



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**



# **ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TEDAVİ SONUÇLARI: TEK MERKEZ DENEYİMİMİZ**

**Dr. Seray ÖZTÜRK**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Talia İLERİ**

**ANKARA  
2022**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ  
TEDAVİ SONUÇLARI: TEK MERKEZ DENEYİMİMİZ**

**Dr. Seray ÖZTÜRK**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Talia İLERİ**

**ANKARA  
2022**

**Ankara Üniversitesi**

**Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na,**

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “**Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavi Sonuçları: Tek Merkez Deneyimimiz**” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değêrlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 12.01.2022 tarihinde, İ11-718-21 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

**Öğrencinin Adı Soyadı: Seray ÖZTÜRK**

**Tarih:**

**İmza:**

## ÖZGÜNLÜK RAPORU



### Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Seray Öztürk  
Ödev başlığı: Tıpta Uzmanlık Tezi  
Gönderi Başlığı: Tıpta Uzmanlık Tezi  
Dosya adı: Seray\_zt\_rk\_Akba\_TEZ\_3\_KASIM.docx  
Dosya boyutu: 1.83M  
Sayfa sayısı: 126  
Kelime sayısı: 30,779  
Karakter sayısı: 204,317  
Gönderim Tarihi: 03-Kas-2022 04:38ÖS (UTC+0300)  
Gönderim Numarası: 1943400599



Copyright 2022 Turnitin. Tüm hakları saklıdır.

#### ORJİNALLIK RAPORU

%**4**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**4**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**1**

YAYINLAR

%**1**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

## KABUL ONAY SAYFASI

### ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

| I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN |                                 |                             |
|--------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| Adı, Soyadı              | : Dr. Seray ÖZTÜRK              | Sınav tarihi:<br>08/11/2022 |
| Anabilim/Bilim Dalı      | : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları |                             |
| Tez Danışmanı            | : Prof. Dr. Talia İLERİ         |                             |

| II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER                                                                    |                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tezin Başlığı: Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavi Sonuçları: Tek Merkez Deneyimimiz |                                                                                                          |
| Tezin Niteliği:                                                                                | <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi |
| Kaçıncı tez sınavı olduğu:                                                                     | <input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3              |

| III. KARAR                                                                                                |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak                       |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne                                                              |  |
| <input type="checkbox"/> Reddine                                                                          |  |
| <input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine                         |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir. |  |

| IV. AÇIKLAMALAR                                                                                 |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız |  |

**Jüri Başkanı**  
**Unvanı, Adı, Soyadı**  
Prof. Dr. Mehmet ERTEM

**Jüri Üyesi**  
**Unvanı, Adı, Soyadı**  
Prof. Dr. Elif İNCE

**Jüri Üyesi**  
**Unvanı, Adı, Soyadı**  
Prof. Dr. Barış KUŞKONMAZ  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

## ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimime başladığım ilk günden bu yana desteğini hissettiğim, yolumuzun keşiştiği her dönemi şans olarak gördüğüm, tüm bilgeliği, titizliği ve özeni ile bana kıymetli zamanını ve emeğini vermiş, tez asistanı olduğum için daima mutluluk ve gurur duyacağım benim için tez danışmanından çok daha öte olan sayın hocam ve mentorum Prof. Dr. Talia İLERİ'ye,

Bu çalışmayı hazırlarken değerli fikirlerine ve desteklerine başvurduğumuz, değerlendirdiğimiz hastaları yıllar boyunca özveri ile izlemiş olan, samimiyetleri ile tez departmanımda kendimi büyük bir ailenin parçası olarak hissettirmiş Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nın saygıdeğer hocaları, başta Sayın Prof.Dr. Mehmet Ertem olmak üzere, Prof.Dr. Elif Ünal İnce ve Öğr.Üye.Dr. Hasan Fatih Çakmaklı'ya,

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda engin bilgileri ile mesleki donanımına katkı sağlamış, deneyimleri ve duruşu ile hekimlik sanatını öğretmiş tüm saygıdeğer hocalarıma,

Bugün bulunduğum konuma gelmemde büyük emeği olan ve güvenlerini benden esirgemeyen, her koşulda destekçim, annem, babam ve ablama,

Zorlukları kolaylaştıran, güzellikleri daha da güzelleştiren eşim, meslektaşım ve yol arkadaşım Uzm.Dr.Musa Öztürk'e ve varlığı ile varlığımızı anılandıran, hayatımızı zenginleştiren, beni daha iyi bir çocuk hekimi yapan, en kıymetlimiz oğlumuza,

Sonsuz teşekkür ve minnetle...

Dr. Seray Öztürk

Ankara 2022

## İÇİNDEKİLER

|                                                                                  |           |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Etik Beyan                                                                       | ii        |
| Özgünlük Raporu                                                                  | iii       |
| Kabul Onay Sayfası                                                               | iv        |
| Önsöz                                                                            | v         |
| İçindekiler                                                                      | vi        |
| Simgeler ve Kısaltmalar                                                          | ix        |
| Şekiller Dizini                                                                  | x         |
| Tablolar Dizini                                                                  | xi        |
| <br>                                                                             |           |
| <b>1. ÖZET</b>                                                                   | <b>1</b>  |
| <b>2. ABSTRACT</b>                                                               | <b>3</b>  |
| <b>3. GİRİŞ VE AMAÇ</b>                                                          | <b>5</b>  |
| <b>4. GENEL BİLGİLER</b>                                                         | <b>7</b>  |
| <b>4.1. Akut Lenfoblastik Lösemi</b>                                             | <b>7</b>  |
| <b>4.1.1. Tanım</b>                                                              | <b>7</b>  |
| <b>4.1.2. Epidemiyoloji</b>                                                      | <b>7</b>  |
| <b>4.1.3. Etiyoloji</b>                                                          | <b>8</b>  |
| <b>4.1.4. Patogenez</b>                                                          | <b>10</b> |
| <b>4.1.4.1. Kromozomal Bozukluklar</b>                                           | <b>11</b> |
| <b>4.1.5. Sınıflandırma</b>                                                      | <b>14</b> |
| <b>4.1.5.1. Morfolojik Sınıflandırma</b>                                         | <b>14</b> |
| <b>4.1.5.2. Sitokimyasal Sınıflandırma</b>                                       | <b>16</b> |
| <b>4.1.5.3. İmmunfenotiplendirme</b>                                             | <b>16</b> |
| <b>4.1.5.4. Moleküler ve Sitogenetik Sınıflandırma</b>                           | <b>21</b> |
| <b>4.1.6. Klinik Özellikler</b>                                                  | <b>22</b> |
| <b>4.1.6.1. Hematolojik Belirti ve Bulgular</b>                                  | <b>23</b> |
| <b>4.1.6.2. Lenfoid Sistem İnfiltrasyonundan Kaynaklanan Belirti ve Bulgular</b> | <b>23</b> |
| <b>4.1.6.3. Ekstramedüller İnvazyonun Belirti ve Bulguları</b>                   | <b>24</b> |
| <b>4.1.6.3.1 Santral Sinir Sistemi İnvazyonun Belirti ve Bulguları</b>           | <b>24</b> |
| <b>4.1.6.3.2 Genitoüriner Sistem İnvazyonun Belirti ve Bulguları</b>             | <b>25</b> |
| <b>4.1.6.3.3 Gastrointestinal Sistem İnvazyonun Belirti ve Bulguları</b>         | <b>25</b> |
| <b>4.1.6.3.4 Kas İskelet Sistemi İnvazyonunun Belirti ve Bulguları</b>           | <b>25</b> |
| <b>4.1.6.3.5. Oküler İnvazyonunun Belirti ve Bulguları</b>                       | <b>26</b> |

|                                                                                                  |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>4.1.7. Tanı</b>                                                                               | <b>26</b> |
| <b>4.1.7.1. Morfolojik İnceleme</b>                                                              | <b>26</b> |
| <b>4.1.7.2. Sitokimyasal İnceleme</b>                                                            | <b>27</b> |
| <b>4.1.7.3. Konvansiyonel Sitogenetik İnceleme</b>                                               | <b>28</b> |
| <b>4.1.7.4. Genetik İncelemeler</b>                                                              | <b>29</b> |
| <b>4.1.7.5. İmmünofenotipik İnceleme</b>                                                         | <b>29</b> |
| <b>4.1.7.6. Diğer Tanısal İncelemeler</b>                                                        | <b>29</b> |
| <b>4.1.8. Sağ Kalım, Prognoz ve Prognostik Faktörler</b>                                         | <b>30</b> |
| <b>4.1.8.1. Yaş</b>                                                                              | <b>31</b> |
| <b>4.1.8.2. Beyaz Küre Sayısı</b>                                                                | <b>32</b> |
| <b>4.1.8.3. İmmünofenotip</b>                                                                    | <b>32</b> |
| <b>4.1.8.4. Sitogenetik</b>                                                                      | <b>32</b> |
| <b>4.1.8.5. Santral Sinir Sistemi ya da Testis Tutulumu</b>                                      | <b>34</b> |
| <b>4.1.8.6. İndüksiyon Tedavisine Erken Yanıt</b>                                                | <b>34</b> |
| <b>4.1.9. Tedavi</b>                                                                             | <b>35</b> |
| <b>4.1.9.1. Remisyon İndüksiyon Tedavisi</b>                                                     | <b>38</b> |
| <b>4.1.9.2. Konsolidasyon Tedavisi</b>                                                           | <b>39</b> |
| <b>4.1.9.3. Geç İntensifikasyon Tedavisi</b>                                                     | <b>40</b> |
| <b>4.1.9.4. İdame Tedavisi</b>                                                                   | <b>40</b> |
| <b>4.1.9.5. Santral Sinir Sistemine Yönelik Tedavi</b>                                           | <b>41</b> |
| <b>4.1.9.6. Hematopoetik Kök Hücre Nakli</b>                                                     | <b>42</b> |
| <b>4.1.10. Komplikasyonlar</b>                                                                   | <b>43</b> |
| <b>4.1.10.1. Metabolik Bozukluklar</b>                                                           | <b>43</b> |
| <b>4.1.10.2. Enfeksiyon</b>                                                                      | <b>43</b> |
| <b>4.1.10.3. Nöropati</b>                                                                        | <b>44</b> |
| <b>4.1.10.4. Diğer Akut Komplikasyonlar</b>                                                      | <b>44</b> |
| <b>4.1.11. Children's Oncology Group Protokolleri ile Tedavi Edilen Hastaların Sağ Kalımları</b> | <b>45</b> |
| <b>4.1.11.1. Standart Risk B Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi</b>                                | <b>45</b> |
| <b>4.1.11.2. Yüksek Risk B Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi</b>                                  | <b>45</b> |
| <b>4.1.11.3. T Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi</b>                                              | <b>46</b> |
| <b>5. GEREÇ VE YÖNTEM</b>                                                                        | <b>47</b> |
| <b>5.1. Hastaların Seçilmesi</b>                                                                 | <b>47</b> |
| <b>5.2. Hasta Verilerinin Elde Edilmesi</b>                                                      | <b>47</b> |
| <b>5.3. İstatistiksel Analizler</b>                                                              | <b>48</b> |
| <b>5.4. Etik Kurul Onayı</b>                                                                     | <b>48</b> |

