

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

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK HEMATOLOJİ
KLİNİĞİNDE 2010 – 2020 YILLARI ARASINDA AKUT
LENFOBLASTİK LÖSEMİ TANISI ALAN HASTALARIN
KOMPLİKASYON, RELAPS VE SAĞKALIM ORANLARININ
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. EDA DİDEM KAYAKIRAN
DANIŞMAN
DOÇ. DR. YILMAZ AY

DENİZLİ - 2020

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

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK HEMATOLOJİ
KLİNİĞİNDE 2010 – 2020 YILLARI ARASINDA AKUT
LENFOBLASTİK LÖSEMİ TANISI ALAN HASTALARIN
KOMPLİKASYON, RELAPS VE SAĞKALIM ORANLARININ
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. EDA DİDEM KAYAKIRAN
DANIŞMAN
DOÇ. DR. YILMAZ AY

DENİZLİ - 2020

ONAY SAYFASI

Doç. Dr. Yılmaz AY danışmanlığında Dr. Eda Didem KAYAKIRAN tarafından yapılan “Pamukkale Üniversitesi Çocuk Hematoloji Kliniğinde 2010 – 2020 Yılları Arasında Akut Lenfoblastik Lösemi Tanısı Alan Hastaların Komplikasyon, Relaps ve Sağkalım Oranlarının Retrospektif Değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışması 17.12.2020 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda tıpta uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Prof. Dr. Dolunay Gürses

ÜYE

Doç. Dr. Yılmaz Ay

ÜYE

Dr. Öğr. Üyesi Yusuf Ziya Aral

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

17/12/2020

Prof. Dr. Osman Çiftçi

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda benimle tecrübelerini paylaşan, tezimin tüm aşamalarında bilgi ve deneyimiyle katkı sağlayıp bana yol gösteren, değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Yılmaz Ay'a,

Katkılarını esirgemeyen Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr. Hande Şenol'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca kıymetli bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, mesleki gelişimime katkıda bulunan tüm saygıdeğer hocalarıma,

Eğitim yıllarımızı birbirimize destek olarak geçirdiğimiz, pek çok deneyimi paylaştığımız sevgili asistan arkadaşlarım başta olmak üzere tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına,

Hayatım boyunca benim yanımda olan, bana her türlü desteği, sevgiyi, ilgiyi veren en kıymetlilerim ailem; sevgili annem, babam, kardeşime

Tüm zorluklara benimle birlikte göğüs geren, beni yüreklendiren Dr. Aykut Demir'e sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Eda Didem Kayakıran

Denizli, 2020

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI.....	I
TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
TABLolar DİZİNİ.....	X
ÖZET.....	XII
İNGİLİZCE ÖZET.....	VIV
1. AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİYE GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. TANIM.....	2
2.2. TARİHÇE.....	2
2.3. EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.4. ETİYOLOJİ	4
2.5. PATOGENEZ.....	4
2.6. SEMPTOM VE BULGULAR.....	6
2.6.1. Kemik İliği İnfiltrasyonu Kaynaklı Hematolojik Bulgular	7
2.6.2. Lenfoid Sistem İnfiltrasyonundan Kaynaklı Bulgular.....	7
2.6.3. Merkezi Sinir Sistemi Tutulumu Bulguları.....	8
2.6.4. Genitoüriner Sistem Tutulumu Bulguları.....	8
2.6.5. Renal Tutulum Bulguları.....	8
2.6.6. Gastrointestinal Tutulum Bulguları.....	9
2.6.7. Kemik ve Eklem Tutulumu Bulguları.....	9
2.6.8. Kardiyopulmoner Tutulum Bulguları.....	9
2.7. LABORATUVAR BULGULARI.....	10
2.8. TANI VE SINIFLAMA.....	11
2.8.1. Morfolojik Sınıflama.....	11
2.8.2. İmmünolojik Sınıflama.....	12

2.8.3. Sitogenetik ve Moleküler Sınıflama.....	14
2.9. PROGNOTİK FAKTÖRLER.....	17
2.10. TEDAVİ.....	19
2.11. TEDAVİYE YANIT VE RELAPS	20
2.12. KEMOTERAPİ YAN ETKİLERİ.....	21
2.13. KOMPLİKASYONLAR.....	23
2.14. KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. BFM – ALL IC – 2009 Protokolü Tanı Kriterleri ve MSS Tutulumu.....	25
3.2. BFM – ALL IC – 2009 Protokolü Risk Grupları.....	26
3.3. BFM – ALL IC – 2009 Protokolü Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi.....	30
3.4. Etik Kurul Onayı.....	30
3.5. İstatistiksel Analiz.....	30
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA.....	56
6. SONUÇLAR.....	75
7. KAYNAKLAR.....	79

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

ADH: Antidiüretik hormon

ALL: Akut lenfoblastik lösemi

ALS: Mutlak lenfosit sayısı

ALT: Alanin aminotransferaz

ANS: Mutlak nötrofil sayısı

AML: Akut miyeloid lösemi

ARDS: Akut respiratuar distres sendromu

ASD: Atrial septal defekt

AST: Aspartat aminotransferaz

BFM: Berlin-Frankfurt-Münster

BOS: Beyin omurilik sıvısı

BUN: Kan üre azotu

BT: Bilgisayarlı tomografi

CALLA: Yaygın Akut Lenfoblastik Lösemi İlişkili Antijen

CD: Farklılaşma kümesi, Hücrenin tipini ve olgunlaşma seviyesini gösteren antijen

COG: Children's Oncology Group

CRP: C-reaktif protein

DHFR: Dihidrofolat redüktaz

DİK: Dissemine intravasküler koagülopati

DNA: Deoksiribonükleik asit

EF: Ejeksiyon fraksiyonu
EFS: Olaysız sağkalım
FAB: Fransız Amerika Britanya
FISH: Floresan in situ hibridizasyon
GİS: Gastrointestinal sistem
HGB: Hemoglobin
HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü
HLA: İnsan lökosit antijeni
HRG: Yüksek risk grubu
İT: İntratekal
İV: İntravenöz
JİA: Juvenil İdiopatik Artrit
JMML: Jüvenil miyelomonositik lösemi
Kİ: Kemik İliği
KİBAS: Kafa içi basınç artışı sendromu
KİT: Kemik iliği transplantasyonu
LAP: Lenfadenopati
LDH: Laktat dehidrogenaz
LP: Lomber ponksiyon
MR: Manyetik Rezonans
MRD: Minimal kalıntı hastalığı
MRG: Orta risk grubu
MSS: Merkezi Sinir Sistemi

MTX: Metotreksat

OS: Genel sağkalım

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PLT: Trombosit

PRES: Posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu

PY: Periferik Yayma

RBC: Kırmızı kan hücresi (Eritrosit)

RT: Radyoterapi

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

SRG: Standart risk grubu

TLS: Tümör lizis sendromu

tPA: Rekombinant insan doku tipi plazminojen aktivatörü

USG: Ultrasonografik görüntüleme

VSD: Ventriküler septal defekt

WBC: Beyaz kan hücresi (Lökosit)

6-MP: 6- Merkaptopürin

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. İnsan lenfoid farklılaşmasının şematik gösterimi.....	13
Şekil 2. Çocukluk çağı lösemilerinde ALL'nin spesifik genotiplerinin tahmini sıklıkları.....	15
Şekil 3. ALL IC BFM 2009 risk sınıflaması kriterleri.....	27
Şekil 4. ALL IC BFM 2009 risk sınıflamasına göre tedavi şeması.....	28
Şekil 5. BFM ALL IC 2009 protokolü alan hastaların relaps süresi.....	44
Şekil 6. BFM ALL IC 2009 protokolünde relaps olan hastaların yaş grubu.....	45
Şekil 7. BFM ALL IC 2009 protokolünde relaps olan hastaların cinsiyetleri.....	45
Şekil 8. BFM ALL IC 2009 protokolünde relaps olan hastaların immunfenotipleri.....	46
Şekil 9. BFM ALL IC 2009 protokolünde relaps olan hastaların risk grupları.....	46
Şekil 10. BFM ALL IC 2009 protokolünde relaps olan hastaların tanı WBC sayıları.....	47
Şekil 11. BFM ALL IC 2009 protokolünde relaps olan hastaların steroid yanıtı.....	47
Şekil 12. BFM ALL IC 2009 protokolünde relaps olan hastaların 15. gün kemik iliği.....	48
Şekil 13. BFM ALL IC 2009 protokolünde relaps olan hastaların genetik sonucu.....	48
Şekil 14. BFM ALL IC 2009 protokolü alan hastalarda toplam sağkalım.....	49
Şekil 15. BFM ALL IC 2009 protokolünde yaş grubuna göre sağkalım.....	50
Şekil 16. BFM ALL IC 2009 protokolünde cinsiyete göre sağkalım.....	50

Şekil 17.	BFM ALL IC 2009 protokolünde immunfenotipe göre sağkalım.....	51
Şekil 18.	BFM ALL IC 2009 protokolünde risk grubuna göre sağkalım.....	51
Şekil 19.	BFM ALL IC 2009 protokolünde tanı WBC sayısına grubuna göre sağkalım.....	52
Şekil 20.	BFM ALL IC 2009 protokolünde steroid yanıtına göre sağkalım.....	52
Şekil 21.	BFM ALL IC 2009 protokolünde 15.gün kemik iliğine göre sağkalım.....	53
Şekil 22.	BFM ALL IC 2009 protokolünde genetik sonucuna göre sağkalım.....	53

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Çocukluk çağı lösemilerinde sınıflama.....	2
Tablo 2. ALL 'de tanı anında görülen klinik bulgular.....	7
Tablo 3. FAB sınıflamasına göre ALL morfolojik tiplerinin sitolojik özellikleri.....	12
Tablo 4. İmmunfenotipe göre klinik özellikler.....	14
Tablo 5. ALL 'de kromozomal anormalliklerin prognostik önemi.....	16
Tablo 6. Dünya Sağlık Örgütü ALL sınıflandırması.....	17
Tablo 7. ALL 'de kemik iliği remisyon durumunun Sınıflandırılması.....	18
Tablo 8. Çocukluk çağındaki ALL 'de prognostik faktörler.....	19
Tablo 9. Çocukluk çağındaki ALL 'de kemik iliği transplantasyonu (KİT) endikasyonları.....	24
Tablo 10. MSS tutulumu sınıflaması.....	26
Tablo 11. ALL IC BFM 2009 risk sınıflamasına göre tedavi protokolleri.....	28
Tablo 12. BFM ALL IC 2009 tedavide kullanılan ilaçlar ve dozları.....	29
Tablo 13. ALL tanısı alan hastaların başvuru anındaki semptom ve bulgularının sıklığı.....	32
Tablo 14. Hastaların tanı anındaki laboratuvar parametreleri.....	33
Tablo 15. ALL hastalarının risk grupları.....	34
Tablo 16. ALL hastalarının prognostik öneme sahip özellikleri.....	35
Tablo 17. ALL hastalarının ekstramedüller tutulum açısından değerlendirilmesi.....	37
Tablo 18. ALL tanılı hastaların tedavi protokolleri.....	38
Tablo 19. İlk remisyondan sonra KİT yapılan ALL hastalarının özellikleri.....	38
Tablo 20. Relaps görülen hastaların özellikleri.....	39
Tablo 21. Kaybedilen hastaların özellikleri.....	40

Tablo 22.	ALL hastalarının izleminde karşılaşılan komplikasyonlar.....	41
Tablo 23.	B ve T hücreli ALL'li hastaların prognostik öneme sahip özellikleri.....	43
Tablo 24.	ALL IC BFM 2009 protolüyle izlenirken relaps olan ve kaybedilen hastaların prognostik öneme sahip özellikleri.....	54
Tablo 25.	ALL IC BFM 2009 protolüyle izlenen hastaların 5 yıllık olaysız ve genel sağkalım oranları.....	55

ÖZET

Pamukkale Üniversitesi Çocuk Hematoloji Kliniğinde 2010 – 2020 Yılları Arasında Akut Lenfoblastik Lösemi Tanısı Alan Hastaların Komplikasyon, Relaps Ve Sağkalım Oranlarının Retrospektif Değerlendirilmesi

Dr. Eda Didem KAYAKIRAN

Çocukluk çağı lösemilerin büyük kısmını akut lenfoblastik lösemi (ALL) oluşturmaktadır. Günümüzde tedavi protokollerinin geliştirilmesi, riske göre tedavi şemalarının düzenlenmesi, destekleyici bakımda gelişmelerle sağkalım oranları artmıştır. Sağkalım oranlarının artışıyla beraber kısa ve uzun dönemde görülen komplikasyonlar da daha sık görülmeye başlamıştır. Bu çalışmada; 10 yıl boyunca ALL tanısı alan hastaların klinik ve laboratuvar bulguları, komplikasyonları, relaps ve sağkalım oranları değerlendirilerek literatürdeki sonuçlarla ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Pamukkale Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda 2010-2020 yılları arasında takip edilen 86 ALL tanılı hasta geriye dönük incelendi. Hastaların demografik özellikleri, ALL tipleri, risk grupları, merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumları, tedavi sırasında görülen erken ve geç komplikasyonları, kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapılıp yapılmadığı, nüks ve mortalite oranları incelendi. Elde edilen bulgular literatür eşliğinde değerlendirildi. BFM ALL IC 2009 protokolü alan 67 hastanın sağkalım analizleri değerlendirildi.

Hastaların %59,3'ü erkek olup, %55,8'i 1-6 yaş grubundaydı. Ortalama yaş $6,73 \pm 4,67$ yıl, ortanca yaş 5,21 yıldı. Hastaların %89,3'ü BFM ALL IC 2009, %8'i BFM TR ALL 2000, %1,3'ü BFM 95 ve %1,3'ü Interfant 06 protokolü ile tedavi edildi. Risk grupları HRG, MRG, SRG sırasıyla %22,2, %54,3 ve %23,5 idi. Hastaların %86,7'si B hücreli ve %13,3'ü T hücreli ALL tanılıydı. Tanı anında hastaların %17,1'inde mediasten, %10,5'inde MSS, %3'ünde testis, %2,5'inde göz tutulumu vardı. Mediastende genişleme görülen hastaların %53,8'i T hücreli ALL idi. Tedavinin 8.gününde 81 hastanın %85,3'ünde steroid yanıtı iyiydi. On beşinci günde kemik iliği değerlendirilebilen 58 hastanın 24'ü (%41,4) M1, 21'i (%36,2) M2, 13'ü (%22,4) M3 tipindeydi. Otuz üçüncü gün kemik iliğinde %95 remisyon görüldü. Bir hasta indüksiyon tedavisine refrakterdi. BFM ALL IC 2009 protokolü alan hastaların

7'sinde (%7,5) relaps görülürken, farklı protokol alanların 11'inde (%15,9) relaps saptandı. BFM ALL IC 2009 protokolü alan hastalarda mortalite %10,5 iken, farklı protokollerdeki tüm hastalarda mortalite %15,9 saptandı. En sık ölüm nedeni enfeksiyonlardı. BFM ALL IC 2009 protokolü alan hastalarda 5 yıllık olaysız sağkalım (EFS) ve genel sağkalım (OS) sırasıyla %84,8 ve %91 bulundu. Beş yıllık EFS ve OS 1-6 yaş arasındaki hastalarda (%90,4-%94,3), 6 yaş üstündeki hastalara göre (%72,6-%84,7) anlamlı olarak daha iyiydi. Steroid yanıtı iyi olanlarda EFS ve OS (%86,9 - %93,5), steroid yanıtı kötü olanlara (%75 - %77,9) göre daha iyiydi. On beşinci gün kemik iliği M1'de EFS ve OS %94,4 - %94,4 ve M3'te ise %56,3- %71,4 idi. Risk gruplarına göre EFS ve OS HRG'de %68,8 - %71,8, MRG'de %88,1 - %93,5 idi. SRG'de EFS %88,9 olup ölen hasta olmadı.

Çalışmamızda, BFM ALL IC 2009 protokolü alan hastalarda sağkalım oranları gelişmiş ülkelere benzerdi. Hastalarımızın relaps oranları ise gelişmiş ülkelere göre daha düşüktü. Kemoterapi rejimlerinin prognostik risk faktörlerine göre uygulanması, destekleyici bakımdaki ilerlemeler, komplikasyonların erken tanınması ve uygun yönetimi tedavi başarısını ve buna paralel hastaların sağkalımını artırmıştır.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, akut lenfoblastik lösemi, sağkalım, komplikasyonlar, BFM ALL IC 2009

SUMMARY

Retrospective Evaluation of Complication, Relapse and Survival Rates of Patients Diagnosed with Acute Lymphoblastic Leukemia between 2010 and 2020 at Pamukkale University Pediatric Hematology Clinic

Dr. Eda Didem KAYAKIRAN

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) constitutes the majority of childhood leukemias. Today, survival rates have increased with the development of treatment protocols, regulation of treatment schemes according to risk, and improvements in supportive care. With the increase in survival rates, complications seen in the short and long term have become more common. In this study; It was aimed to evaluate the clinical and laboratory findings, complications, relapse and survival rates of patients diagnosed with ALL for 10 years and to compare them with the results in the literature.

86 ALL diagnosed patients followed up in Pamukkale University Pediatric Hematology Department between 2010 and 2020 were retrospectively analyzed. The demographic characteristics of the patients, types of ALL, risk groups, central nervous system (CNS) involvement, early and late complications during treatment, whether bone marrow transplantation (BMT) was performed, recurrence and mortality rates were analyzed. The findings obtained were evaluated together with the literature. Survival analysis of 67 patients who received the BFM ALL IC 2009 protocol were evaluated.

59.3% of the patients were male, 55.8% were in the 1-6 age group. The mean age was 6.73 ± 4.67 years, and the median age was 5.21 years. 89.3% of the patients were treated with BFM ALL IC 2009, 8% BFM TR ALL 2000, 1.3% BFM 95 and 1.3% with Interfant 06 protocol. The risk groups HRG, MRG, SRG were 22.2%, 54.3% and 23.5%, respectively. 86.7% of the patients were diagnosed with B-cell and 13.3% T-cell ALL. At the time of diagnosis, 17.1% of the patients had mediastinum, 10.5% had CNS, 3% had testicular, and 2.5% had eye involvement. 53.8% of the patients with mediastinal enlargement were T-cell ALL. On the 8th day of the treatment, 85.3% of 81 patients had a good steroid response. On the 15th day, 24 (41.4%) of 58 patients whose bone marrow could be evaluated were M1, 21 (36.2%) M2, 13 (22.4%) M3

type. On the 33th day, 95% remission was observed in the bone marrow. One patient was refractory to induction therapy. While 7 (7.5%) of the patients who received the BFM ALL IC 2009 protocol had relapses, 11 (15.9%) of the patients who received different protocols had relapses. While mortality was 10.5% in only patients who received the BFM ALL IC 2009 protocol, the mortality was 15.9% in all patients. The most common cause of death was infections. The 5-year event-free survival (EFS) and overall survival (OS) in patients who received the BFM ALL IC 2009 protocol were 84.8% and 91%, respectively. Five-year EFS and OS were significantly better in patients aged 1 to 6 years than patients over 6 years old (90.4% -94.3% and 72.6% - 84.7%, respectively). EFS and OS were better in those with good steroid response than those with poor steroid response (86.9% - 93.5% and 75% - 77.9%, respectively). On the fifteenth day, EFS and OS were 94.4% -94.4% in bone marrow M1 and 56.3% - 71.4% in M3. According to risk groups, it was 68.8% - 71.8% in EFS and OS HRG, and 88.1% - 93.5% in MRG. EFS was 88.9% in SRG, and no patient died.

In our study, survival rates in patients who received BFM ALL IC 2009 protocol were similar to developed countries. However, relapse rates of our patients were lower than those in developed countries. Application of chemotherapy regimens according to prognostic risk factors, advances in supportive care, early recognition of complications and appropriate management have increased the success of treatment and the survival of patients.

Keywords: Child, acute lymphoblastic leukemia, survival, complications, BFM ALL IC 2009

1. AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİYE GİRİŞ

Kanser çocuklarda en sık ikinci ölüm sebebi olup, çocukluk çağı kanserleri arasında ilk sırada lösemiler yer almaktadır.

Akut lösemiler, miyeloid veya lenfoid hematopoezin belirli bir aşamasında öncül hücrelerin neoplastik değişimi sonucu ortaya çıkan hastalıklardır. Akut lösemi, morfolojik, sitokimyasal, immünolojik, sitogenetik ve moleküler özelliklere göre sınıflandırılabilir. Tüm çocukluk çağı kanserlerinin %25-30'unu, çocukluk çağı lösemilerinin ise %97'sini oluştururlar. Akut lösemiler; akut lenfoblastik lösemi (ALL), akut miyeloid lösemi (AML), farklılaşmamış ve karışık hücreli lösemi alt gruplarından oluşur. ALL immünofenotipe göre T ve B hücre alt gruplarına ayrılır. En sık 2 ila 5 yaş arasında görülür (1).

Çocukluk çağı lösemilerinin etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte kalıtsal faktörler, iyonize radyasyon, ilaçlar ve kimyasallar gibi pek çok çevresel faktör lösemi patogeneğinde rol oynamaktadır (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 15 yaş altında lösemi sıklığı 3-4/100.000 iken ülkemizde bu oran 4,1/100.000 olarak bildirilmiştir (2).

Akut lösemilerde ateş, halsizlik, solukluk, kanama, kemik ağrısı, lenf bezlerinde, dalak ve karaciğerde büyüme gibi semptom ve bulgular görülebilir (1). Öykü ve klinik bulgular ile lösemiden şüphelenildiğinde kan sayımı ve periferik yaymanın değerlendirilmesi tanıyı destekler. Bununla birlikte normal kan sayımı ve normal kan yayması ALL'yi dışlatmaz, bu nedenle ALL şüphesi varsa kemik iliği (Kİ) aspirasyonu ile morfolojik, immünofenotipik ve sitogenetik değerlendirme yapılır (2).

Günümüzde çoklu ilaç tedavi protokollerinin geliştirilmesi ve destekleyici bakımda gelişmelerle sağkalım oranları artmıştır. Risk gruplarının belirlenmesi ve riske göre tedavi şemalarının düzenlenmesi ile nüks riski ve toksisite azalmış, kür oranı ise artmıştır (3).

Bu çalışmada, 2010-2020 yılları arasında Pamukkale Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilen 86 ALL olgusu geriye dönük incelenerek, demografik özellikleri, ALL tipleri, risk grupları, merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumları, tedavi sırasında görülen erken ve geç komplikasyonları, kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapılıp yapılmadığı, nüks ve mortalite oranları incelenmiş, elde edilen bulgular literatür eşliğinde değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Akut lösemiler, normal miyeloid veya lenfoid hematopoezin bir safhada duraklaması ve kontrolsüz olarak çoğalan hücrelerin doku ve organlarda birikmesini ile seyreden malign hastalıklardır. Tüm çocukluk çağı lösemilerinin %97'sini oluştururlar. Edinsel ve kalıtsal faktörlerin etkileri ile hematopoezden sorumlu genler etkilenir ve immatür öncül hücreler klonal bir şekilde çoğalmaya başlar (1).

En sık görülen alt tipi ALL olup lösemilerin %75-80'ini oluşturur (2). ALL, AML'den beş kat daha sık görülür. ALL immunfenotipik sınıflandırmasında ise B lenfosit öncülleri %85, T lenfosit öncülleri %10-15 oranında görülür (3). Tablo 1'de çocukluk çağı lösemileri sınıflandırılması gösterilmiştir.

Tablo 1. Çocukluk çağı lösemilerinde sınıflama (1)

Akut lösemiler (%97)
Akut lenfoblastik lösemi (%75-80)
Akut miyeloid lösemi (%15-20)
Akut farklılaşmamış lösemi (<%0,5)
Akut karışık hücreli lösemi
Kronik lösemiler (%3)
Philadelphia kromozomu pozitif miyeloid lösemi
Jüvenil miyelomonositik lösemi (JMML)

2.2. TARİHÇE

Fransız hekim Alfred Velpeau 1827 yılında ateş, halsizlik ve yaygın ağrı şikayetleri olan hastanın otopsisinde kanda iltihap olduğunu gözlemlemiştir. Virchow, Bennett ve Craigie 1845 yılında bu durumu ayrı bir hastalık olarak tanımlamıştır. Virchow 1847 yılında hastalığı lösemi (Yunanca *leukos* beyaz, *heima* kan) terimini kullanarak lösemiye splenik ve lenfatik olarak ikiye ayırmıştır. Neumann 1870 yılında lösemi hücrelerinin kemik iliğinden kaynaklandığına dikkat çekmiştir. Boyama yöntemlerinin gelişmesiyle lösemi hücrelerinin morfolojik ayrımı Ehrlich tarafından 1881 yılında yapılabilmektedir. Böylece splenik ve myeloid lösemilerin aynı hastalık olduğu görülmüştür. Lösemi 1913 yılında akut veya kronik, lenfatik veya myeloid

olarak sınıflandırılmıştır. Çocuklardaki ALL'nin 1-5 yaş arasında daha sık görüldüğü 1917 yılında fark edilmiştir. Tedavi amaçlı kimyasallar araştırılırken Farber, folik asidin lösemi hücrelerinin çoğalmasını hızlandırdığını gözlemiş ve folik asit antimetaboliti olan aminopterin kullanılmaya başlanmıştır. Hasta çocuklarda ilk kez aylarca süren klinik ve hematolojik tam remisyona gözlenmiştir. Bir yıl sonra yeni izole edilmiş adrenokortikotropik hormonun (ACTH) da lösemi hastalarında hızlı ancak kısa remisyona sağladığı bildirilmiştir. Pürin antagonisti olan 6-merkaptopürin (6-MP) 1953'te, l-asparaginaz 1961'de, vinkristin 1962'de ve kortikosteroidler takip eden yıllarda kullanıma girmiştir. St. Jude Çocuk Araştırma Hastanesi'nde 1962 yılında remisyona induksiyonu, intensifikasyon veya konsolidasyon, subklinik MSS lösemisi için tedavi ve uzatılmış idame tedavilerinden oluşan dört fazlı tedavi yaklaşımı geliştirilmiştir. Çocukların %50'ye yakını 1970'lerin başlarında bu yenilikçi tedavi ile iyileştirilmiştir. Aynı dönemde insan lökosit antijeni (HLA) tiplemesinin daha geniş kullanımı, lösemilerin nüksettiği hastaların tedavisinde KİT'in başarılı bir şekilde kullanılmasıyla sonuçlanmıştır. ALL'nin klinik, immünolojik ve genetik olarak heterojen bir hastalık grubu olduğu görülerek risk yönelimli tedaviler geliştirilmiştir (2,4,5).

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Çocuklardaki ölüm nedenleri arasında kanser %7,2 oranla, enfeksiyon, kardiyak ölüm ve kazalardan sonra dördüncü ölüm nedenidir. Türkiye'de her yıl 2500-3000 yeni çocukluk çağı kanser vakası beklenmektedir (6).

Lösemi çocuklarda en sık rastlanan malign hastalıklardan biri olup tüm çocukluk çağı malignitelerinin %25-30'unu oluşturur. ABD'de görülme sıklığı 3-4/100.000 vakadır ve yılda 2500-3000 çocuk yeni tanı almaktadır (1). Ülkemizde 2009-2018 yılları arasında yapılan ulusal kayıt çalışmasında çocukluk çağı kanserleri içinde akut lösemili hasta sayısı 4368 olup, kanserler arasında sıklığı %27,8 olarak bildirilmiştir (7). En yüksek insidans 2-5 yaş arasında görülmektedir. ALL gelişmiş ülkelerde, gelişmekte olan ülkelere göre daha yaygındır. Beyaz ırkta siyah ırka göre daha sık görülmekte ve erkek çocuklarda kızlara oranla daha sık rastlanmaktadır (8).

2.4. ETİYOLOJİ

Akut lösemnin etiyolojisi net olarak bilinmemekte ve patogenezinde birçok faktör rol almaktadır. Lösemi vakalarının çoğu kalıtsal bir genetik yatkınlıktan değil, somatik genetik değişikliklerden kaynaklanır. Bazı genetik ve çevresel faktörler ALL ile ilişkilendirilmiştir (1). Lösemi gelişiminde ebeveynin mesleki maruziyeti, hava kirliliği, kimyasallar ve pestisitlere maruziyet, iyonize radyasyon, güçlü frekanstaki manyetik alanlara (>0,3 veya 0,4 µT) maruziyet, diyet alışkanlığı, ebeveynin alkol veya sigara kullanımı, enfeksiyonlar, immünolojik faktörler, sosyoekonomik durum ve genetik duyarlılık gibi faktörler yer almaktadır (9). Nadiren sekonder neoplazm olarak da gelişebilmektedir (10).

Lösemi etiyolojisinde bölgesel farklılıklar görülmesi ve hijyenik ortamlarda enfeksiyöz ajanlara geç maruziyetin lösemi sıklığında artışa neden olmasından yola çıkılarak enfeksiyon temelli Kinlen'in toplumun karışması hipotezi ve Greaves'in gecikmiş enfeksiyon hipotezi oluşmuştur. Kinlen hipotezinde; kırsal ve kentsel göçler sonucunda enfeksiyonların epidemiyeye neden olabileceğini ve böylece gruplar halinde lösemi vakalarının görülebileceğini ileri sürer (11). Greaves hipotezinde; prenatal prelösemik klonu olan bazı duyarlı kişilerin, hijyenik bir ortamda yaşadığı için sık görülen enfeksiyonlara maruz kalmadığını, lenfoid proliferasyonun arttığı yaş döneminde ise sık görülen enfeksiyon ajanlarının immün sistemin patolojik yanıtlar vermesine neden olarak lösemi riskini artırdığını öne sürer. Büyük kardeş varlığı veya erken yaşta kreşe başlamanın lösemi riskini düşürmesi, altta yatan enfeksiyon teorisini desteklemektedir (12).

Down sendromu, Bloom sendromu, Nörofibromatozis tip 1, Ataksi Telenjiektazi, Shwachman Diamond sendromu, Li Fraumeni sendromu, Poland sendromu, Diamond Blackfan anemisi, konjenital agamaglobulinemi, Kostmann hastalığı, Nijmegen Breakage sendromu gibi genetik hastalıklarda lösemi insidansı artmıştır (1). Down sendromlu çocuklarda ALL riski yaklaşık 20-40 kat artmıştır (13).

2.5. PATOGENEZ

Lösemi patogenezinde esas sorun farklılaşmamış hematopoetik prekürsörlerin kontrolsüz çoğalmaya başlamasıdır. Primer onkojenik olayların tek başına lösemiye tetiklemede yetersiz olduğu, bunun dışında normal farklılaşmayı değiştiren ve

hematopoetik progenitörlerin yaşamını arttıran sekonder mutasyonların da rol aldığı düşünülmektedir (14).

Eş zamanlı lösemi olan tek yumurta ikizlerinin genetik çalışmalarıyla bazı lösemilerin prenatal orijini belirlenmiştir. Lösemi tanısı alan hastalarda geçmişe dönük olarak incelenen neonatal Guthrie kartlarında spesifik füzyon gen sekansları bulunmuştur (örn. MLL-AF4, TEL-AML1). İntrauterin dönemde lösemi ile ilişkili kromozom translokasyonları saptansa bile postnatal dönemde bir takım değişiklikler görülmeden lösemi kliniği ortaya çıkmamaktadır (15). MLL-AF4 ve t(4;11) füzyon sekansı, tek yumurta ikizlerinde yüksek konkordansa (%25-100) ve çok kısa latent periyoda sahiptir. Tek yumurta ikizlerinde klinik ve tedavi yanıtı farklılık gösterebilir. Tek yumurta ikizlerinde hastalığın farklı zamanlarda ortaya çıkması, klinik bulguların ve tedavi yanıtının farklılık göstermesi, etiyolojide postnatal ikincil moleküler değişikliklerin olduğu fikrini desteklemektedir (16).

Belirli genetik alt tiplerin sıklığı çocuklarda ve yetişkinlerde farklılık gösterse de ALL'nin ortaya çıkışını tetikleyen genel mekanizmalar benzerdir. Bu mekanizmalar; protoonkogenlerin anormal ekspresyonunu, aktif kinazları kodlayan füzyon genlerini, değiştirilmiş transkripsiyon faktörlerini oluşturan kromozomal translokasyonları ve hiperdiploidiyi içerir. Bu genetik değişiklikler, hücre fonksiyonları değiştirerek hematopoietik kök hücrelerin lösemik dönüşümüne katkıda bulunur. Kendi kendini yenilemede sınırsız kapasiteyi koruyarak veya geliştirerek, normal çoğalmanın kontrollerini alt üst ederek, farklılaşmayı engelleyerek ve ölüm sinyallerine karşı direnci teşvik ederek temel düzenleyici süreçleri değiştirirler (14).

Myc, TAL1, LYL1, LMO2, HOX 11 gibi onkoproteinlerin artmış ekspresyonu blastik transformasyonda rol alır. Kromozomal translokasyonlar ile birleşmiş genler, aktif kinazların kodlanmasında artış (BCR-ABL füzyonu gibi) bilinen en önemli lösemi oluşum mekanizmasıdır (1).

Spesifik genleri aktive eden kromozomal translokasyonlar lösemilerin, özellikle de ALL'nin tanımlayıcı bir özelliğidir. Çocuklardaki B hücreli ALL vakalarının yaklaşık %25'i t(12;21)(p13;q22) kromozomal translokasyonu tarafından oluşturulan TEL-AML1 füzyon genini taşır. TEL-AML1 füzyon proteininin varlığı lösemik erken evre B hücre serisi gelişimine neden olur (14). ALL' de en sık görülen translokasyonlar ve genetik değişiklikler t(12;21) [ETV6 – RUNX1], t(1;19) [TCF3 –

PBX1], t(9;22) [BCR - ABL1], t(4;11) [MLL - AF4], hiperdiploidi ve hipodiploididir (17).

