda M1, %5-25 blast ve/veya hematopoezin tam olarak sağlanamaması durumunda M2 olarak değerlendirildi. Kemik iliğinde >%25 blast varsa M3 olarak değerlendirildi.

Kranial ışınlama

SRG grubu hastalar ve MRG grubunda olup MSS tutulumu olmayan 2 yaştan küçük hastalar ışınlanmamıştır, 2 yaş ve üstündeki MRG hastalar ise 1200cGy ile ışınlamıştır. HRG grubunda 1-2 yaş arasındaki hastalar 1200cGy, 2yaş ve üstü hastalar ise 1800 cGy ile ışınlanmıştır. MSS tutulumu olan hastalar 1 yaşından küçükse

ışınlanmamış, 1 ila 2 yaş arasında ise 1200cGy ile 2 yaş ve üstü ise 1800cGy ile ışınlanmıştır.

İstatistiksel analiz

Kaplan Meier metodu kullanılarak yaşam hızları hesaplanmıştır. Genel sağkalım (OS) için sadece ölüm olay olarak belirlenmiştir. Olaysız yaşam hızı (EFS) remisyon anı ile çalışma yapılan an veya ilk olay oluşuncaya kadar geçen süre hesaplanmıştır. EFS hesaplanırken remisyona girilmemiş olması, erken ölüm veya tedaviye direnç, relaps, tam remisyon sağlandıktan sonra ölüm veya ikincil malignite olay olarak kabul edilmiştir. Remisyon sağlanmaması 1. gün olay olarak kabul edilmiştir. Takipten çıkan hastalar için son takip süresi izlem kesim zamanı olarak belirlenmiştir. Hastalıksız yaşam süresi hesaplanırken sadece relaps olay olarak alınmıştır.

BULGULAR

Hastalarımızın yaşları 9 ay ila 17 yıl arasında, ortalama yaşı 6,1 ±3,7 yıldı. Bir yaş altı 2 hasta, 1-6 yaş arası 127 hasta, 6 yaş üstünde ise 74 hasta vardı. Hastaların %62,1'i erkek, %37,9 ise kız hastalardı (erkek/kız oranı 1,63). Cinsiyete göre 5 yılllık sağ kalım oranları hesaplandığında erkekler için %79,2 kızlar için %80,3 oranları istatiksek olarak anlamlı farklılık göstermiyordu (p:0.92).

Hastaların büyük çoğunluğu birden fazla yakınma ile başvurmuştu. En sık başvuru nedenleri olan solukluk 82 hastada ve halsizlik 75 hastada gözlendi. Kemik ağrıları 67, ateş 53 hastada yakınma nedeniydi. Kas ve eklem ağrıları kemik ağrısı grubunda değerlendirildi. Çürük, morarma ve döküntü hastaların 49'unda, kanama ise sadece 14 hastada vardı. Boyunda şişlik yakınması ile 31 hasta başvurmuştu. İştahsızlık, kilo kaybı, karın ağrısı, öksürük, kusma ve diğer yakınmaları olan hasta sayısı 98 idi (Tablo 10).

Tablo 10. Başvuru yakınmaları

Yakınma	n	%
Solukluk	82	40,4
Halsizlik	75	36,9
Kemik, eklem, kas ağrıları	67	33,0
Ateş	53	26,1
Döküntü, morarma, çürük	49	24,1
Boyunda şişlik	31	15,3
Kanama	14	6,9
Diğerleri*	98	48,3

*İştahsızlık, kilo kaybı, karın ağrısı, kusma, öksürük, nefes darlığı ve benzeri yakınmalar

En sık ektramedüller tutulum %6,9 mediasten, %5,9 kemik, %2 testis, %1 deri, %1 böbrek, %1 göz olarak bulundu. Kosta altında 4cm ve daha üzerinde ele gelen dalak ve karaciğer hepatomegali ve splenomegali olarak değerlendirildiğinde; hastaların %33,5'inde hepatomegali, %27,6'sında splenomegali saptandı. Klinik bulguları değerlendirilirken, MSS tutulum (p:0.23), hepatomegali (p:0.13), splenomegali (p:0,21) lenfadenopati (p:0.83), mediasten tutulumu (p:0,91), böbrek tutulumu (p:0.53), kemik tutulumu (p:0,3), göz tutulumu (p:0.68) testis tutulumu (p:0.51) prognostik açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 11. Klinik ve laboratuar bulguları, sağkalım hızları ve risk gruplarına göre dağılım

	Bütün hastalar			*SRG %*	*MRG %*	*HRG %*
	n	%	sağkalım			
Cinsiyet						
Erkek	126	62,1	79,2	22,2	59,5	18,3
Kız	77	37,9	80,3	28,6	59,7	11,7
Yaş						
<1 yaş	2	1	50	0	100	0
1-6 yaş	127	62,6	84,7	39,4	49,6	11,0
>6 yaş	74	36,5	73,1	0	75,7	24,3
Tanıda WBC						
<20 000/mm^3	129	63,5	84,3	38,0	51,2	10,9
20000–100000/mm^3	49	24,1	74,5	0	83,6	16,3
>100 000/mm^3	25	12,3	68	0	60	40
MSS						
tutulum +	22	10,8	68,2	9,1	72,7	18,2
tutulum –	181	89,2	80,1	29,8	54,7	15,5
Hb						
<8g/dl	114	56,2	82,5	26,3	58,8	14,9
≥ 8g/dl	89	43,8	76,4	22,5	60,7	16,9
Hepatomegali						
Var	94	46,3	78,7	21,3	59,6	19,1
Yok	109	53,7	80,7	30,3	56,9	12,8
Splenomegali						
Var	56	27,6	73,2	14,3	58,9	26,8
Yok	147	72,4	82,3	30,6	57,8	11,6
Mediastinal tutulum						
Var	14	6,9	64,3	0	64,3	35,7
Yok	189	93,1	81,0	28,0	57,7	14,3
Kemik tutulumu						
Var	12	5,9	66,7	16,7	66,7	16,7
Yok	191	94,1	80,6	26,7	57,6	15,7
İmmünfenotip						
Prekürsör B	170	83,7	83,5	28,2	58,2	13,5
T hücreli	31	15,3	58,1	0	71,0	29,0
Diğerleri	2	1,0	50	0	100	0

Başvuruda lökosit sayıları için median değer 10600/mm^3, ortalama 43071±6058/mm^3 (700-669000/mm^3) bulundu. Hastaların %63,5'inde ilk lökosit sayısı 20000/mm^3'ün altında bulundu, bu grupta toplam sağkalım %84,3 bulundu. Lökosit sayısı 100000/mm^3'ün üzerinde olan grup ise tüm hastaların 12,3'ünü oluşturuyordu. Bu hasta grubunda toplam sağkalım %68 bulundu. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p:<0.01).