|                                                                                         |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>6. BULGULAR</b>                                                                      | <b>49</b>  |
| 6.1. Demografik Özellikler                                                              | 49         |
| 6.2. Klinik ve Laboratuvar Bulguları                                                    | 49         |
| 6.2.1. Başvuru Yakınmaları                                                              | 49         |
| 6.2.2. Ekstramedüller Tutulum                                                           | 50         |
| 6.2.2.1. Santral Sinir Sistemi                                                          | 51         |
| 6.2.2.2. Toraks ve Mediasten                                                            | 51         |
| 6.2.2.3. Cilt                                                                           | 51         |
| 6.2.2.4. Testis                                                                         | 51         |
| 6.2.3. Tanı Anındaki Beyaz Küre Sayısı                                                  | 51         |
| 6.2.4. Genetik İncelemeler                                                              | 52         |
| 6.3. Akut Lenfoblastik Lösemi Alt Grupları Dağılımı                                     | 53         |
| 6.4. Tedavi Protokolleri                                                                | 54         |
| 6.5. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi                                                 | 54         |
| 6.5.1. Erken (15. gün) Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi                               | 54         |
| 6.5.2. İndüksiyon Tedavisine Yanıtın Değerlendirilmesi                                  | 56         |
| 6.5.2.1.İndüksiyon Başarısızlığı                                                        | 58         |
| 6.6. Tedavi Protokolünde Değişiklik Yapılan Hastaların Değerlendirmesi                  | 58         |
| 6.7. Radyoterapi Alan Hastaların Değerlendirilmesi                                      | 60         |
| 6.8. İndüksiyon Tedavisi Sonrası İzlem                                                  | 61         |
| 6.8.1. Relaps Olan Hastaların Değerlendirilmesi                                         | 61         |
| 6.8.2.Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastaların Değerlendirmesi                   | 64         |
| 6.8.3.Kaybedilen Hastaların Değerlendirmesi                                             | 64         |
| 6.8.2.1.İndüksiyon Sırasında Mortalite                                                  | 65         |
| 6.8.2.2.İndüksiyon Sonrasında Mortalite                                                 | 67         |
| 6.9. Hastaların Sağ Kalım Analizi ve Sağ Kalıma Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi | 69         |
| 6.9.1. Genel Sağ Kalıma Etki Eden Faktörler                                             | 70         |
| 6.9.2. Olaysız Sağ Kalıma Etki Eden Faktörler                                           | 72         |
| <b>7. TARTIŞMA</b>                                                                      | <b>75</b>  |
| <b>8. SONUÇLAR</b>                                                                      | <b>89</b>  |
| <b>9. KAYNAKLAR</b>                                                                     | <b>93</b>  |
| <b>10. EKLER</b>                                                                        | <b>108</b> |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|              |                                                                       |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>ALL</b>   | : Akut Lenfoblastik Lösemi                                            |
| <b>AML</b>   | : Akut myeloblastik lösemi                                            |
| <b>AP</b>    | : Asit fosfataz                                                       |
| <b>aPTT</b>  | : aktive parsiyel tromboplastin zamanı                                |
| <b>BOS</b>   | : Beyin omurilik sıvısı                                               |
| <b>CALLA</b> | : Common ALL antigen                                                  |
| <b>CD</b>    | : Yüzey farklılaşma antijenleri (Cluster of Differentiation)          |
| <b>COG</b>   | : Children's Oncology Group                                           |
| <b>DNA</b>   | : Deoksiribo nükleik asit                                             |
| <b>EBV</b>   | : Epstein-Barr virüs                                                  |
| <b>FAB</b>   | : French-American-British                                             |
| <b>FISH</b>  | : Floresan in situ Hibridizasyon (Fluorescence in situ Hybridization) |
| <b>GSK</b>   | : Genel sağ kalım                                                     |
| <b>GWAS</b>  | : Genom ilişkilendirme çalışmaları (genome-wide association study)    |
| <b>HKHN</b>  | : Hematopoetik kök hüce nakli                                         |
| <b>HTLV</b>  | : İnsan T-lenfotropik virüsü                                          |
| <b>IT</b>    | : İntratekal                                                          |
| <b>KİA</b>   | : Kemik iliği aspirasyonu                                             |
| <b>LP</b>    | : Lomber Ponksiyon                                                    |
| <b>MLL</b>   | : Mixed Lineage Lösemi                                                |
| <b>MRD</b>   | : Ölçülebilir kalıntı hastalık (Minimal residual disease)             |
| <b>MPO</b>   | : Myeloperoksidaz                                                     |
| <b>MTX</b>   | : Methotreksat                                                        |
| <b>NCI</b>   | : Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute)                 |
| <b>OD</b>    | : Otozomal Dominant                                                   |
| <b>OR</b>    | : Otozomal Resesif                                                    |
| <b>OSK</b>   | : Olaysız sağ kalım                                                   |
| <b>PAS</b>   | : Periyodik asid-Schiff                                               |
| <b>PCR</b>   | : Polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction)             |
| <b>PCP</b>   | : Pneumocystis jirovecii                                              |
| <b>RER</b>   | : Hızlı erken yanıt (Rapid early response)                            |
| <b>SER</b>   | : Yavaş erken yanıt (Slow early response)                             |
| <b>SSS</b>   | : Santral Sinir Sistemi                                               |
| <b>TLS</b>   | : Tümör lizis sendromu                                                |
| <b>WHO</b>   | : Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)                     |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                  |                                                                                                                                                  |    |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 1.</b>  | Türkiye’de 2009-2020 Yılları Arasında Görülen Çocukluk Çağı Kanserlerinin Dağılımı .....                                                         | 8  |
| <b>Şekil 2.</b>  | Tanıda ve Nüks Sırasında B-ALL’nin Genetik Patogenezi .....                                                                                      | 11 |
| <b>Şekil 3.</b>  | Akut Lenfoblastik Lösemi Patogenezinde Hematopoietik Hücrelerin Lösemik Dönüşüm Mekanizması .....                                                | 12 |
| <b>Şekil 4.</b>  | Çocukluk Çağı ALL’de Tespit Edilmiş Genetik Anormalliklerin Dağılımı .....                                                                       | 14 |
| <b>Şekil 5.</b>  | Periferik kan yaymasında dar sitoplazmalı, yoğun kromatinli ve belirgin olmayan nükleoluslu küçük hücreler, Wright-Giemsa x100 büyütme .....     | 27 |
| <b>Şekil 6.</b>  | St. Jude Çocuk Hastanesi’nde 1991-2006 Yılları Arasında ALL Tanısı ile Tedavi Edilen Hastalarının Tanı Yaşına Göre Olaysız Sağ Kalım Eğrisi..... | 31 |
| <b>Şekil 7.</b>  | Children’s Oncology Group-0331 Protokolü ile Tedavi Edilen Standart Risk B-ALL Hastalarının Genel ve Olaysız Sağ Kalımları.....                  | 45 |
| <b>Şekil 8.</b>  | Children’s Oncology Group-0232 Protokolü ile Tedavi Edilen Yüksek Risk B-ALL Hastalarının Genel ve Olaysız Sağ Kalımları.....                    | 46 |
| <b>Şekil 9.</b>  | Children’s Oncology Group-0434 Protokolü ile Tedavi Edilen T-ALL Hastalarının Genel ve Olaysız Sağ Kalımları.....                                | 46 |
| <b>Şekil 10.</b> | Hastaların Başvuru Yakınmalarının Dağılımı.....                                                                                                  | 50 |
| <b>Şekil 11.</b> | Tedavi Protokollerinin Dağılımı .....                                                                                                            | 59 |
| <b>Şekil 12.</b> | Tedavi Protokolü Değişiklikleri.....                                                                                                             | 60 |
| <b>Şekil 13.</b> | Hastalarımızın Genel Sağ Kalım Eğrisi .....                                                                                                      | 69 |
| <b>Şekil 14.</b> | Hastalarımızın Olaysız Sağ Kalım Eğrisi .....                                                                                                    | 70 |
| <b>Şekil 15.</b> | Genel Sağ Kalım – Tanı Anındaki Beyaz Küre Sayısı İlişkisi .....                                                                                 | 71 |
| <b>Şekil 16.</b> | Tedavi Protokollerine Göre Genel Sağ Kalım .....                                                                                                 | 72 |
| <b>Şekil 17.</b> | Olaysız Sağ Kalım – Yaş İlişkisi .....                                                                                                           | 73 |
| <b>Şekil 18.</b> | Olaysız Sağ Kalım – Tanı Anındaki Beyaz Küre Sayısı İlişkisi.....                                                                                | 74 |
| <b>Şekil 19.</b> | Tedavi Protokollerine Göre Olaysız Sağ Kalım.....                                                                                                | 74 |

## TABLÖLAR DİZİNİ

|                  |                                                                                                                                  |    |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b>  | ALL'ye Yatkinlik Yaratan Genetik Sendromlar .....                                                                                | 10 |
| <b>Tablo 2.</b>  | ALL'de FAB Sınıflaması .....                                                                                                     | 15 |
| <b>Tablo 3.</b>  | Akut Lenfoblastik Lösemi, WHO 2016 sınıflaması .....                                                                             | 16 |
| <b>Tablo 4.</b>  | B-ALL'nin İmmünofenotipik Sınıflaması .....                                                                                      | 18 |
| <b>Tablo 5.</b>  | T-ALL'nin İmmünofenotipik Sınıflaması .....                                                                                      | 18 |
| <b>Tablo 6.</b>  | İmmünolojik Sınıflamasına Göre Çocukluk Çağı ALL Vakalarının Prezente Olan Klinik Özelliklerinin Yüzde Dağılım Özellikleri ..... | 19 |
| <b>Tablo 7.</b>  | Çocukluk Çağı ALL Vakalarının Plöidi Alt Gruplarının Yüzde Dağılımı .....                                                        | 20 |
| <b>Tablo 8.</b>  | Sık Görülen Fenotipe Spesifik Translokasyonlar .....                                                                             | 21 |
| <b>Tablo 9.</b>  | Lenfoblastlar ile Myeloblastları Ayırt Etmede Kullanılan Boyalar ve Blastik Hücrelerin Sitokimyasal Özellikleri .....            | 28 |
| <b>Tablo 10.</b> | Akım Sitometrik İncelemelerle Saptanan Seriyeye Özgü Antijenler .....                                                            | 29 |
| <b>Tablo 11.</b> | Standart Risk B-ALL Hastalarında Risk Gruplarının Özellikleri .....                                                              | 36 |
| <b>Tablo 12.</b> | T-ALL Risk Grupları .....                                                                                                        | 37 |
| <b>Tablo 13.</b> | İnfanat ALL Risk Grupları .....                                                                                                  | 38 |
| <b>Tablo 14.</b> | BOS Durumu Sınıflaması .....                                                                                                     | 42 |
| <b>Tablo 15.</b> | Hastaların Demografik Verileri .....                                                                                             | 49 |
| <b>Tablo 16.</b> | Hastaların Tanı Anındaki Beyaz Küre Sayısına Göre Özellikleri .....                                                              | 52 |
| <b>Tablo 17.</b> | Hastalarda Tanı Anında Tespit Edilen Genetik Değişiklikler .....                                                                 | 53 |
| <b>Tablo 18.</b> | Hastaların Tanı Alt Gruplarına Göre Dağılımı .....                                                                               | 54 |
| <b>Tablo 19.</b> | Tanı Anındaki ve Tedavi Yanıtına Göre Risk Grupları .....                                                                        | 55 |
| <b>Tablo 20.</b> | İndüksiyon Sonunda Remisyona Girmeyen Hastaların Özellikleri .....                                                               | 57 |
| <b>Tablo 21.</b> | Hastaların Aldıkları Tedavi Protokollerine Göre Başlangıç ve İzlemdeki Dağılımı .....                                            | 59 |
| <b>Tablo 22.</b> | Relaps Olan Hastaların Özellikleri .....                                                                                         | 63 |
| <b>Tablo 23.</b> | İndüksiyon Sırasında Kaybedilen Hastaların Özellikleri .....                                                                     | 66 |
| <b>Tablo 24.</b> | İndüksiyon Sonrasında Kaybedilen Hastaların Özellikleri .....                                                                    | 68 |