2.6. SEMPTOM VE BULGULAR

Lenfoblast infiltrasyonu nedeniyle oluşan Kİ yetersizliğinin derecesi ve ekstramedüller organ infiltrasyonu ALL'nin klinik prezentasyonunu belirlemektedir (4). ALL'li çocukların üçte ikisi tanı anında hastalığın semptomlarını dört haftadan daha kısa süredir gösterir. Başlangıçta görülen semptomlar genellikle letarji, halsizlik, kemik ağrısı ve iştah kaybı gibi nonspesifiktir. Kemik iliğini infiltre eden lenfoblastlar normal hematopoezi engelleyerek anemi, kanama ve enfeksiyonlar gibi daha spesifik bulgulara neden olur (18).

Hastaların yaklaşık yarısı, nötropeni kaynaklı enfeksiyon veya lösemi hücrelerinden salınan sitokinlerin (örn. interlökin-1, interlökin-6 ve tümör nekroz faktörü) neden olduğu ateşle başvurur. Ateş, lösemi tedavisinin başlamasıyla saatler içinde düzelir (4). Sık görülen bulgular arasında; cilt ve mukozada solukluk, peteşi, ekimoz ve kemik hassasiyeti yer alır. Daha az görülen belirtiler; baş ağrısı, kusma, zihinsel işlevde değişiklik, oligüri ve anüridir. Bazen hastalar hayatı tehdit eden ağır enfeksiyon (sepsis gibi) veya kanama ile gelebilir. Çok nadiren de hiçbir belirti olmaksızın rutin muayene sırasında tespit edilebilir (4).

Diğer nadir görülen klinik bulgular; göz tutulumu (orbita, optik sinir, retina, iris, kornea veya konjunktivanın lösemik infiltrasyonu), deri altı nodüller (lösemik kutis), tükürük bezlerinde genişleme (Mikulicz sendromu), kraniyal sinir felci ve priapizmdir. Bazı pediatrik hastalarda tonsiller, adenoid, apendiks veya mezenterik lenf nodlarının infiltrasyonuna bağlı ortaya çıkan cerrahi girişim endikasyonu sonrası lösemi tanısı konulabilmektedir (4). Bazı semptom ve bulguların sıklığı Tablo 2'de belirtilmiştir.

Tablo 2. ALL’de tanı anında görülen klinik bulgular (1)

Semptom ve bulgular	%
Ateş	61
Kanama (peteşi veya purpura)	48
Kemik ağrısı	23
Lenfadenopati	50
Splenomegali	63
Hepatosplenomegali	68

2.6.1. Kemik İliği İnfiltrasyonu Kaynaklı Hematolojik Bulgular

Kİ infiltrasyonuna bağlı sitopeni görülebilir. Hastalarda solukluk, yorgunluk, taşikardi, nefes darlığı ve bazen de konjestif kalp yetmezliği aneminin bulgusu olabilir. Ateş yüksekliği ve oral mukoza ülserleri nötropeniye akla getirir. Trombositopenisi olan hastalarda; peteşi, kolay morarma, mukozalarda ve iç organlarda kanama (örn. kafa içi kanama) görülebilir. Hastaların %1-2’si pansitopeni ile başvurur (1).

2.6.2. Lenfoid Sistem İnfiltrasyonundan Kaynaklı Bulgular

ALL esas olarak Kİ hastalığıdır, bununla birlikte diğer organlar da lösemik blastlar tarafından infiltre edilebilirler. Lenfadenopati (LAP) veya hepatosplenomegali gibi klinik olarak belirginken, diğer organların lösemik infiltrasyonu klinik olarak belirgin olmayabilir ve tanısal görüntüleme veya sitolojik değerlendirme ile saptanabilir. LAP sık görülür ve genellikle yüksek lökosit sayısı ile korelasyon gösterir (18). Çocukların %8-10’unda ve yetişkinlerin %15’inde ön mediastinal (timik) kitle mevcuttur. Anterior mediastinal kitle, büyük damarları ve trakeayı sıkıştırabilir ve superior vena kava / mediasten sendromuna yol açabilir. Bu hastalar öksürük, nefes darlığı, ortopne, stridor, siyanoz, disfaji, yüz ödemi, kafa içi basınç artışı ve bazen senkop ile başvurur (4). T hücreli lösemilerde daha yaygındır (1). İndüksiyon kemoterapisi sırasında bu çocuklarda tümör lizis sendromu (TLS) görülebilir.

Karaciğer, dalak ve lenf düğümleri ekstramedüller tutulumun en yaygın bölgeleridir ve organomegali çocuklarda yetişkinlere göre daha belirgindir (4). ALL’li çocukların %30-60’ında tanı anında hepatomegali ve/veya splenomegali mevcuttur. Hepatosplenomegali tanı anında yüksek lökosit sayısı ile ilişkilidir (18).

2.6.3. Merkezi Sinir Sistemi Tutulumu Bulguları

Beyin omurilik sıvısında (BOS) lenfoblastların bulunması ile tanımlanan MSS tutulumu ilk tanı anında ALL'li çocukların %5'inden azında görülür. T hücreli, matür B hücreli ve yüksek lökosit sayılı lösemilerde daha sıktır (1).

Kafa içi basıncı artış sendromunun (KIBAS) semptomları olarak baş ağrısı, kusma, papil ödemi ve bilateral altıncı sinir felci görülebilir. Kranial sinirlerden 3, 4, 6 ve 7. sinirlerde tutulum olabilir. Optik sinir tutulumuna bağlı görme kaybı, 8. kranial sinir infiltrasyonuna bağlı hiperakuzi, kulak çınlaması, baş dönmesi ve sağırılık görülebilmektedir. Serebral parankimal tutulumda hemiparezi, kranial sinir felci ve konvülziyon görülebilirken, serebellar tutulumuna bağlı ataksi, dismetri, hipotoni ve hiperfleksi gibi fokal nörolojik belirtiler saptanabilir. Hipotalamik tutulumda aşırı kilo alımıyla birlikte polifaji, hirsutizm ve davranış bozuklukları olabilirken, arka hipofiz infiltrasyonunda diabetes insipidus görülebilir. Çok nadir olarak spinal kord tutulumuna bağlı sırt ve bacak ağrısı, uyuşma, güçsüzlük, Brown Sequard sendromu, mesane ve anal sfinkter problemleri karşımıza çıkabilir. MSS kanaması AML'de ALL'den daha sık görülür. Serebral kan damarlarında lökostaz, trombositopeni ve koagülopati kanama ve enfarktüse sebep olur (1). Başvuru anında spinal kord basısı nadir ancak ciddi bir bulgudur, kalıcı paraparezi veya paraplejiyi önlemek için acil tedavi gerektirir (4).

2.6.4. Genitoüriner Sistem Tutulumu Bulguları

Genellikle testisin ağrısız büyümesi şeklinde görülür. Tanı anında sıklığı %2'den azdır. İzole testiküler relaps, tüm ALL relapslarının %10'undan azını oluşturur. Sakral sinir köklerinin tutulması veya korpora kavernoza ve dorsal damarların lösemik infiltratlarla mekanik olarak tıkanmasına bağlı olarak nadiren priapizm görülebilir. Over tutulumu da çok nadirdir (1).

2.6.5. Renal Tutulum Bulguları

Renal infiltrasyon asemptomatik olabileceği gibi oligüri ve böbrek yetmezliğine neden olabilir. Ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografide (BT) böbreklerin büyük saptanması renal tutulumu işaret edebilir (18). Ayrıca, hematüri ve hipertansiyon böbrek infiltrasyonunun bulgusu olabilir (1).

2.6.6. Gastrointestinal Tutulum Bulguları

Lösemnin en sık gastrointestinal sistem (GİS) belirtisi kanamadır. GİS kanaması; lösemik hücre infiltrasyonu, enfeksiyon, trombositopeni ve dissemine intravasküler koagülasyona (DİK) sekonder gelişebilir.

Yoğun kemoterapiye bağlı gelişen derin nötropenide sağ alt kadran ağrısı, abdominal gerginlik, kusma ve sepsis ile kendini gösteren nötropenik tiflit veya nekrotizan enterokolit sıklıkla görülür. Gastrointestinal traktusta yer alan lösemik infiltratlar, nekrotizan enteropati ortaya çıkana kadar genellikle klinik olarak sessizdir. Tiflitle yol açan ve en sık tutulum görülen bölge çekumdur (1).

Pankreatit, asparaginaz tedavisi sırasında ALL'li çocuklarda görülebilir. Ayırıcı tanıda apandisit, kolanjit ve invaginasyon gibi cerrahi hastalıklar yer almaktadır.

Karaciğer infiltrasyonuna bağlı karaciğer enzim yüksekliği ve nadiren ciddi hepatik disfonksiyon da görülebilmektedir (18).

2.6.7. Kemik ve Eklem Tutulumu Bulguları

Hastaların %25'inden fazlasında özellikle küçük çocuklarda periost, kemik veya eklem infiltrasyonu ya da lösemi hücreleri tarafından Kİ boşluğunun genişlemesi nedeniyle kemik ağrısı, artralji, yürüme reddetme, topallama olabilir (4). Radyolojik olarak medüller boşluk ve korteksi içeren osteolitik lezyonlar, metafizlerde radyolüsent enine bantlar, yoğunluğu artmış enine metafiz çizgileri (büyüme durma çizgileri) ve subperiostal yeni kemik oluşumu görülebilir (1).

2.6.8. Kardiyopulmoner Tutulum Bulguları

Kalp ve akciğerin lösemik infiltrasyonu nadirdir. T hücreli ALL tanılı çocuklarda perikardiyal lösemik efüzyon, plevral efüzyon ve mediastinal kitle sıklıkla birliktelik gösterir. Lökosit sayısı yüksek olan hastalarda akciğerlerinin infiltrasyonu ile yaşamı tehdit eden hiperlökositoz/lökostaz sendromu masif solunum sıkıntısına neden olabilir (1).

Otopside hastaların yarısı ila üçte ikisinde kardiyak tutulum olduğu gösterilmiştir. Patolojik bulgular arasında lösemik infiltratlar ile birlikte miyokard veya perikardda kanama olabilir. Semptomatik kalp hastalığı, antrasiklinler ile yoğun

tedaviden sonra tedavinin geç toksisitesi olarak vakaların % 5'inden daha azında görülmektedir (1).

2.7. LABORATUVAR BULGULARI

Öykü ve klinik ile lösemiden şüphelenildiğinde kan sayımı ve periferik yaymanın değerlendirilmesi çoğu vakada hızlı tanı olanağı sağlar. Bununla birlikte kan sayımı ve periferik kan yaymasının normal olması ile ALL dışlanamaz. Bu nedenle ALL şüphesi varsa Kİ aspirasyonu yapılmalıdır.

Tam kan sayımında Kİ infiltrasyonu derecesine bağlı olarak hafif, orta veya ağır anemi görülür. Eritrosit morfolojisi normokrom normositik görünümündedir. Düşük hemoglobin düzeyi daha uzun lösemi süresini; yüksek hemoglobin düzeyi ise daha hızlı çoğalan bir lösemiye düşündürür. Lökosit sayısı düşük, normal veya artmış olabilir. Nötropeni sıktır ve buna bağlı ciddi enfeksiyonlar görülebilmektedir. ALL'li çocuklarda eozinofili nadiren görülür. Hastaların %92'sinde trombositopeni vardır. Trombosit sayısı $20.000/mm^3$ 'ün altında olduğunda ciddi kanamalar görülebilir. Özellikle lökosit sayısı $10.000/mm^3$ 'ten fazla olduğunda periferik kan yaymasında genellikle blast görülür; fakat lökopeni olan hastalarda bazen blast görülmeyebilir (1). Kemik iliğinde %25 veya daha fazla lenfoblast görülmesi halinde ALL tanısı kesinlik kazanır. Blastik hücrelerin morfolojik özellikleri; boyut olarak normal lenfositlerin 2-3 katı büyüklüğünde, diffüz dağılmış gevşek nükleer kromatin yapılı, nükleolus blastların morfolojik tiplerine göre bazen seçilemeyebilir, sitoplazmaları bazofilik ve granül içermemektedir. Blast varlığının ve tipinin gösterilebilmesi için önceleri sadece morfolojik inceleme ve immunohistokimyasal boyamalar kullanılırken, günümüzde ALL'nin AML'den ayırt edilebilmesi ve risk gruplarının belirlenebilmesi için morfolojinin yanı sıra akış sitometrisi ile immünofenotipleme, sitogenetik, FISH ve moleküler çalışmalar yapılmaktadır (1).

Akciğer grafisi; özellikle T hücreli lösemilerde mediastinal kitle varlığında mediasten genişliğini ve plevral efüzyonu göstermede faydalıdır (1).

Kan biyokimyasında; elektrolitler, üre, ürik asit, laktat dehidrogenaz (LDH), karaciğer fonksiyon testleri değerlendirilmelidir. Lenfoblastların parçalanmasıyla pürinlerin artmış katabolizması sonucu hiperürisemi görülür. Azotemi, hiperpotasemi, hiperfosfatemi ve hipokalsemi eklenmesiyle tümör lizis sendromu (TLS) gelişebilir.

Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, kan üre azotunda (BUN) artış, immunoglobulin düzeylerinde düşme ve koagülasyon testlerinde bozukluk olabilir (1).

BOS'ta hücre varlığı ve varsa hücrelerin morfolojik özellikleri MSS tutulumu açısından değerlendirilmelidir. BOS'ta lökosit (WBC) $>5/mm^3$ olması, sitosantrifüj incelemede blast hücrelerinin varlığı MSS tutulumunu düşündürür (MSS-1: WBC $<5/mm^3$, blast yok; MSS-2: WBC $<5/mm^3$, blast var; MSS-3: WBC $>5/mm^3$, blast var). Travmatik lomber ponksiyonda MSS tutulumu açısından BOS lökosit ve eritrosit (RBC) sayı ve oranına bakılır. BOS WBC / BOS RBC oranı, kan WBC / kan RBC oranının iki katından yüksekse ve BOS'ta blast varsa MSS tutulumu kabul edilir (1). Ayrıca nörolojik semptom veya bulgusu olan hastaların hepsine MSS tutulumu açısından kraniyal manyetik rezonans (MR) görüntüleme yapılmalıdır.

Viral akut veya kronik enfeksiyonlar yönünden varisella, sitomegalovirus, epstein bar virüs, herpes simpleks, hepatit A-B-C ve HIV bakılmalıdır. Ayrıca tiroid hormon testleri, immunoglobulin seviyeleri tanı anında değerlendirilmelidir. Ayrıntılı kardiyak muayene yanı sıra kemoterapi öncesi bazal elektrokardiyografi ve ekokardiyografi ile kardiyak fonksiyonlar değerlendirilmelidir (1).

2.8. TANI VE SINIFLAMA

Akut lösemi morfolojik, sitokimyasal, immünolojik, sitogenetik ve moleküler karakteristiklere göre sınıflandırılabilir. Myeloperoksidaz, sudan black B, periyodik asit schiff, nonspesifik esteraz lenfoblast, myeloblast ve monoblastların ayırımında kullanılan sitokimyasal boyalardır.

2.8.1. Morfolojik Sınıflama

Hücre boyutu, nükleus ve sitoplazma oranı, nükleer kromatinin karakteri, nükleus şekli, nükleolusun sayısı ve belirginliği, sitoplazmik boyanma yoğunluğu, sitoplazmik granüllerin varlığı, sitoplazmik vakuollerin belirginliği gibi kriterler kullanılarak ALL hücreleri morfolojik olarak sınıflandırılmıştır. Fransız-Amerikalı-Britanyalı (FAB) Kooperatif Çalışma Grubu tarafından öne sürülen bir sistem kabul edilerek lenfoblastlar üç gruba ayrılmıştır (19). Bu sınıflama Tablo 3'te gösterilmiştir. ALL'li çocukların %85'i L1, %14'ü L2 ve %1'i L3 morfolojisi gösterir. L1 daha yüksek remisyon oranına ve daha uzun hastalısız yaşam oranına sahiptir. L2 morfolojisindekiler diğer prognostik faktörlerden bağımsız olarak daha yüksek relaps

oranı ile kötü prognoz gösterirken, L3 ise en kötü prognozlu seyir gösteren gruptur (20). FAB sınıflamasının, L3 dışında lenfoblastların alt tiplerini ayırt etmede yetersiz olması nedeniyle ALL sınıflamasında artık kullanılmamaktadır. Morfolojik değerlendirmenin yerini immunfenotip ve genetik analizler almıştır.

Tablo 3. FAB sınıflamasına göre ALL morfolojik tiplerinin sitolojik özellikleri (1)

Sitolojik özellikler	L1	L2	L3**
Hücre boyutu*	Küçük	Büyük, farklı boyutta	Büyük ve heterojen
Nükleer kromatin	Homojen	Değişken, heterojen	İnce noktalı ve homojen
Nükleus şekli	Düzenli, ara sıra girintili	Düzensiz, genellikle girintili	Düzenli, oval veya yuvarlak
Nükleolus	Görülmez veya küçük belirsiz	Bir veya daha fazla, genellikle büyük	Bir veya daha fazla veziküller
Sitoplazma miktarı	İnce	Değişken, genellikle büyük	Büyük
Sitoplazmik bazofili	Az veya orta nadiren koyu	Değişken, bazen koyu	Çok koyu
Sitoplazmik vakuolizasyon	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 taşır.

2.8.2. İmmünolojik Sınıflama

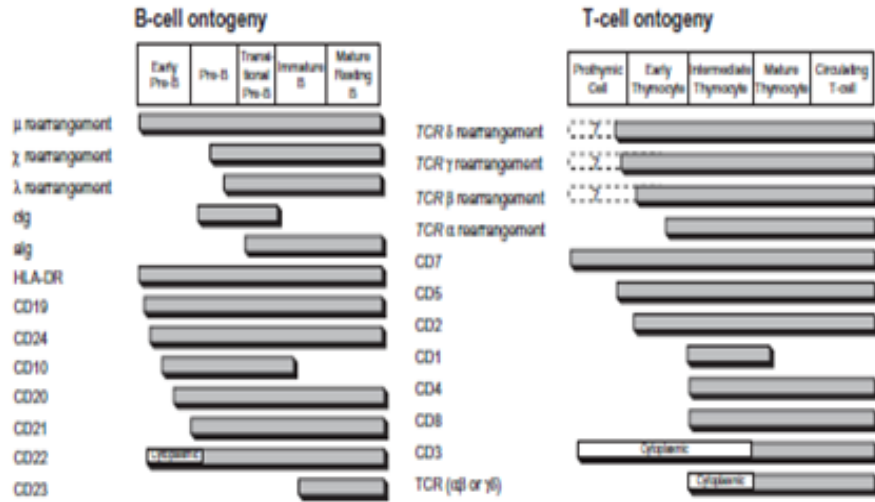
İmmünfenotipik sınıflama hücre yüzey belirteçlerine göre yapılır. Akış sitometrisi ile hücrenin tipini ve olgunlaşma seviyesini gösteren antijenler (CD) belirlenir. İmmünfenotipik olarak blastların sitoplazmik ve yüzey immünglobulinleri ve antijenik belirteçleri B ve T lenfositlerin gelişim basamaklarının hangi evresinden köken aldığını gösterebilir (Şekil 1). Örneğin B hücre için CD19; T hücre için sitoplazmik CD3 ve miyeloid maligniteler için nonspesifik esteraz, CD11c, CD14, CD64 ve lizozim kullanılır. Sitoplazmik CD79a ve CD22, CD10 B hücreleri için; CD3, CD5 ve CD7 T hücreleri için; CD13 ve CD33 miyeloid hücreler için kullanılarak belirsiz immünofenotiplerin ayırt edilmesinde yardımcı olur (1).

Üç ana alt tip mevcuttur; bunlar öncü B hücreli ALL, olgun B hücreli ALL ve T hücreli ALL'dir. Burkitt lenfoma olarak değerlendirilen olgun B hücreli ALL

sıklıkla lenfomalar içinde değerlendirilip ALL sınıflandırmasına dahil edilmemektedir. Öncü B hücreli ALL gelişim aşamasına göre erken öncü B hücreli ALL (Pro-B-ALL), common B ALL ve geç pre-B ALL olarak alt gruplara ayrılmaktadır. T-ALL olguları öncü B hücreli ALL'ye benzer şekilde, immunfenotipleme ile belirlenen farklılaşma aşamasına göre Pro-T, Pre-T, kortikal T ve meduller T ALL olarak alt gruplara ayrılmaktadır (21).

B öncü hücresi, ALL vakalarının %80'ini oluşturur. Hücre yüzey belirteci olarak CD10 pozitifliği, CALLA (+) veya common ALL olarak adlandırılmaktadır (20).

ALL vakalarının % 15-20'si T hücrelidir. T hücreli ALL'de tanı yaşı daha büyük, tanı anında WBC sayısı daha yüksek, mediastinal kitle ve ekstrameduler hastalık daha sık olup prognozu daha kötüdür. Matür B hücreli ALL vakaların %1-2'sini oluşturur. Yüzey immünoglobulin pozitifdir ve Burkitt lenfoması gibi tedavi edilir. Prognozu, yüksek riskli ALL'nin diğer alt tiplerine benzerdir (1). İmmunfenotipe göre klinik özellikler Tablo 4'te gösterilmiştir.



Şekil 1. İnsan lenfoid farklılaşmasının şematik gösterimi (1)

Tablo 4. İmmunfenotipe göre klinik özellikler (2,14)

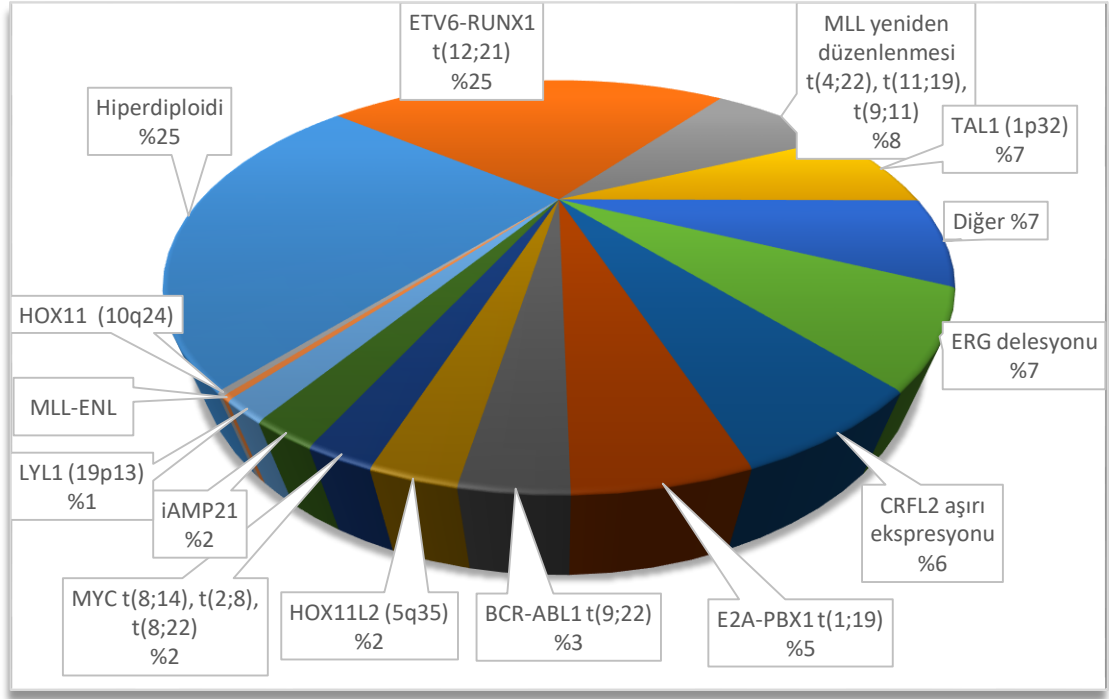
Alt tip	Tipik markerlar	Sıklık	İlişkili özellikler
<i>B hücreli prekürsör</i>	CD19+, CD22+, CD79a+, sIg±, yIgμ-, HLA-DR+		
Pre pre B	CD10-	%5	Yüksek WBC, tanıda MSS tutulumu, psödoploidi, MLL gen yeniden düzenlemeleri, kötü prognoz
Erken pre B	CD10+	%63	1-9 yaş grubu, düşük WBC, hiperploidi
Pre B	CD10±, sIg+	%16	Yüksek WBC, psödoploidi, siyah ırk
<i>B hücreli</i>	CD19+, CD22+, CD79a+, sIg+	%3	Erkek predominansı, yIgμ+, sIgκ+ veya sIgλ+ tanıda MSS tutulumu, abdominal kitle, renal tutulum
<i>T hücre serisi</i>	CD7+, sCD3+		
T hücreli	CD2+, CD1±, CD4±, CD8±, HLA-DR-	%12	Erkek predominansı, TdT ± hiperlökositoz, ekstra medüller hastalık
Pre T	CD2-, CD1-, CD4-, CD8-, HLA-DR±	%1	Erkek predominansı, TdT+ Hiperlökositoz, ekstramedüller hastalık, kötü prognoz

sCD3: sitoplazmik CD3, sIg: sitoplazmik immünglobulin, yIg: yüzey immünglobulin, TdT: terminal deoksinükleotidil transferaz

2.8.3. Sitogenetik ve Moleküler Sınıflama

Lösemide görülen sitogenetik anormallikler biyolojik ve prognostik öneme sahiptir. Prognostik önemi olan sitogenetik anormalliklerin sıklığı Şekil 2’de gösterilmiştir (1).

Füzyonlar (translokasyon), kromozom sayısında ve yapısında anormallikler (gen yeniden düzenlenmeleri) lösemi risk sınıflamasında kullanılan önemli sitogenetik özelliklerdir. Çocukluk çağındaki ALL vakalarının %75’inde kromozomal artış, kayıp ve/veya translokasyon vardır.



Şekil 2: Çocukluk çağı lösemilerinde ALL'nin spesifik genotiplerinin tahmini sıklıkları (1)

Hiperdiploidi: Kromozomal artışlar ile karakterizedir ve hastaların % 30'unda görülür. Kromozomal artışlar rastgele değildir, trizomi 21 en yaygın olanıdır. Spesifik trizomiler (bazı çalışmalarda 4, 10 ve 17 ve 18 trizomileri) iyi sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (1).

Hipodiploidi: Lösemik blastlarda 46'dan az kromozom olması ile karakterizedir ve hastaların yaklaşık % 6'sında bulunur. Kromozom sayısı 44'ten az olan veya DNA indeksi <0.81 olan hastalar kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (1).

ETV6-RUNX1 füzyon geni t (12; 21) (p13q22): Daha önce TEL-AML1 olarak anılan t (12; 21), standart sitogenetik çalışmalar ile %1'den az tespit edilirken floresan in situ hibridizasyon (FISH) gibi moleküler teknikler kullanıldığında B hücreli ALL vakalarının yaklaşık % 25'inde tespit edilir. İyi prognozla ilişkilidir (1).

BCR-ABL füzyon geni t (9; 22) (q34q11): Pediatrik ALL vakalarının % 3'ünde t (9; 22) görülür. Genellikle daha büyük yaş, tanı anında daha yüksek WBC sayısı ve MSS tutulumu ile ilişkilidir (1).

TCF3-PBX1 füzyon geni t (1; 19) (q23p13.3): ALL'nin yaklaşık % 5'inde görülür. Sıklıkla tanı anında WBC yüksekliği ile ilişkilidir. Daha önceki çalışmalar

bunu nispeten kötü bir prognostik belirteç olarak göstermiş olsa da, mevcut ALL rejimlerinde yoğun tedavi ile sonuçlarda farklılık olmadığı gösterilmiştir (1).

TCF3-HLF füzyon geni t (17;19): Hastaların yaklaşık %1'inde görülür ve hiperkalsemi, DİK ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (1).

Kromozom band 11q23'deki MLL gen düzenlemeleri: İnfantil ALL vakalarının % 80'inde, daha büyük çocuklardaki ALL vakalarının %3'ünde ve topoizomerez II inhibitörleri ilişkili sekonder AML'lerin % 85'inde görülür. Bu translokasyon, yoğun tedaviye rağmen çok kötü prognozla ilişkilidir (1).

MYC geni: Matür B hücreli ALL translokasyonları, kromozom 8q24 üzerindeki MYC genlerini içerir. Matür B hücreli ALL vakalarının %80'i t (8; 14) (q24q32) içerir; geri kalanında t (2; 8) (p12q24) veya t (8; 22) (q24q11) vardır. Bu translokasyonların tümü MYC ekspresyonunu bozar ve Burkitt lenfoma tedavisinde kullanılan ajanlarla yoğun kemoterapi ile tedavi edilmesi gerekir (1)

T hücreli ALL vakalarının % 50'sinden fazlasında normal T hücresi gelişimini düzenleyen transmembran reseptörünü kodlayan bir gen olan NOTCH1'i içeren aktive edici mutasyonlara sahiptir. Ek olarak vakaların % 20'sinde FBXW7'de hücre içi NOTCH'u bozan mutasyonlar vardır. NOTCH reseptörleri aktive olduğunda, hücre içi NOTCH1'in çekirdeğe yer değiştirmesine ve MYC dahil bir dizi onkojenin transkripsiyonunun düzenlenmesine neden olan bir dizi proteolitik bölünme meydana gelir (1).

ALL'de prognostik öneme sahip kromozomal anormalliklerin sağkalım oranları Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. ALL'de kromozomal anormalliklerin prognostik önemi (1)

Kromozomal anormallikler	Olaysız Sağkalım
Kromozomların trizomileri 4, 10 ve 17	8 yılda % 89
ETV6-RUNX1 füzyon pozitifliği	5 yılda % 86
Hipodiploid < 45 kromozom	8 yılda % 39
MLL yeniden düzenlenmesi	
İnfant (0-12 ay)	4 yılda % 37
İnfant olmayan (>12 ay)	8 yılda % 50
t (9; 22)	8 yılda % 39*

*Imatinib ile yoğun kemoterapi kullanımında 3 yıllık olaysız sağkalımın %80 olduğu gösterilmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün sitogenetik ve moleküler özelliklere göre çocukluk çağındaki ALL sınıflaması Tablo 6'da gösterilmektedir.

Tablo 6. Dünya Sağlık Örgütü ALL sınıflandırması (1)

<p>B-lenfoblastik lösemi / lenfoma</p> <p>* B-lenfoblastik lösemi / lenfoma, (NOS)</p> <p>* Tekrarlayan genetik anormalliklerle birlikte B-lenfoblastik lösemi / lenfoma</p> <p>t (9; 22) (q34; q11.2); BCR ABL 1 ile B-lenfoblastik lösemi / lenfoma</p> <p>t (v; 11q23); MLL yeniden düzenlenmesi ile B-lenfoblastik lösemi / lenfoma</p> <p>t(12; 21) (p13; q22) TEL-AML1 (ETV6-RUNX1) ile B-lenfoblastik lösemi / lenfoma</p> <p>Hiperdiploidi ile B-lenfoblastik lösemi / lenfoma</p> <p>Hipodiploidi ile B-lenfoblastik lösemi / lenfoma</p> <p>t (5; 14) (q31; q32) IL3-IGH ile B-lenfoblastik lösemi / lenfoma</p> <p>t (1; 19) (q23; p13.3); TCF3-PBX1 ile B-lenfoblastik lösemi / lenfoma</p> <p>T-lenfoblastik lösemi / lenfoma</p>
--

2.9. PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Akut lösemilerde risk gruplarının belirlenerek bunlara uygun tedavi yaklaşımlarının seçilmesi önemlidir. Bu sayede düşük riskli hastalarda gereksiz toksisite yaratacak agresif uygulamalarından kaçınılırken, yüksek riskli hastalarda daha agresif tedavi vererek nüksün engellenmesi amaçlanmıştır. Tanı anındaki lökosit sayısı, yaş, cinsiyet, remisyon ve sağkalım süresi kabul gören evrensel prognostik faktörler arasındadır (21).

Yaşları 1-9 arasında ve lökosit sayısı $<50.000 / \text{mm}^3$ olan (standart risk) olan B ALL vakalarının 2/3'ünü kapsayan hastaların dört yıllık olaysız sağ kalımı %80'dir. Kalan yüksek riskli hastaların dört yıllık olaysız sağ kalımı %75'tir (1).

- Yaş: Yaşı 1-10 arasında olan hastaların prognozu iyi iken 1 yaşından küçük ve 10 yaşından büyük hastaların prognozu kötüdür.
- Lökosit sayısı: Tanı anında lökosit sayısı yüksek olan hastalar kötü prognoza sahiptir.
- İmmunfenotip: Erken B hücreli ALL en iyi prognoza sahiptir. T hücreli ALL, daha büyük yaş ve tanı anında daha yüksek lökosit sayısı ile ilişkili olduğu için daha kötü bir prognoza sahiptir. Matür B hücreli ALL daha önce erken relapslar ve MSS

tutulumu ile kötü bir prognoza sahipken yeni agresif tedaviler prognozu iyileştirilmiştir.

- Sitogenetik: Hiperdiploidi, 4, 10 ve 17. kromozom trizomileri iyi prognozla, hipodiploidi ise kötü prognozla ilişkilidir. Deoksiribo nükleik asit (DNA) indeksi, akım sitometrisi ile normal hücre ve blastik hücrelerin DNA içeriklerinin ölçülüp oranlanmasıyla elde edilir. Bu oranın >1.16 olması hiperdiploidi, <1.16 olması hipodiploidi lehinedir. ETV6-RUNX1'i içeren translokasyonlar da iyi prognozla ilişkilidir. 11q23'te MLL yeniden düzenlemesini içeren translokasyonlar (MLL delesyonu değil), kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Philadelphia kromozomlu t(9;22)(q34;q11) ALL, kötü prognozla ilişkilendirilmiştir; fakat tirozin kinaz inhibitörlerinin yoğun kemoterapiye dahil edilmesi sonuçları dramatik bir şekilde iyileştirmiştir.

- MSS tutulumu: Tanı anında MSS hastalığının varlığı, ek intratekal tedavi ve yoğun kemoterapi sonrası kraniyal radyoterapiye (RT) rağmen olumsuz bir prognostik faktördür.