İmmünfenotiplerine göre sınıflamada hastaların 157'si C-ALL, 8'i proB-ALL, 5'i preB ALL, 31'i T-ALL ve 2'si indifferansiye lösemi olarak değerlendirildi. Yaşam hızları hesaplandığında tüm B öncül hücreli lösemiler (proB, preB ve C-ALL) prekürsör B-ALL olarak gruplandı. Hastaların tümünün %83,7'si prekürsör B ALL, %15,3'ü T-ALL ve %1'i indifferansiye lösemi immünfenotipindeydi. Prekürsör B-ALL grubunda sağkalım oranı %83,5, T-ALL'de ise %58,1 bulundu (p:<0.05), 2 indiferansiye lösemi tanılı hastanın biri eksitus oldu. T-ALL olguları daha yüksek risk grubunu oluşturmaktadır. Risk gruplarına göre sınıflandığında 53 hasta (%26,1) SR grubunda, 118 hasta (%58,1) MR grubunda ve 32 hasta (%15,8) HRG grubundaydı

Hastaların 27'sinde (%13,3) steroide yeterli yanıt yoktu. Standart ve orta risk gruplarında steroide yeterli yanıtı olmayan hasta oranları %2, %3,3 iken yüksek risk grubunda bu oran %69 saptandı. Hastalarımızda 8. gün periferik kanda blast oranı 1000/mm^3'ten az olan grupta (steroide yeterli yanıtı olmayanlar) sağkalım %84, 1000/mm^3 ve üzerinde olan grupta ise (steroide yeterli yanıtı olanlar) %46 bulunmuştur (p<0.001).

Onbeşinci gün kemik iliği değerlendirildiğinde standart risk grubunda %92 oranında M1 kemik iliği (<%5 blast) görülürken, yüksek risk grubunda bu oran %50'de kalmıştır. Yüksek risk grubundaki hastaların %30'unda M3 kemik iliği saptandı (p<0.001)

Tablo 12. Risk Gruplarına göre tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve nükslerin dağılımı

Risk Grubu	*Prednizon yanıt*		*15. gün kemik iliği*			*33.gün remisyon*		*Nüks*	
	İyi	**Kötü**	**M1**	**M2**	**M3**	**Var**	**Yok**	**Var**	**Yok**
SRG*	98,0	2,0	92,0	6,0	2,0	100	0	6,0	94,0
MRG*	96,7	3,3	84,2	11,4	4,4	98,2	1,8	17,6	82,6
HRG*	31,3	68,8	50,0	27,3	30,0	82,8	17,2	31,3	68,8
Toplam (n)	176	27	166	22	15	181	7	34	169

*Risk gruplarına ait değerler "%" olarak verilmiş değerlerdir

Sitogenetik analizlerde t(9;22) çalışma yapılan 116 hastanın 6'sında (%5,1) pozitif bulunuştur. Yetmişbir hastada t(4;11) çalışılmış olup bu hastaların 2'sinde pozitif saptanmıştır. TEL/AML pozitifliği ise 34 hastanın 6'sında saptanıştır (%17,6). t(12;21) pozitif 7 hasta ve t(4;11) pozitif 2 hastada mortalite yoktu. Protokol gereği t(9;22) pozitif tüm hastalar yüksek risk grubuna alındı, bu 6 hastadan 4'ü (%66,7) eksitus olmuştur.

Tablo 13. Sitogenetik inceleme, sağkalım hızları ve risk gruplarına göre dağılımı

Translokasyon	***Bütün hastalar***			***SRG %***	***MRG %***	***HRG %***
	n	%	sağkalım			
TEL/AML1pozitifliği *	6	17,6	100	50	50	0
BCR/ABL pozitifliği *	6	5,1	42,9	0	0	100
MLL/AF4 pozitifliği *	2	2,8	100	0	0	100

* Sitogenetik inceleme sonuçları için verilen oranlar her bir translokasyon için çalışılan hasta sayısına göre hesaplanmıştır

Relaps, ikincil malignite, remisyona girmeme ve erken ölüm "olay" kabul edilince, olay olmayan grupta sağkalım %93, olanda %45 bulundu, istatistiksel olarak oldukça anlamlı farklılık gözlendi ($p<0.001$). Nüks olan grupta sağkalım (%38,2) nüks olmayan grupla karşılaştırıldığında (%88,2) belirgin olarak düşük bulundu ($p<0.001$).

Tablo 14. Relaps ve ikincil maligniteler

Relapslar	***N***	***%***
Kemik İliği	21	72,4
Testis	2	6,9
Kombine MSS ve Kİ	3	10,4
Diğerleri	3	10,4
Toplam		100
İkincil Maligniteler	4	-

İkincil malignitele 203 olgunun 4'ünde (%2) görüldü, bunlardan ikisinde beyin tümörü, ikisinde ise AML gelişti. İkincil malignite gelişen hastalar yoğun kemoterapi almıştı; hastaların üçü yüksek risk grubunda, biri ise orta risk grubundaydı. Beyin tümörü gelişen her iki hastaya da kranyal radyoterapi uygulanmıştı.

Tablo 15: Risk gruplarına göre ölüm oranları

	SRG n (%)	MRG n (%)	HRG n (%)	TOPLAM n
ÖLÜ	2 (%4,0)	21 (%17,4)	18 (%56,3)	41
SAĞ	48 (%96)	100 (%82,6)	14 (%43,8)	162

Toplam 41 hastamız kaybedilmiştir. Düşük risk grubunda toplam yaşam oranı %96,0, orta risk grubunda %82,6 ve yüksek risk grubunda ise %43,8 bulunmuştur. Düşük ve orta risk gruplarında yaşam oranları anlamlı olarak yüksekti (p:<0.01) (Tablo 13).