## 1. ÖZET

**Amaç:** Ülkemizde ve dünyada çocuk yaş grubunda en sık görülen malign hastalık akut lenfoblastik lösemidir (ALL). Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda izlenen, 1 Ocak 2006 – 31 Aralık 2020 tarihleri arasında ALL tanısı alan ve Children's Oncology Group protokolleri ile tedavi edilen, yaşları 0-18 yıl arasında değişen toplam 120 hastanın tedavi sonuçları değerlendirilmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri, genel ve olaysız sağ kalımları ile prognoza etki eden faktörler değerlendirilmiştir. Çalışma verileri hasta dosyalarının retrospektif olarak incelenmesi ile elde edilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya katılan hastalarda erkek (n:71) / kız (n: 49) oranı 1,44, ortalama tanı yaşı  $5,8 \pm 4,3$  yıl (19 gün-17 yaş 6 ay) olarak saptanmıştır. Hastaların en sık başvuru yakınmaları, ateş (%58,3), halsizlik (%38,3) ve kemik ağrısı (%30) iken ciltte döküntü yakınması ile başvuran üç (%2,5) hastanın ikisinde (%1,7) cilt biyopsisi ile lökemia kutis tespit edilmiştir. Hastaların tanı anında bakılan ortanca beyaz küre sayısı  $9450/\text{mm}^3$  ( $950-600.000/\text{mm}^3$ ) saptanmıştır ve 98 (%81,7) hastada  $<50.000/\text{mm}^3$ , 22 (%18,3) hastada  $\geq 50.000/\text{mm}^3$  bulunmuştur. Tanı anında beyaz küre sayısı ile ekstramedüller tutulum, indüksiyon başarısızlığı, relaps ve mortalite arasındaki ilişki değerlendirilmiş,  $\geq 50.000/\text{mm}^3$  olan grupta ekstramedüller tutulum, relaps ve mortalite daha yüksek oranda saptanmıştır (sırasıyla  $p=0,009$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,002$ ). Tanı anında ekstramedüller tutulumu olan 12 hasta (%10) olup,  $<1$  yaş ve T-ALL tanılı hastalarda daha yüksek oranda ekstramedüller tutulum saptanmıştır (sırasıyla  $p=0,009$  ve  $p<0,001$ ). Hastaların %93,2'sinde indüksiyon tedavisi sonunda morfolojik remisyon elde edilmiştir. İndüksiyon başarısızlığı ise dört (%2,5) hastada görülmüştür. İndüksiyon tedavisi sonrası izlemde sekiz (%6,7) hasta izole kemik iliği, bir hastada (%0,84) izole santral sinir sistemi (SSS), iki hastada (%1,7) kemik iliği ve SSS olmak üzere toplam 11 hastada (%9,3) tanı tarihinden ortalama 26,8 ay sonra relaps gerçekleşmiştir. Relaps nedeniyle yedi (%5,8) hasta, t (9;22) pozitif olan iki hasta (%1,6) ve kronik eozinofilik lösemiden transforme ALL olan bir hasta olmak üzere toplam on (%8,3) hastaya hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) yapılmıştır. İndüksiyon sırasında dört (%3,3) ve indüksiyon sonrasında dokuz (%7,5) olmak üzere toplam 13 (%10,8) hasta kaybedilmiştir. Mortalite nedeni kaybedilen hastaların 12'sinde (%92,3) enfeksiyondur. Tüm hastaların beş yıllık genel ve olaysız sağ kalımları sırasıyla %88,9 ve %84,7'dir. Tanı alt gruplarına göre karşılaştırıldığında en yüksek genel (%98,4) ve olaysız (%96,4) sağ kalım standart risk B-ALL hastalarında elde edilirken,

infant ALL grubu en düşük genel (%40) ve olaysız (%20) sağ kalıma sahiptir. Tanı yaş <1 yaş, tanı anında beyaz küre sayısı  $\geq 50.000/\text{mm}^3$  ve relaps görülen hastaların mortalitesi daha yüksek saptanmıştır.

**Sonuç:** Tedavi başarımızın en yüksek olduğu grup standart risk B-ALL hastaları olup, genel ve olaysız sağ kalımımız aynı protokolleri kullanan ana merkezlerin sonuçları ile benzer saptanmıştır. Ülkemizde bu protokolü kullanan az sayıda merkez bulunması nedeniyle çalışmamızın sonuçları ülkemizin verilerini yansıtmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Akut lenfoblastik lösemi, çocuk, genel sağ kalım, olaysız sağ kalım, prognostik faktörler, tanı beyaz küre sayısı



## 2. ABSTRACT

**Objective:** The most frequently observed malignant disease in the age group of children in our country and in the world is acute lymphocytic leukemia (ALL). In this study, the treatment results of 120 patients; who were followed up in the Department of Pediatric Hematology at the Ankara University School of Medicine, diagnosed with ALL between the dates 1 January 2006 – 31 December 2020, and treated with the protocols of the Children's Oncology Group, whose ages vary between 0-18 years; have been evaluated.

**Materials and Methods:** The demographic characteristics of patients that were included in the study, their overall and event-free survival rates, and the factors affecting prognosis have been assessed. The data of the study was obtained by retrospective review of the patient files.

**Results:** Among the patients that attended in the study, the number of male (n: 71) to female (n: 49) patients was seen to be 1.44, the average age of diagnosis was seen to be  $5,8 \pm 4,3$  years (19 days-17 years and 6 months). Whereas the most recurrent complaints as which the patients consulted to the doctors were detected to be fever (58,3%), fatigue (38,3%), and bone pain (30%); by skin biopsy, leukemia cutis was detected in two (1,7%) of three (2,5%) patients, who consulted the doctors with the complaints of skin rashes. The median white blood cell count at the time of diagnosis of the patients was noted to be  $9450/\text{mm}^3$  ( $950-600.000/\text{mm}^3$ ), and it was found to be  $<50.000/\text{mm}^3$  in 98 (81,7%) patients and  $\geq 50.000/\text{mm}^3$  in 22 (18,3%) patients. The correlation between white blood cell count and extramedullary infiltration at the time of diagnosis, induction failure, relapse, and mortality has been evaluated; extramedullary infiltration, relapse, and mortality in the group in which the median white blood cell count was  $\geq 50.000/\text{mm}^3$  ( $p=0,009$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,002$  respectively). While there were 12 patients (10%) with extramedullary infiltration at the time of diagnosis, a higher ratio of extramedullary infiltration was seen in patients who were aged  $<1$  year and with T-ALL diagnosis ( $p=0.009$  and  $p<0.001$  respectively). The morphological remission was acquired at the end of the induction therapy in 93,2% of patients. As for the induction failure, it was observed in four (2,5%) patients. During the patient follow-up after the induction therapy, there occurred a relapse after 26,8 months on average in a total of 11 patients: eight (6,7%) patients with that of isolating bone marrow, one (0,84%) patient with that of isolating central nervous system (CNS), two (1,7%) patients with that of bone marrow and of CNS. A total of ten (8,3%) patients; seven (5,8%) patients due to a relapse, two patients with positive t (9;22), and one patient with ALL that was transformed from chronic eosinophilic leukemia; were performed

with hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). A total of 13 (10,8%) patients, four (3,3%) patients in the course of induction therapy and nine (7,5%) patients after induction therapy, were lost. 12 (92,3%) patients of the patients who were lost with the cause of mortality is infection. The five years of overall and event-free survival rates of all patients are 88,9% and 84,7% respectively. When it is to compare according to the diagnostic subgroups, whilst the highest overall (98,4%) and event-free (96,4%) survival were achieved in the standard risk is B-ALL patients, the infant ALL group had the lowest overall (40%) and event-free (20%) survival. The mortality rate appeared to be higher in the patients with the diagnosis age as <1 year, the patients with the white blood cell count at the time of diagnosis as  $\geq 50.000/\text{mm}^3$ , and the patients who were detected a relapse.

**Conclusion:** The group where our treatment success is the highest appeared to be the standard risk B-ALL patients; in addition, the overall and event-free survival rates were observed to be similar to the main centers' results that used the same protocols. Given that there are few centers that use this protocol in our country, the results of our study reflect the data of our country.

**Keywords:** Acute lymphocytic leukemia, child, overall survival, event-free survival, prognostic factors, white blood cell count at the time of diagnosis.

### 3. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut lösemiler tüm dünyada ve Türkiye’de çocukluk çağı kanserleri içerisinde en sık görülen gruptur (1). Akut lösemiler içerisinde ise en sık rastlanan grup akut lenfoblastik lösemilerdir (2).

Önceleri tedavi edilemeyeceği düşünülen bu hastalık grubunun kemoterapi uygulamalarının yaygınlaşması sayesinde 1950’lerden itibaren tedavisinin mümkün olduğu farkedilmiştir. 1960’larda sıralı kemoterapi yerini kombinasyon kemoterapisine bırakmış, 1970’li yıllarda yoğun indüksiyon tedavisi yanı sıra santral sinir sistemi hastalığını önlemeye yönelik radyoterapi ve intratekal kemoterapi protokollerde yerini almıştır. Hastaların nüks riskine göre gruplara ayrılması ve riski yüksek olan gruba daha yoğun kemoterapi verilmesini öneren protokoller ise 1980’lerde kullanılmaya başlanmıştır.

Risk gruplarının saptanmasında çeşitli klinik, laboratuvar ve genetik özellikler sağ kalım ile ilişkili etkenler olarak çalışılmıştır. Son on yılda ise çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemilerinin genetik ve biyolojik temellerinin anlaşılmasında büyük gelişmeler kaydedilmiştir. Bu gelişmeler daha doğru risk sınıflandırması yapılmasını ve gerektiğinde hedefe yönelik tedaviyi kolaylaştırmıştır. Risk sınıflamasının yapılması; her risk grubuna özgü tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesini ve ALL için olaysız ve genel sağ kalımın artmasını sağlamıştır.

Akut lenfoblastik lösemi tedavisinde kullanılan birçok terapötik ajan benzer olmasına rağmen 1950’lerden 1980’lere geldikçe beş yıllık sağ kalım artmaktadır. Kemoterapide kombinasyon tedavilerinin kullanılması, profilaktik santral sinir sistemi radyoterapisinin kullanılmaya başlanması, profilaktik intratekal kemoterapinin protokollere girmesi ile 1960 ‘lı yıllarda %10 olan genel sağ kalım 1970’li yıllarda %55’lere kadar yükselmiştir. Methotreksat tedavisinin sistemik ve intratekal dozlarındaki revizyonlar, geç yan etkilerle ilgili daha geniş hasta grupları ile sağ kalım ve morbidite çalışmaları yapılması 1980-90’lı yıllarda genel sağ kalımı %75 e çıkarmıştır (3). İzlemlerin ve tedavi yanıtının daha sensitif yöntemlerle izlenmesi de eklenince 2000’li yıllarda genel sağ kalım %85-90’a kadar yükselmiştir (4). Güncel çocukluk çağı ALL çalışmaları beş yıllık genel sağ kalımın %90’ları aştığını göstermektedir (5).

Hastaların tedavi yanıtını ve sağ kalımı etkileyecek etkenler sıklıkla ALL ile ilgili araştırmalarda çalışma konusu olmuştur. Bugüne kadar ALL’de prognostik faktörlerin saptanması için çeşitli çalışmalar yapılmış, tanı anındaki yaş ve tanı anındaki beyaz küre sayısı neredeyse tüm protokollerde risk belirleyicisi olarak tanımlanmıştır. Sağ kalımı yüksek bu hastalık grubunun tedavi yaklaşımında, hastalığın remisyona girmesini sağlamak ve sürdürmek

kadar verilen ilaçların yol açacağı yan etkileri minimuma indirmek de hayati öneme sahiptir. Hastalar lösemi tedavisi sırasında ilaç toksisitesine bağlı organ yetmezlikleri gibi erken dönem komplikasyonların yanı sıra tedavi sonrasında sekonder malignite, kardiyomiyopati, nöroendokrin bozukluklar gibi geç dönem komplikasyonlar ile de karşılaşabilmektedir. Bu nedenle tedavi protokolleri, hedeflenen etkiyi sağlayıp asgari zarara yol açacak optimum koşulları oluşturmak amacıyla belirli aralıklarla güncellenmektedir. Bu güncellemeler bir önceki protokolün uygulandığı merkezlerdeki tedavi süreci, tedavi başarısı ve izlem verileri dikkate alınarak yapılmaktadır.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı lösemi tedavisinde Children's Oncology Group (COG) protokollerini kullanmaktadır. Children's Oncology Group 2019 yılındaki son güncellemesinden önce kullanılan protokoller; standart risk B-ALL için COG-0331(6), yüksek risk B-ALL için COG-0232(7), çok yüksek risk ALL için COG-0031, infant B-ALL için COG-0631, TALL için COG-434'tür. Ülkemizde çocukluk çağı ALL tedavi sonuçları, sağ kalım ve prognoza etkili faktörlerin değerlendirildiği çalışmalar kısıtlıdır. Bu çalışma ALL tedavisinde Türkiye' de az sayıda merkezin kullandığı COG protokolünün çocuk hematoloji bölümümüzdeki tedavi başarısını, hastalarımızın sağ kalımlarını, relaps sıklığını, lösemi alt tiplerinin sağ kalımlarını, hastaların mortalite nedenlerini saptamak ve sonuçları protokolü kullanan ana merkezlerin sonuçları ile karşılaştırmak amacıyla düzenlenmiştir. Çalışma sonuçlarının ilerleyen zamanlarda yapılacak çalışmalarda, güncel protokollerin verileri derlendiğinde, karşılaştırma yapma ve tedavi sürecini olumlu yönde geliştirmeye katkı sağlaması hedeflenmiştir.