- İndüksiyon tedavisine erken yanıt: İndüksiyon tedavisinin sonunda remisyonda olmayan hastalar (tüm hastaların $<2-5\%$) çok kötü prognoza sahiptir. Minimal kalıntı hastalığı (MRD), konvansiyonel morfolojik yöntemle tespit edilemeyen eşğin altındaki blast varlığıdır. Antijen reseptör genlerinin polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) veya akış sitometrisi gibi laboratuvar yöntemleri, normal hücrelerin arka planında MRD tespit etmek için kullanılabilir. Remisyonda olan hastalarda MRD seviyesinin $>0.01\%$ saptanması kötü prognoza sahiptir ve tedavinin yoğunlaştırılmasını gerektirir. Periferik kan MRD'si 8. günde kaybolan ve 29. günde Kİ'nde saptanabilir MRD'si olmayan hastalar mükemmel bir prognoza sahiptir (1).

Tablo 7'de ALL'de Kİ remisyon durumunun sınıflandırması gösterilmektedir.

Tablo 7. ALL'de kemik iliği remisyon durumunun sınıflandırılması (1)

Sınıflama	Blast oranı (%)
M1 kemik iliği	≤ 5
M2 kemik iliği	5-25
M3 kemik iliği	> 25

Tedavi başlangıcındaki malnutrisyon, obezite ve yoğun indüksiyon tedavisi sürecinde yetersiz nutrisyonel desteğin de kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (22). Çocukluk çağındaki ALL’de prognostik öneme sahip faktörler Tablo 8’de özetlenmiştir.

Tablo 8. Çocukluk çağındaki ALL’de prognostik faktörler (1)

	Olumlu	Olumsuz
Yaş (yıl)	1-9	<1 veya > 10
WBC (mm ³)	<50 000	>50 000
İmmunfenotip	B hücreli	T hücreli
Cinsiyet	Kız	Erkek
Genetik	Hiperdiploidi (>50 kromozom) veya DNA indeksi >1.16	Hipodiploidi (<44 kromozom) veya DNA indeksi <0.81
	Trizomi 4,10,17	MLL gen yeniden düzenlemesi
	t(12;21)/ETV6-RUNX1	t(9;22)/BCR-ABL1, iAMP21
MSS tutulumu	Yok	Var
MRD	İndüksiyon sonu 29. gün MRD < %0,01	İndüksiyon sonu 29. gün MRD >% 0.01 Son konsolidasyonda pozitif MRD

DNA: Deoksiribo nükleik asit, iAMP21: 21.kromozomun intrakromozomal yeniden düzenlenmesi, MRD: Minimal kalıntı hastalığı, WBC: Beyaz kan hücresi

2.10. TEDAVİ

ALL tedavi edilmezse ölümcül bir hastalıktır. Temel tedavisi kemoterapidir. Bazı hastalarda ek olarak terapötik ya da profilaktik RT uygulanmaktadır.

Akut lösemide tedavinin amacı; klinik ve hematolojik bir remisyon sağlamak, remisyonu pekiştirmek, intratekal kemoterapi ile MSS profilaktisini sağlamak, idame tedavi ile rezidüel düşük seviyeli hastalığı ortadan kaldırmak, tedavi ve hastalığın komplikasyonlarını önlemek ve tedavi etmektir (1).

Farklı merkezlerde farklı tedavi rejimleri kullanılmaktadır. Bu tedavi rejimlerinden en sık kullanılanlar arasında Amerika Birleşik Devletleri’nde ‘Children's Oncology Group’ (COG), Avrupa’da ise ‘Berlin-Frankfurt-Münster’ (BFM) yer almaktadır.

Tüm ALL rejimleri belirli tedavi unsurlarını içerir. Bu unsurlar remisyon indüksiyonu, konsolidasyon (remisyonun yoğunlaştırılması), MSS profilaksisi ve idame (remisyonun devam ettirilmesi) tedavisidir.

Remisyon indüksiyonu vinkristin, prednizon, asparaginaz, antrasiklin ve intratekal kemoterapi ile sağlanır. Bu rejimle % 95-98 remisyon indüksiyonunu sağlar. Genellikle 1 aylık tedaviden sonra remisyon sağlanması şu şekilde tanımlanır: Hastalığa ait olduğu düşünülen semptomların kaybolması; hepatosplenomegali, lenfadenopati gibi hastalıkla ilgili fiziksel bulguların kaybolması; periferik kan yaymasında blast hücresi görülmeyen, en az $500/\text{mm}^3$ granülosit, $75000/\text{mm}^3$ trombosit ve 12 g/dl hemoglobin gibi normal kan sayımı bulgularının olması; yeterli megakaryositler, %5'ten az blast hücresi ile birlikte, yeterli sayıda granülositik ve eritroid öncüllere sahip Kİ bulgularının olması; normal BOS bulgularının bulunmasıdır (1). İdame fazı bu tedavinin tamamlanmasından sonra, sağlanan remisyonun devam ettirilmesidir. İdame tedavide günlük $50 \text{ mg}/\text{m}^2$ 'den 6-merkaptopürin (6-MP), haftada bir gün de $20 \text{ mg}/\text{m}^2$ 'den metotreksat (MTX) oral olarak verilir. Merkezi sinir sistemi profilaksisinde intratekal kemoterapi ve kranial RT kullanılmaktadır. Günümüz protokollerinde kranial RT relaps durumunda tercih edilmektedir (20).

2.11. TEDAVİYE YANIT VE RELAPS

Tedavinin 8. gününde periferik kanda blast sayısı $<1.000/\text{mm}^3$, 15. gününde Kİ incelemesinde M1/M2 (%25'den az blast içeren) ve MRD düzeyi $< \% 0.1$ saptanması, beyin omurilik sıvısında (BOS) blast olmaması ve lokalize hastalık bulunmaması tedaviye iyi yanıt olarak kabul edilir.

İndüksiyon tedavisi sonrası (33. gün) kemik iliğinde %5'ten fazla blast olması veya herhangi bir bölgede lösemik infiltrasyon olması indüksiyon başarısızlığı olarak değerlendirilir.

Remisyon sağlandıktan sonra tedavi sırasında veya sonrasında kemik iliğinde %25'ten fazla blast olması veya herhangi bir bölgede lösemik tutulum saptanması relaps olarak değerlendirilir. Relaps izole kemik iliği, izole MSS ve testiküler olabileceği gibi kombine de olabilir.

İzole MSS relapsı; BOS'ta sitomorfolojik olarak blast varlığı ve BOS'ta WBC>5/ μ l saptanması ve/veya kraniyal sinir felci, beyin/göz tutulumu veya hipotalamik sendrom gibi MSS tutulumunu düşündüren klinik ve görüntüleme bulgularının olmasıdır. Herhangi bir BOS değerlendirmesi WBC 0-4/ μ l ile pozitif sitomorfoloji gösteriyorsa, 2-4 hafta içinde ikinci bir BOS değerlendirmesi gerekir. Teşhis amaçlı akış sitometrisi (CD19, CD10, TdT, vb.) veya FISH ile BOS'taki lösemik klonun tanımlanması da faydalıdır. İzole testis relapsı; ağrısız büyümüş olan testis dokusundan yapılan testis biyopsisi ile lösemik infiltrasyonun saptanması sonucu tanı konulur. Kombine relaps, remisyon sağlandıktan sonra kemik iliğinde % >5 blast olması ile eşzamanlı MSS ve/veya testis relapsı olmasıdır.

Mevcut yoğun tedavilere rağmen, ALL'li çocukların % 10-20'sinde relaps görülmektedir. Relaps sonrası prognoz; nüksün zamanlamasına, yerine ve immünofenotipine bağlıdır. İzole kemik iliği relapsı olan hastalar, kombine kemik iliği ve MSS relapsı olanlara göre daha kötü prognoza sahipken izole ekstramedüller relapsı olan hastalar daha iyidir (1).

Relaps; tanı tarihinden itibaren ilk 18 ayda ise çok erken; idamenin son 6 ayı ile tedavi kesimi sonrası ilk 6 ayda ise erken; tedavi kesiminden 6 ay ve sonrası ise geç nüks olarak sınıflandırılmaktadır (18).

İlk relapsta hastaların reindüksiyon sonrası remisyon oranları relapsın zamanlamasına ve yerine bağlı olarak %71-93 arasında değişmektedir. Tedavi sırasında kemik iliği relapsı olan çocukların (ilk tanıdan <36 ay, erken relaps) uzun vadeli sağkalım oranları düşüktür. Bu hastalarda allojenik kök hücre nakli düşünülmelidir. Tedavinin tamamlanmasından sonra (> 6 ay, geç relaps) kemik iliği nüksü olan çocuklarda daha uzun süreli ikinci remisyon elde edilir. Nükslerin çoğunda klinik remisyon sağlanabilse de, uzun vadeli sağkalım oranları % 40-50'dir (1).

2.12. KEMOTERAPİ İLAÇLARI VE YAN ETKİLERİ

Glukokortikoidler, glukokortikoid reseptörü aracılığıyla apoptozu indükler. Steroid kullanımı ile Cushing sendromu, diabetes mellitus, sodyum retansiyonu veya hiponatremi, potasyum kaybı, hipertansiyon, gastrointestinal ülser ve kanama, miyopati, osteoporoz, aseptik kemik nekrozu, psişik değişiklikler (özellikle doz

azaltma aşamasında öfori veya depresif durumlar), hemoglobin, nötrofil ve trombositlerde artış, lenfositlerde azalma, büyümede gecikme görülebilir.

L-asparaginaz ile hafif ürtikerden anafilaksiye değişen spektrumda alerjik reaksiyon %5-35 oranında görülmektedir. Çoğunlukla intrakraniyal olmak üzere kanama ve trombotik komplikasyonlarla hemostatik sistemde bozukluklara yol açabilir. Hepatotoksisite, hiperbilirubinemi, pankreatit, böbrek hasarı, hipotiroidizm, hipoparatiroidizm görülebilir.

Alkile edici ajanlardan ifosfamid hücre döngüsünün G2 fazında, siklofosfamid S fazında sitotoksik etki yaratır. Siklofosfamid ve ifosfamid ile miyelosupresyon, hemorajik sistit, uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) sendromu, böbrek hasarı, bulantı, kusma, stomatit, spermatogenez ve yumurtalık disfonksiyonu, alveolit, kardiyotoksisite, tat değişiklikleri, anafilaksi, bronkospazm, Stevens-Johnson sendromu, dermatit, alopesi, nörotoksisite ve karaciğer hasarı görülebilir.

Pirimidin antagonistleri, pirimidin sentezinin inhibisyonu ve yanlış bir bazın sokulması yoluyla iplik kırılmasının indüksiyonu yaparak hücre döngüsünün G1 fazında sitotoksik etki gösterir. Sitarabin ile miyelosupresyon, enterit, bağırsak duvarı nekrozu, eritem, ateş, miyalji, kemik ve eklem ağrısı, karaciğer yetmezliği, saç dökülmesi, MSS bozuklukları, spermatogenez ve yumurtalık disfonksiyonu, kalp ritmi anormallikleri, pulmoner ödem, böbrek yetmezliği, alerjik reaksiyon görülebilir.

Antrasiklinler, sitotoksik antibiyotiktir. Süperoksitlerin oluşumu, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri, topoizomeraz II ve tirozin kinaz inhibisyonu yoluyla çalışır. Daunorubisin ve doksorubisin kullanımında kardiyomiyopatiyle birlikte akut ve kronik kardiyotoksisite, disritmiler görülebilir. Kalp fonksiyonunun düzenli olarak izlenmelidir. Başlangıç ejeksiyon fraksiyonu (EF) değerine göre >% 10 azalma veya EF <% 35 olması halinde daunorubisin/doksorubisin kesilmelidir. Flebit, orointestinal mukoza toksisitesi, saç dökülmesi, dermatit, nefrotoksisite, gastrointestinal bozukluklar (bulantı, kusma, ishal), karaciğer hasarı, spermatogenez ve yumurtalık disfonksiyonu görülebilir.

Podofilotoksin; mitozun bloke edilmesi, topoizomeraz II-DNA kompleksinin stabilizasyonu, DNA zincir kırılması, geç S ve erken G2 fazında faza özgü etki, protein sentezinin inhibisyonuna neden olur. Etoposid ile hipotansiyon, alerjik reaksiyon,

anafilaktik şok, bronkospazm, miyelosupresyon, mukozit, enterotoksisite, periferik nöropati, aritmi, kolestaz, alopesi, lokal doku ve ven toksisitesi, hepatotoksisite görülebilir.

Folik asit antagonisti olan metotreksat hücre döngüsünün S fazında sitotoksik etki gösterir. Hücreler tarafından aktif alım, poliglutamatların hücre içi birikimi, dihidrofolat redüktazın (DHFR) spesifik geri dönüşümlü inhibisyonuna neden olur. Metotreksat ile mukozit, dermatit (eritem, deskuamasyon), nefrotoksisite, ensefalopati, serebral atrofi, görsel rahatsızlıklar, karaciğer toksisitesi (transaminazların yükselmesi, sarılık), düşük dozlu uzun süreli tedavide karaciğer fibrozu; pnömoni, pulmoner nodüller, yaygın interstisyel akciğer fibrozu, kardiyojenik olmayan pulmoner ödem, akut respiratuar distres sendromu (ARDS), plörezi ve/veya plevral efüzyon, malabsorpsiyon, miyelosupresyon, alopesi, osteoporoz, spermatogenez ve ovulasyon bozuklukları, vaskülit, ateş, metabolik bozukluklar görülebilir.

Pürin antagonistleri hücre döngüsünde G1 ve S fazında sitotoksik etki gösterir. DNA neosentezinin bozulmasına yol açar. Merkaptopürin ve tioguanin ile miyelosupresyon, bulantı, kusma, stomatit, diyare, karaciğer hasarı, nefropati, hiperürisemi, ilaca bağlı ateş, deri döküntüsü, pankreatit görülebilir.

Vinka alkaloidleri, hücre döngüsünün M fazında sitotoksik etki yaratarak mitozu engeller. Vinkristin ve vindesin ile periferik nöropati, parezi, miyopati, ateş, nörojenik ağrı, kabızlık, paralitik ileus, uygunsuz ADH sendromu, nöbet, miyelosupresyon, alopesi, kardiyovasküler bozukluklar, ışığa duyarlılık, baş ağrısı, disfaji, poliüri, dizüri, kraniyal sinir disfonksiyonu, felç, optik sinir atrofi, görme kaybı görülebilir (18,23).

2.13. KOMPLİKASYONLAR

Sağkalım oranları arttıkça kemoterapötikler ve RT sonucu gelişen erken ve geç yan etkiler de daha fazla önem kazanmaktadır. Yan etkilerin görülmesinde hastaya ve hastalığa bağlı özellikler önemlidir. Yaş, bulguların başlamasından tanıya kadar geçen süre, hastalığın yayılımı, lösemnin tipi, organ disfonksiyonlarının varlığı, hastanın kemoterapi hassasiyetini arttırabilen genetik polimorfizmlerin varlığı ve hastanın

beslenme durumu yan etkilerin ortaya çıkması üzerinde etkilidir. Tümör lizis sendromu, kanama, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozulma, enfeksiyon, bulantı, kusma, tromboz, alerjik reaksiyonlar, cilt döküntüleri, mukozit, saç dökülmesi, tiflit, hipertansiyon, hiperglisemi, konvülsiyonlar, nöropatiler, kardiyomiyopati, pankreatit, ensefalopati, psikişik bozukluklar, ALL tedavisinde görülebilecek erken komplikasyonlardır. Geç yan etkiler arasında endokrin bozukluklar (büyüme ve gelişme geriliği, gonadal yetmezlik, tiroid bozuklukları), karaciğere bozuklukları (karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma), kardiyak problemler, nefrolojik problemleri (tübülopati, elektrolit bozuklukları), kemik problemleri (osteoporoz ve osteonekroz), metabolik problemler, MSS problemleri (öğrenme güçlüğü, psikolojik sorunlar) ve sekonder malignite gelişmesi yer almaktadır (24).

2.14. KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU

Yoğun kemoterapi ile şifa sağlanamayan hastalara uygun vericiden KİT yapılmaktadır. İndüksiyon sonrasında tam remisyona girmeyen, çok yüksek risk grubunda olan ve relaps görülen hastalara KİT yapılır. Tablo 9’da KİT endikasyonları özetlenmiştir.

Tablo 9. Çocukluk çağındaki ALL’de kemik iliği transplantasyonu (KİT) endikasyonları (18)

İlk tam remisyonda KİT
<ul style="list-style-type: none"> •Philadelphia kromozom pozitif (BCR/ABL pozitif) ALL •t (4; 11), haploide yakın, AML1 amplifikasyonu •Tedaviye kötü yanıt (ör. 4 haftalık indüksiyon tedavisinden sonra tam bir remisyon olmaması)
İkinci tam remisyonda KİT
<ul style="list-style-type: none"> •Erken (tedavinin kesilmesinden sonraki süre <6 ay) kemik iliği nüksü •Olumsuz özelliklere sahip geç kemik iliği nüksü (BCR/ABL pozitif ALL; TEL/AML negatif ALL; 6 hafta sonra relaps tedavisine kötü yanıt) •Tüm T-ALL nüksleri
İkinci tam remisyondan daha uzun süren KİT
<ul style="list-style-type: none"> •Tüm hastalar

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hematoloji Kliniğinde 2010-2020 yılları arasında ALL tanısı alan ve/veya tedavi edilen 86 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları, tıbbi kayıtları hasta dosyalarından ve hastane otomasyon sisteminden geriye dönük olarak incelendi. Hastaların cinsiyeti, başvuru yaşı, başvuru semptom ve bulguları, tanı anındaki hemogram ve biyokimya verileri, MSS veya diğer organ tutulumları, risk grupları, tedavi protokolleri, erken ve geç komplikasyonları, remisyon ve relaps oranları, KİT varlığı, 10 yıllık toplam ve olaysız sağkalım oranları değerlendirildi.

Hastanemizde yeni tanı alan tüm ALL hastaları ALL-IC BFM 2009 tanı, tedavi ve takip protokolü ile tedavi edildi. Son 10 yılda izlediğimiz 86 hastanın 67'si ALL-IC BFM 2009 protokolü ile izlendiği için bu protokol anlatılacaktır.

3.1. BFM – ALL IC – 2009 Protokolü Tanı Kriterleri ve MSS Tutulumu

ALL tanısı, kemik iliğinin morfolojik ve immunfenotipik incelemeleri ile konulmaktadır. Sayısal ve yapısal kromozomal anormalliklerin, translokasyonların ve gen yeniden düzenlemelerinin saptanması için kemik iliği örneğinden sitogenetik, FISH ve PCR ile moleküler testler yapılmaktadır.

Tanıda lomber ponksiyon (LP), ALL'li hastalarda MSS tutulumunun değerlendirilmesi için önemlidir. Sitoredüktif prednizon ön fazına başlamadan önce yapılmalıdır. MSS tutulumu; klinik olarak, kranial MR görüntülenmesi ve/veya BOS hücre sayısı ve sitomorfolojisi temelinde tanımlanabilir. MSS tutulumu sınıflaması Tablo 10'da gösterilmiştir.

MSS 1 (negatif):

- Kranial sinir felci dahil, kesin olarak lösemiye atfedilebilecek bir MSS tutulumu kliniğinin olmaması
- Görüntülemeye (BT veya MR) MSS anormalliğine dair bulgu olmaması
- Normal fundoskopik bulgular olması
- BOS'ta blast olmaması

MSS 2 (negatif):

- BOS'ta $\leq 5/\mu\text{L}$ blast varlığı, ayrıca RBC:WBC $\leq 100:1$ olması (Bu RBC: WBC oranıyla, LP'nin travmatik olmadığı kabul edilir.)

- BOS'ta hücre varlığı ve RBC:WBC>100:1 olması (Bu RBC: WBC oranıyla, LP travmatik kabul edilir.)

MSS 3 (pozitif):

- BT veya MR'da beyinde ve/veya meninkslerde kitle olması
- BOS'ta blast olmadan veya MR/BT taramasında nörokranyumda herhangi bir yer kaplayan lezyon gösterilmeden nedeni bilinmeyen kraniyal sinir felci görülmesi
- BOS'ta blast olmadan ve MR/BT taramasında kitle görülmeden izole retina tutulumu olması
- Travmatik olmayan bir LP'de BOS'ta hücre sayısının $>5/\mu\text{L}$ olması ve blast görülmesi
- BOS'ta kanla kontaminasyon şüphesi varsa MSS tutulumu tanısı şu şekilde değerlendirilir: Hücre sayısı $>5/\mu\text{L}$ iken çoğunluğu blast ve RBC:WBC $\leq 100:1$ olması veya hücre sayısı $> 5/\mu\text{L}$ iken BOS'ta periferik kandan daha yüksek oranda blast olması.

Tablo 10. MSS tutulumu sınıflaması

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

3.2. BFM – ALL IC – 2009 Protokolü Risk Grupları

Tedavi başlangıcında; hastanın yaşı ve lökosit sayısına, daha sonra indüksiyon kemoterapisine yanıt (8. gün periferik blast sayısı, 15. gün ve 33. gün kemik iliğinde blast oranları) ve genetik sonuçlara göre hastalar standart, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılır (Şekil 3). Hastaların risk sınıflamasına göre tedavi şeması değişmektedir (Tablo 11 ve Şekil 4). Bu protokole göre risk sınıflaması şu şekildedir:

Standart Risk Grubu (SR) : Aşağıdaki kriterlerin tümüne birden uymalıdır:

- 8. günde periferik kanda lösemik hücre sayısı $< 1000/\text{mm}^3$
- Tanıda lökosit sayısı $< 20.000/\text{mm}^3$
- $1 \leq \text{yaş} < 6$
- 33. günde M1 kemik iliği

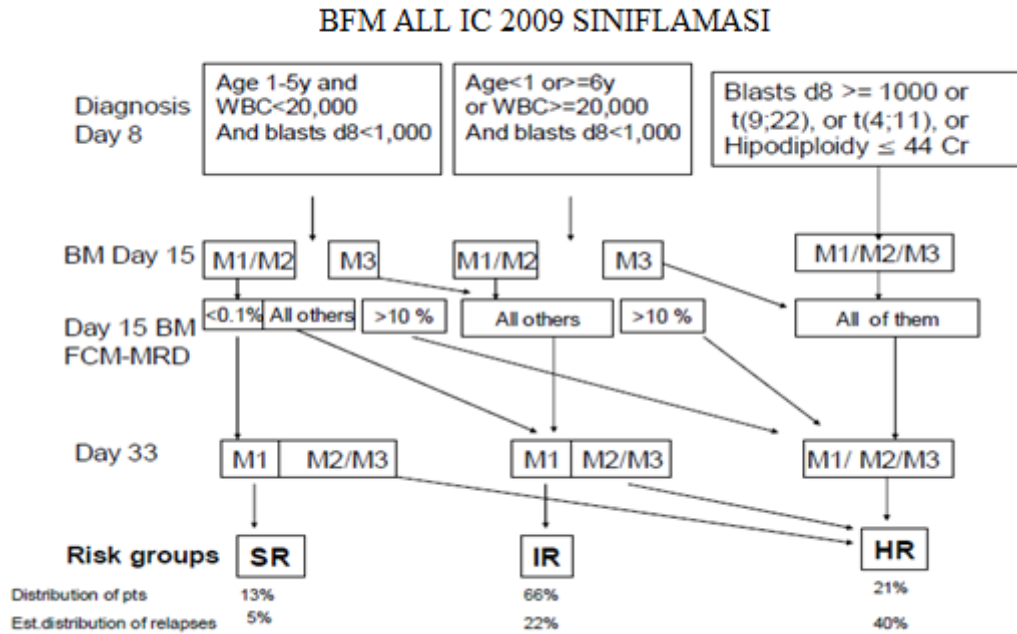
- Bakılabilirse 15. gün kemik iliği akış sitometrisinde MRD < %0,1 veya 15. gün kemik iliği morfolojisinin M1 / M2 olması

Yüksek Risk Grubu (HR) : Aşağıdaki kriterlerden birinin olması:

- 8. günde periferik kanda lösemik hücre sayısı $\geq 1000/\text{mm}^3$
- Standart risk grubunda bakılabilirse 15. gün kemik iliği akış sitometrisinde MRD > %10
- Orta risk grubunda; bakılabilirse 15. gün kemik iliği akış sitometrisinde MRD > %10 veya 15. gün kemik iliğinin M3 olması
- 33. günde tam remisyon olmaması (M2 veya M3 kemik iliği)
- t(9;22) (BCR/ABL) veya t(4;11) (MLL/AF4) pozitifliği
- Hipodiploidi ≤ 45

Orta Risk Grubu (MR): Standart veya yüksek risk grubuna dahil olmayan hastaların tamamı orta risk grubu olarak tedavi edilmektedir.

BFM ALL IC 2009 tedavi protokolünde kullanılan ilaçlar ve dozları Tablo 12’de gösterilmiştir.



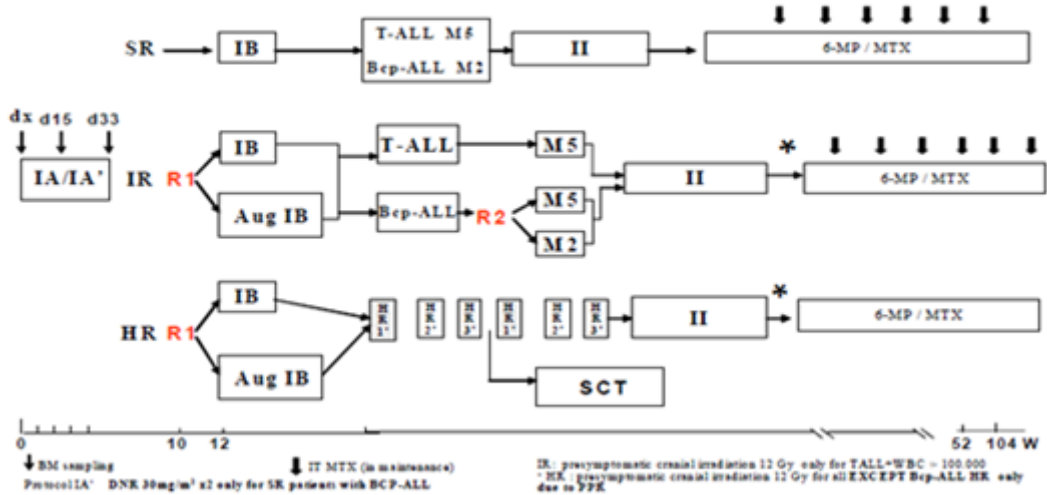
BFM: Berlin-Frankfurt-Münster, FCM: Akış sitometri, WBC: Lökosit sayısı, BM: Kemik iliği, MRD: Minimal kalıntı hastalığı, SR: Standart risk, IR: Orta risk, HR: Yüksek risk

Şekil 3. ALL IC BFM 2009 risk sınıflaması kriterleri

Tablo 11. ALL IC BFM 2009 risk sınıflamasına göre tedavi protokolleri

Risk Grubu	B ALL	T ALL
Standart risk grubu	Protokol IA Protokol IB Protokol M Protokol II İdame	Protokol IA Protokol IB Protokol M Protokol II İdame
Orta risk grubu T-ALL	Protokol IA Protokol IB Protokol M Protokol II İdame	Protokol IA Augmented IB Protokol M Protokol II İdame
Yüksek risk grubu	Protokol IA Protokol IB 6 HR blok Protokol II İdame	Protokol IA Augmented IB 6 HR blok Protokol II İdame

BFM ALL IC 2009 TEDAVİ



BFM: Berlin-Frankfurt-Münster, SR: Standart risk, IR: Orta risk, HR: Yüksek risk, 6-MP: 6 merkaptopürin, MTX: Metotreksat, SCT: Kemik iliği transplantasyonu, DNR: Daunorubisin, IT: İntratekal, BCP: B hücre progenitör, PPR: Prednizona zayıf yanıt
Şekil 4. ALL IC BFM 2009 risk sınıflamasına göre tedavi şeması

Tablo 12. BFM ALL IC 2009 tedavide kullanılan ilaçlar ve dozları (23)

Faz	Tedavi	Doz	Günler	
Protokol IA	Prednizolon	60 mg/m ² /gün PO, 3 dozda	1-37 günler	
	Vinkristin	1,5 mg/m ² /gün IV (max 2 mg), 4 doz	8, 15, 22, 29.günler	
	Daunorubisin	30 mg/m ² /gün IV, Standart riskte 2 doz Orta ve yüksek riskte 4 doz	8, 15 günler 8, 15, 22, 29.günler	
	L-Asparaginaz	5.000 IU/m ² /gün IV, 8 doz	12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33.günler	
	İT Metotreksat*	3 doz* MSS tutulumunda ek 2 doz	1, 13, 33.günler 18 ve 27.günler	
	Protokol IB	Siklofosfamid	1.000 mg/m ² /gün IV, 2 doz	36, 64.günler
Mesna		400 mg/m ² /gün IV, siklofosfamidin 0, 4. ve 8. saatinde IV, 6 doz		
%5 Dekstroz - %0,45 NaCl		3.000 mL/m ² /gün ve 90 mmol/m ² /gün %7.45 KCl		
Sitarabin		75 mg/m ² /gün IV, 16 doz	38-41, 45-48, 52-55, 59-62.günler	
6-Merkaptopürin		60 mg/m ² /gün PO tek doz, 28 doz	36-63.günler	
İT Metotreksat*		2 doz*	45, 59.günler	
Protokol Augmented IB	Siklofosfamid	1.000 mg/m ² /gün IV, 2 doz	36, 64.günler	
	Mesna	400 mg/m ² /gün siklofosfamidin 0, 4. ve 8. saatinde IV, 6 doz		
	%5 Dekstroz - %0,45 NaCl	3.000 mL/m ² /gün ve 90 mmol/m ² /gün %7.45 KCl		
	6-Merkaptopürin	60 mg/m ² /gün PO tek doz, 28 doz	36-49 ve 64-77.günler	
	Sitarabin	75 mg/m ² /gün IV, 16 doz	37-40, 43-46, 65-68; 72-75.günler	
	İT Methotreksat*	4 doz*	37, 44, 51, 58.günler	
	Vinkristin	1,5 mg/m ² /gün IV (max 2 mg), 4 doz	50, 57, 78, 85.günler	
	L-Asparaginaz	5.000 IU/m ² /gün IV, 12 doz	50, 52, 54, 57, 59, 61, 78, 80, 82, 85, 87, 89.günler	
Protokol M	6-Merkaptopürin	25 mg/m ² /gün PO tek doz	1-56.günler	
	Metotreksat	2.000 mg/m ² /gün ten doz (standart risk grubuna) 5.000 mg/m ² /gün tek doz (diğer risk gruplarına)	8, 22, 36, 50.günlerde	
	%5 Dekstroz - %0,45 NaCl	3.000 mL/m ² /gün ve 90 mmol/m ² /gün %7.45 KCl		
	Kalsiyum Folinat	15 mg/m ² /doz MTX'den sonraki 42, 48, 54. saatte IV, 3 doz		
	İT Methotreksat*	4 doz*	8, 22, 36, 50.günlerde	
	HR Blok 1	Deksametazon	20 mg/m ² /gün, PO/IV, 3 dozda	1-5.günler
Vinkristin		1,5 mg/m ² /gün IV (max 2 mg), 2 doz	1, 6.günde	
Yüksek doz Methotreksat		5.000 mg/m ² /gün tek doz	1.gün	
Kalsiyum Folinat		15 mg/m ² /doz MTX'den sonraki 42, 48, 54. saatte IV, 3 doz		
Siklofosfamid		200 mg/m ² /gün IV, 12 saat arayla 5 doz	2-4.günler	
Mesna		70 mg/m ² /gün siklofosfamidin 0, 4. ve 8.saatine IV		
Yüksek doz Sitarabin		2000 mg/m ² /gün IV	5.gün	
L-Asparaginaz		25.000 IU/m ² /gün IV	6.gün	
İT Methotreksat* + Prednizolon + Sitarabin		MSS tutulumunda ek 1 doz	1.gün 5.gün	
HR Blok 2		Deksametazon	20 mg/m ² /gün, PO/IV, 3 dozda	1-5.günler
		Yüksek doz Methotreksat	5.000 mg/m ² /gün tek doz	1.gün
		Kalsiyum Folinat	15 mg/m ² /doz MTX'den sonraki 42, 48, 54. saatte IV, 3 doz	
	L-Asparaginaz	25.000 IU/m ² /gün IV	6.gün	
	Vindesin	3 mg/m ² /gün IV (max 5 mg)	1, 6.günler	
	İfosfamid	800 mg/m ² /gün IV	2-4.günler	
	Mesna	300 mg/m ² /gün ifosfamidin 0, 4. ve 8.saatinde IV, 3 doz		
	Daunorubisin	30 mg/m ² /gün IV	5.gün	
	İT Metotreksat* + Prednizolon + Sitarabin	MSS tutulumunda ek 1 doz	1.günde 5.gün	
	HR Blok 3	Deksametazon	20 mg/m ² /gün, PO/IV, 3 dozda	1-5.günler
		L-Asparaginaz	25.000 IU/m ² /gün IV	6.gün
		Yüksek doz Sitarabin	2000 mg/m ² /gün IV	1-2.günler
%5 Dekstroz - %0,45 NaCl		3.000 mL/m ² /gün ve 90 mmol/m ² /gün %7.45 KCl		
Etoposid		100 mg/m ² /gün IV, 12sa arayla 5 doz	3-5.günler	
İT Metotreksat* + Prednizolon + Sitarabin		MSS tutulumunda ek 2 doz	5.günde	
Protokol II		Deksametazon	10 mg/m ² /gün PO, 3 dozda,	1-29.günler
		Vinkristin	1,5 mg/m ² /gün IV, 4 doz	8, 15, 22, 29.günler
	Doksorubisin	30 mg/m ² /gün IV, 4 doz	8, 15, 22, 29.günler	
	L-Asparaginaz	10.000 IU/m ² /gün IV, 4 doz	8, 11, 15, 18.günler	
	Siklofosfamid	1.000 mg/m ² /gün IV, 1 doz	36.gün	
	Mesna	400 mg/m ² /gün siklofosfamidin 0, 4. ve 8.saatinde IV, 3 doz		
	%5Dekstroz - %0,45 NaCl	3.000 mL/m ² /gün ve 90 mmol/m ² /gün %7.45 KCl		
	Sitarabin	75 mg/m ² /gün IV, 8 doz	38-41, 45-48.günler	
	6-Tioguanin	60 mg/m ² /gün PO tek doz	36-49.günler	
	İT Metotreksat*	3 doz MSS tutulumunda ek 2 doz	38, 45.günler 1, 18.günler	
	İdame	6-Merkaptopürin	50 mg/m ² /gün PO tek doz	
		Metotreksat	20mg/m ² /gün (haftada bir) PO tek doz	
İT Metotreksat*		4 haftada bir		

*İntratekal Metotreksat 1 yaş altı 6 mg, 1-2 yaş arası 8 mg, 2-3 yaş arası 10 mg, 3 yaş ve üzeri 12 mg / Sitarabin 1 yaş altı 16 mg, 1-2 yaş arası 20 mg, 2-3 yaş arası 26 mg, 3 yaş ve üzeri 30 mg / Prednizolon 1 yaş altı 4 mg, 1-2 yaş arası 6 mg, 2-3 yaş arası 8 mg, 3 yaş ve üzeri 10 mg

** Yüksek risk grubuna Protokol M yerine HR1-H2-HR3 blokları iki defa verilir

3.3. BFM – ALL IC – 2009 Protokolü Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Prednizona 8. gün yanıtı, 15. gün ve 33. günde kemik iliği remisyon durumu değerlendirmesi risk grubunu belirlemede öneme sahiptir. Tedavi başlangıcında hastalara 7 gün prednizolon verildikten sonra tedavinin 8. gününde periferik kanda lökosit sayılır ve yaymada blast aranarak yüzdesi hesaplanır. Mutlak blast sayısı $\geq 1000/\text{mm}^3$ ise hasta prednizolona yanıtı kabul edilir. Tedavi protokolünün 15. gününde kemik iliğinde başlangıçtaki blast sayısında azalma olup olmadığına bakılır. M1 kemik iliğinde blast %5'ten azdır (remisyon), M2 kemik iliğinde blast %5-24 arasındadır (parsiyel remisyon), M3 kemik iliğinde blast \geq %25 (remisyon yok) şeklindedir. Tedavi protokolünün 33. gününde yapılan kemik iliği incelemesinde M1 kemik iliği saptanması, BOS'ta lösemik hücre bulunmaması ve bölgesel lösemik infiltrasyon olmaması tam remisyon olarak kabul edilir.