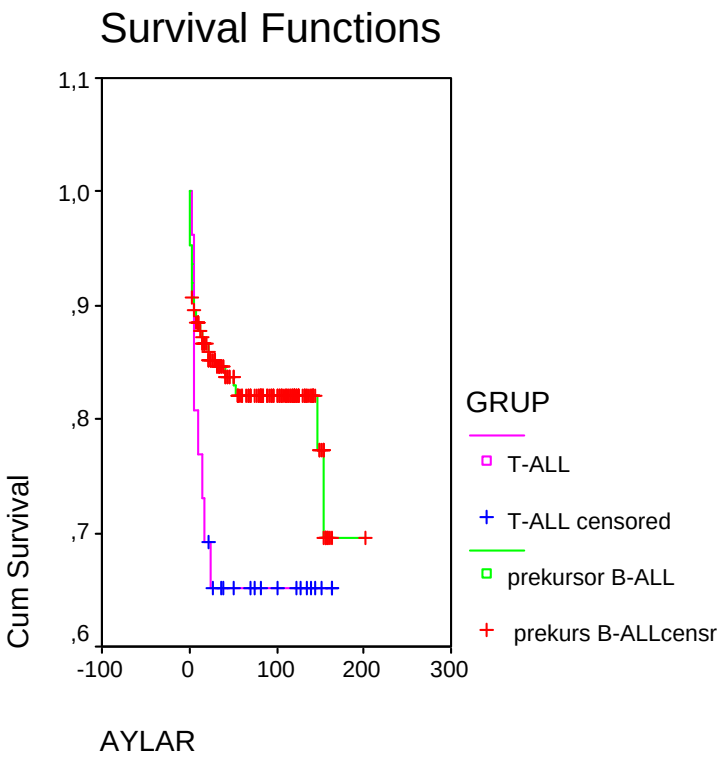
Hastalarımızn 5'i remisyon indüksiyon döneminde, 21'i ilk remisyondan sonra ve 15'i nüks ettikten sonra kaybedilmiştir. İndüksiyon tedavisi ile remisyon sağlanayan 5 hastanın tümü eksitus oldu. Biri sepsis, biri yaygın damariçi pıhtılaşması ve kanama, biri P. Carini infeksiyonu, diğer 3'ü de febril nötropeni ve sepsis nedeniyle kaybedildi. İlk remsiyon sağlandıktan sonraki dönemde 21 hasta öldü. Bu hastaları 17'si infeksiyon nedeniyle kaybedildi. İnfeksiyon nedeni 6 hastada saptanabildi, 3'ü bakteryel (klebsiella ve 2 olguda staf. aureus), 4'ü de fungal ajanlardı. Onbir hastada ise febril nötropeni ve sespsise neden olan ajan izole edilemedi. İlaç reaksiyonu olarak iki hastada toksik epidermal nekroliz (sitozin arabinozide bağlı) gelişti. Bir hastada da böbrek yetmezliğine bağlı ölüm gerçekleşti.

Tablo 16. Ölüm nedenleri

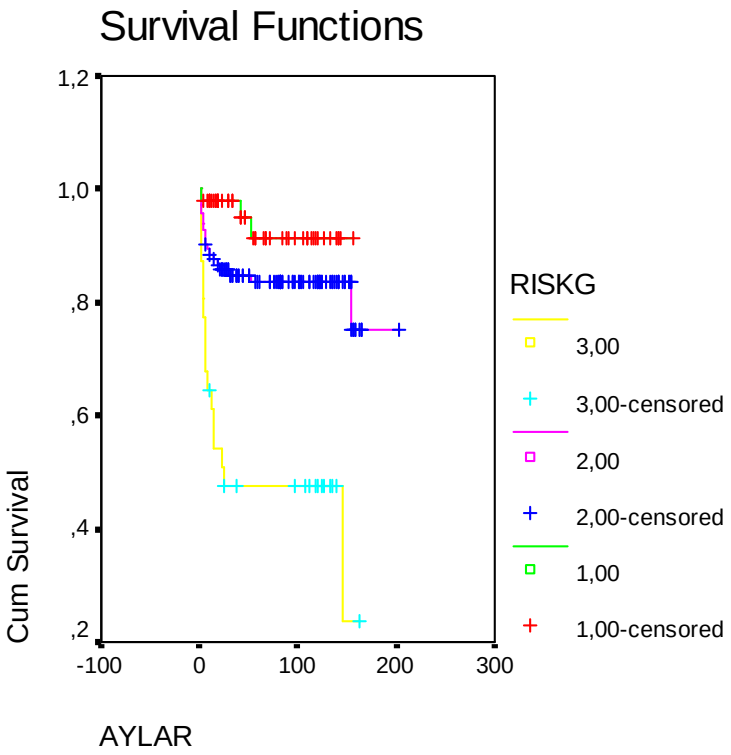
Ölüm nedenleri	***Dirençli hastalık (N=5)***	***Ilk remisyonda (n=21)***	***Nüks olan hastada (n=15)***
İnfeksiyon			
Mantar (Candida, Aspergillus, pneumocystis vb)	1	4	4
Bakteriyel	-	3	-
Viral (CMV,VZV vb)	-	-	1
Tanımlanamayan (sepsis vs.)	3	11	9
Kanama	1	-	1
İlaç reaksiyonu, toksisite	-	3	-

Nüks olan hastaların 15'i eksitus oldu, 4'ü mantara bağlı, biri CMV pnömonisi, biri hematemez ve hematüri ile acil polikliniğine başvuran, yaygın damar içi