Çalışmanın ikinci amacı ise tedavi başarısına fiziksel koşulların etkisini saptamaktır. Bu amaç doğrultusunda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi'nin hizmet vermeye başladığı Ocak 2014 tarihinden sonra tanı alan hastalar ve bu tarihten önce tanı alan hastaların verilerinin karşılaştırması yapılacaktır.

## **4. GENEL BİLGİLER**

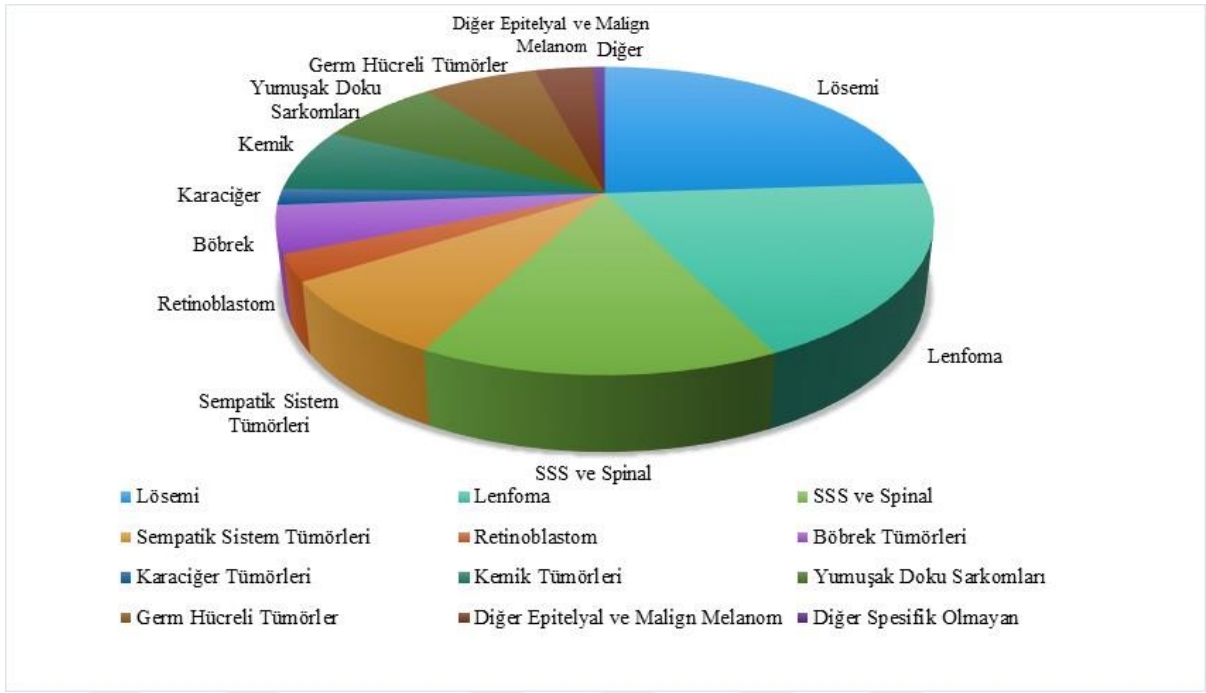
### **4.1. Akut Lenfoblastik Lösemi**

#### **4.1.1. Tanım**

Akut lösemiler, normal myeloid veya lenfoid hematopoezin belirli bir aşamasında matürasyonun durması ve klonal çoğalma olmasıdır. Çocukluk çağı lösemilerinin %97 sini akut, %3 ünü kronik lösemiler oluşturur. Akut lösemiler; akut lenfoblastik lösemi (ALL), akut myeloblastik lösemi, akut sınıflandırılmayan lösemi, akut bifenotipik lösemi olarak kendi arasında alt tiplere ayrılmaktadır(8). Klonal olarak çoğalan lenfoblastik hücrelerin kemik iliği, kan ve ekstrasmeduller dokuları invaze etmesiyle ortaya çıkan klinik tablo “akut lenfoblastik lösemi” olarak adlandırılır.

#### **4.1.2. Epidemiyoloji**

Akut lösemiler tüm dünyada ve ülkemizde çocuklarda en sık rastlanan malign hastalık olup, Türkiye’de tüm çocukluk çağı kanserlerinin %23,9’unu oluşturmaktadır. Türkiye’de 2009-2020 yılları arasında görülen çocukluk çağı kanserlerinin dağılımı Şekil 1 ‘de gösterilmiştir(1). Akut lösemiler içerisinde en sık rastlanan grup akut lenfoblastik lösemilerdir. Amerika Birleşik Devletleri’nde 0-14 yaş grubunda tüm çocukluk çağı kanserlerinin %26’sını ALL oluşturmaktadır ve her yıl 3000’den fazla çocuk ALL tanısı almaktadır. 2001-2014 yılları arasında pediatrik ALL insidansı 34/1.000.000 olarak saptanmıştır. İnsidans 1-4 yaş arasında 75.2/1.000.000 olup bu yaş grubunda pik yapmakta ve yaş arttıkça azalmaktadır. Akut lenfoblastik lösemi 20 yaş altında erkek çocuklarda, kızlara göre 1.2-1.3 kat fazla görülmektedir(2)(9).



**Şekil 1.** Türkiye’de 2009-2020 Yılları Arasında Görülen Çocukluk Çağı Kanserlerinin Dağılımı (1)

#### 4.1.3. Etiyoloji

Yapılan birçok çalışmaya rağmen ALL etiyojisi net olarak aydınlatılamamıştır. Genetik alanındaki gelişmeler tanı ve tedavide oldukça yardımcıdır. Ancak ALL’ye predispozisyon yaratan birkaç genetik sendrom dışında etiyojinin kesin olarak saptanması konusunda henüz yetersizdir. Akut lenfoblastik lösemi gelişimi ile ilgili farklı hipotezler ileri sürülmüştür. Bu konuda en kabul göreni in utero dönemde (“ilk vuruş”) ilk genetik değişikliğin meydana geldiği ve doğumdan sonra çevresel faktörlerin etkisiyle sonraki genetik değişikliklerin oluştuğudur(10). Bu hipoteze göre, genetik değişiklikler çevresel faktörler ile birleştiğinde, hematopoetik lenfoid öncül hücrelerde somatik mutasyonlara neden olarak matürasyonda duraklama, kontrolsüz çoğalmaya yol açmaktadır. Bu nedenle birincil önleme prensibinin temel amacı değiştirilebilir risk faktörlerinin belirlenmesi olmalıdır. Bunlar arasında başlıcaları çevresel etkenler iyonize radyasyon, enfeksiyonlar ve çeşitli yollar ile maruz kalınan kimyasal maddelerdir.

Çevresel etkenlerden yüksek dozda iyonize radyasyon maruziyetinin ALL ile ilişkisi farklı çalışmalarla ortaya konmuştur (11). İkinci dünya savaşı sırasında kullanılan atom bombaları sonrası hayatta kalanların değerlendirildiği çalışmalar ve tıbbi gerekçelerle terapötik ya da tanısal dozda kullanılan iyonize radyasyon ile ilgili çalışmalar, ALL ve iyonize radyasyon ilişkisinin kurulmasına kaynaklık etmiştir (12)(13)(14)(15)(16)(17). Beslenme ile pestisit maruziyeti, alkol, sigara tüketimi, mesleki kimyasal maruziyeti gibi ebeveyne ait faktörler

araştırılan diğer çevresel faktörlerdendir. Ancak yüksek doz iyonizan radyasyon dışında diğer etkenlerin ALL ile ilişkisi güçlü ve net bir şekilde ortaya konulamamıştır.(11) (18)(19).

Enfeksiyonların ALL'ye sebep olmada rol oynayabileceği fikri yaklaşık 100 yıl önce ortaya atılmıştır (20). 1988' de ortaya atılan iki hipotez çocukluk çağı lösemilerinin sıradan enfeksiyonlara anormal bir bağışıklık yanıtı sonucu ortaya çıkabileceğini öne sürmektedir. Bu hipotezlerden biri epidemiyolog Leo Kinlen tarafından öne sürülmüş ve çocukluk çağı lösemi insidansındaki geçici ve lokalize artışları bu temele dayandırmıştır(21)(22). Epstein-Barr virüsün (EBV) B hücreli ALL'ye, insan T-lenfotropik virüsün (HTLV) ise T hücreli ALL'ye yatkınlık oluşturduğu bilinmektedir. Bu iki enfeksiyon ajanı, ALL-enfeksiyon ilişkisi en net ortaya konanlardır.

Akut lenfoblastik lösemi vakalarının bir kısmında genetik yatkınlık olduğunu gösteren kanıt dizileri mevcuttur. Bu kanıtlara göre genetik yatkınlığı dört başlık altında toplamak mümkündür:

- ALL riskinde artış olan yapısal sendromlar (Down Sendromu, Ataxi Telenjektazi)
- Ailesel kanser sendromları (Li-Fraumeni, Nijmegen breakage)
- ALL riskini etkileyen, kodlanmayan DNA'da polimorfizm
- Sporadik ALL riski taşıdığı varsayılan, germline sessiz olmayan varyantları barındıran genler (23) .

Down Sendromu ve Ataxi Telenjektazi gibi yapısal sendromlar sırasıyla B-ALL ve T-ALL sıklığında artış ile ilişkilidir. Li-Fraumeni gibi yapısal mismatch tamiri bozukluğuna, Nijmegen breakage gibi DNA tamiri bozukluğuna neden olan bazı ailesel kanser sendromları diğer kanserlere olduğu gibi ALL ye de yatkınlık yaratmaktadır (Tablo 1)(23)(24). Aynı zamanda genom ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) en az 13 lokasyonda ALL ile ilişkili kodlanmayan varyant tanımlamış. Bu varyantlar sıklıkla ARID5B, BAK1, CDKN2A/CDKN2B, BMI1-PIP4K2A, CEBPE, ELK3, ERG, GATA3, IGF2BP1, IKZF1, IKZF3, USP7, ve LHPP gibi hematopoetik transkripsiyon faktörlerinin ve tümör baskılayıcı genlerin yakınında saptanmış. Bazı varyantların ırka ve ALL alt tipine özgü ilişki gösterdiği görülmüş(25)(26).

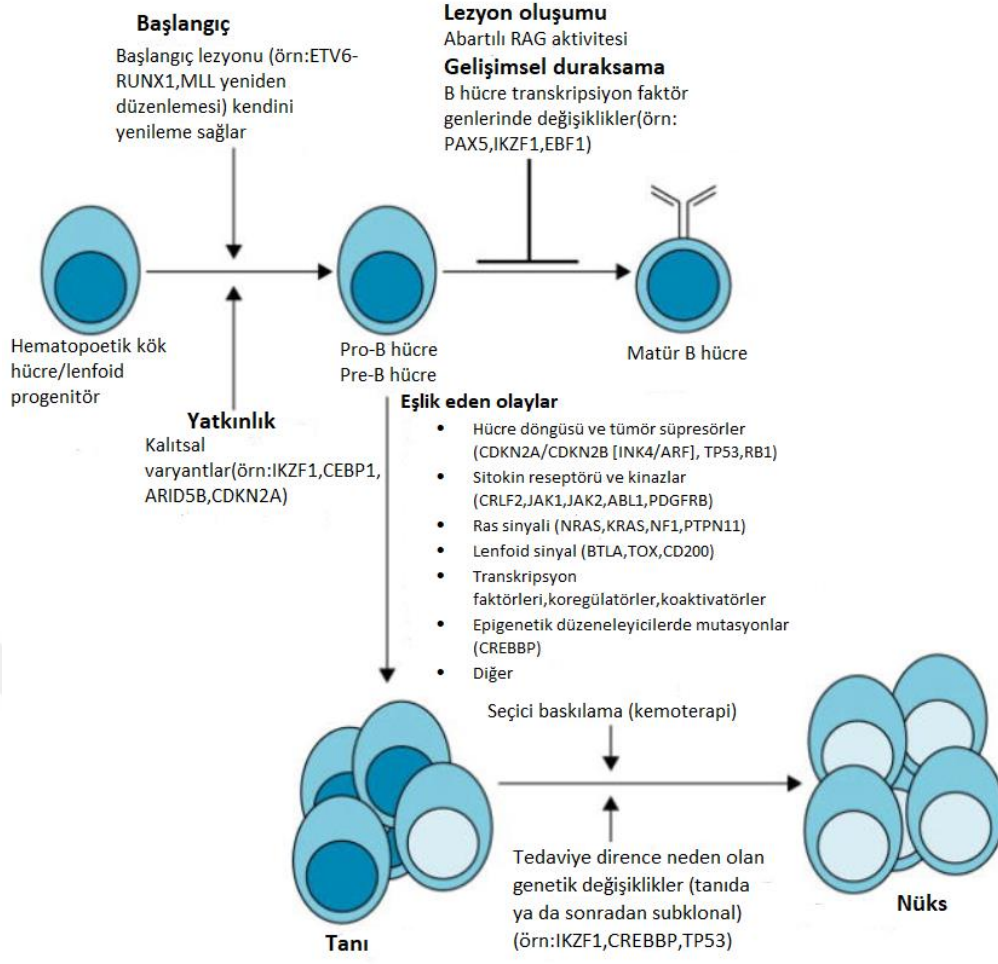
**Tablo 1.** ALL'ye Yatkınlık Yaratın Genetik Sendromlar (23)