3.4. Etik Kurul Onayı

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurulundan çalışma için 07.07.2020 tarih ve 13 sayılı kurul toplantısından (sayı: 60116787-020/42565) onay alındı.

3.5. İstatistiksel Analiz

Toplam sağkalım *overall survival (OS)*, tanı anından ölüme kadar veya hayatta kalanlar için son takip ziyaretine kadar olan aralık olarak tanımlandı. Olaysız sağkalım *event free survival (EFS)*, tanı anından ilk olay gününe kadar geçen süre olarak tanımlandı. Relaps, herhangi bir nedenle ölüm, tedavi terki olay (*event*) olarak kabul edildi.

Veriler SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, NY: IBM Corp.)) paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma (minimum ve maksimum değerler) ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki kare analizi ile incelenmiştir. Sağkalım analizlerinde, Kaplan Meier eğrileri kullanılarak bağımsız grupların sağkalım farklılıkları için Logrank yöntemi kullanılmıştır. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Son on yıl içerisinde ALL tanısı alan 86 hastanın 35'i (% 40,7) kız, 51'i (% 59,3) erkekti. Hastaların ALL tanısı aldıkları andaki yaşları 5 ay ile 17 yıl arasında değişmekte olup, ortalama yaşları $6,73 \pm 4,67$ yıl, ortanca yaş ise 5,21 yıl saptandı. Hastaların 2'si (%2,3) 1 yaş altı, 48'i (%55,8) 1-6 yaş arası, 36'sı (%41,9) 6 yaş üzerindediydi.

En sık başvuru sebepleri sırasıyla halsizlik (%76,8), solukluk (%65,9), iştahsızlık (%56,1), ateş (%56,1) ve boyunda şişlikti (%40,2). Başvuru anında saptanın en sık bulgular ise sırasıyla hepatomegali (%84,3), splenomegali (%68,7) ve patolojik boyutta lenfadenopatiydi (%50). Hastaların başvuru anındaki semptom ve bulguları Tablo 13'te gösterilmiştir. Lösemi hastaları tanı anında asemptomatik olabileceği gibi geniş bir yelpazede semptom da gösterebilir. Hastalarımız arasında da belirtisi tanı anında belirtisi olmayan veya atipik belirtilerle başvuran hastalarımız vardı. Lösemi tanısı alan hastalarımızdan birisi, travma sonrası hastaneye başvurmuş olup hemogram parametrelerinde patoloji saptanması üzerine tanı almıştı. Başka bir hasta, yürüme güçlüğü ve torakolomber bölgede şişlik şikayeti ile başvurmuştu. Hemogramı normal olan bu hasta beyin cerrahisi tarafından opere edilmişti. Çıkarılan kitlenin patolojik incelemesinde lenfoblastların görülmesi üzerine tanı almıştı. Bir hastamız kaşıntı şikayeti ile başvurmuştu. Yapılan tetkiklerinde pansitopeni ve daha sonrasında ileri incelemelerde ALL tanısı almıştı. Geliş yakınmasının aslında skabiyes ile ilişkili olduğu gösterildi.

Hastane otomasyonundan geriye doğru taranarak verileri değerlendirilen 86 hastadan 3'ü başka merkezde tanı aldığı için tanı anındaki laboratuvar parametreleri değerlendirilemedi. Hastaların tanı anındaki laboratuvar parametreleri Tablo 14'te gösterilmiştir. Değerlendirilen 83 hastanın tanı anındaki WBC sayıları 770 ile $611.100/\text{mm}^3$ arasında değişmekte olup ortalaması $53.149 \pm 104.533/\text{mm}^3$, ortanca değeri $13.950/\text{mm}^3$ idi. Hastaların 45'inde (%54,2) WBC $20.000/\text{mm}^3$ altında, 38'inde (%45,8) $20.000/\text{mm}^3$ üzerindediydi. Hastalardan 10'unda (%12) hiperlökositoz (WBC $100.000/\text{mm}^3$ üzerinde) saptandı. HGB değerleri 3,1 g/dL ile 13,9 g/dL arasında değişmekte olup ortalaması $7,47 \pm 2,14$ g/dL idi. TLS göstergeleri arasında yer alan LDH 146 U/L ile 11.680 U/L arasında değişmekte olup ortanca değeri 557 U/L idi.

Ürik asit değeri ise 1,2 mg/dL ile 18,5 mg/dL arasında değişmekte olup ortanca değeri 4,75 mg/dL idi. Hastaların 3'ünde tanı anında TLS/lökostaz vardı, bu hastaların hiçbirinde hiperlökositoz yoktu. Bir hastaya lökoferez, bir hastaya hemodiyafiltrasyon uygulanmıştı.

Tablo 13. ALL tanısı alan hastaların başvuru anındaki semptom ve bulgularının sıklığı

BAşVURU SEMPTOMLARI	Sayı (n)	Yüzde (%)
Halsizlik	63	76,8
Solukluk	54	65,9
İştahsızlık	46	56,1
Ateş	46	56,1
Boyunda şişlik	33	40,2
Peteşi/Ekimoz	26	31,7
Eklem ağrısı/şişliği	26	31,7
ÜSYE bulguları	24	29,3
Karın ağrısı	15	18,3
Mukoza kanaması	8	9,6
Kilo kaybı	7	8,5
Bulantı/kusma	7	8,5
Baş ağrısı/dönmesi	7	8,5
Gece terlemesi	3	3,7
Görme bozukluğu	3	3,7
Ödem	2	2,4
Döküntü	2	2,4
GİS kanama	1	1,2
İshal	1	1,2
Fasiyal paralizi	1	1,2
BAşVURU BULGULARI	Sayı (n)	Yüzde (%)
Hepatomegali	70	84,3
Splenomegali	57	68,7
Lenfadenopati	41	50
Nörolojik bulgular	7	8,6
Göz tutulumu	2	2,5
Testis tutulumu	1	2,3
ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu, GİS: Gastrointestinal sistem		

Tablo 14. Hastaların tanı anındaki laboratuvar parametreleri

	Ortalama ± standart sapma	Median (minimum -maksimum)
WBC (/mm ³)	53.149 ± 104.533	13.950 (770 – 611.100)
ANS (/mm ³)	2682 ± 4434	970 (20 - 25150)
ALS (/mm ³)	28.676 ± 48.774	6.655 (480 – 202.900)
HGB (g/dL)	7,47 ± 2,14	7,3 (3,1 - 13,9)
PLT (/mm ³)	97.371 ± 127.446	60.000 (4.000 – 920.000)
Üre (mg/dL)	24,39 ± 10,39	24,5 (2 - 63)
Kreatinin (mg/dL)	0,45 ± 0,27	0,4 (0,14 - 1,84)
AST (IU/L)	42,62 ± 41,39	30 (7 - 298)
ALT (IU/L)	24,35 ± 34,87	13,5 (5 - 266)
LDH (U/L)	1243,38 ± 1794,3	557 (146 - 11680)
Ürik asit (mg/dL)	5,84 ± 3,52	4,75 (1,2 - 18,5)
Total bilirubin (mg/dL)	0,38 ± 0,29	0,29 (0,12 - 1,7)
İndirekt bilirubin (mg/dL)	0,21 ± 0,19	0,16 (0,01 - 1,1)
Sedimentasyon (mm/sa)	82,99 ± 42,13	86,5 (2 - 157)
CRP (mg/L)	7,12 ± 13,09	2,18 (0,03 - 87,9)
PY blast oranı (%)	58,43 ± 33,02	60 (0 - 100)
Kİ blast oranı (%)	92,57 ± 8,6	95 (57 - 100)

WBC: Beyaz küre sayısı, ANS: Mutlak nötrofil sayısı, ALS: Mutlak lenfosit sayısı, HGB: Hemoglobin, PLT: Trombosit, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, CRP: C-reaktif protein, PY: Periferik yayma, Kİ: Kemik iliği

Hastanemizde tanı aldıktan hemen sonra henüz immunfenotipleme yapılmadan başka merkeze sevk edilen 3 hasta çalışmadan çıkarıldı. Geriye kalan 83 hastanın akım sitometrik incelemesinde 72'si (%86,7) B hücreli, 11'i (%13,3) T hücreli ALL tanısı aldı. B hücreli ALL tanılı hastalardan 65'i (%90,3) CALLA pozitif, 7'si (%9,7) ise CALLA negatif pre B hücre alt tipindeydi. T hücreli ALL hastaların 6'sı (%54,5) pre T, 4'ü (%36,4) kortikal T, 1'i (%9,1) matür T hücreli ALL alt tipindeydi. Hastaların 12'sinde (%14,5) miyeloid antijen ekspresyonu vardı.

Hastanemizde tanı aldıktan sonra başka merkeze sevk edilen ve prognostik öneme sahip özellikleri bilinmeyen 5 hasta çıkarıldıktan sonra değerlendirilen 81 hastadan 19'u (%23,5) SRG, 44'ü (%54,3) MRG, 18'i (%22,2) HRG idi (Tablo 15). Bu hastalardan 13'ünde (%16) başlangıca göre risk grubu değişikliği olmuştu. Yedi hasta 8.günde periferik blast sayısının >1000/mm³ olması, dört hasta 15.gün kemik

iliğinin M3 olması ve iki hasta FISH sonucunun kötü prognostik özelliğe sahip olması nedeniyle risk grubu değişmiştir.

Tablo 15. ALL hastalarının risk grupları

Risk grubu	Hasta sayısı	%
Standart Risk (SR)	19	23,5
Orta Risk (MR)	44	54,3
Yüksek Risk (HR)	18	22,2

Hastanemizde tanı aldıktan sonra tedavi için dış merkeze başvuran veya dış merkezde tedavisi başlayıp idame tedavi sırasında hastanemize başvuran, verileri eksik 11 hasta çıkarılarak geri kalan 75 hastada tedavinin 8. gününde prednizolona cevabı değerlendirildi. Hastaların 64'ünde (%85,3) yanıt iyi, 11'inde (%14,7) kötüydü. On beşinci gündeki kemik iliği değerlendirilebilen 58 hastanın ise 24'ü (%41,4) M1, 21'i (%36,2) M2, 13'ü (%22,4) M3 idi. HRG pre-B hücreli ALL tanılı 9 yaşında bir hastanın 33.gün yayması hiposelüler olup, HR1 blok öncesi yapılan kemik iliğinde %95 blast görüldü ve refrakter ALL olarak değerlendirildi. Hastalardan 57'sinin (%95) 33. gün kemik iliği M1, ikisi (%3,3) M2 idi.

Genetik sonuçlarına ulaşılabilen 70 hastanın 17'sinin (%24,3) sonucu normaldi. İyi prognostik öneme sahip anormallikler açısından değerlendirildiğinde; hastaların 14'ünde (%20) t(12;21), 8'inde (%11,4) hiperdiploidi vardı. Kötü prognostik öneme sahip anormallikler açısından değerlendirildiğinde; hastalarının 2'sinde (%2,9) MLL gen yeniden düzenlenmesi, 1'inde (%1,4) t(9;22), 1'inde (%1,4) 21.kromozomda intrakromozomal amplifikasyon (iAMP21) vardı; hiçbir hastada hipodiploidi görülmedi. Hastanemiz genetik bölümündeki ALL paneli kitlerinde t(1;19) olmadığı için hastanemizde tanı alan hastalarda bu translokasyon doğrudan gösterilememiştir; fakat 19.kromozomda translokasyon, delesyon, yeniden düzenlenme özelliklerine sahip 6 hasta (%8,6) tespit edildi. Dış merkezde değerlendirilen 2 (%2,9) hastanın genetik sonucunda ise t(1;19) görülmüştür. Çoğu çalışmada kötü prognozla ilişkilendirilmiş olan P16 delesyonu 12 (%17,1) hastada ve IGH gen yeniden düzenlenmesi 7 (%10) hastada tespit edildi. Hastaların risk gruplarının belirlenmesine katkısı olan prognostik öneme sahip özellikler Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. ALL hastalarının prognostik öneme sahip özellikleri

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet	86	
Kız	35	40,7
Erkek	51	59,3
Yaş grubu		
< 1 yaş	2	2,3
1 ≤ yaş < 6	48	55,8
>6 yaş	36	41,9
Tanı anında WBC		
< 20.000 /mm ³	45	54,2
> 20.000 /mm ³	38	45,8
8. gündeki periferik blast Sayısı		
< 1.000 /mm ³	64	85,3
> 1.000 /mm ³	11	14,7
15.gün KİA		
M1	24	41,4
M2	21	36,2
M3	13	22,4
33. gün KİA		
M1	57	95
M2	2	3,3
Refrakter	1	1,6
İmmunfenotip		
T hücreli ALL	11	13,3
Pre T hücreli	6	7,3
Kortikal T hücreli	4	4,9
Matür T hücreli	1	1,2
B hücreli ALL	72	86,7
CALLA (-) pre B	7	8,5
CALLA (+) pre B	65	78,3
Genetik sonucu		
Hiperdiploidi	8	11,4
t(9;22)	1	1,4
t(12;21)	14	20
iAMP21	1	1,4
MLL gen yeniden düzenlenmesi	2	2,9
t(1;19)	2	2,9
19. kromozom değişikliği	6	8,6
P16 delesyonu	12	17,1
IGH gen yeniden düzenlenmesi	7	10
Normal	17	24,3

Tanı anında akciğer grafisi olan 76 hastanın 13'ünde (%17,1) mediastende genişleme ve 7'sinde (%9,2) akciğer parankiminde infiltrasyon bulgusu vardı. Bu hastaların ekokardiyografik değerlendirmesinde; 59'u (%77,6) normal olup 9'unda (%11,8) perikardiyal efüzyon, 4'ünde atrial septal defekt (ASD), 3'ünde (%3,9) mediastende kitle, 1'inde (%1,3) ventriküler septal defekt görüldü. Perikardiyal efüzyonu ve mediastinal kitlesi olan hastaların bu bulgularının kemoterapi sonrasında gerilediği görüldü. Batın ultrasonografi (USG) olan 74 hastanın 36'ında (%48,6) hepatosplenomegali, 7'sinde (%9,5) splenomegali, 6'sında (%8,1) hepatomegali, 3'ünde (%4,1) karaciğerde ekojenite artışı, 2'sinde (%2,7) böbrek boyutlarında artış varken 20'sinde (%27) patolojik bulgu saptanmadı.

Tanı anında 9 hastada (%10,5) MSS tutulumu vardı ve bu hastaların 8'ine RT uygulandı. Kranial görüntüleme yapılan 36 hastanın birinde patolojik tutulum saptandı. Bu hasta 17 yaşında MRG T hücreli ALL tanılı erkek bir hastaydı ve tanı anında hiperlökositozu (WBC: 495.500/mm³) vardı. Kranial MR'ında sol temporopariyetal lobda fokal hemorajik odak lehine değerlendirilen sinyal değişikliği, sağ frontopariyetal lobda birkaç adet 1 cm'den küçük iskemik odak lehine değerlendirilen sinyal değişikliği izlendi. Beş yaşındaki bir hasta spinal bölgede şişlik/alt ekstremitelerde güçsüzlük şikayeti ile başvurup beyin cerrahisi tarafından opere edildikten sonra patoloji sonucunu lösemi ile uyumlu görülmesi üzerine SR grubunda B hücreli ALL tanısı aldı.

Hastaların 80'ine tanı anında füsoskopik muayene yapıldığı bilinmekte olup 2 hastada (%2,5) göz tutulum bulguları görüldü. Bu hastalardan biri 14 yaşında B hücreli ALL tanılı bir kız hasta olup muayenesinde sağ ve sol optik diskte kabarıklık, optik disk sınırlarının silikleşme ve sol tarafta hemorajik bulgular görüldü. Hastanın eşlik eden MSS tutulumu olup hasta kaybedildi. Diğeri 15 yaşında B hücreli ALL tanılı erkek bir hasta olup muayenesinde sağda optik disk komşuluğunda makülayı da içine alan geniş preretinal, solda ise optik disk alt komşuluğunda hemorajik odak bulguları saptandı. Kemoterapi ile birlikte hastanın patolojik göz bulgularında düzelme olduğu görüldü.

T hücreli ALL tanılı 14 yaşındaki bir hastada; tanı anında skrotal USG'de bilateral testis parankiminde hafif heterojen görünüm, sağ testis alt polde 17x13 mm boyutta sınırları net seçilemeyen hipoeoik alan ve bilateral testis kanlanmasında artış

görüldü. Bu bulgular testis tutulumu açısından anlamlı kabul edildi. Hastaya testis biyopsisi yapılmadı. Kemoterapi sonrası kontrol USG’de bu bulguların gerilediği görüldü. Tanı anında ekstramedüller değerlendirme yapılan hastaların sonuçları Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17. ALL hastalarının ekstramedüller tutulum açısından değerlendirilmesi

	Değerlendirilen hasta sayısı	%
Akciğer grafisi / Toraks BT	76	
Normal	56	73,7
Mediastende genişleme	13	17,1
İnfiltrasyon	7	9,2
Ekokardiyografi	76	
Normal	59	77,6
Perikardiyal efüzyon	9	11,8
Atrial septal defekt (ASD)	4	5,3
Mediastende kitle	3	3,9
Ventiküler septal defekt (VSD)	1	1,3
Batın Ultrasonografisi	74	
Hepatosplenomegali	36	48,6
Normal	20	27,0
Splenomegali	7	9,5
Hepatomegali	6	8,1
Karaciğerde ekojenite artışı	3	4,1
Böbrek boyutlarında artış	2	2,7
Göz Dibi Değerlendirilmesi		
Normal	78	97,5
Patolojik bulgu varlığı	2	2,5
MSS tutulumu	9	10,5
Kraniyal MR Görüntüleme		
Normal	35	47,9
Patolojik bulgu	1	1,4
Skrotal Ultrasonografi	33	
Normal	27	81,8
Mikrolitiazis	3	9,1
Hidrosel	2	6,1
Testis tutulumu	1	3

Hastanemizde tanı aldıktan sonra tedavi amaçlı başka merkeze başvuran 11 hastanın tedavi protokolü bilinmemektedir. İzlemine devam edilen hastaların 67'sine (%89,3) BFM ALL IC 2009 protokolü, 6'sına (%8) BFM TR ALL 2000 protokolü, birine (%1,3) BFM 95 protokolü ve birine (%1,3) Interfant 06 protokolü verildi (Tablo 19).

Tablo 18. ALL tanılı hastaların tedavi protokolleri

Tedavi protokolü	Hasta sayısı	%
BFM ALL IC 2009	67	89,3
BFM TR ALL 2000	6	8,0
BFM 95	1	1,3
Interfant 06	1	1,3

Dört hastaya ilk remisyon sonrası KİT yapıldı. KİT sonrası mortalite görülmedi. Hastaların tamamı erkekti. Başka bir merkezde takip edilen bir hasta, KİT sonrası birkaç kez şikayeti olması üzerine hastanemize başvurmuş olup hastaya ait verilere hastane otomasyonundan ulaşılamamıştır. Geri kalan üç hastaya HRG olması nedeniyle KİT yapılmıştı. Bu hastaların 2'si T hücreli, biri B hücreli ALL idi. Üçünün de tanı anında WBC sayısı $>20.000/mm^3$ idi. Sekizinci gün steroid yanıtı ikisinde kötüydü. On beşinci gün kemik iliği bir hastada M1, ikisinde M2 tipindeydi. Otuz üçüncü kemik iliği bir hastada M2 idi. KİT sonrasında izlemde mortalite görülmedi. KİT yapılan hastaların özellikleri Tablo 20'de gösterilmiştir.

Tablo 19. İlk remisyon sonrası KİT yapılan ALL hastalarının özellikleri

Hasta No	Tanı yaşı	Cinsiyet	Akış sitometri	Risk grubu	Tam WBC (/mm ³)	8.gün blast (/mm ³)	15.gün kemik iliği	33.gün kemik iliği	Genetik sonucu	Relaps	KİT verici	Mortalite
1	12	Erkek									Akraba	Yok
2	4	Erkek	T- ALL	HRG	242.000	>1000	M2	M1	P16 delesyonu	Yok		Yok
3	8	Erkek	B- ALL	HRG	39.630	<1000	M1	M2	t(12;21)	Yok	Akraba dışı	Yok
4	2	Erkek	T- ALL	HRG	85.690	>1000	M2	M1	P16 delesyonu	Yok	Akraba dışı	Yok

HRG: Yüksek risk grubu, WBC: Lökosit sayısı, KİT: Kemik iliği transplantasyonu

Uzun süre izlenebilen 69 hastadan 11'inde (%15,9) relaps görüldü. Ortalama relaps süresi $39,67 \pm 29,79$ ay (1,1 - 123,5 ay) idi. Relaps görülen hastaların 7'si (%63,6) kız, 4'ü (%36,4) erkekti. Üçü (%27,3) 1-6 yaş arasında, 8'i (%72,7) 6 yaş ve üzerindeki, 1 yaş ve altında hasta yoktu. Hastalardan ikisinin verilerine hastane otomasyon sisteminden ulaşılamadı. Değerlendirilen 9 hastanın altısı (%66,7) erken, üçü (%33,3) geç relaps tanısı almıştı. Tamamı B hücreli ALL olup risk grupları açısından değerlendirildiğinde ikisi (%22,2) HRG, dördü (%44,5) MRG, üçü (%33,3) SRG idi. Tanı anında WBC sayıları 7 hastada (%77,8) $<20.000/\text{mm}^3$ iken 2 hastada (%22,2) $>20.000/\text{mm}^3$ idi. Hepsinin 8. günde steroid yanıtı iyiydi. Genetik açıdan değerlendirildiğinde 3'ünde (%33,3) t(12;21) olup birer hastada t(9;22), p16 delesyonu ve IGH yeniden düzenlenmesi vardı. Hastaların 5'inde (%55,6) izole kemik iliği, ikisinde (%22,2) kemik iliği ve MSS, birinde (%11,1) kemik iliği ve testis, birinde (%11,1) izole gözde relaps görülmüştü. Bu hastalardan biri relaps sonrası refrakter hastalık ve sepsis nedeniyle kaybedilmişti. Sekiz (%88,9) hastaya relaps sonrası KİT yapılmıştı. KİT sonrası 2 hasta kaybedilmişti. Hastalardan birisi Down sendromu olup, relaps sonrası KİT yapılmış ve yeniden relaps görülmesi sonrası refrakter hastalık nedeniyle kaybedilmişti. Diğer hasta ise KİT sonrası sepsis nedeniyle kaybedilmişti. Bu hastaların özellikleri Tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 20. Relaps görülen hastaların özellikleri

Hasta No	Tanı yaşı	Cinsiyet	Akış sitometri	Risk grubu	Tanı WBC (mm^3)	8.gün blast (mm^3)	15.gün kemik iliği	33.gün kemik iliği	Genetik sonucu	Relaps zamanı	Relaps sonrası KİT	Mortalite
1	7	Kız	B- ALL	HRG	611100	<1000		M1	t(9;22)	Erken	Var	Yok
2	8	Kız	B- ALL	MRG	17990	<1000			P16 delesyon	Erken	Var	Yok
3	3	Erkek	B- ALL	SRG	9310	<1000	M3		t(12;21)	Erken	Var	Yok
4	11	Kız	B- ALL	MRG	2490	<1000	M3	M1	Normal	Geç	Var	Yok
5	4	Erkek	B- ALL	SRG	7780	<1000			Normal	Erken	Var	
6	6	Kız	B- ALL	MRG	26850	<1000	M2	M1	IGH yeniden düzenleme	Geç	Var	Var
7	10	Erkek	B- ALL	MRG	3920	<1000	M1	M1	t(12;21)	Geç	Var	Var
8	2	Kız	B- ALL	SRG	7000	<1000	M1	M1	t(12;21)	Erken	Var	Yok
9	10	Kız		MRG								
10	14	Kız	B- ALL	HRG	14340	<1000	M3		Normal	Erken	Yok	Var
11	6	Erkek	B- ALL	MRG	5090							Var

HRG: Yüksek risk grubu, MRG: Orta risk grubu, SRG: Standart risk grubu, WBC: Lökosit sayısı, KİT: Kemik iliği transplantasyonu

Uzun süre izlenebilen 69 hastadan 10'unda (%14,5) mortalite görüldü. Kaybedilen hastaların 7'si (%70) erkek, 3'ü (%30) kızdı. Biri (%10) 1 yaş altı, ikisi (%20) 1-6 yaş arası, 7'si (%70) 6 yaş ve üzerindeydi. Biri (%10) T hücreli, 9'u (%90) B hücreli ALL idi. Risk grupları açısından değerlendirildiğinde 4'ü (%40) HRG, 6'sı (%60) MRG olup SRG hasta yoktu. Tanı anında WBC sayıları yarısında <20.000/mm³ idi. Birinde (%10) 8. günde steroid yanıtı kötüydü. Üç hastanın genetik sonucu bilinmiyordu, ikisinininki normaldi. Birer hastada (%10) t(12;21), t(9;22), P16 delesyonu, 19.kromozom değişikliği ve IGH yeniden düzenlemesi vardı. Relaps görülen 4 hastadan (%40) 2'si KİT sonrasında kaybedilmişti. Hastaların 7'si (%70) sepsis, 3'ü (%30) refrakter hastalık nedeniyle kaybedilmişti. Bu hastaların özellikleri Tablo 22'de gösterilmiştir.

Tablo 21. Kaybedilen hastaların özellikleri

Hasta No	Tanı yaşı	Cinsiyet	Akış sitometri	Risk grubu	Tanı WBC (/mm ³)	8.gün blast (/mm ³)	15.gün kemik iliği	33.gün kemik iliği	Genetik sonucu	Relaps
1	13	Erkek	B- ALL	MRG	10.390	<1000			19.kromozom değişikliği	Yok
2	14	Kız	B- ALL	HRG	14.340	<1000	M3		Normal	Var
3	6	Erkek	B-ALL	MRG	5.090					Var
4	3	Erkek	B- ALL	MRG	32.830	<1000	M1	M1	t(9;22)	Yok
5	9	Erkek	B- ALL	HRG	226.100	<1000	M1	M2		Yok
6	2	Erkek	T- ALL	HRG	327.600	>1000	M3	M1	P16 delesyonu	Yok
7	14	Kız	B- ALL	HRG	6.690	>1000		M1		Yok
8	<1	Erkek	B- ALL	MRG	49.900	<1000	M3	M1	Normal	Yok
9	6	Kız	B- ALL	MRG	26.850	<1000	M2	M1	IGH yeniden düzenlemesi	Var
10	10	Erkek	B- ALL	MRG	3.920	<1000	M1	M1	t(12;21)	Var

HRG: Yüksek risk grubu, MRG: Orta risk grubu, WBC: Lökosit sayısı

Tedavi süresince ve tedavi sonrasında hastanemizde izlemine devam edilen 71 hasta, hastalık ve/veya tedavi ilişkili erken ve geç komplikasyonlar açısından değerlendirildi. Komplikasyonlar ve görülme sıklıkları Tablo 23'te gösterilmiştir. Ortalama febril nötropeni atak sayısı $6,31 \pm 4,66$ (1 - 29) idi.

Tablo 22. ALL hastalarının izleminde karşılaşılan komplikasyonlar

<i>Komplikasyon</i>	<i>Sayı (n)</i>	<i>Yüzde (%)</i>
ENDOKRİNOLOJİK		
Hiperglisemi	37	52,1
Hipotiroidi	5	7,0
Uygunsuz antiüretik hormon salınımı	2	2,8
Osteoporoz	2	2,8
Hiperlipidemi	2	2,8
Hipoglisemi	1	1,4
Puberte prekoks	1	1,4
Adrenal yetmezlik	1	1,4
GASTROİNTESTİNAL		
Transaminaz yüksekliği	28	39,4
Tiflit	9	12,7
Pankreatit	4	5,6
Gastrointestinal sistem kanaması	2	2,8
KARDİYOLOJİK		
Perikardiyal efüzyon	19	26,8
Taşikardi	16	22,5
Bradikardi	12	16,9
Hipotansiyon	11	15,5
Hipertansiyon	8	11,3
Ejeksiyon fraksiyonunda azalma	4	5,6
Tamponad	2	2,8
QT uzaması	2	2,8
Aritmi	2	2,8
NEFROLOJİK		
Hipoalbuminemi	15	21,1
Akut böbrek yetmezliği	4	5,6
Nefrolitiazis	3	4,2
Hematüri	1	1,4
NÖROLOJİK		
Miyopati / kas güçsüzlüğü	24	33,8
Konvülsiyon	7	9,9
Beyin ödemi / kafa içi basınç artışı sendromu (KİBAS)	5	7
Hidrosefali	2	2,8
Deliryum	1	1,4
PULMONER		
Entübasyon	10	14,1
Pulmoner ödem	3	4,2
ARDS	3	4,2
TROMBOEMBOLİK		
Tromboemboli varlığı	9	12,5
Beyinde iskemi	4	5,6
İntrakardiyak trombus	2	2,8
Ulnar arterde trombus	1	1,4
DİĞER		
Hipogamaglobulinemi	14	19,7
L asparaginaz allerjisi	14	19,2
Gözde keratit / selülit	4	5,6
Kapiller kaçış sendromu	4	5,6
Tümör lizis sendromu	3	4,2
Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK)	2	2,8
Avasküler nekroz	1	1,4
Hipofibrinojenemi	1	1,4

Kliniğimizde 10 yıl boyunca takip edilen 86 hastadan 67'si BFM ALL IC 2009 tedavi protokolü almıştır. Homojen bir grupta doğru veriler elde etmek adına relaps ve sağkalım analizleri bu hasta grubunda yapılmıştır. Hastaların demografik ve prognostik öneme sahip özellikleri Tablo 24'te gösterilmiştir.

Hastaların ikisinde Down sendromu, birinde ülseratif kolit, birinde mental retardasyon vardı. Down sendromu olan hastalardan biri 2 yaşında erkek, diğeri 6 yaşında kız olup ikisi de B hücreli ALL idi. İki yaşındaki hasta standart risk grubunda olup remisyona girmişti. Altı yaşındaki hasta ise ilk remisyondan sonra relaps oldu. Bu hastaya KİT yapıldı. Ancak hasta KİT sonrası yeniden relaps oldu ve kaybedildi. Ülseratif kolitli 15 yaşında kız hasta; azatiyoprin ve mesalazin (5-aminosalisilik asit) tedavilerini alırken hastalığın alevlenmesi nedeniyle tedavisine 6-merkaptopürin ve infliksimab eklenmişti. İnfliksimab tedavisinin 4. dozundan sonra (4 ay içinde) aksiller bölgede lenfadenopati saptanması üzerine yapılan tetkiklerinde T hücreli ALL tanısı konulmuştu.

T ve B hücreli ALL hastaları başvuru semptom ve bulguları açısından karşılaştırıldığında T hücreli ALL'de boyunda şişlik ($p = 0,02$), lenfadenopati ($p = 0,01$) ve akciğer grafisinde mediastende genişleme ($p < 0,0001$) anlamlı olarak daha sıkı.

Hastalık ve/veya tedavi ile ilgili komplikasyonlar açısından T ve B hücreli ALL'de anlamlı farklılık görülmedi.

T hücreli ALL'de yeterli sayıda hasta olmaması nedeniyle tanı anındaki lökosit sayısı, 8. gün steroid yanıtı, 15. gün ve 33. gün kemik iliği değerlendirmeleri, risk grubu, genetik sonuçları açısından B hücreli ALL ile karşılaştırılamamıştır.