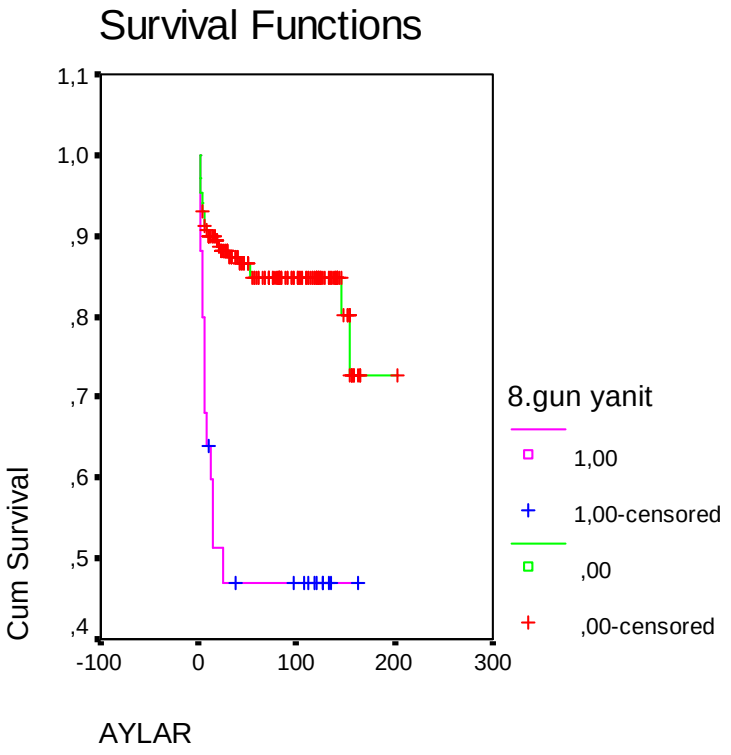
pıhtılaşması olan hasta idi. Dokuz hastada ise etken izole edilemedi, bu hastalar febril nötropenikti ve sepsis tablosunda idiler.



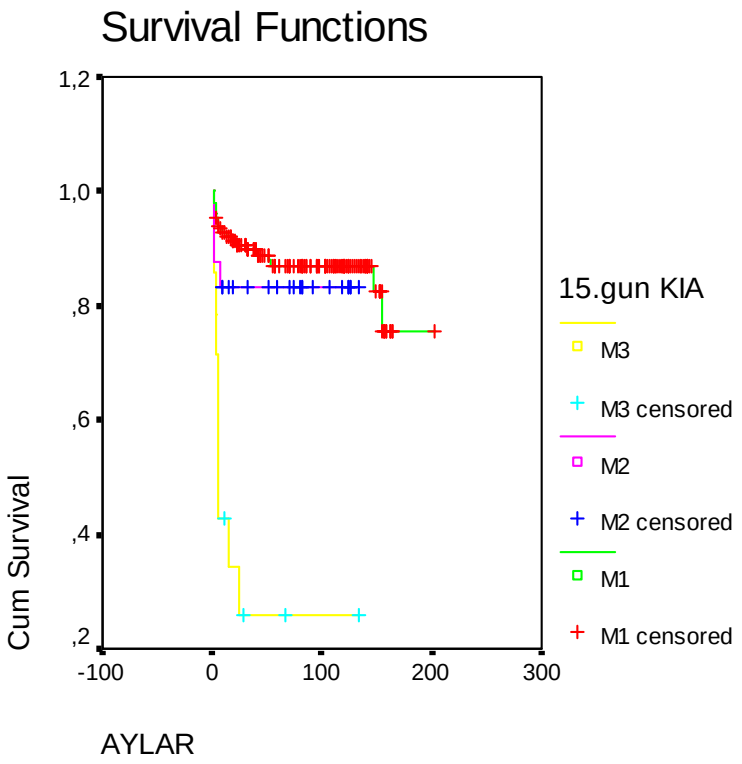
Şekil 1: İmmünfenotiplerine göre yaşam oranları



Şekil 2: Risk gruplarına göre yaşam oranları (1: SRG, 2MRG, 3:HRG)



Şekil 3: 8. güne yanıta göre yaşam oranları



Şekil 4: 15. gün kemik iliği incelemesine göre yaşam oranları

TARTIŞMA

Çocukluk çağının en sık kanseri olan ALL tedavisinde bugün çoklu kemoterapi ile hastaların çoğunda tam şifa sağlanabilmektedir. Randomize kontrollü klinik çalışmalar, yoğun kemoterapi kombinasyonlarının denenmesi, MSS profilaksisi, risk gruplarının belirlenip tedavi yoğunluğunu ayarlanması sonucu son 40 yılda yaşam süresinde belirgin ilerlemeler görülmüştür.

Yaş: Çalışma grubumuzda ortalama yaş 6,1 ±3,7 idi. Bu rakam benzer çalışmalarda bildirilen ortalama yaş grubunun (4-5 yıl) biraz üzerindedir (3,40,41). Erkek/kız oranı 1,63 bulunmuştur. Bu oran daha önce kliniğimizde yapılan çalışma ile uyumludur. Ancak özellikle yurtdışında yapılan çalışmalarda bu oran 1.2-1.3 dolaylarındadır. Ülkemizde erkek çocukların daha fazla doktora götürülmesi bu oranın yüksek çıkmasında etkili olmuş olabilir. Yaş grupları değerlendirilirken 1-6 yaş arası hastaların prognozunun 6 yaştan büyük hastalardan farklı olmadığı görüldü. Büyük olasılıkla çalışma grubumuzda 6 yaş üzerindeki hastaların orta risk grubu olarak değerlendirilerek daha yoğun kemoterapi uygulanması yaşam oranlarının benzer çıkmasına neden olmuştur.

Cinsiyet: Cinsiyet prognoz ilişkisini incelediğimizda erkek hastalarımızın sağkalım oranları %79,2 iken kızlarda bu oran %80,3 bulnmuştur. Klasik anlamda çocukluk çağı lösemilerinde erkek cinsiyetin kötü prognostik özelliğe sahip olduğu bilinmektedir. Ancak son yıllarda yapılan birçok çalışmada yeni tedavi rejimleri ile bu fark ortadan kalkmıştır. ALL BFM 90 kemoterapi protokolünün uygulandığı çok merkezli uluslararası çalışmada 2000'de yayınlanan araştırma sonucu 6 yıllık olaysız sağkalım erkek ve kızlarda sırasıyla %75 ve %82 iken, 2008'de yayınlanan ALL BFM 95 çalışması sonucunda bu oranların sırasıyla %78,4 ve %81 olduğu bildirilmiştir (3,35,42). Serimizde de görüldüğü gibi cinsiyet tedavi başarısında artık belirgin bir farklılık göstermemektedir. On yaş ve üzerinde izlediğimiz 11 kız hastamızın 7'si ölmüştür. Klinik gözlemlerimizde de özellikle kız adolesan çocuklarda prognozun daha kötü olduğunu görmekteyiz ancak sayı olarak bu hasta grubu az olduğundan istatistiksel analiz yapılamamıştır. Finlandiya'dan yapılan ve 10-16 yaş arası 128 ALL tanılı hastayı kapsayan çalışmada sağkalım oranları %70'in üzerinde bulunmuştur.