| Sendrom                    | Gen                | Lokus                 | Kalıtım          |
|----------------------------|--------------------|-----------------------|------------------|
| Ataksi-telanjiyektazi      | ATM                | 11q22.3               | OR*              |
| Bloom Sendromu             | BLM                | 15q26.1               | OR               |
| Down Sendromu              | -                  | 21q22.13              | Sporadik         |
| Li-Fraumeni Sendromu       | TP53               | 17p13.1               | OD**             |
| Nijmegen Breakage Sendromu | NBN                | 8q21.3                | OR               |
| Nörofibromatozis tip1      | NF1                | 17q11.2               | OD               |
| Noonan Sendromu            | PTPN11             | 12q24.13              | OD               |
| Fankoni Anemisi            | FANCA-E            | 16q24.3, 9q22         | OR               |
| Diamond Blackfan Anemisi   | RPS19, RPL5, RPL11 | 19q13.2, 1p22.1, 1p35 | Sporadik, OD, OR |
| Shwachman Diamond Sendromu | SBDS               | 7q11.21               | OR               |
| Wiskott-Aldrich Sendromu   | WASP               | Xp11.23               | X'e bağı         |
| Bruton Agammaglobulinemisi | BTK                | X22.1                 | X'e bağı         |

\*OR:Otozomal Resesif \*\*OD:Otozomal Dominant

#### 4.1.4. Patogenez

Akut lenfoblastik lösemi, lenfoid hematopoez sırasında, farklılaşmanın durması ve hücrelerin B/T prekürsör aşamada anormal klonal çoğalması sonucunda ortaya çıkar (Şekil 2). Çocukluk çağı ALL olgularının çoğunda, önemli kromozomal değişiklikler taşıyan malign bir klon bulunduğu birkaç on yıldır bilinmektedir. Söz konusu değişiklikler ALL'nin hem patogenezinde hem de klinik yönetiminde kilit role sahiptir(27)(28).Bununla birlikte yeni çalışmalar ALL oluşumu için bu bozuklukların tek başına lösemik değişime neden olmadığını, başka genetik değişiklikler gerektiğini ortaya koymuştur(29).



**Şekil 2.** Tanıda ve Nüks Sırasında B-ALL'nin Genetik Patogenezi (28)

#### 4.1.4.1. Kromozomal Bozukluklar

Akut lenfoblastik lösemi olgularında tanımlanan kromozomal bozukluklar temel olarak iki gruba ayrılır: sayısal anomaliler, yapısal anomaliler.

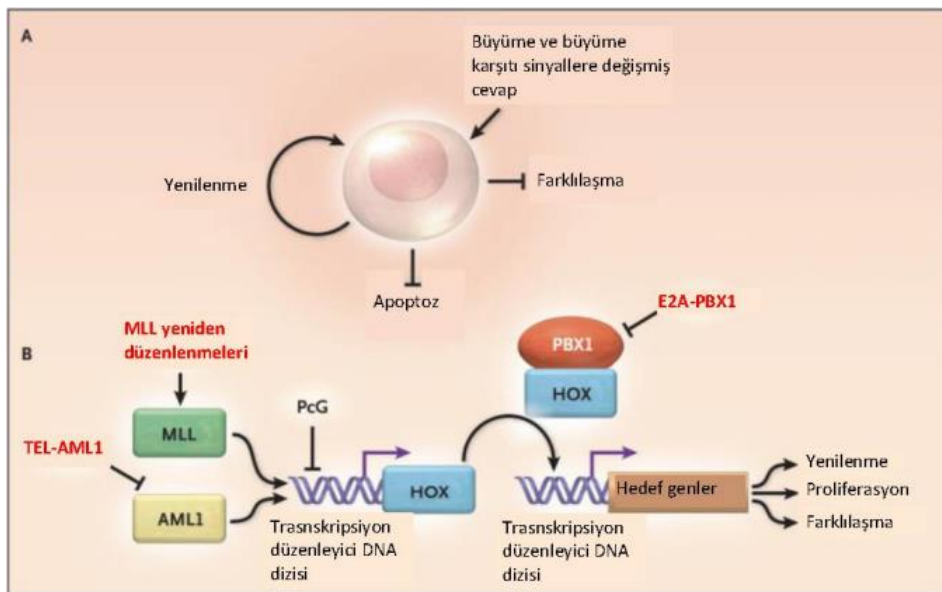
Sayısal anomaliler kromozom setinin tamamını kapsayarak ploidi değişikliklerine (n,2n,3n..) neden olabilir ya da tek bir kromozomun kazanımı ya da kaybı şeklinde (trizomi,tetrazomi) olabilir (anöploidi). Kromozom sayısının 45'ten az olması hipodiploidi olarak adlandırılmaktadır. Prekürsör B hücreli ALL'de görülür ve lösemi patogenezindeki rolü tam olarak bilinmemektedir. Kromozom sayısına göre near-haploid (25-29 kromozom), düşük hipodiploid (33-39 kromozom), kompleks karyotipin eşlik ettiği yüksek hipodiploid (42-43 kromozom) ve yüksek hipodiploid (44 kromozom) olmak üzere alt gruplara ayrılır. Kromozom kazanımı sonucu hücredeki toplam kromozom sayısının 46'dan fazla olması hiperdiploidi olarak tanımlanmaktadır. ALL'lerin %20'sinde yüksek hiperdiploidi (50-67 kromozom) görülür. Kromozomal analizler belirli sayısal değişikliklerin prognostik önemini ortaya koymuştur (30). Hiperdiploidi iyi prognostik faktörlerden biri olup özellikle yüksek kromozom sayısı ve trizomi 4,10,17'in bulunduğu hastalarda sağ kalım daha yüksek bildirilmiştir. (31).

Hipodiploidi ise kötü prognostik faktör olarak gösterilmiştir. Near-haploidi daha küçük yaşta prezente olurken, düşük hipodiploidi daha büyük yaşta, daha düşük beyaz küre ile prezente olmakta ve TP53 germline mutasyonu ile yüksek oranda beraberlik göstermektedir. Düşük hipodiploidi olan vakalarda TP53 mutasyonunun varlığı hem nüks riskini artırdığı hem de ikincil kanser gelişimi ile ilişkili olduğu için önem arz etmektedir(30).

Yapısal olarak, translokasyonlar, delesyonlar, insersiyonlar ve inversiyonlar dahil bir dizi değişiklik tanımlamıştır. Bunlar kopya sayısında değişikliğe yol açan yeniden düzenlemeler gibi dengesiz formda ya da dengeli formda olabilirler. Kromozomal değişikliklerin çoğu spesifik sitomorfolojik ve immünolojik tipler ile ilişkilidir. Hasta yönetimi üzerindeki en büyük etki sitogenetik sonucun bağımsız bir prognostik gösterge olduğunun tespit edilmesiyle olmuştur (29).

İki fonksiyonel translokasyon sınıfı bulunmaktadır. Bunlardan birincisi onkogenleri aktif olarak kopyalanan genlerin düzenleyici bölgelerine taşır ve bu da düzensiz protein ekspresyonuna neden olur. İkinci sınıf translokasyonlar ise türetildiği proteinlerden farklı işlevi olan kimerik bir proteini kodlamak için iki geni bir araya getirir (32). Aktif kinazların ve uyarılmış transkripsiyon faktörlerinin kodlanmasına neden olan translokasyonlar, hematopoetik hücrelerin lösemik dönüşümüne neden olur. Bazı genetik bozukluklar tek bir yoldan etki ederken bazıları birden çok yolak üzerinden lösemik dönüşümü uyarır (33).

HOX (Homeodomain) embriyo ve hematopoietik kök hücre çoğalmasında, farklılaşmasında rol oynayan transkripsiyon faktörlerini kodlayan bir gendir. HOX geni ekspresyonunun ALL'de çeşitli mekanizmalarla etkilendiği gösterilmiştir (Şekil 3) (33).



**Şekil 3.** Akut Lenfoblastik Lösemi Patogenezinde Hematopoietik Hücrelerin Lösemik Dönüşüm Mekanizması (33)

ETV6-RUNX1 (TEL-AML) füzyon proteini t(12;21) (p13.1;q22) sonucu oluşmaktadır. Oluşan füzyon proteini, HOX gen ekspresyon yolağında inhibisyon mekanizmasıyla hücrelerin kendini yenileme kapasitesi ve diferansiasyonuna etkili transkripsiyon faktörlerinin kodlanmasında görev alan histon deasetilazların çalışmasını artırır. Bu yolla kromatin sıkılaşması gerçekleşir ve transkripsiyonel kaskat etkilenir. Prekürsör B hücreli ALL vakalarının %25'inde bulunmaktadır ve iyi prognoz göstergesidir. (33)

MLL (Mixed Lineage Leukemia) geni kromozom 11q23 lokasyonunda bulunur. MLL'nin çeşitli genler ile translokasyonları sonucu oluşan füzyon protenileri HOX transkripsiyonunu aktive eder. MLL translokasyonları infant ALL vakalarının %70'inde, özellikle topoizomerez II inhibitörleri içeren tedaviler ile ilişkili sekonder ALL vakalarının büyük bir kısmında görülür ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Bugüne dek 60'ın üzerinde farklı gen ile MLL translokasyonu gösterilmiştir. Ancak en sık görülen ve MLL ilişkili lösemilerin %80'inden sorumlu olan beş translokasyon:

- t(4;11)(q21;q23)(MLL-AF4);
- t(9;11)(p22;q23) (MLL-AF9);
- t(11;19)(q23;p13.3)(MLL-ENL);
- t(10;11)(p12;q23)(MLL-AF10);
- t(6;11)(q27;q23)(MLL-AF6)'dir(34).

TCF3-PBX1 t(1;19)(q23;p13) tüm ALL'lerin %5'inde görülür. TCF3, 19. kromozomda kodlanan immünglobulin ekspresyonunu düzenleyen; PBX1 ise 1. kromozomda kodlanan, HOX gen inhibisyonu ile B hücre olgunlaşmasında rol oynayan transkripsiyon faktörleridir. Translokasyon sonucu oluşan füzyon onkoprotein HOX geninin inhibisyonunu ortadan kaldırır.

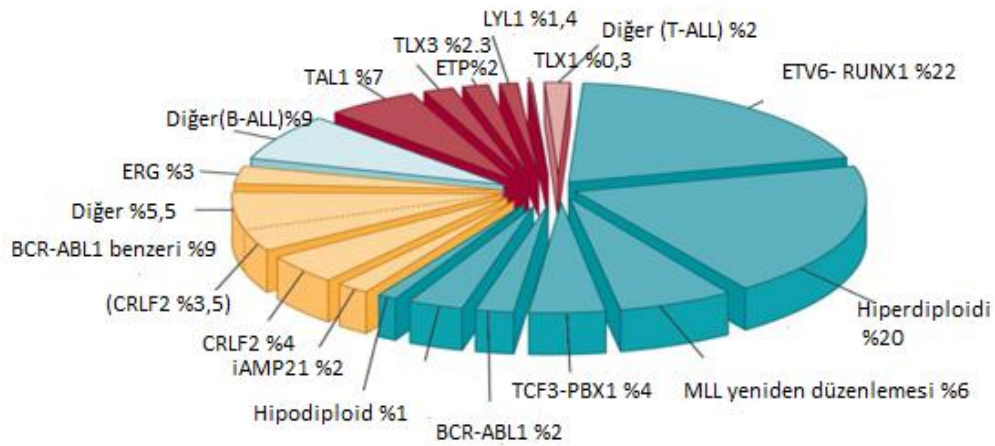
Lösemi tanısı ile izlenen pediatrik yaş grubundaki hastalar incelendiğinde MLL-AF4 düzenlemesi olan hastaların %100, ETV6-RUNX1 translokasyonu olanların %75 ve TCF3-PBX1 füzyon taşıyanların %10'unda yenidoğan dönemindeki kan örneklerinde translokasyonlar gösterilmiştir. Bu durum lösemik sürecin prenatal başlangıçlı olabileceğini düşündürmektedir (35).