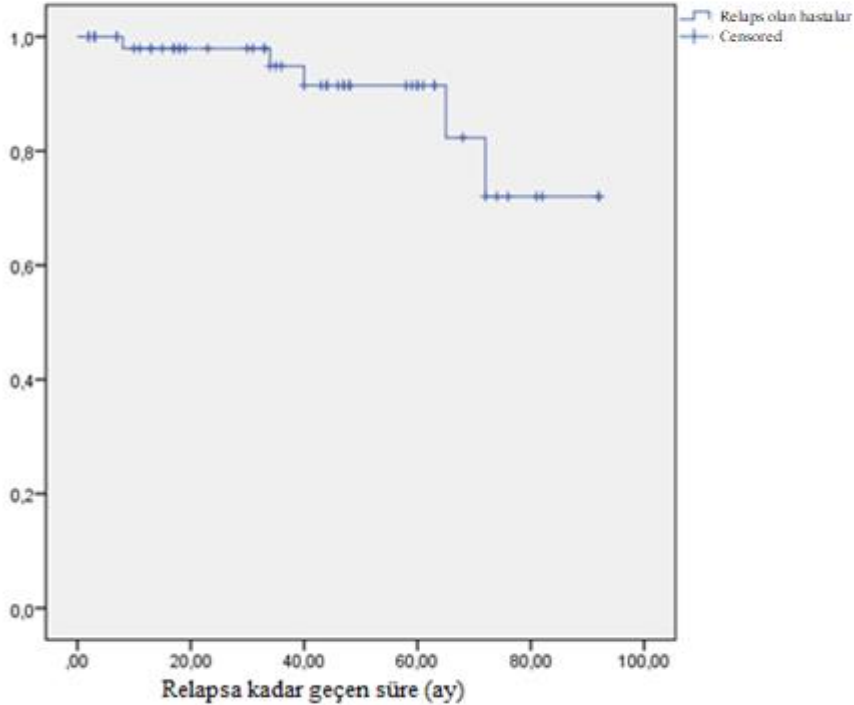
MSS tutulumu olan 4 hastanın (%5,9); ikisi (%3,6) B hücreli ALL ve diğeri ikisi de (%18,2) T hücreli ALL idi. Bu hastaların-üçü MRG ve biri SRG olup HR grubunda hasta yoktu. T hücreli ALL'li 2 hasta ve B hücreli ALL'li 1 hasta kranial RT almıştı. B hücreli ALL olan ve spinal bölgede kitle ile başvuran hastanın operasyon ve kemoterapi sonrasında kitlesi kayboldu.

Tablo 23. B ve T hücreli ALL'li hastaların prognostik öneme sahip özellikleri

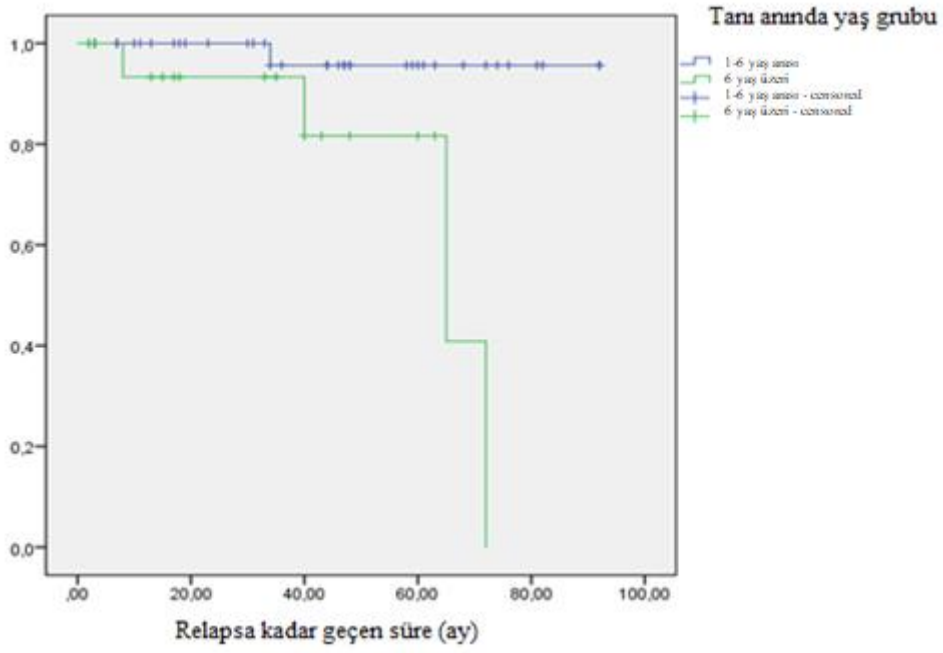
	<i>B hücreli ALL</i>		<i>T hücreli ALL</i>		<i>P değeri</i>
	<i>Sayı (n)</i>	<i>Yüzde (%)</i>	<i>Sayı (n)</i>	<i>Yüzde (%)</i>	
Cinsiyet					0,09
Kız	25	44,6	2	18,2	
Erkek	31	55,4	9	81,8	
Tanı anında WBC					
<20 000 /mm ³	37	66,1	1	9,1	
20000-50000 /mm ³	13	23,2	3	27,3	
>50000 /mm ³	6	10,7	7	63,6	
8.gün periferik blast sayısı					0,08
<1000 /mm ³	46	86,8	7	63,6	
>1000 /mm ³	7	13,2	4	36,4	
15.gün kemik iliği					
M1	14	33,3	4	44,4	
M2	18	42,9	3	33,3	
M3	10	23,8	2	22,2	
33.gün kemik iliği					
M1	40	95,2	9	100	
M2	1	2,4	0	0	
Refrakter	1	2,4	0	0	
Miyeloid ekspresyon	8	14,3	2	18,2	0,52
Mediastende genişleme	4	7,3	7	63,6	<0,0001
MSS tutulumu	2	3,6	2	18,2	0,13
Göz tutulumu	2	3,6	0	0	0,69
Testis tutulumu	0	0	1	12,5	0,20
Risk grubu					
Standart risk	17	30,9	0	0	
Orta risk	28	50,9	7	63,6	
Yüksek risk	10	18,2	4	36,4	
Genetik sonucu					
Hiperdiploidi	6	11,8	1	9,1	
t(12;21)	13	25,5	0	0	
iAMP21	1	2	0	0	
MLL reaarangement	2	3,9	0	0	
t(1;19)	2	3,9	0	0	
19. kromozom değişikliği	6	11,8	0	0	
P16 delesyonu	5	9,8	4	36,4	
IGH reaarangement	6	11,8	1	9,1	
Normal	10	19,6	5	19,6	
Relaps	5	8,9	0	0	0,37
Mortalite	6	10	1	9	0,62

İlk remisyon sonrası tamamı yüksek risk grubunda olan 2'si T hücreli, biri B hücreli, toplam 3 hastaya KİT yapılmıştı. KİT sonrası hiçbir hastada mortalite görülmedi (Tablo 20'deki 2, 3 ve 4. hastalar).

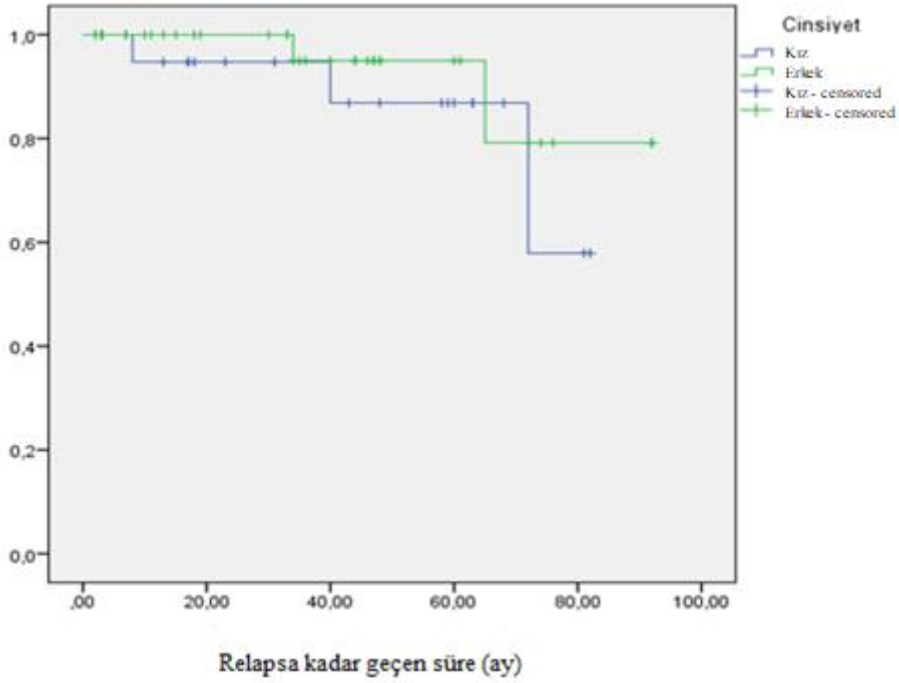
Beş (%7,5) hastada relaps görülmüş olup, ortalama relaps süresi $82,18 \pm 3,93$ aydı. İkisi (%40) erken, üçü (%60) geç relaps tanısı almıştı. Bu hastaların üçü (%60) kız, ikisi (%40) erkek olup; tamamı CALLA (+) pre B hücreli ALL idi (Tablo 21'deki 2, 6, 8, 10, 11. hastalar). Birinde (%20) miyeloid ekspresyon vardı. İkisinde (%40) izole kemik iliği, ikisinde (%40) kemik iliği ile birlikte MSS, birinde (%20) kemik iliği ile birlikte testis relapsı görüldü. Bu hastaların birine ALL REZ BFM 2002, ikisine ALL 1st Relaps Guidance, birine ALL-IC 2016, birine de IDA FLAG tedavi protokolleri verilmişti. Bir hasta relapstan sonra kaybedildi. Dördüne (%80) ikinci remisyon sonrası KİT yapılmıştı. KİT yapılan hastalardan 2'si (%50) kaybedildi. Hastaların prognostik öneme sahip özellikler açısından değerlendirmeleri Şekil 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14'te gösterilmiştir.



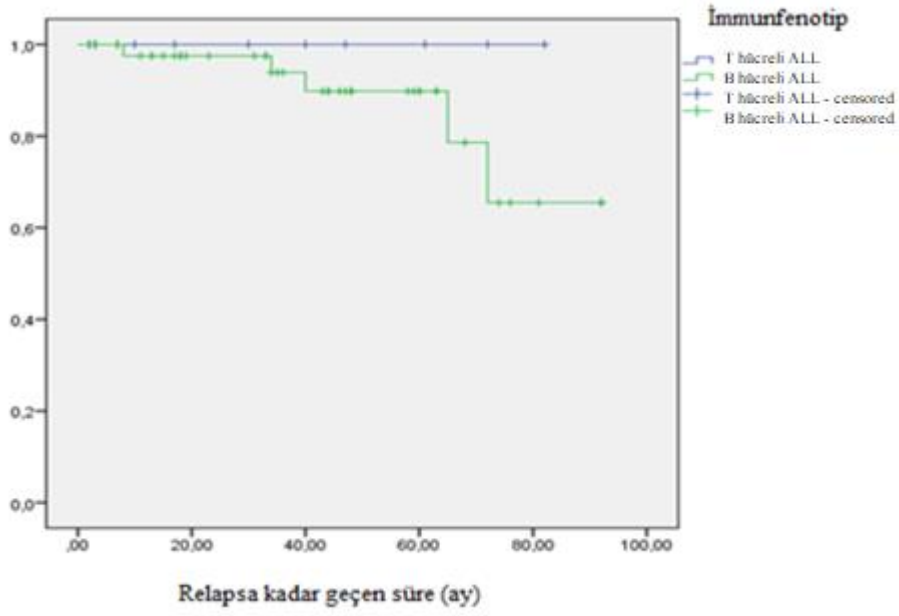
Şekil 5. BFM ALL IC 2009 protokolü alan hastaların relaps süresi



Şekil 6. BFM ALL IC 2009 protokolünde relaps olan hastaların yaş grubu

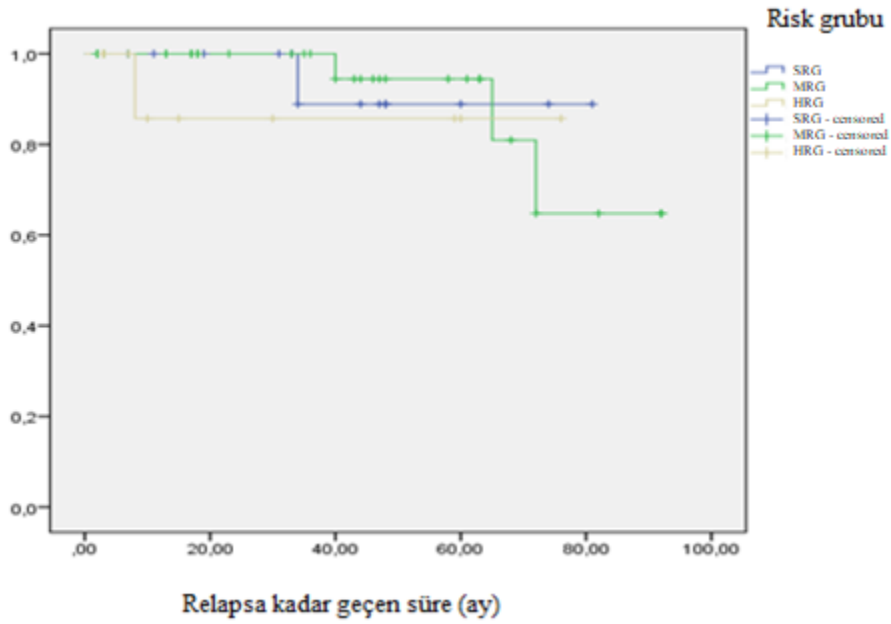


Şekil 7. BFM ALL IC 2009 protokolünde relaps olan hastaların cinsiyetleri



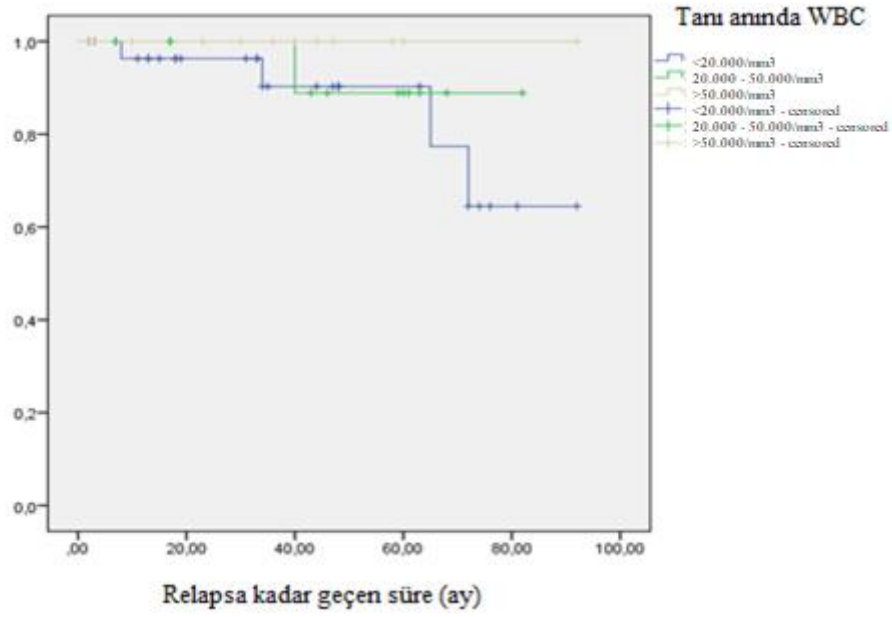
Şekil 8. BFM ALL IC 2009 protokolünde relaps olan hastaların immunfenotipleri

Relaps görülen hastaların tamamı B hücreli ALL idi.



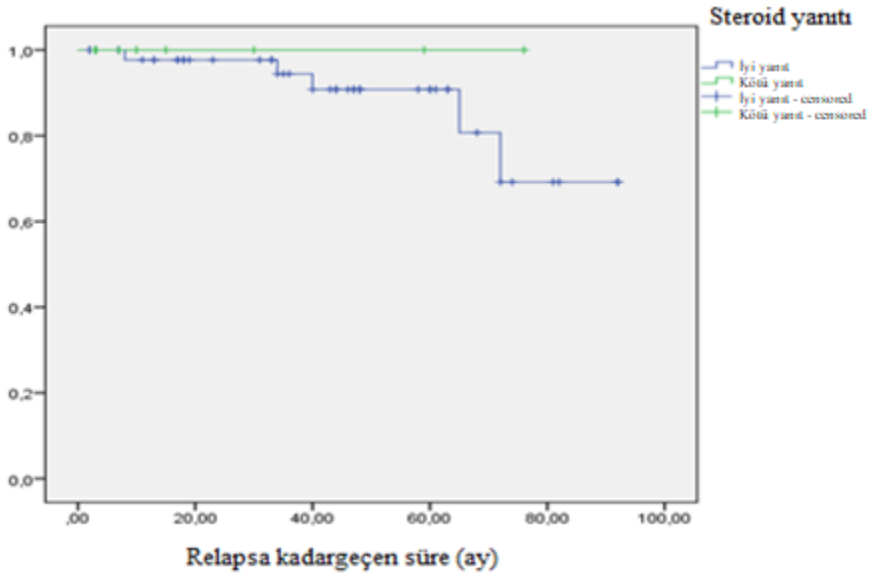
Şekil 9. BFM ALL IC 2009 protokolünde relaps olan hastaların risk grupları

Relaps görülen hastaların biri yüksek risk, biri orta risk, üçü standart risk grubundaydı.



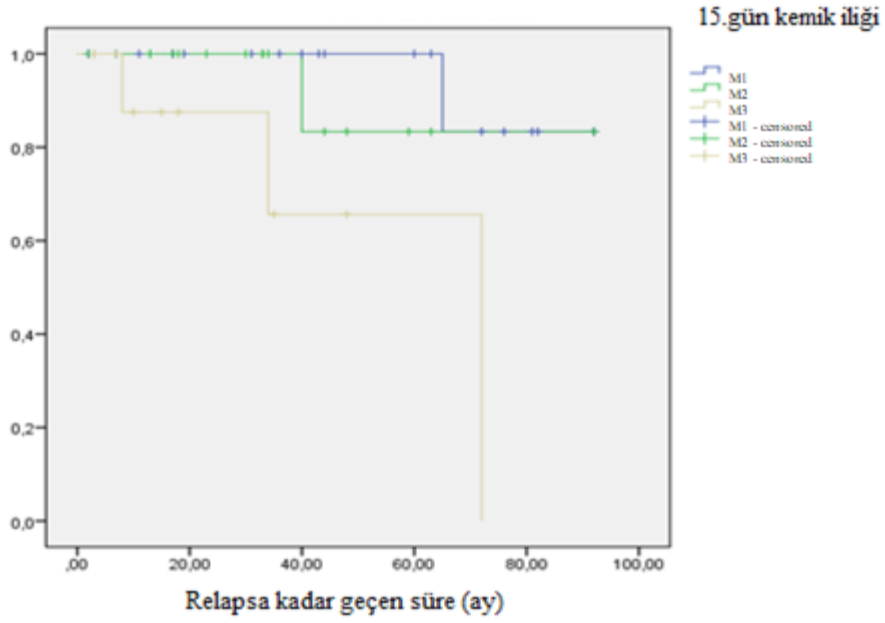
Şekil 10. BFM ALL IC 2009 protokolünde relaps olan hastaların tanı WBC sayıları

Relaps görülen hastaların tanı anındaki WBC sayısı değerlendirildiğinde 4'ünde WBC $20000/\text{mm}^3$ altında olup, birinde WBC $20000-50000/\text{mm}^3$ idi. WBC $50000/\text{mm}^3$ üzerinde hiç hasta yoktu.



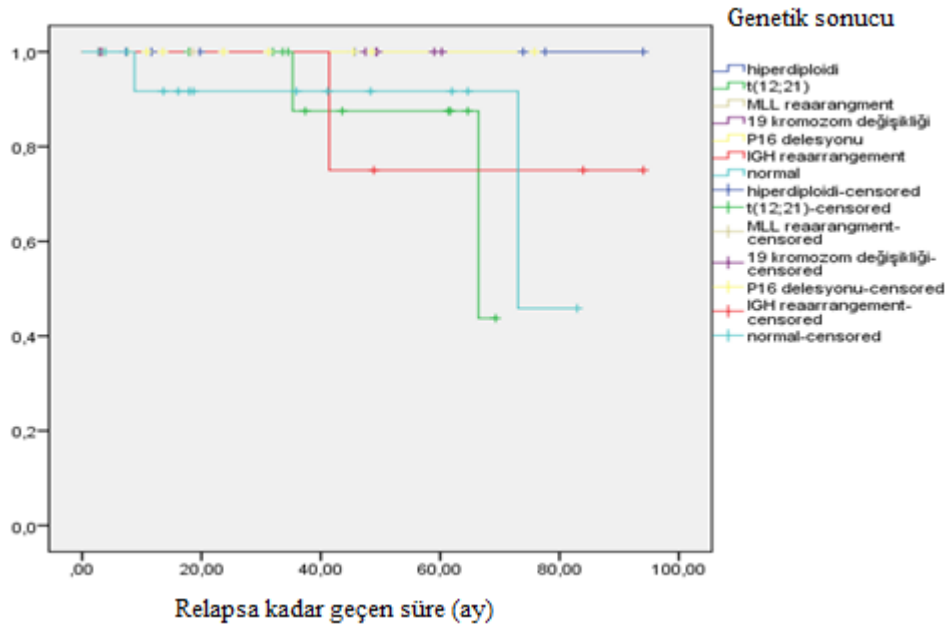
Şekil 11. BFM ALL IC 2009 protokolünde relaps olan hastaların steroid yanıtı

Relaps görülen hastaların tamamında tedavinin 8.gününde periferik blast sayısı $1000/\text{mm}^3$ altındaydı.



Şekil 12. BFM ALL IC 2009 protokolünde relaps olan hastaların 15. gün kemik iliği

Relaps görülen hastaların 15.gün kemik iliği değerlendirmesinde biri M1, biri M2, üçü M3 kemik iliğine sahipti.



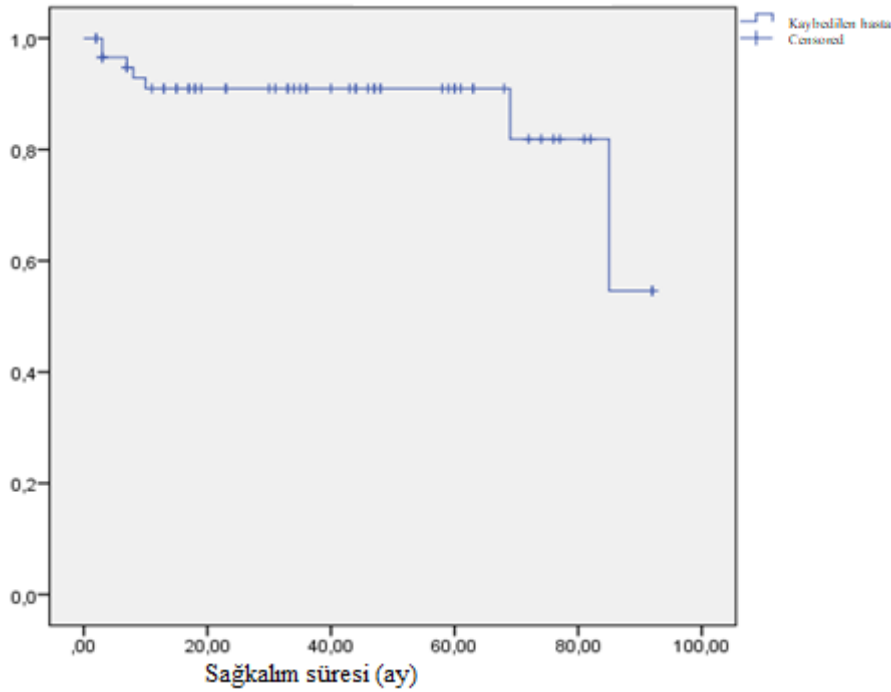
Şekil 13. BFM ALL IC 2009 protokolünde relaps olan hastaların genetik sonucu

Relaps görülen hastaların genetik sonuçları değerlendirildiğinde ikisi normal, ikisinde t(12;21), birinde IGH gen yeniden düzenlenmesi vardı.

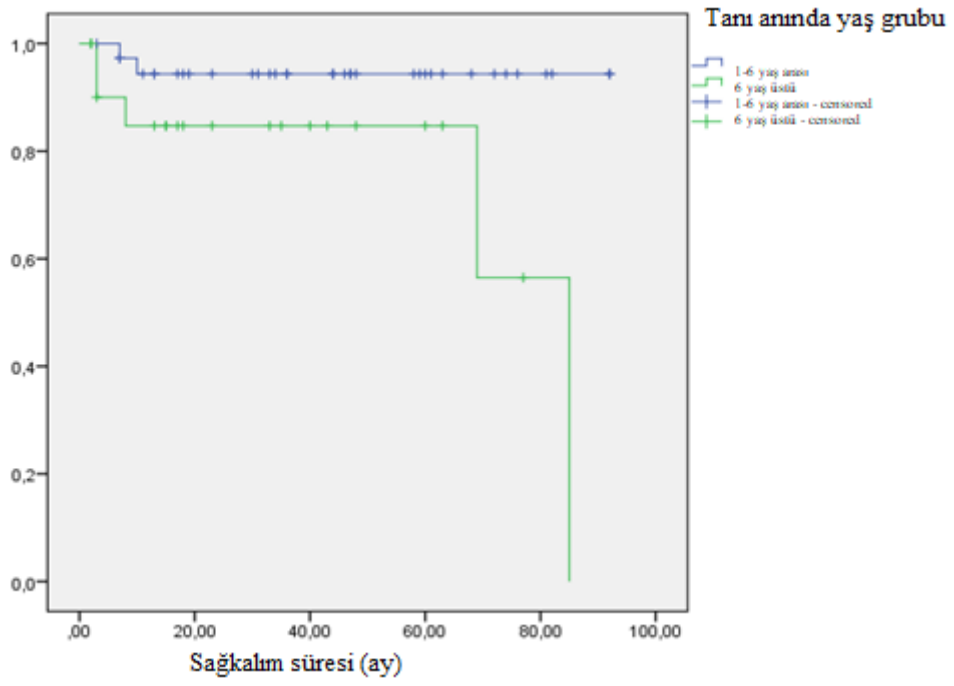
BFM ALL IC 2009 protokolü alan hastalarda mortalite %10,5 saptanmıştır. Toplam sağkalım süresi $80,26 \pm 3,92$ aydır.

Toplamda 7 hasta kaybedildi. Kaybedilen hastaların 3'ü (%42,9) kız, 4'ü (%57,1) erkek olup; 6'sı (%85,7) B hücreli ALL, 1'i (%14,3) T hücreli ALL idi. B hücreli ALL'li hastaların tamamı CALLA (+) pre B hücreli ALL idi. Hiçbirinde miyeloid ekspresyon yoktu. İki hastada (%28,6) MSS tutulumu vardı ve biri kranial RT almıştı. Üç hastada relaps görülmüş olup biri erken, ikisi geç relaps tanısı almıştı. Ölüm nedenleri olan refrakter hastalık, sepsis ve toksisite açısından ölüm oranlarında anlamlı farklılık yoktu.

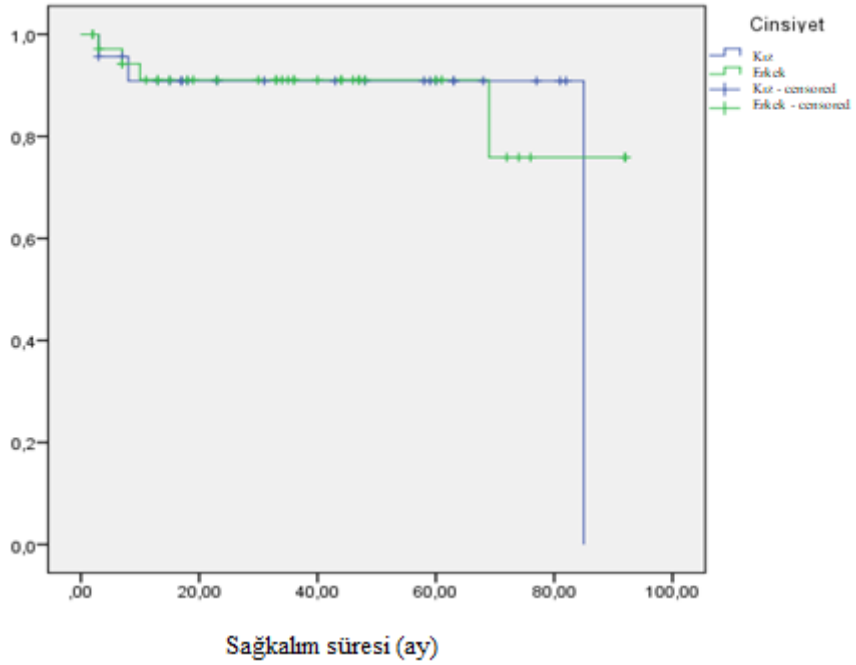
Hastaların prognostik öneme sahip özellikler açısından sağkalım eğrileri Şekil 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22'de gösterilmiştir.



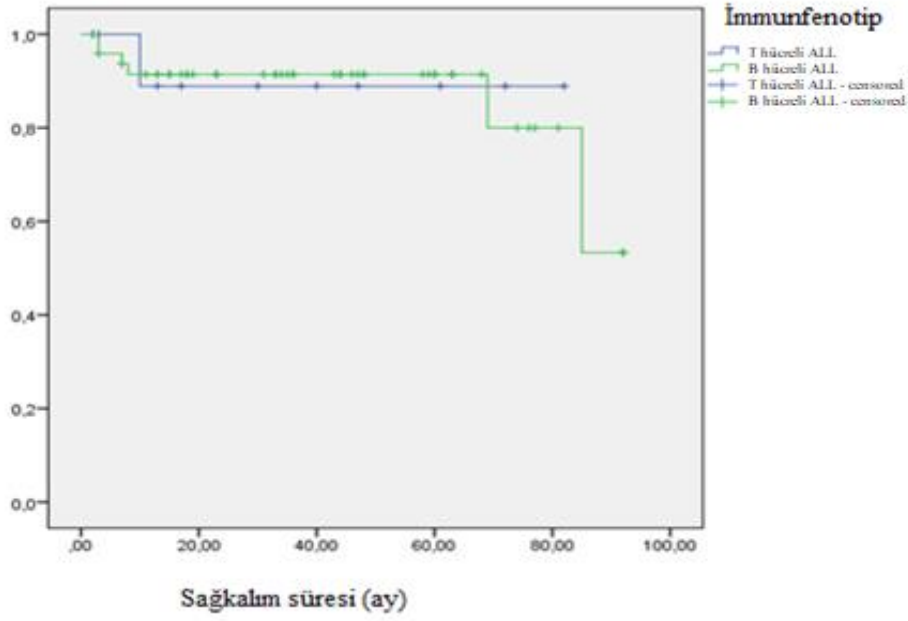
Şekil 14. BFM ALL IC 2009 protokolü alan hastalarda toplam sağkalım



Şekil 15. BFM ALL IC 2009 protokolünde yaş grubuna göre sağkalm

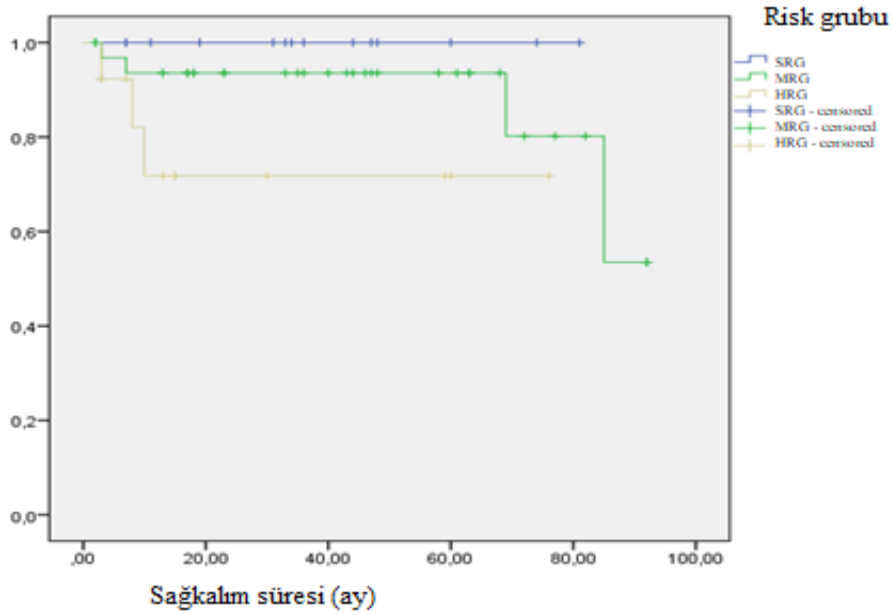


Şekil 16. BFM ALL IC 2009 protokolünde cinsiyete göre sağkalm



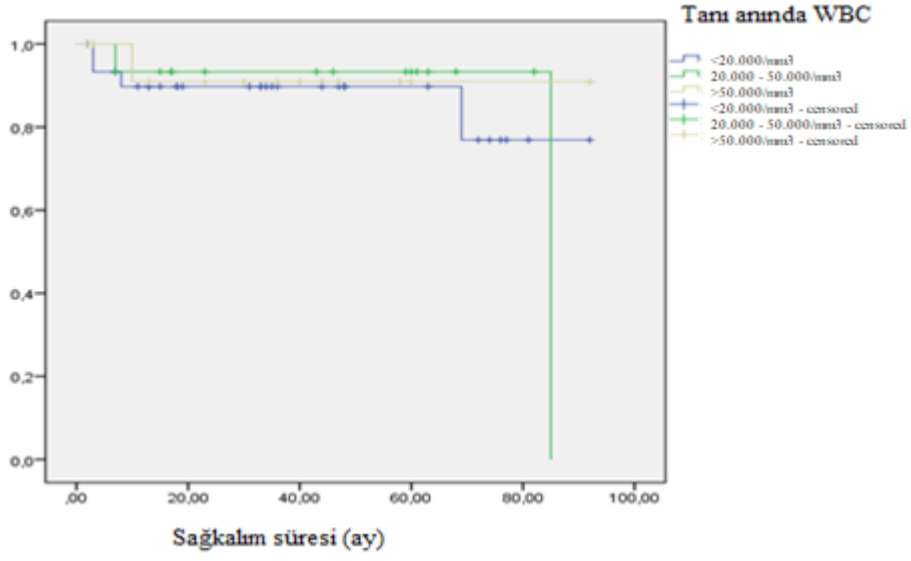
Şekil 17. BFM ALL IC 2009 protokolünde immünfenotipe göre sağkalım

Kaybedilen hastaların biri T hücreli, 6'sı B hücreli ALL idi.