Yine aynı çalışmada adolesan dönemde cinsiyetin prognostik farklılık göstermediği bildirilmiştir (43).

Yakınma: Hastalarımızın başvuru yakınmalari göz önünde bulundurulduğunda kanama ile ilgili bulgular (peteşi, ekimoz, ağız içi kanama vs) literatürde bildirilen %40-50 oranından daha düşük (%24) bulunmuştur (6,14). Yine birçok kaynakta en sık yakınma olarak bildirilen ateş hastalarımızın %26'sının başvuru nedeni idi. Hastalarımızda solukluk, halsizlik ve kemik ağrıları yakınmaları ise yüksek oranda bulunmuştur.

Ekstramedüller tutulum: En sık ekstramedüller tutulum %6,9 mediasten, %5,9 kemik, %2 testis, %1 deri, %1 böbrek, %1 göz olarak bulundu. Schrappe ve ark'larının yürüttüğü çok merkezli BFM çalışmasında benzer şekilde mediastinal tutulum %8 ve testis tutulumu %0,6 oranında bildirilmiştir (3). Yine aynı çalışmada hepatomegali ve splenomegali sırasıyla %31 ve %27 olarak bildirilirken bizim çalışma grubumuzda ise bu oranlar sırasıyla %46 ve %28 olarak bulunmuştur (3). Çalışmamızda ekstramedüller tutulumların hiçbiri prognostik açıdan anlamlı bulunmamıştır. Kemik tutulumunu araştırdığımız 179 ALL olgusunu içeren bir başka çalışmamızda %60 osteopeni, %42 litik lezyon ve %36 periost reaksiyonu bulunmuş olup radyolojik bulguyu yoğun veren hastalarda yüksek sağkalım oranları saptanmıştır (44).

Lökosit sayısı: Tanıda lökosit sayısı 100.000/mm^3 ve üzerinde olan hasta grubunda yaşam oranı %68,0 iken, 100.000/mm^3 altındaki lökosit sayısına sahip grupta ise %83,7 idi ($p<0.01$).. Birçok çalışmada benzer sonuçlar bildirilmiştir (2,11,29,45,46). Lökosit sayısının yüksekliği çocukluk çağı ALL'sinde halen kötü bir prognostik faktördür

Kemoterapiye yanıt: Lösemilerde prognozun en iyi belirteçlerinden biri de kemoterapiye yanıttır (2,3,6,35). Hastalarımızda 8. gün periferik kanda mutlak blast sayısı 1000/mm^3'ten az olan grupta sağkalım %85, 1000/mm^3 ve üzerinde olan grupta ise %46 bulunmuş olup oldukça anlamlı bir faklılık görülmektedir ($p<0.001$). BFM grubunun son çalışmasında steroide iyi yanıtlı grupta 6 yıllık olaysız sağkalım %84, steroide yanıtsız grupta ise %55 olarak bildirilmiştir (35). Çalışmamızda alınan sonuçlar bu sonuçlara paralellik göstermektedir. Ancak çalışma grubumuzdaki

hastalarda steroide iyi cevap vermeyen 27 hastamız (%13,3) vardı, bu oran yurtdışından diğer çalışmalarda bildirilen %8,6-9,5 oranlarından biraz daha yüksektir (35,46,47).

Onbeşinci ve 33. gün kemik iliği: Hastalarda 15. günde değerlendirilen kemik iliğinin prognostik açıdan oldukça önemli olduğu görüldü. M3 olan hasta grubunda sağkalım oranı %27 iken, M1 ve M2'de sırasıyla %88 ve %72 idi ($p<0.001$). BFM grubunun yaptığı bir çalışmada M1,M2 ve M3 olan hastalarda yaşam oranları sırasıyla 88, %75, %47 olarak bildirilmiştir (35). Yine benzer şekilde 33. gün yanıtı değerlendirilirken remisyon tedavisine dirençli grupta yaşam oranı %14,3 remisyona giren hastalarda ise %85,7 bulunmuştur ($p<0.001$). Remisyona girmeyen hasta oranımız %3,7 olduğu görüldü, BFM grubunu yapmış olduğu aynı çalışmada %2,3 olarak bildirilmiştir (35).

Genetik:

- Blastların genetik incelemelerinde t(12;21) pozitifliği serimizde %17,6 oranında bulunmuş olup BFM grubununda bu oran %21,4'tür (35), diğer serilerle benzerdir (5,7). Translokasyon hastalarımızdan t(12;21) pozitif 6 hastanın tümü SRG ve MRG risk gruplarında olup hepsi yaşamaktadır. Uluslar arası serilerde de benzer sonuçlar verilmiş olup TEL/AML iyi prognostik özellik taşıyan bir translokasyon olarak bildirilmiştir (2,3,35,45).

- Hastalarımızın 116'sında araştırılmış olan t(9;22) 6 hastada (%5,1) pozitif saptanmıştır. BFM çalışmalarında t(9;22) translokasyonu sonuçlarımıza oranla daha düşük, % 2-3 oranlarında bildirilmektedir (3,35). t(9;22) pozitif 6 hastadan 4'ü eksitus olmuştur. İstatistiksel analiz için sayı çok düşüktür ancak yine de t(9;22) translokasyonu olan hastalarda yoğun kemoterapiye rağmen mortalite çok yüksek (%66,7) bulunmuştur. Bu hastalarda önerilen kemik iliği transplantasyonunun ülkemizde yaygın bir şekilde yapılamayışı etkili olabilir. Altı hastanın sadece birine kemik iliği transplantasyonu yapılabilmiştir.