BCR-ABL füzyon proteininin kodlanması ile sonuçlanan t(9;22) (q34.1;q11.2) translokasyonu prognostik önemi olan yapısal kromozomal bir bozukluktur. ABL proto-onkogeni aktivitesi çok sıkı şekilde kontrol edilen bir protein spesifik tirozin kinazı kodlar. Buna karşılık BCR-ABL, hematopoetik kök hücrelerin hayatta kalmasını, çoğalmasını ve kendini yenilemesini kontrol eden sinyal yollarını değiştiren yapısal bir füzyon proteindir(33). Artmış tirozin kinaz aktivitesi ile RAS-MAPK, PI3K ve JUN-kinaz yollarını etkilemekte; apoptozu inhibe ederek proliferasyonda artışa ve genomik karasızlığa neden

olmaktadır(36). Prekürsör B hücreli ALL vakalarının %4- 5'inde görülür ve kötü prognoz ile ilişkilidir(33).

İmmünoglobulin ağır zincirini kodlayan MYC protoonkogenini 8. Kromozomda yer alır. MYC genini ilgilendiren translokasyonlar sonucu myc onkojenik transkripsiyon faktörün ekspresyonunda artış olmaktadır. Bu artış, aktif olan tüm genlerin ekspresyonunu uyarır ve öncül hematopoietik hücrelerde kontrolsüz çoğalma meydana gelir (37). MYC geni translokasyonları t(8;14)(q24;q32), t(2;8)(p12;q24), t(8;22)(q24;q11)'dir ve karakteristik olarak matür B hücreli lösemilerde bulunmaktadır(38).

Çocukluk çağı ALL'de tespit edilmiş genetik anormalliklerin dağılımı Şekil 4'te verilmiştir (28).



**Şekil 4.** Çocukluk Çağı ALL'de Tespit Edilmiş Genetik Anormalliklerin Dağılımı (28)

#### 4.1.5. Sınıflandırma

Akut lenfoblastik lösemi morfolojik, sitokimyasal, immünolojik, sitogenetik ve moleküler özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır.

##### 4.1.5.1. Morfolojik Sınıflandırma

Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemilerinde klinik ve laboratuvar bulguları ile tedavi yanıtı ve prognozun çeşitlilik göstermesi, ALL nin alt gruplara sınıflandırılması ihtiyacını doğurmuştur. Fransız, İngiliz ve Amerikan hematologlar 1976'da akut lösemilerin morfolojik olarak sınıflandırılması amacıyla bir araya gelerek, lenfoblastlar ile myeloblastları ayırt etmede ve kendi içinde gruplandırılmasında kullanılmak üzere bazı sitolojik özellikler belirlemişlerdir. Bu sitolojik özellikler göz önünde bulundurularak yapılan sınıflama FAB (French-American-British) sınıflaması olarak adlandırılmaktadır. Yaklaşık 200 ALL hastasının periferik yayma ve kemik iliği aspirasyon örneklerinin morfolojik olarak incelenmesiyle, hücrelerin büyüklüğü,

çekirdeğin şekli, çekirdekçik sayısı, sitoplazmanın bazofili derecesi dikkate alınarak lenfoblastlar FAB sınıflamasına göre L1, L2 ve L3 olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır (Tablo 2) (39).

**Tablo 2.** ALL’de FAB Sınıflaması (39).

| Hücresel özellikler       | L1              | L2                        | L3                             |
|---------------------------|-----------------|---------------------------|--------------------------------|
| Hücrenin boyutu           | Küçük           | Büyük,heterojen dağılımlı | Büyük,homojen dağılımlı        |
| Kromatin                  | Homojen         | Değişken,heterojen        | Homojen                        |
| Çekirdek şekli            | Düzenli         | Düzensiz, çentikli        | Düzenli                        |
| Çekirdekçik               | Belirsiz        | Belirgin                  | Belirgin, 1-2 adet, veziküler  |
| Sitoplazma                | Dar             | Genelde orta genişlikte   | Geniş, çekirdeği tamamen sarar |
| Sitoplazma görünümü       | Hafif bazofilik | Değişken                  | Koyu bazofilik                 |
| Sitoplazma vakuolizasyonu | Nadir           | Değişken                  | Belirgin                       |

Yapılan ilk FAB sınıflamasına göre çocukluk çağı ALL olgularının yaklaşık %86’sı L1, %13’ü L2 ve %1’i L3 lenfoblastlardan oluşmaktadır. L2 grubu, L1 grubu ile karşılaştırıldığında kemik iliği relaps oranı daha yüksek olup daha kötü seyir göstermektedir. L3 tipi ise en kötü prognoza sahiptir(40). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1997 yılında lösemik blastların morfolojik ve sitogenetik özellikleri hesaba katılarak yapılacak yeni bir sınıflama önerdi. Bu sınıflamaya göre ALL’de B lenfoblastik, T lenfoblastik ve and Burkitt-hücreli Lösemi olarak üç tip tanımlandı (41). Daha sonra 2008 yılında yapılan revizyonda Burkitt Lösemisinin, Burkitt Lenfoma ve B-lenfoblastik lösemiden farklı bir antite olmadığının anlaşılması ile sınıflamadan çıkarıldı.B lenfoblastik lösemi ise tekrarlayan genetik anomaliler olan ve başka yerde sınıflanmamış olarak iki alt gruba ayrıldı (42). 2016 yılında da tekrarlayan genetik anomalili B lenfoblastik lösemi ise kromozomal yeniden düzenlemelere göre daha ayrıntılı olarak sınıflandı (Tablo 3)(43).

**Tablo 3.** Akut Lenfoblastik Lösemi, WHO 2016 sınıflaması (43)

|                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| B hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma, başka yerde sınıflanmamış                                                                  |
| B hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma, tekrarlayan genetik anomalili                                                              |
| B hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma hipodiploidi ile                                                                            |
| B hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma hiperdiploidi ile                                                                           |
| B hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma t(9:22) (q34;q11.2) [BCR-ABL1] ile                                                          |
| B hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma t(v;11q23) [MLL yeniden düzenlemesi] ile                                                    |
| B hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma t(12:21) (p13;q22) [ETV6-RUNX1] ile                                                         |
| B hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma t(1:19) (q23;p 13.3) [TCF3-PBx1] ile                                                        |
| B hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma t(5:14) (q31;q32) [IL3-IGH] ile                                                             |
| B hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma kromozom 21 intrakromozomal amplifikasyonu ile (iAMP21)                                     |
| B hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma tirozin kinaz ya da sitokin reseptör kapsayan translokasyonlar ile ("BCR-ABL1 benzeri ALL") |
| T hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma                                                                                             |
| Erken T hücreli prekürsör lenfoblastik lösemi                                                                                     |

#### 4.1.5.2. Sitokimyasal Sınıflandırma

Sitokimyasal sınıflandırmanın temel prensibi, mikroskopik olarak benzer görünen blast hücreleri arasında seriye özgü enzimlerin boyanma farklılıklarının gösterilmesidir. Akut lenfoblastik lösemi blastlarındaki belirleyici özellik myeloperoksidaz içermemeleri ve bu nedenle spesifik ve nonspesifik esterazlar ile sitoplazmik lipidleri gösteren Sudan-Black ile boyanmamalarıdır. Bu şekilde Sudan Black pozitif olan Akut myeloblastik lösemi (AML) türlerinin çoğundan ayırt edilebilirler(8). T ve B kökenli ALL blastlarının çoğu sitoplazmik glikojeni gösteren Periodic acid–Schiff (PAS) ile pozitif reaksiyon vermektedir(44). Ayrıca T kökenli ALL blastları asit fosfataz (AP) ile karakteristik bir polar paternde boyanabilir.

#### 4.1.5.3. İmmunfenotiplendirme

1980'lerin başında yapılan çalışmalarda, B ve T hücreleri ile ilgili varılan yeni bilgiler sayesinde, akım sitometri ile hücrelerin immünfenotipik olarak tanımlanması ve sınıflandırılması mümkün hale gelmiştir(45). Modern lösemi tanısında ise blastik hücrelerin immünfenotiplendirmesi köşe taşı oluşturmaktadır. Lenfoblastik hücre membranlarında ve sitoplazmasında T ve B hücre serilerinin maturasyon evrelerine özgü antijenler bulunmaktadır. Yüzey farklılaşma antijenleri (CD) olarak belirlenen ve sınıflandırılan bu antijenlere özgü

monoklonal antikorlardan oluşan belirteçlerin kullanıldığı akım sitometrik incelemeler sayesinde ALL tanısı konulabilmekte, ALL alt tipleri belirlenebilmektedir.

Normal B ve T hücreler farklılaşırken bir dizi özgül antijen kazanım ve kaybı gerçekleşir. Böylece antijen ekspresyon paternine göre farklılaşmamış kök hücreden, antikor üreten plazma hücresine kadar gelişim aşaması saptanabilir. Lösemi farklı gelişim aşamalarındaki hücrelerin klonal çoğalması ile gelişebilir. Çoğalan malign klonun antijen ekspresyonuna göre lösemik klonun hangi farklılaşma aşamasında geliştiği saptanabilir.

Akım sitometrik incelemeler sırasında kullanılan monoklonal antikor paneli, seriye yüksek özgünlük gösteren en az bir belirteç içermelidir. Örneğin B hücreler için CD19, T hücreler için CD7 ve sitoplazmik CD3, myeloid seri hücreleri için, non-spesifik esteraz, CD11c, CD14, CD64, lizozim gibi monositik farklılaşma belirteçleri ya da myeloperoksidaz bunlardandır. B hücreleri için 20 den fazla farklılaşma antijeni saptanmıştır(46). B hücresi farklılaşması sırasında en erken ortaya çıkanlar CD 19 ve sitoplazmik CD 22'dir ve hemen hemen tüm B-ALL vakalarında pozitifdir (47)(48).

Akut lenfoblastik löseminin iki ana tipi B hücreli ALL ve T hücreli ALL dir. Bu iki ana tip , lösemik blastların olgunlaşma derecesine göre birkaç alt gruba ayrılabilir(49). B hücreli ALL, prekürsör B hücreli ALL ve matür B hücreli ALL olarak ikiye ayrılmaktadır. Prekürsör B-ALL tüm pediatrik ALL'ler arasında en sık rastlanandır. Matür-B-ALL'den yüzey immünglobulini taşıması ile ayrılır. Genellikle CD10 (common ALL antigen (CALLA)) taşır. Kendi içinde Pro-B-ALL, erken pre-B-ALL, pre-B-ALL olmak üzere 3 alt tipi vardır(50).

Pediatrik ALL vakalarının %80-85'ini prekürsör B-ALL, %15 ini T-ALL,%1-2 sini de matür B-ALL oluşturmaktadır(51). B-ALL'de hücreler CD19,CD22 ve CD79a yüzey antijenlerini ,T-ALL de ise CD7,CD5 ve/veya CD2, sitoplazmik CD3 taşımaktadır(52). Olgunlaşma evrelerine özgü taşıdığı yüzey antijenine göre B-ALL'nin ve T-ALL'nin WHO sınıflaması sırasıyla Tablo 4 ve Tablo 5'te gösterilmiştir (53).