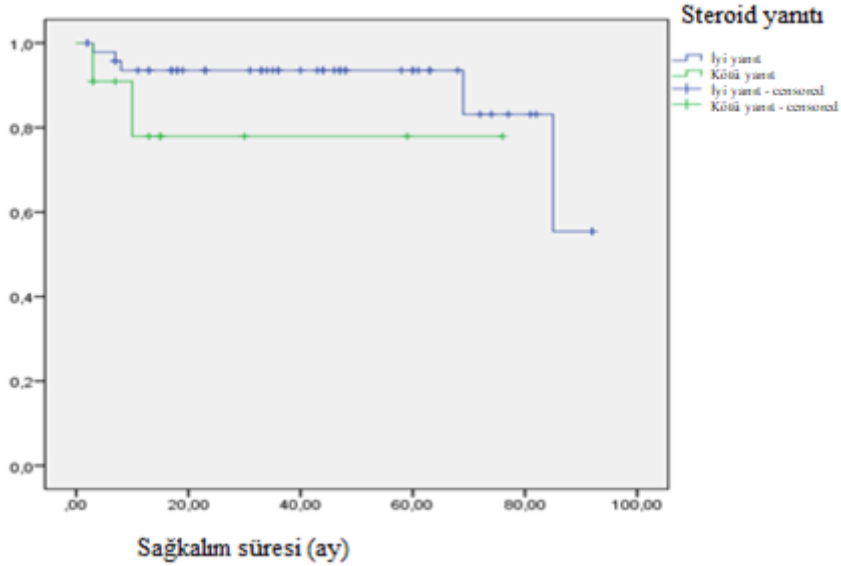
Şekil 18. BFM ALL IC 2009 protokolünde risk grubuna göre sağkalım

Kaybedilen hastaların 4'ü orta risk, 3'ü yüksek risk grubundaydı. Standart risk grubunda hasta yoktu. Yüksek risk grubundaki hastaların ise mortalite süreleri orta risk grubuna göre daha kısaydı.



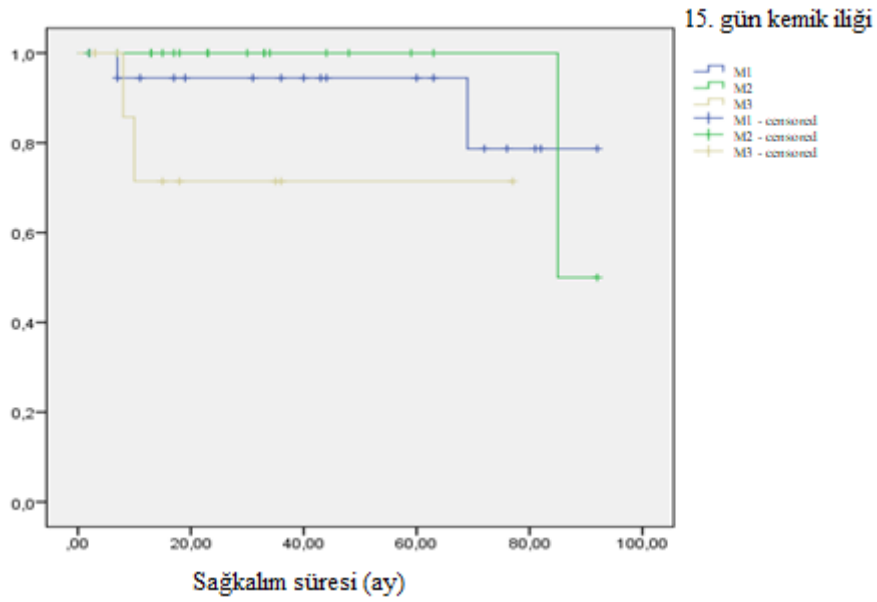
Şekil 19. BFM ALL IC 2009 protokolünde tanı WBC sayısına grubuna göre sağkalım

Kaybedilen hastaların tanı anında WBC sayıları dördünde 20.000/mm³ altında, ikisinde 20.000-50.000/mm³, birinde 50.000/mm³ üzerindekiydi.



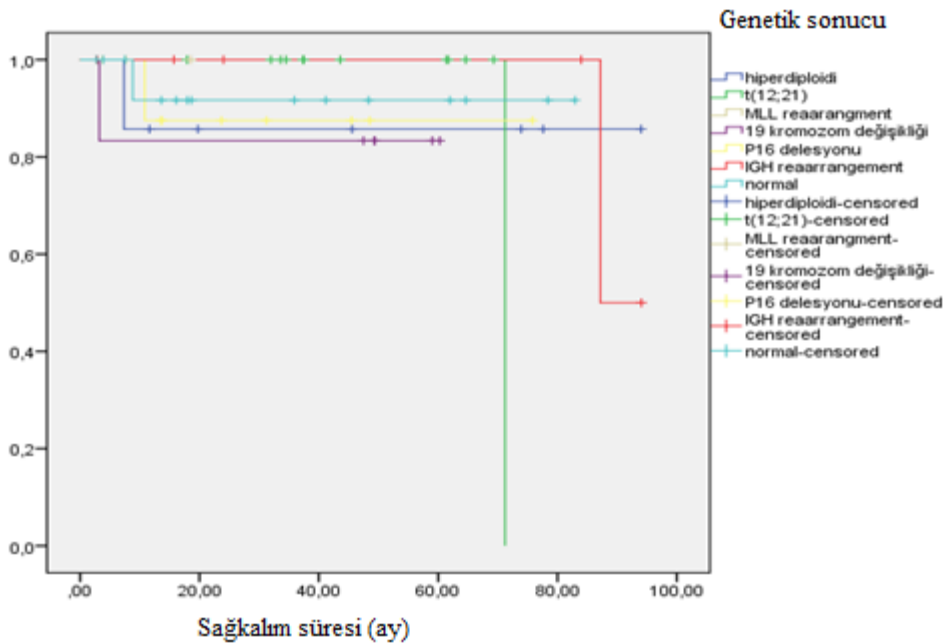
Şekil 20. BFM ALL IC 2009 protokolünde steroid yanıtına göre sağkalım

Kaybedilen hastaların 8.gün periferik blast sayısı iki hastada 1000/mm³ üzerinde iken 5 hastada 1.000/mm³ altındaydı.



Şekil 21. BFM ALL IC 2009 protokolünde 15.gün kemik iliğine göre sağkalım

Kaybedilen hastaların 15. gün kemik iliği değerlendirmesinde iki hastada M1, bir hastada M2, iki hastada M3 tip kemik iliği görüldü. İki hastanunki bilinmiyordu.



Şekil 22. BFM ALL IC 2009 protokolünde genetik sonucuna göre sağkalım

Kaybedilen hastaların genetik sonuçları değerlendirildiğinde birer hastada normal, 19.kromozomda değişikliği, hiperdiploidi, P16 delesyonu, t(12;21) ve IGH gen yeniden düzenlenmesi görüldü. Bir hastanın sonucu bilinmiyordu.

Relaps olan ve kaybedilen hastalarda cinsiyet, immunfenotip, tanı anındaki WBC, 8.gün steroid yanıtı, 15.gün ve 33. gün kemik iliği değerlendirmesi, risk grubu ve ekstramedüller tutulum açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Tablo 25’te relaps görülen ve kaybedilen hastaların prognostik öneme sahip özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 24. ALL IC BFM 2009 protolüyle izlenirken relaps olan ve kaybedilen hastaların prognostik öneme sahip özellikleri

	<i>Relaps olan hastalar</i>			<i>Kaybedilen hastalar</i>		
	<i>Sayı</i>	<i>Yüzde %</i>	<i>P değeri</i>	<i>Sayı</i>	<i>Yüzde %</i>	<i>P değeri</i>
Cinsiyet			0,27			0,54
Kız	3	60		3	42,9	
Erkek	2	40		4	57,1	
Akış sitometri			0,37			0,62
B hücreli	5	100		6	85,7	
T hücreli	0	0		1	14,3	
Tanı anında WBC						
<20.000/mm ³	4	80		4	57,1	
20.000-50.000/mm ³	1	20		2	28,6	
>50.000/mm ³	0	0		1	14,3	
8.gün periferik blast sayısı			0,41			0,37
<1000/mm ³	5	100		5	71,4	
>1000/mm ³	0	0		2	28,6	
15.gün kemik iliği						
M1	1	20		2	28,6	
M2	1	20		1	14,3	
M3	3	60		2	28,6	
33.gün kemik iliği						
M1	3	100		5	100	
M2						
M3						
Miyeloid ekspresyon	1	20		0	0	
MSS tutulumu	1	20	0,37	2	28,6	0,09
Mediastende genişleme	0		0,41	1	14,3	0,67
Risk grubu						
Standart risk	1	20		0	0	
Orta risk	3	60		4	57,1	
Yüksek risk	1	20		3	42,9	

Çalışmamızda BFM ALL IC 2009 protokolü alan hastalarda 5 yıllık EFS ve OS sırasıyla %94,7 ve %91 idi. Prognostik öneme sahip özellikler açısından sağ kalım oranları Tablo 26’da gösterilmiştir.

Tablo 25. ALL IC BFM 2009 protolüyle izlenen hastaların 5 yıllık olaysız ve genel sağkalım oranları

	<i>EFS</i>	<i>P değeri</i>	<i>OS</i>	<i>P değeri</i>
Tüm hastalar	% 84,8		%91	
Cinsiyet		0,72		0,81
Kız	% 82,9		% 90,9	
Erkek	% 86,5		% 91,1	
Yaş grubu		0,006		0,03
<6 yaş	% 90,4		% 94,3	
>6 yaş	% 72,6		% 84,7	
İmmunfenotip		0,56		0,93
T hücreli	% 88,9		% 88,9	
B hücreli	% 84		% 91,4	
Risk Grubu		0,23		0,82
SRG	% 88,9			
MRG	% 88,1		% 93,5	
HRG	% 68,8		% 71,8	
Tanı anındaki WBC (/mm³)		0,77		0,88
<20.000	% 84,5		% 89,7	
20.000-50.000	% 82,1		% 93,3	
>50.000	% 90,9		% 90,9	
8. gün steroid yanıtı		0,35		0,21
İyi	% 86,9		% 93,5	
Kötü	% 75		% 77,9	
15. gün kemik iliği		0,013		0,13
M1	% 94,4		% 94,4	
M2	% 83,3			
M3	% 56,3		% 71,4	
33. gün kemik iliği				
M1	% 89,2		% 93,2	

5. TARTIŞMA

Lösemi, çocuklarda en sık görülen kanserdir. ALL, çocuklarda lösemi vakalarının yaklaşık % 80'ini, adolesanlarda % 56'sını oluşturur (8). Yoğun kemoterapi kombinasyonları, MSS profilaksisi, risk gruplarının belirlenip tedavi yoğunluğunu düzenlenmesi sonucu son 40 yılda sağkalım oranlarında belirgin artış görülmesine rağmen tedavi sırasında gelişen komplikasyonlar nedeniyle hasta kayıpları devam etmektedir.

ALL erkeklerde daha sık görülür (1,4). Koka ve ark. (25) hastalarının %59,3'ünün, Öztürk ve ark. (26) %59,1'inin, Hazar ve ark. (27) %60,6'sının, Güneş ve ark. (28) %58'inin, Radu ve ark. (29) %60,15'inin erkek olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak %59,3 oranla erkek cinsiyet daha sık görülmüştür.

ALL, en sık 2-6 yaş arasında görülmektedir (1,8). Yaş, ALL'de prognoz ile direkt ilişkilidir. BFM protokollerine göre 1 ile 6 yaş arası iyi prognoza sahipken, 1 yaş altı ve 6 yaş üzerindeki hastaların prognozları daha kötüdür (23). Türkiye'de 2685 ALL hastasının yer aldığı çok merkezli bir çalışmada median yaş 5,2 yıl saptanmış (30). Möricke ve ark.'nın 2169 hasta ile yaptığı çalışmada; hastaların %1,6'sı 1 yaş altı, %57,9'u 1-6 yaş, %20,6'sı 6-10 yaş, %15,7'si 10-15 yaşta olup %4,3'ü 15 yaş üzerinde bulunmuş (31). Radu ve ark.'nın 133 hastanın dahil edildiği çalışmasında; hastaların %60,2'sini 1-6 yaş, %16,5'ini 7-10 yaş ve %23,3'ünü 11-17 yaş arası oluşturmuş (29). Koka ve ark.'nın 242 hastadan oluşan çalışmasında; yaş ortalaması $6,18 \pm 3,75$ yıl olup, hastaların %5'i 2 yaş altında, %77,2'si 2-10 yaş arasında, %17,8'i 10 yaş üzerinde saptanmış (25). Güneş ve ark. 343 hastalı çalışmasında yaş ortalaması $6,7 \pm 4,2$ yıl olup, hastaların %57'si 1-6 yaşta, geri kalanı 6-18 yaş arasında bulunmuş (28). Öztürk ve ark.'nın 110 hastalı çalışmasında yaş ortalaması $8,3 \pm 5,2$ yıl olup, hastaların %65,5'i 1-10 yaş arasında, %34,5'i 10 yaş üzerinde tespit edilmiş (26). Hazar ve ark. 142 hastada ortalama yaşı $5,9 \pm 4,3$ yıl saptamışlar (27). Koçak ve ark.'nın 140 hastanın yer aldığı çalışmasında yaş ortalaması $7,3 \pm 4,2$ yıl olup, hastaların %1,4'ü 1 yaş altında, %47,1'i 1-6 yaşta, %51,8'i 6-18 yaş arasında rapor edilmiş (32). Çalışmamızda değerlendirilen 86 hastanın ortalama yaşları $6,73 \pm 4,67$ yıl olup 2'si (%2,3) 1 yaş altı, 48'i (%55,8) 1-6 yaş arası, 36'sı (%41,9) 6 yaş

üzerindeydi. Diğer çalışmalara benzer olarak hastaların en çok 1-6 yaş arasında olduğu ve 1 yaş altı hasta sayısının çok az olduğu görüldü.

Down sendromlu çocuklarda ALL ve AML riski yaklaşık 20 kat artmıştır. Relaps ve tedavi toksisitesi genel popülasyona göre yüksek olup, EFS ve OS oranları normal popülasyona göre düşüktür (33). ALL'li çocukların %1-3'ünde ve AML'li çocukların ise %2-15'inde Down sendromu vardır (34). Hastalarımızdan ikisinde (%2,3) Down sendromu vardı. Bu hastalardan biri remisyonda izlenmeye devam edilmektedir. Diğer hastaya relaps sonrası KİT yapılmış ve yeniden relaps görülerek refrakter hastalık nedeniyle kaybedilmiştir.

Lösemili hastalar, tanı anında asemptomatik olabileceği gibi çok farklı semptomlarla da başvurabilirler. Bir derlemede tanı anında hastaların %6'sının asemptomatik olduğu gösterilmiştir (35). Bu çalışmada da alışlagelmişin dışında tanı alan hastalar yer almaktadır. Lösemi tanısı alan hastalarımızdan birisi, travma sonrası hastaneye başvurmuş olup hemogram parametrelerinde patoloji saptanması üzerine tanı almıştır. Başka bir hasta, yürüme güçlüğü ve torakolomber bölgede şişlik şikayeti ile başvurmuştu. Hemogramı normal olan bu hasta beyin cerrahisi tarafından opere edilmişti. Çıkarılan kitlenin patolojik incelemesinde lenfoblastların görülmesi üzerine tanı almıştır. Bir hastamız kaşıntı şikayeti ile başvurmuştu. Yapılan tetkiklerinde pansitopeni ve daha sonrasında ileri incelemelerde ALL tanısı almıştı. Geliş yakınmasının aslında skabiyes ile ilişkili olduğu gösterildi.

Ülseratif kolit tanılı bir hastamızda azatiyoprin ve mesalazin tedavileri alırken hastalık alevlenmesi görülmesi üzerine tedavisine merkaptopürin ve infliksimab eklenmiş. İnfliksimab tedavisinin 4. dozundan sonra aksiller bölgede lenfadenopati fark edilerek tarafımıza yönlendirilmişti. Hastaya yapılan ileri incelemelerde T hücreli ALL tanısı konuldu. Crohn ve ülseratif kolit gibi inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalar, kortikosteroidlere ek olarak immünomodülatörler veya biyolojik ajanlarla tedavi edilir. Bu hastalıklar gastrointestinal malignite riski ile ilişkilidir, ancak akut lösemilerle direkt ilişki gösterilmemiştir (36). Kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde TNF-alfa antagonistleri kullanımı sonrası lösemi ve lenfoma gibi sekonder maligniteler bildirilmiştir (37). İnfliksimab ile birlikte immünsüpresanların kullanılması, daha yüksek malignite riski ile ilişkilendirilmiştir (38). Literatürde Crohn hastalığı olup biyolojik ajan kullanan 28 hastada lösemi görülmüştü, bu hastalardan

5'inde ALL, 23'ünde AML bildirilmiştir. Löseminin ortaya çıktığı ortalama yaş 44,4 yıldır (36). Bizim hastamız 15 yaşındaydı ve tedavisine infliksimab ile merkaptopürin eklenmesinden 4 ay sonra malignite görüldü.

Lösemili hastaların kas-iskelet sistemi semptom ve bulguları arasında miyalji, kemik ağrısı, artralji ve artrit yer alır. ALL, artrit ile ilişkili en sık görülen kanserdir. Reaktif artrit, osteomyelit ve juvenil idiyopatik artrit (JIA) dahil olmak üzere romatizmal bir bozukluk olarak olası yanlış tanı riski olması nedeniyle bu hastaların tanı alma süresi uzamaktadır. Brix ve ark. ALL tanılı 286 çocuğu değerlendirdikleri çalışmada; artralji %72 ve artrit %42 oranında saptanmıştır (39). Çalışmamızda hastaların %31,7'sinin başvuru yakınması artraljiydi.

T hücreli ALL, çocukluk çağındaki ALL'lerin yaklaşık %15'ini oluşturur. Adölesanlarda küçük çocuklardan daha yaygındır ve erkeklerde kızlardan daha sık görülür (1,4,20). Hindistan ve Mısır'da ALL'li çocuklarda yapılan çalışmalarda T-ALL sıklığı sırasıyla %18,5 ve %26,6 bildirilmiştir (40,41). T hücreli ALL sıklığını Radu ve ark. %16,5 (29), Öztürk ve ark. %10 (26), Koka ve ark. %18 (25), Hazar ve ark. %16,2 (27), Möricke ve ark. %13,3 (31), Koçak ve ark. %18,6 (32), Lebriz ve ark. %18 (30), Güneş ve ark. %18 (28) bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda bu oran %13,3 olup çok merkezli BFM çalışması (31) ile benzerlik göstermektedir.

ALL tedavisi, prognostik risk faktörlerine göre yapılmaktadır. Burada amaç düşük riskli hastalarda gereksiz toksisite yaratacak agresif uygulamalardan kaçınırken, yüksek riskli hastalarda daha agresif tedavi vererek nüksü engellemektir. Tanı anındaki WBC, yaş, sitogenetik ve moleküler incelemeler, immunfenotipik alt tip, kemoterapiye alınan yanıtın hızı ve MRD analizi güncel prognostik belirleyiciler olarak kullanılmaktadır (21). BFM grubu tedavi protokollerine göre çocukluk çağı ALL hastaları, tanı anındaki lökosit sayısı, 8.günde steroid yanıtı, sitogenetik ve moleküler incelemeler, tedavinin 15 ve 33. günündeki Kİ değerlendirmesine göre risk gruplarına ayrılmaktadır. Risk grupları HRG, MRG ve SRG olmak üzere üçe ayrılır ve BFM çalışma grubuna göre görülme sıklığı sırasıyla %19, %48 ve %33'tür (23). Möricke ve ark.'nın çok merkezli 2169 ALL hastasını değerlendirdiği çalışmada; HRG %12, MRG %53, SRG %35 görülmüştür (31). Türkiye'de BFM-TR ALL 2000 protokolü alan 2685 hastalı çok merkezli çalışmada HRG %19,2, MRG %52,5, SRG %28,3 oranında bildirilmiştir (30). Hazar ve ark.'nın ALL-BFM 95 protokolü ile

izlenen 142 ALL hastasının %18,3'ü HRG, %43,7'si MRG, %38'i SRG olarak tespit edilmiştir (27). Koka ve ark. ALL-BFM 95 ve BFM-TR ALL 2000 protokolü alan 242 ALL hastasının %16,5'i HRG, %56,6'sı MRG, %26,9'u SRG şeklinde saptamıştır (25). Güneş ve ark. ALL-BFM 95 alan 343 hastada; %13 SRG, %66 MRG, %21 HRG bulunmuştur (28). Koçak ve ark.'nın ALL-BFM 95 protokolü alan 140 hastasından %8,6'sı HRG, %60'ı MRG, %31,4'ü SRG, idi (32). Radu ve ark. ALL IC BFM 2009 protokolü ile tedavi edilen 133 vakayı değerlendirdikleri çalışmada; hastaların %35,2'si HRG, %48,8'i MRG, %16'sı SRG olarak bildirilmiştir (29). Polonyada yapılan bir çalışmada BFM ALL IC 2002 protokolü alan 1872 hastanın %19,4'ü HRG, %48'i MRG, %32,6'sı olup, BFM ALL IC 2009 protokolü alan 1376 hastanın %23'ü HRG, %68,1'i MRG, %14'ü SRG tespit edilmiştir (42). Bizim çalışmamızda değerlendirilen 81 hastanın %22,2'si HRG, %54,3'ü MRG, %23,5'i SRG idi. Diğer çalışmalara benzer olarak bizim çalışmamızda, hastaların en sık MRG ve en az HRG olduğu görülmüştür.

Tanı anındaki lökosit sayısı önemli bir prognostik faktör olup, lökosit sayısında artışa paralel olarak prognozda kötüleşme söz konusudur. Farklı merkezlerce uygulanan farklı protokollerde, sınır olarak kabul edilen değerler birbirinden farklıdır. BFM protokolleri $20.000/mm^3$ 'ün üzerini yüksek riskli olarak kabul ederken, St Jude ve COG protokolleri $50.000/mm^3$ 'ün üzerini yüksek riskli olarak kabul etmiştir (1,14,23). Türkiye'de çok merkezli bir çalışmada hastaların %75'inde $WBC < 50.000/mm^3$ ve %14'ünde $WBC > 100.000/mm^3$ idi (30). Koka ve ark.'nın çalışmasında; tanı anında hastaların %65'inde $WBC < 20.000/mm^3$, %25'inde $20.000-100.000/mm^3$, %10'unda $> 100.000/mm^3$ saptanmıştır (25). Hazar ve ark.'nın çalışmasında; WBC ortalaması $14.200/mm^3$ olup hastaların %60,6'sında $< 20.000/mm^3$, %14,8'inde $20.000-50.000/mm^3$, %24,6'sında $> 50.000/mm^3$ saptanmıştır (27). Radu ve ark.'nın çalışmasında; hastaların %61,7'sinde $WBC < 20000/mm^3$, %18,8'inde $20.000-50.000/mm^3$, %19,5'inde $> 50.000/mm^3$ saptanmıştır (29). Bizim çalışmamızda ise tanı anında WBC hastaların %54,2'sinde $< 20.000/mm^3$, %45,8'inde $> 20.000/mm^3$ idi. Diğer çalışmalara benzer olarak hastaların çoğunluğunda tanı anında $WBC < 20.000/mm^3$ olduğu görüldü.

Yapılan çalışmalarda tanı anındaki hemoglobin ve trombosit düzeylerinin sağkalım üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (27,43). Bu nedenle hastalarımızda tanı

anındaki WBC dışındaki laboratuvar parametrelerinin sağkalım üzerindeki etkileri değerlendirilmemiştir.

Çocukluk çağındaki ALL'lerin yaklaşık % 75-90'ında kromozomal anormallikler vardır ve bunların %50'si kromozomal translokasyonlardır. Hastaların geri kalan %10-25'inde geleneksel sitogenetik yöntemlerle kromozomal anormallik saptanamamaktadır (44). Hiperdiploidi ve ETV6-RUNX1 / TEL-AML1 füzyonuna neden olan t(12;21) iyi prognozla ilişkilidir. BCR/ABL füzyon onkogenine yol açan Philadelphia kromozomu t(9;22) ve MLL/AF4 füzyon onkogeninin oluşumuna neden olan t(4;11) kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. E2A-PBX1 füzyonuna neden olan t(1;19) eskiden kötü prognozla ilişkilendirilmişti; fakat yoğun tedavilerle sonuçlarda farklılık olmadığı gösterilmiştir. ALL'li çocukların %30-40'ında hiperdiploidi, %15-25'inde t(12;21), %2-5'inde t(9;22), %5-6'sında t(1;19), %2'sinde iAMP21, %2'sinde t(4;11) görülmektedir (1,14). Möricke ve ark.'nın çalışmasında t(12;21) %21,4, t(9;22) %2,1, t(4;11) % 2,1 oranında bildirilmiştir (31). Hindistan'da ALL'li çocuklardaki çalışmada; t(9;22) %5,7, t(4;11) %1,4 sıklıkta bildirilmiştir (40). Hazar ve ark.'nın çalışmasında t(9;22) %6,3, t(4;11) % 2,3 olarak rapor edilmiştir (27). Koka ve ark.'nın çalışmasında; t(12;21) %8, t(9;22) %3, t(1;19) %3 olarak bildirilmiştir. Koçak ve ark.'nın çalışmasında; t(9;22) %2,1 ve t(4;11) %0,7 olarak tespit edilmiştir (32). Öztürk ve ark.'nın çalışmasında; hiperdiploidi %2,8, t(12;21) %11, t(9;22) %6,4, t(1;19) %0,9 saptanmıştır. Çalışmamızda hiperdiploidi %11,4, t(12;21) %20, t(9;22) %1,4, t(1;19) %2,9, iAMP %1,4 oranında görülmüştür. İyi prognostik gösterge olan t(12,21)'in literatürde belirtilen ile benzer oranda saptanmış olup, hiperdiploidinin ise daha düşük oranda olduğu görülmüştür. Kötü prognostik öneme sahip Philadelphia kromozomuna daha az rastlanmıştır. Hastanemiz genetik biriminde bakılan ALL FISH panelinde t(1;19) gösteren bölgeyi içeren kit bulunmamaktadır. Bu durum hastanemizde tanı alan hastalarda veri kaybına neden olmaktadır. Bazı hastalarımızda genetik tetkikler başka hastanelerde çalışılmış olup 2 hastada t(1;19) gösterilmiştir. Bu nedenle t(1;19) saptanma oranımız diğer çalışmalara göre düşüktür.

Prognozun önemli göstergelerinden biri de kemoterapiye yanıttır. Steroid yanıtızsızlığı tüm protokollerde risk sınıflamasında ve relapsı öngörmede kullanılmaktadır. Yedi günlük prednizon tedavisinden sonraki 8.günde periferik kanda

blastik hücre sayısının $<1000/\text{mm}^3$ olması halinde prognoz iyidir (23,45). Sekizinci günde periferik kandaki blast $>1000/\text{mm}^3$ olursa hasta HRG olarak değerlendirilir (23). Schrappe ve ark.'nın 2178 ALL hastasında 8.gün steroid tedavisine iyi yanıt oranı %90,5 bulunmuştur (45). Möricke ve ark. 1963 hastayı değerlendirdiklerinde 8.gün steroide iyi yanıt oranı %91,4 saptanmıştır (31). Lebriz ve ark.'nın Türkiye'de yaptığı çok merkezli çalışmada, 2615 hastanın %85,5'inde steroide yanıtın iyi olduğu görülmüştür (30). Hazar ve ark.'nın 142 hastasının takibi sonucu 8.gün steroid yanıtı %87,3 olarak bildirilmiştir (27). Koçak ve ark.'nın 140 hasta içeren çalışmasında; 8. gün steroide iyi yanıt %96,3 oranında bulunmuştur (32). Radu ve ark. 133 hasta ile yaptığı çalışmada, steroid yanıtı %86,47 olduğu görülmüştür (29). Bizim çalışmamızda hastaların %85,3'ünün steroide iyi yanıtı olduğu görüldü ve bu oran Türkiye'de yapılan çok merkezli çalışmaya benzerdi.

Risk grubunun belirlenmesi açısından 15. günde Kİ blast oranının değerlendirilmesi, steroide 8.gün yanıtına göre daha iyi bir prognostik belirteçtir. ALL-BFM 95 protokolünde geleneksel sınıflandırma kriterlerine 15. gün Kİ yanıtının eklenmesiyle risk gruplarının belirlenmesinde farklılık yaşanmış ve buna bağlı tedavi önemli ölçüde değişmiştir. MRD değerlendirmesi risk sınıflamasında önemli bir yere sahip olsa da MRD analizinin uygulanmasıyla ilişkili teknik ve/veya mali kaynaklardan yoksun ülkelerde 15 ve 33. gündeki Kİ blast sayısı önemini korumaktadır (46). Gelişmekte olan ülkelerin çoğunda olduğu gibi hastanemizde de MRD değerlendirilememektedir. Bu nedenle 15 ve 33. günlerde yalnızca Kİ blast oranlarına bakılabilmektedir. Kemoterapi yanıtının değerlendirilmesinde 15. ve 33. gün Kİ'de remisyon olmaması kötü prognostik kriterlerdendir (23). ALL-BFM 95 protokolü alan 880 hastanın değerlendirildiği çalışmada; 15. günde %61,5 M1 tip Kİ saptanmış olup, 33 günde %97,7 bulunmuştur (31). Ülkemizde yapılan BFM-TR ALL 2000 protokolü alan 2685 hastanın değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada; 33. günde %95,5 remisyon görülmüştür (30). Koka ve ark.'nın ALL-BFM 95 ve BFM-TR ALL 2000 protokolü alan hastaları değerlendirdiği çalışmada; 15. günde %73,4, 33.günde %94,2 oranında M1 tip Kİ görülmüştür (25). Koçak ve ark.'nın ALL-BFM 95 protokolü alan hastalarda yaptıkları çalışmada; 33. gün Kİ değerlendirmesinde %97,7 oranında remisyon saptandığı bildirilmiştir (32). Radu ve ark.'nın BFM ALL IC 2009 protokolü alan hastaların değerlendirildiği çalışmasında; M1 tip Kİ 15. günde

%55,55 iken 33.günde %99,09 görülmüştür (29). Polonyada yapılan bir çalışmada; BFM ALL IC 2002 protokolü alan 1872 hastanın 15. gün kemik iliğinde M1, M2 ve M3 sırasıyla %70,5, %19,7 ve %9,9 bulunmuştur. Aynı çalışmada BFM ALL IC 2009 protokolü alan 1376 hastanın 15. gün Kİ'nde M1, M2, M3 oranları sırayla %74,7, %17,3 ve %8 idi (42). Bizim çalışmamızda 15.günde remisyon oranı %41,4 iken, bu oran 33. günde %95'e yükselmiştir. Otuz üçüncü günde remisyon oranı diğer çalışmalarla benzer olsa da 15. gündeki remisyon oranı diğer çalışmalara göre düşük saptanmıştır.

Refrakter hastalığa bağlı indüksiyon başarısızlığı nadir görülür (31,47). Hazar ve ark.'nın çalışmasında tedaviye refrakter hastalık % 0,7 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda 1 hastada (%1,6) refrakter hastalığa bağlı indüksiyon başarısızlığı görülmüştür.

ALL'de tanı anında MSS, karaciğer, dalak, lenf nodu, böbrek, göz ve testis gibi ekstramedüller organlarda tutulum görülebilir. MSS tutulumu ilk tanıda hastaların yaklaşık %3–5'inde ve relaps sırasında ise %30-40'ında görülür (48,49). Tanı anında MSS tutulumunu Radu ve ark. %0,75 (29), Lebriz ve ark. %3,5 (30), Öztürk ve ark. %3,6 (26), Koka ve ark. %7,8 (25), Hazar ve ark. %1,4 (27), Koçak ve ark. %2,8 (32) Zawitkowska ve ark. %5,4 (42) oranında bildirmişlerdir. Çalışmamızda MSS tutulum oranı %10,5 saptanmış olup, bu oranın literatüre göre yüksek olduğu görülmüştür.

Kraniyal RT lösemi hastalarında MSS profilaksisi, tutulumu ve nükslerin tedavisinde kullanılan etkili bir yöntemdir. MSS profilaksisinde İT, yüksek doz İV kemoterapi ve kraniyal RT kullanılır. RT'ye bağlı gelişen nörokognitif bozukluklar, endokrin bozukluklar, organ fonksiyon bozuklukları ve ikincil tümörler nedeniyle yıllar içerisinde RT'nin tedavideki yeri azaltılmaya çalışılmıştır. Radyasyon dozu da yıllar içerisinde önce 24 Gy'e, daha sonra 18 Gy'e ve son olarak da 12 Gy'e azaltılmıştır. BFM ALL IC-2009'da koruyucu kraniyal RT azaltılmış olup, bunun yerine idame tedavi sırasında ilave IT MTX (B-ALL için 4 doz, T-ALL veya steroid yanıtı kötü olan hastalar için 6 doz) yapılmıştır (23). Çalışmamızda tüm hastalarda %10,5 MSS tutulumu varlığında RT alma oranı %88,9 iken, BFM ALL IC-2009 protokolü alan hastaların %5,9'unda MSS tutulumu olup bu hastaların %75'ine RT verildiği bildirilmiştir. Zaman içerisinde MSS tutulumu ve kraniyal RT oranlarında azalma görülmüştür.