- t(4;11) translokasyonu 71 hastanın ise 2'sinde (%2,8) pozitif bulunuştur. Benzer çalışmalarda t(4;11) translokasyonu serimizdeki sonuca paralel sıklıkta, %2 olarak bildirilmektedir (7,35). Translokasyon pozitif 2 hastamız da yaşamaktadır. Yüksek risk grubuna alınan ve yoğun tedavi verilen bu hastalarda

başarılı sonuç yoğun kemoterapi ile açıklanabilir. Benzer sonuçlar İngiliz çalışma grubundan da bildirilmiş ve kemik iliği transplantasyonunun bu grupta gerekli olmadığı vurgulanmıştır (48).

İmmünfenotip: Hastalarımız immünfenotiplerine göre incelendiğinde prekürsör B-ALL %84 oranında ve T-ALL ise %15, indiferansiye lösemi ise %2 oranında görülmüştür. Bu oran Avrupa BFM çalışma grubunda bildirilen prekürsör B-ALL'de %86 ve T-ALL'de 14 oranlarına oldukça yakındır (3,35,46). Çalışma grubumuzda prekürsör B-ALL hasta grubunda 5 yıllık yaşam oranı %83,5, T-ALL hastalarda ise %58 bulunmuştur, iki grup arasında yaşam oranı istatitiksel olarak anlamıydı (p:0.0026). İndiferansiye lösemili 2 olgu, sayı çok az olduğundan istatiksel olarak değerlendirilememiştir. Prekürsör B-ALL hastalarımızın yaşam oranları oldukça yüksek olup yurtdışında bildirilen %78-85 oranlarıyla paralellik göstermektedir. T ALL'de prognozun daha kötü olması beklenir. Yüksek doz metotreksat tedavisi ile T-ALL'de tedavi başarısının artırılacağı bildirilmiştir (3,11,35). İkibinüç yılına kadar T-ALL vakalarımız 1000mg/m^2 dozunda metotreksat alırken bu tarihten itibaren yüksek doz metotreksat dozu 5000mg/m^2'ye yükseltilmiştir ve T-ALL'de tedavi başarısını artırmak için çalışılmıştır. Bu nedenle T-ALL olgularında 5 yıllık yaşam oranlar %58'de kalmıştır.

Sekonder Maligniteler: İkincil malignitele 203 olgunun 4'ünde (%2) görüldü, bunlardan ikisinde beyin tümörü, ikisinde ise AML gelişti. İkincil malignite gelişen hastalar yoğun kemoterapi almışı; hastaların üçü yüksek risk grubunda, biri ise orta risk grubundaydı. Beyin tümörü gelişen her iki hastaya da kranyal radyoterapi uygulanmıştı. St Jude serisinde ALL'li hastalarda ikincil beyin tümörü 20 yıl içinde % 1,39 oranında görülmüştür, serimiz bu oranı desteklemektedir. Bu çalışmada tanıda MSS tutulumu ve ışın tedavisinin ikincil beyin tümörü riskini artırdığı düşünülmüştür (49).

SONUÇ

Çalışmamızda 203 yeni tanılı ALL hastası değerlendirilmiştir. Hastalarda tanı anında alınan kemik iliği örneklerinde sitokimyasal boyalar yapılmış, immünfenotipleme çalışılmış ve t(9;22), t(4;11) ve t(12;21) translokasyonları incelenmiştir.

1. Hastalarımızın yaşları 9 ay ila 17 yaş arasında, ortalama 6,1 ±3,7 yaş idi. Bir yaş altı 2 hasta, 1-6 yaş arası 127 hasta, 6 yaş üzerinde ise 74 hasta vardı.

2. Cinsiyete göre sağ kalım oranları hesaplandığında erkekler için %79, kızlar için %80 oranları istatiksek olarak anlamlı farklılık göstermiyordu (p:0.92).

3. Çalışmamızda en sık başvuru nedenleri %40 hastada solukluk ve %36 hastada halsizlikti. Kemik ağrıları %33, ateş %26 hastada başvuru nedeniydi. Çürük, morarma ve döküntü hastaların %24'ünde, kanama ise %7 hastada vardı.

4. Lökosit sayısının yüksekliği kötü bir prognostik faktördür. Tanıda lökosit sayısı 100.000/mm^3 ve üzerinde olan hasta grubunda yaşam oranı %68,0 iken, 100.000/mm^3 altındaki lökosit sayısına sahip grupta ise %83,7 idi ($p<0.01$).

5. Her hastanın kemoterapiye duyarlılığının farklı olduğu bilinmektedir. Tedaviye yanıt en iyi prognositk verilerden biridir. Çalışmamızda steroide yanıtı iyi olan grupta toplam yaşam hızı % 85,2 iken steroide yanıtı iyi olmayan grupta bu oran %44,4 bulundu ($p<0.001$)..

6. 15.gün kemik iliği: yanıtı prognostik açıdan oldukça önemli olduğu görüldü. M3 olan hasta grubunda sağkalım oranı %27 iken, M1 ve M2'de sırasıyla %88 ve %72 idi ($p<0.001$).

7. İmmünfenotiplerine göre sınıflamada yaşam hızları hesaplandığında tüm prekürsör B-ALL (proB, preB ve C-ALL) grubunda sağkalım oranı %83,5, T-ALL'de ise %58,1 ($p<0.01$).

8. En sık ektramedüller tutulum %6,9 mediasten, %5,9 kemik, %2 testis, %1 böbrek, %1 göz, %1 deri olarak bulundu. Ancak ekstramedüller tutulumların hiçbiri prognostik açıdan anlamlı bulunmamıştır.

9. İkincil malignitele 203 olgunun 4'ünde (%2) görüldü, bunlardan ikisinde beyin tümörü, ikisinde ise AML gelişti. İkincil malignite gelişen hastalar yoğun kemoterapi almışı; hastaların üçü yüksek risk grubunda, biri ise orta risk grubundaydı. Beyin tümörü gelişen her iki hastaya da kranyal radyoterapi uygulanmıştı.

10. Toplam 41 hastamız kaybedilmiştir. Düşük risk grubunda toplam yaşam oranı %96,0 orta risk grubunda %82,6 ve yüksek risk grubunda ise %43,8 bulunmuştur. Hastalarımızn 5'i remisyon indüksiyon döneminde, 21'i ilk remisyondan sonra ve 15'i nüks ettikten sonra kaybedilmiştir. En sık ölüm nedenin infeksiyon olduğu görüldü. Üç hastada ilaç toksisistesi, 2 hastada ise kanama primer ölüm nedeniydi.