**Tablo 4.** B-ALL'nin İmmünofenotipik Sınıflaması (53)

| Lösemi                   | İmmünofenotip,yaygın antijenler | Bu aşamadaki prekürsör B-ALL'yi ayırt etmeye yarayan antijenler | Lösemi sıklığı |
|--------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------|
| <b>Erken pre-B,CD10-</b> | CD19,CD22,CD79a                 | TdT+, CD10-                                                     | 8              |
| <b>Erken pre-B,CD10+</b> | CD19,CD22,CD79a                 | TdT+, CD10+, Yüzey ve Sitoplazmik Ig-                           | 70             |
| <b>Geç pre-B</b>         | CD19,CD22,CD79a                 | Sitoplazmik Ig+, Yüzey Ig, CD10+/CD10-                          | 18             |
| <b>Matür B (L3)</b>      | CD19,CD22,CD79a                 | TdT-, CD10+/CD10, Yüzey Ig+                                     | 4              |

**Tablo 5.** T-ALL'nin İmmünofenotipik Sınıflaması (53)

| Lösemi            | İmmünofenotip,yaygın antijenler | Bu aşamadaki prekürsör T-ALL yi ayırt etmeye yaaryan antijenler |
|-------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>Pro-T</b>      | cyCD3,CD7                       | TdT+                                                            |
| <b>Pre-T</b>      | cyCD3,CD7                       | TdT+,CD5+/CD5-                                                  |
| <b>Kortikal-T</b> | cyCD3,CD7                       | TdT+,CD1a+, CD5+,CD4/8+,CD4/8-                                  |
| <b>Matür-T</b>    | cyCD3,CD7                       | TdT-,sCD3+, CD5+,CD4 ya da CD8+                                 |

Akut lenfoblastik lösemi immünofenotiplerinin klinik korelasyonu değerlendirildiğinde, dağılımın yaştan belirgin şekilde etkilendiği görülür(52). İnfantlarda CD10 negatif erken pre B-ALL'nin baskın olarak görülmekte ve CD10 ekspresyonu infantlar arasında yaş azaldıkça azalmaktadır (54). Bunun yanında T-ALL ise infantlar arasında çok nadir görülmektedir (55). Benzer şekilde CD10 taşıyan pre-B ALL oranı infantlarda düşüktür. Pro-B hücreli ALL, en immatür form olup özellikle iki yaş altı, MLL yeniden düzenlenmesi bulunan hastalarda görülmektedir. Erken pre-B hücreli ALL ve pre-B hücreli ALL genelde 2- 9 yaş aralığında görülmekte, düşük lökosit sayısı ile prezente olmakta ve tanıda santral sinir sistemi (SSS) tutulumu daha az görülmektedir (56).

Matür B-hücreli ALL çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemilerinin yaklaşık %1-2 sidir. Genellikle FAB – L3 hücresel morfolojik görünüm,erkek cinsiyet,beyaz ırk,tanı anında daha ileri yaş ve ekstramedüller tutulum (örneğin lenfomatöz kitleler, SSS tutulumu) ile

karakterizedir. Hemen tamamında kromozom 8 üzerindeki MYC protoonkogenini içeren translokasyonlar görülmektedir(57). Çocukluk çağı ALL vakalarının yaklaşık %15'i,T-ALL olarak sınıflandırılır (58). Erkek cinsiyet, ileri yaş, yüksek lökosit sayısı, mediastinal kitle varlığı ve SSS tutulumu, hastalığı bu formunun tipik özellikleridir ve daha kötü prognozla ilişkilidir (59)(60). T-ALL timosit farklılaşma aşamasına ya da T-hücre reseptör proteini ekspresyon evresine göre sınıflandırılmaktadır (61). Ancak bu sınıflamanın klinik yararlılığı kısıtlıdır. İmmünolojik sınıflamasına göre çocukluk çağı ALL vakalarının prezente olan klinik özelliklerinin yüzde dağılım özellikleri Tablo 6'da gösterilmiştir (52).

**Tablo 6.** İmmünolojik Sınıflamasına Göre Çocukluk Çağı ALL Vakalarının Prezente Olan Klinik Özelliklerinin Yüzde Dağılım Özellikleri (52)

| Özellik                                     | Erken Pre-B<br>(n = 995) | Pre-B<br>(n = 285) | B-ALL<br>(n= 17) | T-ALL<br>(n = 216) |
|---------------------------------------------|--------------------------|--------------------|------------------|--------------------|
| <b>Erkek</b>                                | 54                       | 52                 | 67               | 68                 |
| <b>İrk</b>                                  |                          |                    |                  |                    |
| <b>Beyaz</b>                                | 80                       | 73                 | 78               | 70                 |
| <b>Siyah</b>                                | 9                        | 13                 | 11               | 19                 |
| <b>Hispanik</b>                             | 7                        | 11                 | 11               | 5                  |
| <b>Diğer</b>                                | 4                        | 3                  | 0                | 6                  |
| <b>Yaş( yıl)</b>                            |                          |                    |                  |                    |
| <b>&lt;1.5</b>                              | 6                        | 9                  | 17               | 2                  |
| <b>1.5-7</b>                                | 66                       | 61                 | 47               | 45                 |
| <b>8-9</b>                                  | 13                       | 15                 | 12               | 26                 |
| <b>≥10</b>                                  | 15                       | 15                 | 24               | 27                 |
| <b>Beyaz Küre sayısı(x10<sup>9</sup>/L)</b> |                          |                    |                  |                    |
| <b>&lt;10</b>                               | 50                       | 42                 | 30               | 20                 |
| <b>10-49</b>                                | 35                       | 33                 | 38               | 29                 |
| <b>50-99</b>                                | 8                        | 12                 | 19               | 13                 |
| <b>&gt;100</b>                              | 7                        | 13                 | 13               | 38                 |
| <b>Trombosit sayısı (x10<sup>9</sup>/L)</b> |                          |                    |                  |                    |
| <b>&lt;20</b>                               | 21                       | 23                 | 38               | 13                 |
| <b>20-99</b>                                | 53                       | 48                 | 62               | 44                 |
| <b>≥100</b>                                 | 26                       | 29                 | 0                | 43                 |
| <b>Hemoglobin(g/dL)</b>                     |                          |                    |                  |                    |
| <b>&lt;7.5</b>                              | 50                       | 44                 | 50               | 27                 |
| <b>7.5-9</b>                                | 32                       | 28                 | 12               | 22                 |
| <b>≥10</b>                                  | 18                       | 28                 | 38               | 51                 |
| <b>Farkedilir hepatomegali*</b>             | 7                        | 8                  | 19               | 13                 |
| <b>Farkedilir splenomegali*</b>             | 9                        | 11                 | 13               | 21                 |
| <b>Farkedilir lenfadenopati</b>             | 3                        | 3                  | 24               | 20                 |
| <b>Mediastinal kitle</b>                    | 1                        | 1                  | 0                | 52                 |
| <b>SSS lösemisi</b>                         | 4                        | 5                  | 18               | 5                  |
| <b>PAS pozitifliği</b>                      | 65                       | 60                 | 19               | 35                 |
| <b>CD10 pozitifliği</b>                     | 90                       | 91                 | 50               | 30                 |
| <b>HLA-DR pozitifliği</b>                   | 98                       | 97                 | 94               | 17                 |
| <b>Kromozomal translokasyon</b>             | 45                       | 64                 | 100              | 49                 |

\*umblikus altında ele gelen

Akut lenfoblastik löseminin immünojenotipik alt tipleri coğrafi konuma göre de farklılık gösterir. Afrikalı siyah çocuklarda CD10 + B-ALL sıklığı belirgin olarak düşük, T-ALL oranı ise yüksektir ve 2-5 yaşta belirgin bir artış görülmemektedir. Buradan yola çıkılarak, gelişmiş ülkelerdeki yüksek sosyoekonomik durum ve hijyen koşullarının, bebeklik dönemindeki enfeksiyon paternini değiştirmesi neticesinde CD10 + B-ALL sıklığında artışa neden olduğu sonucuna varılabilir (62).

Lösemik hücrelerin modal kromozom sayısı (plöidi) de immünojenotipe göre farklılık göstermektedir. İyi bir prognostik faktör olan hiperdiploidi sıklığı CD10+ erken pre-B ALL vakalarında en yüksektir. CD10 negatif erken pre-B ALL'lerin, aslında tüm B-ALL'lerin büyük çoğunluğunda ise psödodiploidi görülür. Pre-B ALL vakalarının hiperdiploidi olma ihtimali CD10 pozitif erken pre-B ALL lerden düşüktür. T-ALL, psödodiploidi sıklığının yüksek olması ile karakterizedir, hiperdiploidi nadirdir (63)(64)(65)(66). Çocukluk çağı ALL vakalarının plöidi alt gruplarının yüzde dağılımı Tablo 7'da gösterilmiştir (67).

**Tablo 7.** Çocukluk Çağı ALL Vakalarının Plöidi Alt Gruplarının Yüzde Dağılımı (67)

| Subgrup            | Erken<br>PreB-ALL<br>CD10+ | Erken<br>PreB-ALL<br>CD10- | Pre-B ALL | B-ALL | T-ALL |
|--------------------|----------------------------|----------------------------|-----------|-------|-------|
| Hipodiploid        | 9                          | 2                          | 13        | 0     | 3     |
| Pseudodiploid      | 32                         | 71                         | 52        | 98    | 63    |
| Hiperdiploid 47-50 | 19                         | 13                         | 16        | 2     | 2     |
| Hiperdiploid >50   | 33                         | 2                          | 15        | 0     | 2     |
| Near-tetraploid    | <1                         | 2                          | <1        | 0     | 2     |
| Normal             | 6                          | 10                         | 3         | 0     | 28    |

Morfolojik, sitokimyasal ve immünojenotipik olarak farklılaşma göstermeyen ve lenfoid veya myeloid olarak sınıflandırılmayan lösemi alt grupları vardır. Bifenotipik, bilineal ve diferansiyasyon göstermeyen akut lösemiler olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadırlar. Bifenotipik ALL'de lenfoblastlar hem lenfoid hem myeloid antijen ekspres ederler (68). Bilineal akut lösemilerde sıklıkla CD10 negatif prekürsör B hücreli lenfoblast ve monoblast olmak üzere iki farklı blast grubu görülmektedir. Diferansiyasyon göstermeyen akut lösemilerde ise blastik hücrelerde bir seriye özgün belirteç yoktur ve CD34, CD38, HLA-DR, TdT, CD45 gibi erken öncül hücre ilişkili antijenler bulunmaktadır (49).

Aberran antijen ekspresyonu ALL de nadir değildir ve lösemnin köken aldığı seri ile ilişkili olmayan antijen ekspresyonunu ifade eder. Morfolojik,immünolojik ve sitogenetik özelliklerin tümünde lösemi serisine ait güçlü bir ilişki varsa aberran antijenler tanıyı etkilemez.ALL lerin yarısından fazlasında CD13,CD33,CD15 gibi bazı myeloid belirteçler saptanır.Bu vakalarda blastlar MPO negatiftir ve B-ALL yada T-ALL nin diğer tipik immünofenotipik özelliklerini taşımaktadır. Bu aberran antijenlerin varlığı tek başına bir prognostik faktör değildir.Ancak prognozu kötü olan, t(4:11) bulunduran infant lösemide aberran myeloid antijenlere sık rastlanır.

#### 4.1.5.4. Moleküler ve Sitogenetik Sınıflandırma

Çocukluk çağı ALL olgularının en az %80-90 ında klonal kromozomal anomaliler saptanabilir(69). Lösemik hücrelerin karyotipleri yalnız prognostik öneme sahip olmakla kalmayıp lösemik dönüşümde ve klonal çoğalmada yer alan moleküler lezyon bölgelerini de gösterebilir. Çocukluk çağı lösemileri lösemik hücre başına düşen kromozom sayısına göre sınıflanabilir. Birçok kromozomal plöidi grubu tanımlanmasına rağmen yalnızca iki tanesi klinik öneme sahiptir. Hiperdiploidi düşük beyaz küre sayısı,1-10 yaş aralığı gibi geleneksel belirteçlerden daha iyi prognoza sahiptir (69)(70). Hipodiploidi ise son derece kötü prognoz ile ilişkilidir(71) . Fenotipe spesifik translokasyonlar çocukluk çağı lösemilerinde en belirgin sitogenetik ayırt edici özelliktir. Sık görülenleri Tablo 8’de özetlenmiştir(69)(72).