Testis tutulumu, çocukluk çağı ALL tanısı sırasında erkek çocukların yaklaşık %2'sinde görülür ve kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir (50). Hijiya ve ark.'nın çalışmasında tanı anında 811 erkek çocukta testis tutulumu %2,3 görülmüştür (51). Tanı anında testis tutulumunu Öztürk ve ark. %4,6 (26), Koka ve ark. %0,53 (25), Zawitkowska ve ark. %0,9-1,1 (42) oranında bildirmişlerdir. Çalışmamızda bu oran %3 bulunmuştur ve kemoterapi ile testis tutulum bulguları tamamen gerilemiştir.

ALL'li hastaların %10-20'sinde tanı anında mediastinal tutulum bildirilmiştir (52). Tanı anından mediastinal tutulumu Lebriz ve ark. %6 (30), Öztürk ve ark. %3,6 (26), Koka ve ark. %7,5 (25), Hazar ve ark. %9,9 (27), Zawitkowska ve ark. %5,4-7,8 (42) oranında bildirmişlerdir. Çalışmamızda bu oran %17,1 olup literatürdeki çalışmalara göre daha yüksek oranda saptanmıştır.

Otüz üç çalışmadan oluşan sistematik bir derlemede; tanı anında hepatomegali %64, splenomegali %61, lenfadenopati %41 bildirilmiştir (35). Hazar ve ark. tanı anında %66,2 oranında hepatosplenomegali rapor etmiştir (27). Koka ve ark. %48,3 karaciğer, %40,3 dalak, %2,12 böbrek tutulumu tespit etmiştir (25). Zawitkoska ve ark. karaciğer tutulumunu %63 ve dalak tutulumunu %55 bulmuştur (42). Tanı anında çalışmamızdaki hastaların batın USG'sinde %48,6 hepatosplenomegali, %9,5 yalnızca splenomegali, %8,1 yalnızca hepatomegali vardı. Bu çalışmada, karaciğer ve dalak tutulum oranlarının diğer çalışmalara benzer olduğu görülmüştür.

Orbital tutulum ALL'nin nadir görülen bir ekstramedüller bulgusudur ve gerçek insidansı bilinmemektedir (53). Koka ve ark. tanı anında %1,06 hastada göz tutulumu tespit etmiştir (25). Tanı anında çalışmamızda %2,5 oranında fundoskopik muayenede ALL ile ilişkili bulgular görülmüştür ve bu bulgular kemoterapi ile gerilemiştir.

Son 50 yılda, çocukluk çağındaki ALL'de tedavi ve destekleyici bakımdaki gelişmeler sadece ölüm oranını düşürmekle kalmamış, aynı zamanda bu hastalar için toksisite, kısa ve uzun vadeli tedavi sonuçları hakkındaki bilgilerimizi de artırmıştır (14). Yoğun kemoterapi uygulaması ve tedaviye bağlı morbidite, mortalite arasındaki dengeyi korumak önemlidir. Lösemi hastalarında iyileştirilmiş destekleyici bakıma rağmen, kısa ve uzun vadeli komplikasyonlar gelişebilir. Komplikasyonların görülme sıklığı ve ciddiyeti; hastaların demografik ve genetik özellikleri, klinik bulguları, hastalık özellikleri ve tedavi protokolleri dahil olmak üzere çeşitli faktörlere bağlı

olarak değişmektedir (54). Hastadaki genetik polimorfizmler; ALL'ye duyarlılığı, kemoterapi ile ilişkili toksisite ve tedaviye yanıtı etkilemektedir. Steroide bağlı osteonekroz, vinkristin kaynaklı periferik nöropati, antrasiklin kaynaklı kardiyotoksosite ve asparaginaz alerjisi ile genetik değişiklikler arasındaki ilişki çeşitli genetik çalışmalarla bildirilmiştir (3). ALL tedavisi alan çocuklarda görülen uzun dönem olumsuz etkiler arasında; nörobilişsel kusurlar, büyüme geriliği, AML veya lenfoma gibi ikincil kanser riskinde artış yer almaktadır. ALL olup kraniyal RT alan çocuklarda MSS, baş ve boyun tümörleri gelişme riski artmıştır (20). Uzun dönem takipte Koka ve ark. sekonder malignite oranını %2,47 bildirmiştir (25). Hastalarımızın izleminde hiçbirinde ikincil kanser görülmedi.

Nörolojik komplikasyonlar tedavi sırasında lösemnin kendisi, ilaçlar veya enfeksiyonlar kaynaklı ortaya çıkabilmektedir. Periferik nöropati, posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu (PRES), uzun süreli nörobilişsel kusurlar, ensefalopati, konvülziyon, serebrovasküler olaylar, tromboz, intrakranial kanamalar ve uygunsuz ADH sendromu MSS yan etkileri arasında yer almaktadır. Çeşitli çalışmalarda, akut nörolojik komplikasyon oranı %5,8-18,4 arasında bildirilmiş ve tedavi yoğunluğu ile ilişkilendirilmiştir. Periferik nöropati sebepleri arasında vinkristin yer alır (55-58). Baytan ve ark.'nın ALL tanılı 323 hastanın 13 yıllık izlemini değerlendirdikleri çalışmalarında, tedavi sırasında akut nörolojik disfonksiyon sıklığı %7,1 olarak bildirilmiştir (59). Öztürk ve ark.'nın çalışmasında, nörolojik komplikasyon %26,9 saptanmış olup en sık görülen nörolojik komplikasyon vinkristin toksisitesi ilişkili polinöropati (%8,5) olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada MSS relapsı olan 1 yüksek riskli hastada lösemik infiltrasyondan kaynaklanan kraniyal sinir felci gözlenmiştir (26). Bizim çalışmamızda; nörolojik komplikasyonlar %52,1 bulunmuş olup, en sık ilaç ilişkili olduğu düşünülen miyopati ve kas güçsüzlüğü (%33,8) görülmüştür. Nörolojik komplikasyon sıklığının diğer çalışmalara göre oldukça fazla olduğu görülmüştür. Kas güçsüzlüğü ve miyopati semptomu olan hastalarımız, EMG yapılmadan klinik olarak değerlendirilmiştir ve bu durum subjektiftir. Belirtilen çalışmalarda kas güçsüzlüğü, nörolojik komplikasyonlar arasında değerlendirilmemiştir. Çalışmamıza hafif belirtileri olan hastalar da dahil edildiğinden nörolojik komplikasyon oranlarımız diğer çalışmalara göre yüksek saptanmıştır. Tanı anında MSS tutulumu oranlarımızın da diğer çalışmalara göre

oldukça yüksek olması, nörolojik komplikasyon oranlarımızı yüksek çıkmasına neden olmuş olabilir.

Lösemi hastalarında konvülsiyon oluşma sebepleri arasında; lösemik infiltrasyon, intrakraniyal kanama, serebrovasküler olay (lökostaz ve tromboz), serebral ödem, metabolik problemler ve ilaçla ilişkili akut nörotoksik reaksiyonlar gibi nedenler yer almaktadır (55,56). Öztürk ve ark.'nın (26) çalışmasında konvülsiyon oranı %5,7 iken bizim çalışmamızda bu oran %9,9 saptanmıştır. Bu durum hastalarımızda tanı anında yüksek oranda MSS tutulumunun olmasıyla ilişkili olabilir.

Endokrin ve metabolik komplikasyonlar ALL tedavisi sırasında ve sonrasında sıklıkla görülmektedir. Uygunsuz ADH sendromu, diabetes mellitus, hipoglisemi, adrenal yetmezlik, hiperkalsemi, hipokalsemi, obezite ve büyüme hızında gerileme gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir (60). Glukokortikoidler veya asparaginaz kullanımı hastaların %1'inde hiperglisemiye neden olur ve bu iki ajanın birlikte kullanımında ise hastaların % 4-10'unda hiperglisemi görülebilir (61-63). Öztürk ve ark.'nın çalışmasında endokrin ve metabolik komplikasyonlar % 15,2 olup en sık hiperglisemi (%4,8) görülmüştür. Bizim çalışmamızda endokrin komplikasyonlar içinde en sık %52,1 oranla hiperglisemi gözlenmiştir. Steroid kullanımı sırasında kan şekeri sık bakıldığı için hastalarımızda hiperglisemi oranları daha yüksek saptanmıştır. Hiperglisemi olan hastaların hiçbirinde klinik semptom görülmemiştir. Hastalarımızın çoğunda diyet değişikliği ile kan şekeri regüle olmuştur. Hiperglisemi olan hastaların %21,6'sında insülin kullanılarak kan şekeri regüle edilmiştir.

Halonen ve ark. (64) MTX ve 6-MP ile idame tedavisi alan 35 hastanın 19'unda açlık hipoglisemisi, Ziino ve ark. (65) ise 6-MP ve 6-tiyoguanin alan 86 hastanın 6'sında hipoglisemi atakları bildirmiştir. Öztürk ve ark.'nın çalışmasında %2,8 hipoglisemi saptanmıştır (26). Çalışmamızda hipoglisemi %1,4 sıklıkta görülmüştür. Enteral beslenmenin diyetisyen kontrolünde yapılması, sıvı-elektrolit desteği, steroidin kademeli azaltılarak kesilmesi, kan şekere sık bakılması gibi nedenlerle hipoglisemi oranlarımız diğer çalışmalara göre daha düşük saptanmış olabilir. Öztürk ve ark.'nın çalışmasında; hipotiroidi %2,9, hiperlipidemi %4,8, osteoporoz %1,9 saptanmıştır. Çalışmamızda bu komplikasyonlar sırasıyla %7, %2,8, %2,8 sıklıkta saptandı.

Hipertansiyonun, ALL'deki insidansı bilinmemektedir. Montalto ve ark.'nın çalışmasında %46 oranında bildirilmiştir (66). Öztürk ve ark.'nın (26) çalışmasında hipertansiyon %1,9 iken, çalışmamızda bu oran %11,3 bulunmuştur. Hipertansiyon saptanan hastaların kardiyak incelemesinde patoloji görülmemiş ve zaman içinde düzelmiştir. Öztürk ve ark. (26) hemorajik sistit oranını %1 ve ürolitiazisi %1 tespit etmiş olup, çalışmamızda bu komplikasyonlar sırasıyla %1,4 ve %4,2 saptanmıştır.

Antrasiklinler, ALL protokollerinin temel ilaçlarından ve doz bağımlı kardiyotoksisite etkileri vardır. Özgül olmayan EKG değişiklikleri, taşikardi ve atriyoventriküler bloklar gibi akut ve subakut etkileri doza bağımlı olmayıp tedaviden hemen sonra görülebilir. Doksorubisin veya daunorubisinin kümülatif dozlarının >300 mg/m²'yi aşması durumunda, sol ventriküler disfonksiyonu başta olmak üzere kardiyotoksisite artmaktadır. Antrasiklinlerin kardiyotoksik etkileri doğrudan miyozit kaybı veya hasarı oluşturmasına bağlanmıştır (20,24,67,68). Hastalarımızın tedavisi süresince erken dönemde hastalık veya tedavi ile ilişkili perikardiyal efüzyon, taşikardi, bradikardi, hipertansiyon, hipotansiyon ve aritmi gibi erken yan etkiler görülse de hiçbir hastanın uzun dönem izleminde antrasiklin ilişkili kardiyak patoloji gözlenmemiştir. Çeşitli çalışmalarda hayatta kalan ALL'li hastaların normal popülasyona göre daha yüksek kardiyovasküler riske sahip olduğu gösterilmiştir (69). Bu nedenle hastaların yıllık kardiyak izlemine devam edilmektedir.

Pediyatrik yaş grubunda tromboembolizm ile ilişkili en yaygın malignite akut lösemidir. Löseminin kendisi, tedavide kullanılan ilaçlar ve kalıtsal risk faktörleri tromboz etiyojisinde yer almaktadır. ALL'li çocuklarda semptomatik venöz tromboemboli insidansı % 3-14 arasında değişmektedir, asemptomatik olanlar dahil edildiğinde bu oran %73'e kadar çıkabilmektedir. Semptomatik trombotik olayların çoğu, üst venöz sistemde veya MSS'de meydana gelmektedir (70). Sitarabin, siklofosfamid, asparaginaz, İT MTX veya yüksek doz IV MTX gibi ajanlar, vasküler endotel üzerinde doğrudan toksik etkiye sahiptir. Trombotik komplikasyonlar; sıklıkla prednizon, vinkristin ve asparaginaz kullanımına bağlı olarak gelişebilmektedir (59,71-74). Asparaginaz, prokoagülan ve antikoagülan sistemlerde dengesizliğe neden olur. Asparaginaz ile tedavi edilen 238 hastayı içeren bir çalışmada, hastaların % 4,2'sinde serebral tromboz görülmüştür (75). Venöz tromboembolizm insidansı lösemiler arasında en sık AML'de ve en az ALL'de

görülür. Wun ve White'ın çalışmasında venöz tromboemboli sıklığı %2,6 saptanmıştır. Bu trombotik olayların, en sık tedavinin ilk birkaç ayında görüldüğü ve kateterizasyonla ilişkili olduğu bildirilmiştir (76). Caruso ve ark.'ın derlemesinde semptomatik trombozlu hastaların %50'sinde MSS trombozu olduğunu; santral venöz kateterizasyona bağlı trombozun daha çok üst ekstremitelerde meydana geldiğini; trombozun %7,7'sinin alt ekstremitelerde, %2,2'sinin yüzeysel venlerde ve %1'inin pulmoner emboli ve sağ atriyumda olduğunu göstermişlerdir (56). Sağ atriyumda trombüs ALL tedavisi sırasında nadiren görülür fakat ciddi bir komplikasyondur. Retrospektif bir çalışmada, 406 hastanın %2,7'sinde sağ atriyumda trombüs bildirilmiştir. Bu hastaların tamamında santral venöz kateter olup hastaların hiçbirinde kardiyak fonksiyonlarda bozulma görülmemiştir (77). Öztürk ve ark. 105 hastanın 11'inde (%10,5) venöz tromboembolizm saptamış olup, 6 olgunun kateter ilişkili olduğu gösterilmiştir (26). Çalışmamızda %12,5 oranında tromboembolik olay saptanmıştır. Bu oran literatürde belirtilen semptomatik tromboemboli oranı ile benzerdir. Çalışmamızda; beyinde iskemi %5,6, port kateteri ilişkili trombüs %2,8, intrakardiyak trombüs %2,8, üst ekstremitede trombüs %1,4 oranında görülmüştür. Tromboz etiyojisi %44,4 oranında kateter ile ilişkilendirilmiştir. Sağ atriyumda intrakardiyak trombüsü olan 2 hastadan biri düşük molekül ağırlıklı heparinle, diğeri ise rekombinant insan doku tipi plazminojen aktivatörü (tPA) ile tedavi edilmiştir. Antikoagülan ve tPA tedavileri ile hastaların intrakardiyak trombüsleri komplikasyonsuz olarak tamamen kaybolmuştur.

ALL ve kemoterapinin GİS komplikasyonları arasında; mukozit, GİS kanaması, transaminaz yüksekliği, pankreatit ve tiflit gibi durumlar yer almaktadır. Yüksek doz metotreksat ve sitarabin içeren rejimlerin yoğunluğuna bağlı olarak ALL hastalarının %2 ile %52'sinde mukozit geliştiği gösterilmiştir (78,79). Öztürk ve ark. mukozit oranını %13,3 bildirmiştir (26). Çalışmamızda bu oran literatürle benzer aralıkta olup, %25,4 bulunmuştur. Asparaginaz tedavisi sırasında gelişebilecek en ciddi GİS komplikasyonları arasında pankreatit yer almaktadır. Çeşitli çalışmalarda, asparaginazın neden olduğu pankreatit oranı %2 ila %18 arasında bildirilmiştir (80–82). Öztürk ve ark. akut pankreatit oranını %4,8 tespit etmişlerdir (26). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak %5,6 oranında pankreatit saptanmıştır. Öztürk ve ark. (26) tiflit oranını %2,9 bulmuşken, çalışmamızda bu oran %12,7 idi.

Avasküler nekroz; yüksek doz steroid, metotreksat ve RT'ye bağılı olarak ALL tedavisi sırasında ve sonrasında ortaya çıkabilmektedir. Patel ve ark. kemoterapi sonrası hastalarında ilk 3 yıl içinde % 11, 10 yıl içinde %16 oranında avasküler nekroz geliştiğini tespit etmiştir (83). Öztürk ve ark. COG protokolü alan hastalarında %12,3 oranında avasküler nekroz bildirmiştir (26). Çalışmamızda avasküler nekroz %1,4 oranında görüldü. Diğer çalışmalara göre oldukça düşük bulunan bu oran hasta sayısının az olması ve rutin olarak hastaların avasküler nekroz açısından görüntülenmemesi ile ilişkilendirilmiştir. Bazı protokollerde tedavinin belli haftalarında kalça BT/MR kontrolleri yapılmaktadır. Ancak BFM protokolünde ise klinik bulgu olması durumunda görüntüleme ile değerlendirilmektedir.

İlaç ilişkili alerjik reaksiyonlar Öztürk ve ark. tarafından %17,1 oranında bildirilmiştir (26). Çalışmamızda %19,2 oranında asparaginaz ilişkili ürtikeryal döküntüden anafilaksiye değişen spektrumda alerjik reaksiyon görülmüştür.

Uzamış ve ağır nötropeni, kortikosteroidleri içeren yoğun indüksiyon tedavisi ve lösemnin kendisi mantar enfeksiyonlarının gelişmesinde başlıca faktörlerdir. Öztürk ve ark. ALL hastalarında invaziv aspergillus oranını %9,5 rapor etmiştir (26). Baytan ve ark. ise nörolojik tutulumu olan hastaların %19,2'sinde intrakranial aspergilloz saptamıştır (59). Erken tanı, cerrahi müdahale ve etkili antifungal tedavi sayesinde pediatrik MSS aspergillozunda mortalite oranı son zamanlarda %82,8'den %39,5'e düşmüştür (84). Çalışmamızdaki hastaların %11,3'ünde invaziv mantar enfeksiyonu gelişmiştir. Bir hastada (%1,4) indüksiyon tedavisinin sonunda intrakranial aspergilloz saptanmıştır. Serebral aspergilloza ek olarak; akciğerde, böbreklerde ve karaciğerde de aspergillomları mevcuttu. Bu hastaya erken antifungal (vorikonazol ve lipozomal amfoterisin B) tedavi başlanarak önce beyin cerrahisi tarafından serebral parankimal apse boşaltıldı ve nekrotik dokular temizlendi. Daha sonra da üroloji/cerrahi tarafından sağ nefrektomi ve karaciğerdeki lezyon çıkarıldı. Hastaya kemoterapi verilemedi. Ancak halen remisyonda (6. ay) ve multisistemik aspergillozis açısından klinik ve laboratuvar bulguları kontrol altında izlemine devam edilmektedir.

Günümüzde prognostik risk faktörlerine göre kemoterapi yoğunluğunun belirlenmesi ve destek tedavilerdeki gelişmeler sayesinde çocukluk çağındaki ALL'de hayatta

kalma ve iyileşme oranları önemli ölçüde artmıştır. Bu ilerlemelere rağmen, medüller ve ekstramedüller relapslar hem tedavi sırasında hem de sonrasında endişe kaynağı olmaya devam etmektedir. Pediatrik ALL'de hastaların yaklaşık %15-20'sinde relaps görülmektedir (85). Uzun vadeli sağkalım oranları arttıkça relapslar da giderek artmaktadır. ALL' de relaps en sık kemik iliğinde meydana gelir. Daha az oranda MSS, testis ve kombine relapslar gelişebilir. Literatürde bildirilen diğer ekstramedüller relaps bölgeleri arasında; meme, kemik, deri ve subkutan doku, pankreas, prostat, epididim, baş ve boyun, uterus ve adneksiyal yapılar, barsak, böbrek, göz ve akciğerler bulunmaktadır (86–89). Relaps görülme sıklığı T hücreli ALL'de B hücreli ALL'ye göre daha fazladır (85,90). Klinik özellikler, tedavi yanıtı ve sitogenetik/moleküler özellikler gibi çeşitli faktörler relaps gelişiminde rol oynayabilir. MRD son zamanlarda hastalık sonuçlarını tahmin etmede güçlü ve güvenilir bir prognostik faktör olarak görülmektedir. MRD oranı düşük olsa da genetik özellikleri farklı olan hastalarda relaps görülebilir. Hastaları etkili bir şekilde sınıflandırmak için MRD ve genetik değişiklikler birlikte değerlendirilmelidir (91). Relapsta zaman en önemli prognostik faktördür. Relaps ne kadar erken olursa prognoz o kadar kötü olmaktadır. Relaps zamanından sonra en önemli diğer prognostik faktör relapsın yeridir. Tek başına kemik iliği en kötü iken, tek başına ekstramedüller tutulum en iyi ve kombine relapslar orta prognoza sahiptir (92). Yoğun kemoterapi ve allojenik KİT tedavilerine rağmen relaps ALL'li çocukların % 30-50'si kür olmaktadır (85). Relaps sonrasında B hücreli ALL'de kür şansı %50-60 iken, T hücreli ALL'de bu oran %30-40'tır (93). Gelişmekte olan ülkelerdeki çalışmalarda %23,4 ile %41,1 arasında daha yüksek relaps oranları bildirilmiştir (40,41,94,95). Mörücke ve ark.'larının yürüttüğü çalışmada ALL-BFM-95 protokolü ile tedavi edilen 2169 hastanın %16,2'sinde relaps görüldüğü, bu relapsların %65,2'si izole kemik iliği, %11'i izole MSS, %0,3'ü izole testis, %13,5'i kemik iliği ve MSS birlikteliği ve %10'unu diğer relapsların birlikteliği şeklinde rapor edilmiştir (31). Koçak ve ark.'nın ALL-BFM-95 tedavi protokolü alan 140 hastanın izleminde relaps oranının %12,9 olduğu; bunların %61,1'nin izole kemik iliği, %1,1'nin izole testis, %1,1'nin kemik iliği ve MSS birlikteliği şeklinde tespit edilmiştir (32). Öztürk ve ark.'nın COG protokolü alan 98 hastanın değerlendirildiği çalışmada; hastaların %12,2'sinde relaps görülmüş olup, %66,8'i izole kemik iliği, %8,3'ü izole göz, %24,9'u kemik iliği ile başka bir yerin birlikteliği şeklinde

saptanmış. Bu hastaların %75'i pre B hücreli, %25'i T hücreli ALL tanılıymış (26). Koka ve ark.'nın çalışmasında ALL-BFM-95 ve BFM-TR ALL 2000 izlenen 242 hastada relaps %13 oranında görülmüş ve bu hastaların %19,4'ü kaybedilmiştir (25). Hazar ve ark.'nın çalışmasında ALL-BFM-95 ve BFM-TR ALL 2000 izlenen 137 hastada relaps %20,4 oranında görülmüş. Bunların %71,4 izole kemik iliğinde, %17,8 izole MSS'de ve %3,6 izole testislerde relaps şeklindeymiş. Güneş ve ark.'nın çalışmasında %14,8 relaps görülmüş olup, bunların %74'ü B hücreli ALL olduğu ve %27,5'inin kaybedildiği bildirilmiştir (28). Polonyada BFM ALL IC 2009 protokolü alan 1376 hastanın değerlendirildiği çalışmada relaps %9,3 bildirilmiş olup relapsların relapsların %33,6'sı HRG'de, %62,5'i MRG'de, %3,9'u SRG'de görülmüştür (42). Koçak ve ark. BFM 95 protokolündeki çalışmasında %12,9 relaps görülmüş olup HRG'de %16,7, MRG'de %72,2, SRG'de %11,1 bildirilmiştir (32). Çalışmamıza dahil ettiğimiz ve ALL-BFM-95, BFM-TR ALL 2000 ve BFM ALL IC 2009 tedavi protokollerini alan hastaların %15,9'unda relaps görülmüştü. Sadece BFM ALL IC 2009 protokolü uygulanan ve düzenli izlenen hastalarımızda relaps oranı %7,5 ve bunların tamamı B hücreli ALL idi. Relapsların; %40'ı izole kemik iliği, %40'ı kemik iliği ile birlikte MSS ve %20'si kemik iliği ile birlikte testislerdeydi. Çalışmalardaki hasta sayıları ve tedavi protokollerinin farklı olması nedeniyle relaps oranları değişkenlik göstermektedir. Son yıllarda izlenen ve sadece BFM ALL IC 2009 protokolü alan hastalarımızda relaps oranları, gelişmekte olan ülkelerde bildirilen oranlardan oldukça düşüktür. Bu durum, ülkemizde ve merkezimizde hasta tedavi ve bakımının iyileştirilmesi sonucu görülmüş olabilir. Literatürde T hücreli ALL'de relaps daha sık görülüyor olmasına rağmen çalışmamızdaki hastaların tamamı B hücreli ALL olması da hasta sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabilir. Relaps görülen hastalarımızın %20'i SRG, %60'ı MRG ve %20'si HRG idi. Orta risk grubundaki hastalarda relaps oranının yüksekliği çok merkezli BFM 2009 protokolündeki çalışmaya benzer bulunmuştur.

ALL' de KİT çok yüksek riski grubunda olan bazı çocuklara ve remisyondan sonra nüks gelişenlere önerilmektedir (20,96). Çalışmamızda tüm hasta gruplarında relaps görülen 9 hastadan (%15,9) biri relaps sonrası kaybedilmiş olup 8 hastaya (%88,9) hastaya KİT yapılmıştı. KİT sonrasında ise 6 hasta hayatta kalmıştır. KİT sonrası ortalama izlem süresi $101,7 \pm 9,9$ aydı.

Çocukluk çağındaki ALL'de tedavi ve bakımın iyileştirilmesi ile 5 yıllık sağkalım oranı 1975 ile 1979 arasında % 57 iken, 2003 ile 2009 arasında % 90'a kadar çıkmıştır (8,20). Koka ve ark. ölüm oranını %19,4 (25), Koçak ve ark. %12,9 (32), Hazar ve ark. %17,7 (27), Güneş ve ark. %20,1 (28) olarak bildirmişlerdir. Polonya'da BFM ALL IC 2009 protokolü alan 1376 hastanın değerlendirildiği çalışmada ölüm oranı %14,3 bildirilmiştir (42). Çalışmamızda tüm hastalarda BFM ALL IC 2009, BFM TR ALL 2000 ve BFM 95 protokolü alan tüm hastalarda ölüm oranı %15,9 iken, sadece BFM ALL IC 2009 protokolü alan hastalarda bu oran %10,5 saptanmıştır. Çalışmamızda, özellikle son yıllarda izlenen hastalardaki mortalitenin düşük bulunması destek tedavilerin iyileştirilmesi ve önemli prognostik faktörlere göre güncellenen kemoterapi protokollerinin daha başarılı olması ile ilişkili olabilir.

Relapssız sağkalım ve genel sağkalım, hastalığın kendisinden ve tedavi sırasındaki komplikasyonlardan etkilenir. ALL tedavisindeki ilerlemelere rağmen, hastaların yaklaşık % 20'sinde nüks görülmektedir (97). Çocukluk çağındaki ALL hastaları için bireyselleştirilmiş risk değerlendirmeleri ve bunlara uygun tedavilerle 5 yıllık EFS ve OS oranları sırasıyla %80 ve %90'ın üzerine çıkmıştır (98,99). Möricke ve ark.'nın yürüttüğü çok merkezli çalışmada TR-ALL-BFM-95 tedavi protokolü verilen 2169 ALL hastasının 6 yıllık EFS oranı %78,6 olarak tespit edilmiştir (31). Bir çalışmada 1985-2000 yılları arasında izlenen 1041 hasta içeren retrospektif değerlendirilmiş olup, 10 yıllık OS oranı %32 saptanmıştır (100). Sary ve ark. BFM 2002 protokolü uygulanan 5060 ALL hastası için 5 yıllık EFS ve OS oranlarını sırasıyla %74 ve %82 bildirmişlerdir (101). Polonya'da yapılan bir çalışmada ALL IC 2002 protokolü alan ALL'li 1872 çocukta 3 yıllık OS %84 ve EFS %82 iken, ALL IC 2009 alan 1376 çocukta OS %87 ve EFS %84 bulunmuştur (42). Hazar ve ark.'nın TR-ALL-BFM-95 tedavi protokolü uygulanan 142 ALL hastasının 4 yıllık EFS %67,3, OS %83,8 iken; 8 yıllık EFS %63,2 ve OS %78,2 bulunmuştur (27). Koçak ve ark.'nın ALL-BFM-95 tedavi protokolü uyguladıkları 140 ALL hastasının 12 yıllık OS oranı %80,6, EFS oranı %75 tespit edilmiştir (32). Güneş ve ark.'nın çalışmasında 5 yıllık EFS ve OS oranları %78,4 ve %79,9'du (28). Öztürk ve ark. COG protokolü uygulanan 110 hastada 5 yıllık OS %85,9 ve EFS %86,3 saptanmıştır (26). Çalışmamızda BFM ALL IC 2009 protokolü alan hastalarda 5 yıllık EFS %84,8 ve OS %91 bulundu. Tedavi protokolleri, hasta sayıları ve izlem sürelerinin farklı olması

nedeniyle sağkalım oranlarında farklılıklar görülmüştür. Çalışmamızda EFS ve OS oranları literatür ile uyumlu olarak %80-90'ın üzerinde olup ülkemizde yapılan diğer çalışmalardan daha iyi sonuçlar olduğu görülmüştür.

Bir yaş altı çocukların sağkalım oranları, 1-15 yaş arası çocuklara göre daha kötüdür (102,103). Tanı anında 10 yaşın üzerinde olan çocukların sağkalım sonuçları 1-10 yaş arasına göre daha kötüdür; fakat 1 yaş altından daha iyidir (104). Güneş ve ark. tarafından 6 yaşında küçük çocuklarda 5 yıllık EFS %83,7 ve OS %85,2 bulunmuşken 6 yaşından büyük çocuklarda ise bu oranlar %71,4 ve %72,8 olarak daha düşük saptanmış (28). Çalışmamızda BFM ALL IC 2009 protokolü alan hastalarda 1 yaş altında hasta yoktu. Bir ve altı yaş arasındaki hastalarda 5 yıllık EFS %90,4 ve OS %94,3 iken, 6 yaş üstünde ise bu oranlar %72,6 ve %84,7 anlamlı şekilde daha düşük bulundu. Altı yaş altındaki ALL'li çocuklarda sağkalım sonuçlarımız anlamlı olarak daha iyiydi.

Pek çok çalışmada cinsiyet ile sağkalım arasında anlamlı ilişki olmadığı gösterilmiştir (27–29). Çalışmamızda da benzer şekilde anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Kızlarda 5 yıllık EFS ve OS sırasıyla %82,9 ve %90,9 olup; erkeklerde %86,5 ve %91,1 saptanmıştır.

Geçmiş yıllarda T hücreli ALL hastalarının prognozunun B hücreli ALL hastalarından daha kötü olduğu bildirilmesine rağmen, çağdaş tedavi rejimleriyle birlikte T-ALL sonuçları iyileşmiştir ve B-ALL'deki sonuçlara benzer düzeye gelmiştir (105). Güneş ve ark.'nın çalışmasında B hücreli ALL'de 5 yıllık EFS %81,5 iken; T hücreli ALL'de %66,7 bulunmuş (28). Çalışmamızda 5 yıllık EFS ve OS oranları B hücreli ALL'de %84 ve %91,4 idi. T hücreli ALL hastalarında EFS ve OS %88,9 saptanmıştır.

Literatürde risk gruplarına göre yapılan sağkalım analizleri incelendiğinde; HRG'deki hastalar, MRG ve SRG'ye göre önemli ölçüde daha kötü OS ve EFS'ye sahiptir (1,25). Möricke ve ark. ALL-BFM-95 tedavi protokolü uygulanan 2169 ALL'li hasta ile yaptıkları çalışmada; 6 yıllık sağkalım oranı SRG'de %89,5, MRG'de %79,7 ve HRG'de %49,2 olarak bildirmiştir (31). Koka ve ark. ALL-BFM-95 ve BFM-TR ALL 2000 protokolü alan hastalarda SRG, MRG ve HRG'de 5 yıllık OS oranlarını sırasıyla %90,5, %82,4 ve %27,6 ve 5 yıllık EFS oranlarını sırasıyla %88,4,

%80,7 ve %22,7 saptamışlar (25). Koçak ve ark. ALL-BFM-95 protokolü ile izledikleri 140 hastada; SRG, MRG ve HRG gruplarında OS 6 yılda %90,6, %79,8 ve %58,3 ve 12 yılda % 86,4, %73,8 ve %41,7 tespit etmişler (32). Hazar ve ark. TR-ALL-BFM-95 tedavi protokolü uygulanan hastalarında 4 ve 8 yıllık EFS ve OS oranları sırasıyla SRG'de %84,5 ve %78; MRG'de %64 ve % 60,5 olup HRG'de hem EFS hem OS %38,5 bulmuşlar (27). Güneş ve ark. ALL-BFM 95 protokolü verdikleri hastalarda 5 yıllık EFS ve OS SRG'de %95,5 ve %97,7; MRG'de %82,7 ve %82,3; HRG'de %56,3 ve %63,4 rapor etmişler (28). Çalışmamızda 5 yıllık EFS SRG'de %88,9, MRG'de %88,1, HRG'de %68,8 idi. SRG'de hasta ölümü olmadığı için OS değerlendirilememiştir. OS oranları MRG'de %93,5, HRG'de %71,8 saptanmıştır. Diğer çalışmalardaki gibi HRG'de sağkalım oranının diğer gruplara göre daha düşük olduğu görülmüştür. HRG'deki sağkalım oranları diğer çalışmalara göre nispeten yüksek bulunmuştur. Bu durum, prognostik faktörlere göre tedavi protokollerinin güncellenmesi, hasta bakımındaki destek tedavilerin gelişmesi ile ilişkili olabilir. Ayrıca, bu çalışmada ki hasta sayısının görece düşük olması HRG'de sağkalım oranımızı etkilemiş olabilir.