Sonuç olarak ALL'li vakalarımızda tanısal yöntemler ve tedavi sonuçlarımız yurtdışı serilerle paralel olup yüz güldürücüdür. Bu sonuçları daha iyiye götürecek genetik çalışmalara ihtiyaç vardır ve minimal rezidüel hastalık araştırmaları relapsları önlemede büyük yarar sağlayacaktır.

.

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, TRALL-BFM 2000 (modifiye ALL-BFM 95) kemoterapi protokolu alan hastalarda klinik bulgular, laboratuar bulguları, kemik iliğinin morfolojik, sitogenetik, immünfenotipik özelliklerinin, kemoterapiye yanıtın incelenmesi, yaşam süreleri, prognoza etki eden faktörlerin saptanması ve ölüm nedenleri, nüksler ve ikincil malignitelerin değerlendirilmesiydi.

Ocak 1995 - Temmuz 2008 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği'nde ardışık yeni tanılı ALL tanısı (B-ALL dışında) ile izlenen 18 yaşından küçük toplam 203 hasta çalışmaya alınmıştır. Tüm hastalardan alınan kemik iliği örnekleri sitokimyasal boyalarla değerlendirilip, flow sitometri ile immünfenotipleme yapılmıştır. Sitogenetik inceleme yapılmış t(9;22), t(4;11) ve t(12;21) çalışılmıştır. Tedavinin 8. gününüde steroide yanıt periferde blast sayımı ile değerlendrilmiş, 15. ve 33. günlerde kemik iliği tekrarlanmıştır.

Hastalarımızın yaşları 9 ay ila 17 yıl arasında, median 6,1 ±3,7 yıldı. Hastaların %62,1'i erkek, 37,9 ise kız hastalardı (erkek/kız oranı 1,63). En sık başvuru şikayetleri solukluk, halsizlik, kemik ağrıları ve ateşti. Başvuruda lökosit sayıları için median değer 10600/mm^3 (700-669000/mm^3) bulundu. En sık ektramedüler tututlum %6,9 mediasten, %5,9 kemik, %2 testis, %1 böbrek, %1 göz, %1 deri olarak bulundu. Hepatosplenomegali hastların yaklaşık 1/3'ünde saptandı. İmmünfenotiplerine göre sınıflamada hastaların %83,7'si prekürsör B ALL, %15,3'ü T-ALL olduğu görüldü. Sitogenetik ananlizlerde t(12;21) çalışma yapılan 34 hastanın 6'sında (%17,6) pozitif saptanıştır. t(9;22) 116 hastanın 6'sında (%5,1), t(4;11) ise çalışılan 75 hastanın 2'sinde (%2,8) pozitif bulunuştur. Prekürsör B-ALL grubunda sağkalım oranı %83,5, T-ALL'de ise %58,1 bulundu (p:<0.05). Relaps, ikincil malignite, remisyona girmeme ve erken ölüm "olay" kabul edilince, olay olmayan grupta sağkalım % 93, olanda % 45 bulundu, istatistiksel olarak oldukça anlamlı farklılık gözlendi. (p<0001). İkincil malignitele 203 olgunun 4'ünde (%2) görüldü, bunlardan ikisinde beyin tümörü, ikisinde ise AML gelişti.

SUMMARY

In this study we aimed to evaluate non B-ALL patients who were treated with a modified ALL-BFM protocol (TRALL-BFM 2000). Clinical and laboratory findings at admission, cytochemical, morphologic and immunologic features of bone marrow, response to chemotherapy, survival rates, causes of death, relapses and prognostic factors have been evaluated.

From January 1995 to July 2008, 203 newly diagnosed non B-ALL patients who had admitted to Cerrahpasa Pediatric Hematology Department were enrolled into study.

The median age was 6,1 ±3,7 years (9 month- 17 years). The most common complaints were paleness, weakness, bone pain and fever. The mean leucocyte count at admission was 10600/mm^3 (700-669000/mm^3). Extramedullary involvement were medaistinal 6,9% bone 5,9 %, testicular 2%, renal 1% and ocular 1%.

Most common complaints were paleness in 40%, weakness in 36%, bone pain in 33% and fever in %26 of patients.

Translocations t(12;21) was positive in 17,6% of patients who had investigated for this translocation. Positivity of of t(9;22) and t(4;11) were %5,1 and 2,8%, respectively. Immunological investigations revealed that 83,7% of cases were precursor B-ALL and 15,3% were T-ALL. Overall survival rates were 83,5% precursor B-ALL and 58,1 in T-ALL. In case of acccepting relapse, secondary malignancy, unable to achieve remission and immediate deaths as “event”, the overall survival in “event” group was 93% whereas in “non event” group it was only 45% ($p<0.001$). Secondary malignancy was observed in 4 cases (%4); 2 had brain tumors and 2 AML.