B hücreli ALL'de tanı anında WBC >50.000/mm³ olması durumunda prognoz kötü olup nüks oranları artmaktadır (104). Koka ve ark. WBC >100.000/mm³ olan hastalarda 5 yıllık OS ve EFS oranlarını %53,7 ve %44,5; WBC 20.000-100.000/mm³ olanlarda %73,3 ve %72; WBC <20.000/mm³ olanlarda %79,6 ve %79 vermişlerdir (25). Güneş ve ark. tanı anındaki WBC >20.000/mm³ olan hastalarda 5 yıllık EFS ve OS oranlarını %72,6 ve %72,6; WBC <20.000/mm³ olanlarda %82,2 ve %84,6 belirtmişlerdir (28). Çalışmamızda 5 yıllık EFS ve OS tanı anında WBC <20.000/mm³ olanlarda %84,5 ve %89,7; WBC 20.000-50.000/mm³ olanlarda %82,1 ve %93,3; WBC >50.000/mm³ her ikisinde de %90,9 bulunmuştur. Tanı anındaki WBC sayısına göre; hastalar arasında EFS ve OS bakımından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Güneş ve ark. prednizolona 8. gün yanıtı iyi olan çocuklarda 5 yıllık EFS ve OS'yi %81,2 ve %81,9; yanıtı kötü olanlarda EFS ve OS'yi %55,3 ve %60,5 saptamışlar (28). Çalışmamızda steroid yanıtı iyi olanlarda 5 yıllık EFS ve OS %86,9 ve %93,5 bulunmuştur. Steroid yanıtı kötü olanlarda EFS ve OS %75 ve %77,9

saptanmıştır. Diğer çalışmalara benzer olarak steroid yanıtı kötü olan hastaların sağkalımlarının daha kötü olduğu görülmüştür.

BFM 95 protokolü alan hastaların yer aldığı bir çalışmada 6 yıllık EFS 15. gün Kİ M1’de %87,1, M2’de %75,5, M3’te %47,3 bildirilmiştir (31). Başka bir çalışmada BFM 95 protokolünde 15. gün Kİ remisyonda olan hastalarda 5 yıllık EFS ve OS %83,7 ve %86,6 iken, remisyonda olmayanlarda %56,4 ve %61,5 saptanmış (28). Sary ve ark.’nın BFM 2002 protokolü alan hastalarında 5 yıllık EFS 15.gün Kİ M1, M2 ve M3’te sırasıyla %78, %72 ve %50 idi (101). Çalışmamızda 15. gün kemik iliği değerlendirmesine göre hastalarımızın 5 yıllık OS oranı M1’de %94,4 ve M3’te %71,4 bulundu. M2 Kİ için 5 yıllık izlem süresince ölüm görülmediği için OS değerlendirilememiştir. Yine 15. gün kemik iliğine göre hastalarımızın EFS oranları M1’de %94,4, M2’de %83,3 ve M3’te %65,6 saptandı. 15. gün Kİ remisyonda olan ve olmayanlar bakımından EFS ve OS oranlarımız literatürden daha iyi bulunmuştur. Bu durum tedavi protokollerinin farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Möricke ve ark.’nın BFM 95 protokolündeki çalışmasında 33. gün Kİ remisyonda olanlarda EFS %80,6 olup remisyonda olmayanlarda %36,3 bulunmuştur (31). Sary ve ark.’nın BFM 2002 protokolündeki çalışmasında 33. gün Kİ remisyonda olanlarda EFS %76, olmayanlarda %39 saptanmıştır (101). Türkiye’de yapılan BFM 95 protokolünde bir çalışmada 33. gün Kİ remisyonda olanlarda EFS ve OS sırasıyla %80,5 ve %82 raporlanmıştır (28). Çalışmamızda ALL IC BFM alan hastalarda 33. gün Kİ remisyonda olanlarda EFS ve OS sırasıyla %89,2 ve %93,2 tespit edildi. Farklı protokollerdeki diğer çalışmalara göre yüksek sağkalım oranları gösterildi.

Enfeksiyonlar, ALL tedavisi sırasında gördüğümüz en önemli problemlerden biridir. Tedaviye ile ilişkili ölümlerin en yaygın nedeni olmaya devam etmektedir. Enfeksiyonla ilişkili ölüm prevalansı % 2-4’tür. Enfeksiyonla ilişkili ölümler tüm ölümlerin %30’unu oluşturmaktadır (26–28,106). Türkiye’de yapılan çalışmalarda enfeksiyonla ilişkili ölümleri Öztürk ve ark. (26) %5,1, Güneş ve ark. %4,9 saptanmıştır (28). Çalışmamızda enfeksiyon ilişkili ölüm oranı %8,1 bulunmuştur. Hastaların 7’si (%70) sepsis ve 3’ü (%30) refrakter hastalığa eşlik eden sepsis nedeniyle kaybedilmişti. Enfeksiyona bağlı mortalite oranımız literatüre benzer bulunmuştur.

Bu çalışmanın retrospektif yapılmış olması önemli bir kısıtlılıktı. Özellikle 2010-2015 arasında takip edilen hastaların verilerinde eksiklikler vardı. Son 5 yılda hasta kayıtlarımız görece daha iyiydi. Bazı hasta verilerinin bir kısmının eksik olması (özellikle genetik sonuçlar), hastaların tanı ve tedavi sürecinde başka merkezlere transferi veya diğer merkezlerden bize gelmesi sağkalım (EFS ve OS) ve komplikasyon sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Toplam izlenen hasta sayısı 86 iken tedavi standardizasyonu ile sağkalım analizi yapabilmek için BFM ALL IC 2009 protokolü alan 67 hasta değerlendirilmiştir. Hasta sayımızın az olması verilerimizin diğer çalışmalardan farklı çıkmasına ve istatistiksel anlamlılık değeri verilememesine neden olmuştur. Hastanemizde MRD bakılmadığı için hastaların risk gruplamasında 15 gün kemik iliği morfolojik olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak; BFM ALL IC 2009 protokolü alan hastalarımızda sağkalım oranları gelişmiş ülkelere benzer olup, ülkemizde başka protokoller ile yapılmış çalışmalardaki sağkalım oranlarından daha iyiydi. Hastalarımızın relaps oranları ise gelişmiş ülkelerde ve ülkemizde yapılan diğer çalışmalara göre daha düşüktü. Erken ve geç komplikasyon sıklığımız literatürde yer alan çalışmalara benzer bulundu. Kemoterapi rejimlerinin prognostik risk faktörlerine göre uygulanması, destekleyici bakımdaki ilerlemeler, komplikasyonların erken tanınması ve uygun yönetimi tedavi başarısını ve buna paralel hastaların sağkalımını artırmıştır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada 2010-2020 yılları arasında ALL tanısı ile hastanemizde izlenen 86 hastanın demografik özellikleri, başvuru semptom ve bulguları, laboratuvar parametreleri, ekstremiteler tutulum yerleri, tedavi protokolü, erken ve geç dönemde gelişen komplikasyonlar, relaps ve sağkalım oranları değerlendirilerek 10 yıllık klinik deneyimimiz literatür ile kıyaslanarak sunulmuştur.

1. Çalışmamızda hastaların %59,3'ü erkek idi.
2. Çalışmamızda hastaların %55,8'i 1-6 yaş grubundaydı. Ortalama yaş $6,73 \pm 4,67$ yıl, ortanca yaş 5,21 yıldır.
3. En sık başvuru sebepleri; halsizlik (%63), solukluk (%54), iştahsızlık (%46), ateş yüksekliği (%46) ve boyunda şişlik (%33) idi. En sık bulguların hepatomegali (%70), splenomegali (%57) ve lenfadenopati (%41) olduğu görüldü.
4. Akım sitometrik incelemede hastaların %86,7'si B hücreli, %13,3'ü T hücreli ALL olduğu saptandı.
5. Bu çalışmada hastaların risk gruplarına göre dağılımları; %22,2 HRG, %54,3 MRG ve %23,5 SRG şeklindeydi.
6. Tanı anında WBC ortalaması $53.149 \pm 104.533/\text{mm}^3$ idi. Hastaların %54,2'sinde WBC $20.000/\text{mm}^3$ altında iken, %45,8'inde $20.000 /\text{mm}^3$ üzerinde tespit edildi.
7. Hastalarımızın %85,3'ünde 8.günde steroide yanıtı iyiydi.
8. Çalışmamızda 15.gün Kİ değerlendirmesinde remisyon oranı %41,4 iken, 33. günde %95 saptandı.
9. Hastaların Kİ sitogenetik ve FISH incelemelerinde; %20 t(12;21), %11,4 hiperdiploidi gibi iyi prognostik özellikler saptandı. Hastaların %2,9'unda MLL gen yeniden düzenlenmesi, %1,4'ünde t(9;22), %1,4'ünde 21.kromozomda intrakromozomal amplifikasyon (iAMP21) ve %2,9'unda t(1;19) gibi kötü prognostik sonuçlar bulundu. Hastaların %17,1'inde P16 delesyonu ve %10'unda IGH gen yeniden düzenlenmesi gibi prognozun genellikle kötü olduğu bildirilen ancak ALL IC

BFM 2009 protokolünde risk grubunu değiştirmeyen sonuçlar elde edildi. PCR çalışılabilen hastaların %24,3'ünde sonuçlar normaldi.

10. Tanı anında hastaların %17,1'inde mediastende, %10,5'inde MSS'de, %3'ünde testiste, %2,5'inde gözde tutulum vardı.

11. Tanı anında mediastende genişleme görülen hastaların çoğunun istatistiksel anlamlı olarak T hücreli ALL olduğu görüldü.

12. Kliniğimizde takip edilen ALL hastalarının %89,3'üne BFM ALL IC 2009, %8'ine BFM TR ALL 2000, %1,3'üne BFM 95 ve %1,3'üne Interfant 06 tedavi protokolleri uygulandı.

13. Diğer çalışmalara göre tanı anında MSS tutulum oranı yüksek olup, izlem sırasında da nörolojik komplikasyonların daha fazla olduğu görüldü.

14. En sık görülen nörolojik komplikasyonlar sırasıyla miyopati/kas güçsüzlüğü (%33,8), konvülsiyon (%9,9) ve beyin ödemi/KİBAS (%7) idi.

15. Hastaların %12,5'inde tromboembolik olay görüldü ve tamamında santral venöz kateter vardı. En sık beyinde iskemi (%5,6) ve intrakardiyak trombüs (%2,8) görüldü.

16. En sık endokrinolojik komplikasyonlar sırasıyla hiperglisemi (%52,1) ve hipotiroidi (%7) idi. Daha seyrek olarak uygunsuz ADH sendromu, osteoporoz, hiperlipidemi, hipoglisemi, puberte prekoks ve adrenal yetmezlik görüldü.

17. En sık GİS komplikasyonları transaminaz yüksekliği (%39,4), tiflit (%12,7) ve pankreatit (%5,6) idi.

18. En sık kardiyak komplikasyonlar perikardiyal efüzyon (%26,8), taşikardi (%22,5), bradikardi (%16,9) idi. Geç kardiyak komplikasyon görülmedi.

19. Ortalama febril nötropeni atak sayısı $6,31 \pm 4,66$ (1 - 29) idi.

20. Bu çalışmaya dahil edilen tüm hastaların %15,9'unda ve BFM ALL IC 2009 protokolü alan hastaların %7,5'inde relaps görüldü.

21. Hastaların relaps yerleri ; %55,6 izole kemik iliği, %22,2 kombine kemik iliği ve MSS, %11,1 kombine kemik iliği ve testis ve %11,1 izole göz tutulumu şeklindeydi.

22. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda mortalite %15,9 iken, sadece BFM ALL IC 2009 alan hastalar değerlendirildiğinde mortalite oranı %10,5 saptandı..
23. BFM ALL IC 2009 protokolü alan hastalarda 5 yıllık olaysız sağkalım ve genel sağkalım sırasıyla %84,8 ve %91 bulundu.
24. Beş yıllık toplam sağkalım oranları HRG'de %71,8 ve MRG'de %93,5 olup SRG'de ölen hasta olmadı. Olaysız sağkalım oranları HRG, MRG ve SRG'de %88,9, %88,1 ve %68,8 idi.
25. Çalışmamızda 1-6 yaş arasındaki hastalarda 5 yıllık EFS %90,4 ve OS %94,3 iken, 6 yaş üstünde bu oranlar %72,6 ve %84,7 bulundu. Altı yaş altı çocuklarda anlamlı olarak sağkalımın daha iyi olduğu görüldü.
26. Steroid yanıtı iyi olanlarda beş yıllık EFS ve OS %86,9 - %93,5 iken, steroid yanıtı kötü olanlarda %75 - %77,9 bulundu.
27. On beşinci gün Kİ değerlendirmesine göre 5 yıllık OS M1'de %94,4 ve M3'te %71,4 bulundu. M2'de 5 yıllık izlemde ölüm görülmedi. M1, M2 ve M3'te 5 yıllık EFS %94,4 - %83,3 - %56,3 idi.
28. Otuz üçüncü Kİ değerlendirmesi M1 olanlarda 5 yıllık OS ve EFS %89,2 ve %95,5 saptandı.
29. Çalışmamızda en sık ölüm nedeni enfeksiyonlardı.
30. Kemoterapi rejimlerinin prognostik risk faktörlerine göre uygulanması, destekleyici bakımdaki ilerlemeler, komplikasyonların erken tanınması ve uygun yönetimi tedavi başarısını ve buna paralel hastaların sağkalımını artırmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Carroll WL, Bhatla T. Acute lymphoblastic leukemia. In: Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 6th ed. 2016. p. 367–89.
2. Uzunhan TA, Karakaş Z. Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemisi. J Child. 2012;12(1):6–15.
3. Bhojwani D, Yang JJ, Pui C-H. Biology of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Pediatr Clin North Am. 2015;62(1):47–60.
4. Larson RA. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal J, editors. Williams Hematology. 9th ed. 2015. p. 1505–26.
5. Sevindik GÖ. Akut Lösemilerde Tanı ve Sınıflandırma. Türkiye Klin J Hematol-Special Top. 2017;10(1):1–9.
6. Kebudi R. Pediatric oncology in Turkey. J Pediatr Hematol Oncol. 2012;34:12–4.
7. Kutluk MT, Yeşilipek A. Pediatric Cancer Registry in Turkey 2009-2018 (TPOG & TPHD). J Clin Oncol. 2019;37(15_suppl):e21510.
8. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin. 2014;64(2):83–103.
9. Buffler PA, Kwan ML, Reynolds P, Urayama KY. Environmental and Genetic Risk Factors for Childhood Leukemia: Appraising the Evidence. Cancer Invest. 2005;23(1):60–75.
10. Shivakumar R, Tan W, Wilding GE, Wang ES, Wetzler M. Biologic features and treatment outcome of secondary acute lymphoblastic leukemia - A review of 101 cases. Ann Oncol. 2008;19(9):1634–8.
11. Kinlen L. Infections and immune factors in cancer: The role of epidemiology. Oncogene. 2004;23:6341–8.
12. Greaves M. Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. Nat Rev Cancer. 2006;6(3):193–203.

13. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2013;381(9881):1943–55.
14. Pui C-H, Relling M V., Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2004;350:1535–48.
15. Wiemels JL, Cazzaniga G, Daniotti M, Eden OB, Addison GM, Masera G, et al. Prenatal origin of acute lymphoblastic leukaemia in children. *Lancet*. 1999;354(9189):1499–503.
16. Greaves M. Molecular Genetics, Natural History and the Demise of Childhood Leukaemia. *Eur J Cancer*. 1999;35(14):1941–53.
17. Mullighan CG, Goorha S, Radtke I, Miller CB, Coustan-Smith E, Dalton JD, et al. Genome-wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukaemia. *Nature*. 2007;446(7137):758–64.
18. Smith OP, Hann IM. Clinical Features and Therapy of Lymphoblastic Leukemia. In: *Pediatric Hematology: Third Edition*. Blackwell Publishing Ltd; 2006. p. 450–81.
19. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, et al. The Morphological Classification of Acute Lymphoblastic Leukaemia: Concordance among Observers and Clinical Correlations. *Br J Haematol*. 1981;47(4):553–61.
20. Margolin JF, Rabin KR, Steuber CP, Poplack DG. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 7th ed. 2016. p. 518–65.
21. Turgut B, Tekinalp A. Akut Lenfoblastik Lösemide Prognostik Belirleyiciler. *Turkiye Klin J Hematol-Special Top*. 2017;10(1):47–52.
22. Co-Rreyes E, Li R, Huh W, Chandra J. Malnutrition and Obesity in Pediatric Oncology Patients: Causes, Consequences, and Interventions. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(7):1160–7.
23. ALL IC-BFM 2009 A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the

Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia. 2009.
Final Version of Therapy Protocol from August-14-2.

24. Akyay A, Olcay L. ÇocuklarÇocuklarda Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisinin Erken ve Geç da Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisinin Erken ve Geç Yan Etkileri. Turkish J Pediatr Dis. 2014;1:46–54.
25. Koka A, Saygin C, Uzunaslana D, Ozdemir N, Apak H, Celkan T. A 17-year experience with ALL-BFM protocol in acute lymphoblastic leukemia: Prognostic predictors and interruptions during protocol. Leuk Res. 2014;38(6):699–705.
26. Öztürk AP, Koç B, Zülfikar B. Acute Complications and Survival Analysis of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A 15-year Experience. Clin Lymphoma, Myeloma Leuk. 2020;1–9.
27. Hazar V, Karasu GT, Uygun V, Akcan M, Küpesiz A, Yesilipek A. Childhood acute lymphoblastic leukemia in Turkey: Factors influencing treatment and outcome: A single center experience. J Pediatr Hematol Oncol. 2010;32(8):e317–22.
28. Güneş AM, Oren H, Baytan B, Bengoia SY, Evim MS, Gözmen S, et al. The long-term results of childhood acute lymphoblastic leukemia at two centers from Turkey: 15 years of experience with the ALL-BFM 95 protocol. Ann Hematol. 2014;93(10):1677–84.
29. Radu LE, Colita A, Pasca S, Tomuleasa C, Popa C, Serban C, et al. Day 15 and Day 33 Minimal Residual Disease Assessment for Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Treated According to the BFM ALL IC 2009 Protocol: Single-Center Experience of 133 Cases. Front Oncol. 2020;10:1–9.
30. Yüksel-Soycan L. Significant heterogeneity between centers during early evaluation of the first Turkish multi-centric study in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. Memo - Mag Eur Med Oncol. 2012;5(4):296–301.
31. Möricke A, Reiter A, Zimmermann M, Gadner H, Stanulla M, Dördelmann M,

- et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: Treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood*. 2008;111(9):4477–89.
32. Kocak U, Gursel T, Kaya Z, Aral YZ, Albayrak M, Keskin EY, et al. ALL-BFM 95 treatment in turkish children with acute lymphoblastic leukemiaexperience of a single center. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012;29(2):130–40.
 33. Maloney KW, Carroll WL, Carroll AJ, Devidas M, Borowitz MJ, Martin PL, et al. Down syndrome childhood acute lymphoblastic leukemia has a unique spectrum of sentinel cytogenetic lesions that influences treatment outcome: A report from the Children’s Oncology Group. *Blood*. 2010;116(7):1045–50.
 34. Forestier E, Izraeli S, Beverloo B, Haas O, Pession A, Michalová K, et al. Cytogenetic features of acute lymphoblastic and myeloid leukemias in pediatric patients with Down syndrome: An iBFM-SG study. *Blood*. 2008;111(3):1575–83.
 35. Clarke RT, Van Den Bruel A, Bankhead C, Mitchell CD, Phillips B, Thompson MJ. Clinical presentation of childhood leukaemia: A systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2016;101(10):894–901.
 36. Byun JM, Baek SK, Yoon HJ, Kim SY, Maeng CH, Park TS, et al. Thyroid cancer and T lymphoblastic leukemia in Crohn disease: A case report and literature review. *Lab Med*. 2015;46(2):140–5.
 37. F. Kemta Lekpa, K. Zahra, C. Pautas, S. Maury, X. Chevalier PC. Acute myeloid leukemia after infliximab a case-report. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(6):999–1000.
 38. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Langholff W, et al. Drug therapies and the risk of malignancy in crohn’s disease: Results from the TREAT™ registry. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2014;109(2):212–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2013.441>

39. Brix N, Hasle H, Rosthøj S, Herlin T. Characteristics of children with acute lymphoblastic leukemia presenting with arthropathy. *Clin Rheumatol*. 2018;37(9):2455–63.
40. Bajel A, George B, Mathews V, Viswabandya A, Kavitha ML, Srivastava A, et al. Treatment of Children With Acute Lymphoblastic Leukemia in India Using a BFM Protocol. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51(5):621–5.
41. Hussein H, Sidhom I, Naga SA, Amin M, Ebied E, Khairy A, et al. Outcome and Prognostic Factors of Acute Lymphoblastic in Children at the National Cancer Institute, Egypt. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004;26(8):507–14.
42. Zawitkowska J, Lejman M, Romiszewski M, Matysiak M, Ćwiklińska M, Balwierz W, et al. Results of two consecutive treatment protocols in Polish children with acute lymphoblastic leukemia. *Sci Rep*. 2020;10(1):20168.
43. Atay AA, Kürekçi AE, Kesik V, Kiliç S, Gülgün M, Özcan O, et al. Akut lenfoblastik lösemili olgularimizin retrospektif analizi. *Gulhane Med J*. 2005;47(3):183–6.
44. Lu XY, Harris CP, Cooley L, Margolin J, Steuber PC, Sheldon M, et al. The utility of spectral karyotyping in the cytogenetic analysis of newly diagnosed pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2002;16(11):2222–7.
45. Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M, Harbott J, Ludwig WD, Henze G, et al. Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. *Leukemia*. 2000;14(12):2205–22.
46. Möricke A, Lauten M, Beier R, Odenwald E, Stanulla M, Zimmermann M, et al. Prediction of outcome by early response in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Klin Padiatr*. 2013;225(Suppl.1):50–6.
47. Laosombat V, Wongchanchailert M, Sattayasevana B, Wiriyasateinkul A, Watana-Arepornchai S. The treatment of children with acute lymphoblastic leukemia in Thailand. *Med Pediatr Oncol*. 2002;38(4):266–8.
48. Lenk L, Alsadeq A, Schewe DM. Involvement of the central nervous system

- in acute lymphoblastic leukemia: opinions on molecular mechanisms and clinical implications based on recent data. *Cancer Metastasis Rev.* 2020;39(1):173–87.
49. Frishman-Levy L, Izraeli S. Advances in understanding the pathogenesis of CNS acute lymphoblastic leukaemia and potential for therapy. *Br J Haematol.* 2017;176(2):157–67.
 50. Donadieu J, Auclerc MF, Baruchel A, Leblanc T, Landman-Parker J, Perel Y, et al. Critical study of prognostic factors in childhood acute lymphoblastic leukaemia: Differences in outcome are poorly explained by the most significant prognostic variables. *Br J Haematol.* 1998;102(3):729–39.
 51. Hijjiya N, Liu W, Sandlund IT, Jeha S, Razzouk BI, Ribeiro RC, et al. Overt testicular disease at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia: Lack of the therapeutic role of local irradiation. *Leukemia.* 2005;19(8):1399–403.
 52. Shroff GS, Truong MT, Carter BW, Benveniste MF, Kanagal-Shamanna R, Rauch G, et al. Leukemic involvement in the Thorax. *Radiographics.* 2019;39(1):44–61.
 53. Sathitsamitphong L, Natesirinilkul R, Choeprasert W, Charoenkwan P. Unusual Presentation with Orbital Mass in a Child with Precursor B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Case Rep Hematol.* 2019;2019:1–4.
 54. Prucker C, Attarbaschi A, Peters C, Dworzak MN, Pötschger U, Urban C, et al. Induction death and treatment-related mortality in first remission of children with acute lymphoblastic leukemia: A population-based analysis of the Austrian Berlin-Frankfurt-Münster study group. *Leukemia.* 2009;23(7):1264–9.
 55. Mahoney BDH, Shuster JJ, Nitschke R, Lauer SJ, Steuber CP, Winick N, et al. Acute Neurotoxicity in Children With B-Precursor Acute Lymphoid Leukemia : An Association With Intermediate-Dose Intravenous Methotrexate and Intrathecal Triple Therapy-A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 1998;16(5):1712–22.

56. Caruso V, Iacoviello L, Castelnuovo A Di, Storti S, Mariani G, Gaetano G De, et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia : a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood*. 2006;108(7):2216–22.
57. Parasole R, Petruzzello F, Menna G, Mangione A, Cianciulli E, Buffardi S, et al. Central nervous system complications during treatment of acute lymphoblastic leukemia in a single pediatric institution. *Leuk Lymphoma*. 2010;51(6):1063–71.
58. Kuskonmaz B, Unal S, Gumruk F, Cetin M, Tuncer AM, Gurgey A. The neurologic complications in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients excluding leukemic infiltration. *Leuk Res*. 2006;30(5):537–41.
59. Baytan B, Evim MS, Güler S, Güneş AM, Okan M. Acute Central Nervous System Complications in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Neurol*. 2015;53(4):312–8.
60. Howard SC, Pui C-H. Endocrine complications in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Rev*. 2002;16:225–43.
61. Baillargeon J, Langevin A, Mullins J, Ferry Jr RJ, Deangulo G, Thomas PJ, et al. Transient Hyperglycemia in Hispanic Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45(7):960–3.
62. Roberson JR, Raju S, Shelso J, Pui C, Howard SC. Diabetic Ketoacidosis During Therapy for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(5):1207–12.
63. Tsai M, Huang H, Chou Y, Cheng C, Chen J, Lin S. Risk Factors for Hyperglycemia During Chemotherapy for Acute Lymphoblastic Leukemia Among Taiwanese Children. *Pediatr Neonatol*. 2015;56(5):339–45.
64. Halonen P, Salo MK, Mäkiperna A. Fasting hypoglycemia is common during maintenance therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr*. 2001;138(3):428–31.
65. Ziino O. Symptomatic Hypoglycemia in Children Receiving Oral Purine

- Analogues for Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Med Pediatr Oncol.* 2002;39(1):32–4.
66. Attard-Montalto SP, Saha V, Ng YY, Kingston JE, Eden OB. High incidence of hypertension in children presenting with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 1994;11(5):519–25.
 67. Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1998;339(13):900–5.
 68. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Dalton VM, Mone SM, Gelber RD, et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2005;23(12):2629–36.
 69. Hau EM, Caccia JN, Kasteler R, Spycher B, Suter T, Ammann RA, et al. Cardiovascular disease after childhood acute lymphoblastic leukaemia: A cohort study. *Swiss Med Wkly.* 2019;149(9–10):1–15.
 70. Levy-Mendelovich S, Barg AA, Kenet G. Thrombosis in pediatric patients with leukemia. *Thromb Res.* 2018;164(Suppl 1):S94–7.
 71. Astwood E, Vora A. Personal practice : How we manage the risk of bleeding and thrombosis in children and young adults with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2011;152(5):505–11.
 72. Lepper PM, Ott SR, Hoppe H, Schumann C, Stammberger U, Bugalho A, et al. Superior Vena Cava Syndrome in Thoracic Malignancies. *Respir Care.* 2011;56(5):653–66.
 73. Grace RF, Dahlberg SE, Neuberg D, Sallan SE, Connors JM, Neufeld EJ, et al. The frequency and management of asparaginase-related thrombosis in paediatric and adult patients with acute lymphoblastic leukaemia treated on Dana-Farber Cancer Institute consortium protocols. *Br J Haematol.* 2011;152(4):452–9.
 74. Athale UH, Chan AKC. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia Part I . Epidemiology of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Thromb Res.* 2003;111(3):125–31.

75. Kieslich M, Porto L, Lanfermann H, Jacobi G, Schwabe D, Böhles H. Cerebrovascular complications of L-asparaginase in the therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003;25(6):484–7.
76. Wun T, White RH. Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2009;22(1):9–23.
77. Jarvis KB, Andersson NG, Giertz M, Järvelä L, Lindinger O, Långström S, et al. Asymptomatic Right Atrial Thrombosis After Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2020;1–3.
78. Hutchinson RJ, Gaynon PS, Sather H, Bertolone SJ, Cooper HA, Tannous R, et al. Intensification of Therapy for Children With Lower-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia : Long-Term Follow-Up of Patients Treated on Children ' s Cancer Group Trial 1881. *J Clin Oncol.* 2003;21(9):1790–7.
79. Bhojwani D, Sabin ND, Pei D, Yang JJ, Khan RB, Panetta JC, et al. Methotrexate-Induced Neurotoxicity and Leukoencephalopathy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2014;32(9):949–60.
80. Raja RA, Schmiegelow K, Albertsen BK, Prunsild K, Zeller B, Vaitkeviciene G, et al. Asparaginase-associated pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukaemia in the NOPHO ALL2008 protocol. *Br J Haematol.* 2014;165(1):126–33.
81. Treepongkaruna S, Thongpak N, Pakakasama S, Pienvichit P, Sirachainan N, Hongeng S. Acute Pancreatitis in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia After Chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009;31(11):812–5.
82. Raja RA, Schmiegelow K, Frandsen TL. Asparaginase-associated pancreatitis in children. *Br J Haematol.* 2012;159(1):18–27.
83. Patel B, Richards SM, Rowe JM, Goldstone AH, Fielding AK. High incidence of avascular necrosis in adolescents with acute lymphoblastic leukaemia : a UKALL XII analysis. *Leukemia.* 2008;22(2):308–12.
84. Dotis J, Iosifidis E, Roilides E. Central nervous system aspergillosis in children: a systematic review of reported cases. *Int J Infect Dis.*

- 2007;11(5):381–93.
85. Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME, Rutella S. How i treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2012;120(14):2807–16.
 86. Maruyama T, Yamamoto S, Nojima M, Morita N, Tanizawa T, Shima H. Extramedullary relapse of acute lymphoblastic leukemia in childhood to the prostate. *Int J Urol*. 2007;14(5):447–9.
 87. Cunningham I. Extramedullary sites of leukemia relapse after transplant. *Leuk Lymphoma*. 2006;47(9):1754–67.
 88. Bourne AE, Wayment RO, Tarter TH, Hemmer P. Isolated relapse of acute lymphoblastic leukemia in the epididymis: A rare sanctuary site. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):327–8.
 89. Wang GX, Liao JL, Zhang D, Wen L. Relapse of acute lymphoblastic leukemia in the pancreas after bone marrow transplant. *World J Pediatr*. 2015;11(4):389–91.
 90. Meena JP, Ahad A, Gupta AK, Mallick S, Seth R. Bone relapse in T-lineage acute lymphoblastic leukemia in a child. *Oxford Med Case Reports*. 2018;2018(10):315–7.
 91. Teachey DT, Hunger SP. Predicting relapse risk in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2013;162(5):606–20.
 92. Gaudichon J, Jakobczyk H, Debaize L, Cousin E, Galibert MD, Troadec MB, et al. Mechanisms of extramedullary relapse in acute lymphoblastic leukemia: Reconciling biological concepts and clinical issues. *Blood Rev*. 2019;36:40–56.
 93. Cooper SL, Brown PA. Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(1):61–73.
 94. Stark B, Nirel R, Avrahami G, Abramov A, Attias D, Ballin A, et al. Long-term results of the Israeli national studies in childhood acute lymphoblastic leukemia: Ins 84, 89 and 98. *Leukemia*. 2010;24(2):419–24.

95. Kulkarni KP, Marwaha RK, Trehan A, Bansal D. Survival Outcome in Childhood ALL: Experience From a Tertiary Care Centre in North India. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(2):168–73.
96. Schrappe M, Möricke A, Reiter A, Henze G, Welte K, Gadner H, et al. Key Treatment Questions in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results in 5 Consecutive Trials Performed by the ALL-BFM Study Group From 1981 to 2000. *Klin Padiatr*. 2013;225(Suppl.1):S62--S72.
97. Sava CN, Ritli L, Balmoş AB, Iuhas AR, Marian P, Motorca MA, et al. Unusual extramedullary relapses in a case of common B-cell acute lymphoblastic leukemia. Case report and review of literature. *Rom J Morphol Embryol*. 2019;60(1):249–54.
98. Pui C-H. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: How to Cure the Very High Risk? *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019;19(Suppl.1):S2–5.
99. Pui C-H, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, et al. Treating Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia without Cranial Irradiation. *N Engl J Med*. 2009;360(26):2730–41.
100. Schrappe M, Hunger SP, Pui C-H, Saha V, Gaynon PS, Baruchel A, et al. Outcomes after Induction Failure in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2012;366(15):1371–1381.
101. Stary J, Zimmermann M, Campbell M, Castillo L, Dibar E, Donska S, et al. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: Results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002. *J Clin Oncol*. 2014;32(3):174–84.
102. Smith MA, Seibel NL, Altekruse SF, Ries LAG, Melbert DL, O’Leary M, et al. Outcomes for Children and Adolescents With Cancer: Challenges for the Twenty-First Century. *J Clin Oncol*. 2010;28(15):2625–34.
103. Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, Hann I, De Rossi G, Felice M, et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised

- trial. *Lancet*. 2007;370(9583):240–50.
104. Vrooman LM, Silverman LB. Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Prognostic Factors and Clinical Advances. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016;11(5):385–94.
 105. Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ, et al. Improved Survival for Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia Between 1990 and 2005: A Report From the Children’s Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2012;30(14):1663–9.
 106. Krop IE, Lin NU, Blackwell K, Guardino E, Huober J, Lu M, et al. Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia Short. *Ann Oncol*. 2014;1–15.