KAYNAKLAR

1. Kutluk T. Çocukluk çağı kanserlerin epidemiolojisi. Klinik Gelişim 2007;20: 5-12.
2. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Mechanism of disease: Acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2004;350:1535-48.
3. 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.
4. Henderson MC, Choi S, Beesley AH. Mechanism of relapse in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Cell Cycle 1997:10, 1315-20;
5. U. Özbek, Sırma S, Ağaoğlu L etal. Prognostic significance of the TEL-AML1 fusion gene in pediatric acute lymphoblastic leukemia in Turkey. J Pediatr Hematol/Oncol, 2003; 25: 204-8.
6. Leukemias In: Lanzkowsky P editor, Manual of Pediatric Hematology and Oncology: Elsevier Academic Press. San Diego, 2005;415-53.
7. Donald P. Historical perspective In: Pui CH editor. Childhood Leukemias. Cambridge: Cambridge University Press, 1999;3-18.
8. Velpeau A. Sur la resoprtion du pusaet sur l'alteration du sang das les maladies clinque de persection nenemant. Premier Observation. Rev Med 1827;2:216.
9. Virschow R. Weisses blut. Notiz Geb Natur Heilk.1845;6:152-6
10. Gloor W. Ein fal von Geheilter miyeloblastenleukemia. Munch Med Wochenschr 1930;77:1096-8.
11. 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
12. Bhatia S, Sather HN, Heerema NA, Trigg ME, Gaynon PS, Robison LL. Racial and ethnic differences in survival of children with acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2002;100:1957-64.
13. Hrusak O, Trka J, Zuna J, et al. Acute lymphoblastic leukemia incidence during socioeconomic transition: selective increase in children from 1 to 4 years. Leukemia. 2002 Apr;16:720-5
14. Smith OP, Han IM. Clinical features and therapy of lymphoblastic leukemia.. IN: Arceci RJ, Hann IM, Smith OP editors, Pediatric Hematology. 3rd edition. Blackwell Publishing; 2006, 450-82.
15. Rubnitz EJ, Pui CH. Recent advances in the treatment and understanding of childhood acute lymphoblastic leukaemia. Cancer treatment in review. 2003;29:31-44.
16. Pui CH, Schrappe M, Ribeiro RC, Niemeyer CM. Childhood and adolescent lymphoid and miyeloid leukemia. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program). 2004:118-145.
17. Pui CH, Evans WE. Drug therapy: Acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 1998;339:605.
18. Bostrom BC, Sensel MR, Sather HN, et al. Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. Blood 2003;101:3809–17

19. Celkan T. Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemisi. Klinik Gelişim 2007; 20: 14-26.
20. Leonardy NJ, Rupani M, Dent G, Klintworth GK. Analysis of 135 autopsy eyes for ocular involvement in leukemia. Am J Ophthalmol 1990; 109: 436–44.
21. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). Leukemia.1995;9:1783.
22. Stephen Breit, Martin Stanulla, Thomas Floh. Activating NOTCH1 mutations predict favorable early treatment response and long-term outcome in childhood precursor T-cell lymphoblastic leukemia. BLOOD, 2006;108:1151-7.
23. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukemias. Br J Haematol 1976;33:45-61.
24. Goldberg JM, Silverman LB, Levy DE, et al. Childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: the Dana–Farber Cancer Institute acute lymphoblastic leukemia consortium experience. J Clin Oncol 2003;21: 3616-22.
25. Patte C, Auperin A, Michon J, et al. The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. Blood 2001;97:3370-9.
26. Pui CH, Sandlund JT, Pei D, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIIIB at St Jude Children's Research Hospital. Blood. 2004; 104:2690-2696.
27. Belkov VM, Krynetski EY, Schuetz JD, et al. Reduced folate carrier expression in acute lymphoblastic leukemia: a mechanism for ploidy but not lineage differences in methotrexate accumulation. Blood 1999;93:1643-50.
28. Smith M, Arthur D, Camitta B, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignement for children with acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 1996;14:18-24.
29. Pieters R, Carroll WL. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Clin N Am 2008; 55:1–20.
30. Stam RW, van den Heuvel-Eibrink MM, den Boer ML, et al. Multidrug resistance genes in infant acute lymphoblastic leukemia: Ara-C is not a substrate for the breast cancer resistance protein. Leukemia 2004;18:78–83.
31. Pui C-H, Campana E. New definition of remission in 1 childhood acute lymphoblastic leukaemia. Leukemia 2000; 14: 1483–5.
32. Szczepanski T, Orfao A, van der Velden V et al. Minimal residual disease in leukaemia patients. Lancet Oncol 2001;2: 409–17..
33. Moppett J, Burke GA, Steward CG. The clinical relevance of detection of MRD in childhood ALL. J Clin Pathol 2003;56: 249–53.
34. Tubergen DG, Gilchrist GS, O'Brien RT, et al. Improved outcome with delayed intensification for children with acute lymphoblastic leukemia and intermediate presenting features: a Childrens Cancer Group phase III trial. J Clin Oncol 1993;11:527–37
35. Möricke A, Reiter A, Zimmermenn M.Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival. Blood 2008;11:4477-89.

36. Miller DR, Leikin SL, Albo VC, et al. Three versus five years of maintenance therapy are equivalent in childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the Childrens Cancer Study Group. J Clin Oncol 1989;7:316-325.
37. Balduzzi A, Valsecchi MG, Uderzo C, et al. Chemotherapy versus allogeneic transplantation for very-high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission: comparison by genetic randomisation in an international prospective study. Lancet 2005;366:635–42.
38. Bührer C, Hartmann R, Fengler R et al. Peripheral blast counts at diagnosis of late isolated bone marrow relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia predict response to salvage chemotherapy and outcome. J Clin Oncol 1996, 14: 2812–17
39. Pui CH, Schrappe M, Ribeirio R. Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program). 2004:118-45.
40. Spallek J, Spix C, Zeeb H. Cancer patterns among children of Turkish descent in Germany. BMC Public Health 2008; 8:152-9.
41. Greaves M. Childhood leukemia. BMJ 2002;324: 282-7.
42. Moghrabi A, Donna E, Asselin B. Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2007;109:896-904
43. Usvasalo A, Räty R, Knuutila S, Vettenranta K, Harila- Saari A, Jantunen E, et al. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults in Finland. Haematologica 2008;93:1161-68.
44. Apak H. Celkan T. Yıldız İ. Akut lenfoblastik lösemide iyi prognoz göstergesi: Kemik tutulumu. Çocuk Sağlılığı ve Hastalıkları Dergisi. 2003:46;275-80.
45. Schultz KR, Pullen J, Satter HN. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers. Blood 2007;109: 926-35
46. Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M, et al. Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995: Berlin-Frankfurt- Munster. Leukemia. 2000;14:2205-22.
47. Bhojwani D, KAng H, Moskowitz NP. Biologic pathways associated with relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood 2006 108: 711-7
48. Harrison G, Richard S, LAwson S et al.Comparison of allogeneic transplant versus chemotherapy for relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia in the MRC UKALL R1 trial. MRC Childhood Leukaemia Working Party. Ann Oncol.2000;8:999-1006.
49. Walter AW, HAncock ML, Pi CH et al. Secondary brain tumors in children treated for acute lymphoblastic leukemia at St Jude Children's Research Hospital. J Clin Oncol. 1998;16:3761-7