**Tablo 8.** Sık Görülen Fenotipe Spesifik Translokasyonlar (69) (72)

| Fenotip                        | Sitogenetik değişiklik | Moleküler değişiklik | Frekans (%) | Klinik özellik                                                              |
|--------------------------------|------------------------|----------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Prekürsör B hücreli ALL</b> | Hiperdiploidi          | -                    | %30         | Özellikle yüksek kromozom sayısı ve trizomi 4,10,17 varlığında iyi prognoz  |
|                                | t(12;21)(p13q22)       | ETV6-RUNX1           | %25         | İyi prognoz                                                                 |
|                                | Hipodiploidi           | -                    | %6-8        | Kötü prognoz                                                                |
|                                | t(9;22)(q34q11)        | BCR-ABL              | %5          | Kötü prognoz<br>İleri yaş<br>Yüksek lökosit sayısı<br>Daha sık CNS tutulumu |
|                                | t(1;19)(q23p13.3)      | TCF3-PBX1            | %4          | Sitoplazmik Ig ekspresyon varlığında kötü pronoz                            |

**Tablo 8. (Devamı)**

|                                                  |                                                                                                                                                      |                                                          |                                        |                                                           |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
|                                                  | t(17;19)(q22;p13.3)                                                                                                                                  | E2A-HLF                                                  | %1                                     | DİK,<br>hiperkalsemi<br>Erken relaps<br>Kötü prognoz      |
|                                                  | 11q23 translokasyonları                                                                                                                              | MLL yeniden<br>düzenlenmeleri                            | %6 (İnfant<br>ALL'de<br>%80)           | Kötü prognoz                                              |
|                                                  | iAMP21                                                                                                                                               | RUNX1<br>amplifikasyonu                                  | %2                                     | Büyük çocuklar<br>Düşük lökosit<br>sayısı<br>Kötü prognoz |
|                                                  | t(5;14)(q31;q32)                                                                                                                                     | IGH-IL3                                                  | <%1                                    | Eozinofili                                                |
| <b>Ph-benzeri<br/>PrekürsörB<br/>hücreli ALL</b> | CRLF2 yeniden<br>düzenlemeleri                                                                                                                       | JAK1/JAK2, IKZF1,<br>IL7R mutasyonları<br>eşlik edebilir | %8 (Down<br>sendromu<br>ALL'de<br>%60) | Kötü prognoz                                              |
|                                                  | -                                                                                                                                                    | IKZF1 mutasyonları                                       | %10-15                                 | Kötü prognoz                                              |
|                                                  | -                                                                                                                                                    | FLT3 mutasyonları                                        | %5                                     | Kötü prognoz                                              |
|                                                  | EBF1 -PDGFRB, BCR,<br>JAK2,<br>STRN3 - JAK2, PAX5-<br>JAK2, NUP21 4 -ABL1 ,<br>ETV6-ABL1 , RANBP2-<br>ABL1 , RCSD1 -ABL1 ,<br>IGHEPOR düzenlenmeleri | IKZF1 delesyonu<br>%40'ına eşlik eder                    | %10                                    | Kötü prognoz                                              |
| <b>MatürB<br/>hücreli ALL</b>                    | t(8;14)(q24q32)(%80)<br>t(2;8)(p12q24)<br>t(8;22)(q24q11)                                                                                            | IGH-MYC<br>IGK-MYC<br>IGL-MYC                            | %1                                     | Kötü prognoz                                              |
| <b>T hücreli<br/>ALL</b>                         | -                                                                                                                                                    | NOTCH1<br>mutasyonları                                   | %50                                    |                                                           |
|                                                  | t(1;14)(p34;q11)                                                                                                                                     | TAL1-TCR SIL-SCL                                         | %30                                    |                                                           |
|                                                  | 11p15,19p13.2,10q24<br>translokasyonları                                                                                                             | LMO1,LYL1,TLX1<br>(HOX1)-TCR                             | ?                                      |                                                           |

#### 4.1.6. Klinik Özellikler

Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemilerinde klinik bulgular kemik iliği ve diğer organların blastik hücrelerle infiltrasyonu sonucu hematopoezin duraksaması ve etkilenen organların disfonksiyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. Sıklıkla hastalar ani gelişen klinik bulgular ile başvurursa da nadiren asemptomatik hastanın tam kan sayımı ve periferik yayma değerlendirmesi sonucu tanı konabilmektedir. Akut lenfoblastik löseminin en sık görülen semptomları ateş %60, halsizlik %50, solukluk %40 gibi sıradan kendini sınırlayabilecek çocukluk çağı hastalıklarda da görülen, özgün olmayan belirtilerdir (8). Hastalıktan şüphelenilmesi durumunda, laboratuvar testleri ile desteklendiğinde tanı koymak genellikle zor değildir. 3000'den fazla hastayı kapsayan 33 çalışmalık bir meta analizin verilerine göre, ALL tanısı almış hastaların yarısından fazlası başvuru sırasında ele gelen karaciğer, ele gelen dalak,

solukluk, ateş, morarma semptom ve bulgularından en az birisine sahiptir. Hastaların %6'sı ise başvuru anında asemptomatiktir (73).

#### **4.1.6.1. Hematolojik Belirti ve Bulgular**

Lösemik blast infiltratları kemik iliği yetmezliğine yol açarak anemi, trombositopeni ve lökopeninin tipik semptomlarının ortaya çıkmasına neden olur. Hematolojik anormallikler ALL vakalarının çoğunda prezente olan semptomun sorumlusudur. Buna rağmen hastaların bir kısmında kan tablosu normal de olabilir.

Anemi ALL de genellikle normokrom normositerdir. Kemik iliği yetmezliği neticesinde olduğundan genellikle retikülosit sayısı azalmıştır ya da retikülosit yanıtı yoktur. Anemiye bağlı olarak solukluk, çabuk yorulma, taşikardi, dispne görülebilir. Anemiye bağlı belirtiler hastaların %50 den fazlasında görülür (73).

Trombositopeni nedeniyle ortaya çıkan ciltte peteşi, purpura, ekimoz, kolay morarma müköz membranlardan kanama, hastaların yarısında başvuru sırasında mevcuttur. Tanı anında vakaların dörtte üçünde trombosit sayısı  $<100.000/\text{mm}^3$  dir (74). Çok sık olmasa da trombositopeni nedeniyle hayatı tehdit eden iç organ kanamaları, intrakraniyel kanamalar görülebilir.

Lökosit sayısı düşük, yüksek veya normal olabilir. Hastaların yarısında beyaz küre sayısı  $<10.000/\text{mm}^3$ , beşte birinde  $>50.000/\text{mm}^3$ 'tür. Pediatrik ALL tanısı alan hastaların %1-2 si başvuruda pansitopenik olması neden ile yanlışlıkla aplastik anemi veya kemik iliği yetmezliği tanısı alır. Bu hastalar akkiz aplastik anemilerin %5 ini oluştururlar. Ancak izlemde bu hastalarda ALL gelişir. Böyle vakalarda hastalığın özellikleri pansitopeni veya tek seride sitopeni, hiposelüler kemik iliği, hepatosplenomegali olmaması, semptom başlangıcından 1-9 ay sonra lösemi tanısının konmasıdır (8).

#### **4.1.6.2. Lenfoid Sistem İnfiltrasyonundan Kaynaklanan Belirti ve Bulgular**

Hepatomegali %64 ve/veya splenomegali %61 çocukluk çağı ALL'si ile ilişkili en yaygın klinik muayene bulgularıdır. Organomegali kendini iştahsızlık, kilo kaybı, karında şişlik ya da karın ağrısı olarak gösterebilir (73).

Tanı anında her üç hastadan birinde transaminaz artışı, %3-4 hastada konjuge hiperbilirubinemi görülür. Tedavide kullanılan pek çok ajan hepatotoksiktir ya da karaciğerde metabolize olmaktadır. Bu sebeple tedavi başladıktan sonra hepatik disfonksiyonda artış görülebilir (75).

Hastaların yarıya yakınında tanı anında lenfadenopati mevcuttur. Bazen dispne, disfaji, ağrı, boyun, yüz ve üst ekstremitelerde venöz dönüşün bozulmasına bağlı şişlik ile karakterize superior vena cava sendromuna ya da solunum sıkıntısına neden olan büyük mediastinal lenfadenopatiler izlenebilir. Bu duruma genelde adolesan dönemdeki T-ALL hastalarında rastlanır (73).

Timüs bezi, lösemik tutulum gösteren bir diğer dokudur. Akciğer filminde ön mediastinal kitle olarak kendini gösterir. Yeni tanı alan tüm ALL hastalarının %10'unda görülür ve hastaların tamamı T hücre fenotipindedir (76).

#### **4.1.6.3. Ekstramedüller İnvazyonun Belirti ve Bulguları**

Akut lenfoblastik lösemide lenfoblastlar periferik dolaşıma katıldıktan sonra doku ve organları infiltre ederek yapısal ve fonksiyonel bozukluğa neden olabilmektedir.

##### **4.1.6.3.1 Santral Sinir Sistemi İnvazyonun Belirti ve Bulguları**

Santral sinir sisteminin lösemik tutulumun mekanizması tam olarak bilinmese de blastik hücrelerin bu kompartmanlara erişim sağlayabileceği birkaç alternatif yolak olduğu düşünülmektedir. Blastlar kafatasının kemik iliğinden köprü venler aracılığı ile subaraknoid boşluğa ulaşabilir, koroid pleksus aracılığıyla beyin omurilik sıvısına (BOS) girebilir, beyin kapillerleri aracılığıyla parankimi invaze edebilir, ya da kafatası lezyonları aracılığı ile direkt leptomeningeal yayılım gösterebilirler. Sinir kökleri boyunca büyüyen lösemik hücreler nöral foraminalar aracılığı ile subaraknoid aralığa ulaşabilir. Malign hücre kitleleri (kloroma) intervertebral foraminalar boyunca uzanarak ekstradural boşluğa ulaşabilir. Ayrıca iatrojenik olarak özellikle travmatik lomber ponksiyon (LP) sırasında periferik kanın kontaminasyonu sonucu santral sinir sistemine blastik hücreler geçebilir. Santral sinir sistemi tutulumu olan hastaların çoğu asemptomatik olup tanı anında yapılan LP ile saptanır. Ancak nadiren hastalar kraniyel sinir defisitleri ile, SSS kanamasına bağlı nöbet, değişken bilinç durumu, baş ağrısı, nörolojik defisit gibi semptomlarla ya da spinal kord basısına sırt ağrısı, parestezi, güçsüzlük, mesane disfonksiyonu gibi bulgular ile prezente olabilir (77). Santral sinir sistemi tutulumuna bağlı diğer bazı semtom ve bulgular şunlar olabilir;

- Artmış kafa içi basınca bağlı papil ödem, iki taraflı abducens paralizi, sabah kusmaları, baş ağrısı
- Serebellar tutulumla bağlı ataksi, dismetri, hipotoni, polifaji
- Polifaji ve aşırı kilo alımı, hirsutizm ve davranış değişiklikleri ile kendini gösteren hipotalamik sendrom
- Posterior hipofiz tutulumuna bağlı diabetes insipidus

- Serebral kan damarlarında lökostaşa bağlı lökotrombüs, iskemik ve infarkt nedeniyle ya da trombositopeni nedeniyle oluşan santral sinir sistemi kanaması

#### **4.1.6.3.2 Genitoüriner Sistem İnvazyonunun Belirti ve Bulguları**

Testis tutulumuna bağlı büyüme nadir olsa da, testiste tek taraflı ağrısız şişlik ALL de başvuru yakınması olabilir. Tanı anında %1-2 oranında görülmektedir (78) . Nüks durumunda ise eden erkek çocuklarının %10 unda testis tutulumu saptanmaktadır (79) . Akut lenfoblastik lösemide over tutulumu oldukça nadirdir.

Sakral sinir tutulumu ya da korpora kavernoza ile dorsal venin özellikle lösemik infiltratlar ile obstrüksiyonu sonucu meydana gelebilen priapizm nadir de olsa ALL hastalarında görülebilmektedir. (80) . Nadiren böbreklerin lösemik infiltrasyonu nedeniyle prezentasyon anında hematüri, hipertansiyon ve böbrek yetmezliği görülebilir. Ultrasonografi ile saptanabilen böbrek tutulumu T-ALL ve matür B-ALL (Burkitt)'de daha yaygındır (8) .

#### **4.1.6.3.3 Gastrointestinal Sistem İnvazyonunun Belirti ve Bulguları**

Gastrointestinal sistemin ALL tutulumu nadir değildir ve bu nedenle ortaya çıkan en sık bulgu kanamadır. Ancak gastrointestinal sistemdeki lösemik infiltratlar genelde terminal döneme kadar sessizdir. Terminal dönemde ise kendini nekrotizan enteropati olarak gösterebilir. En yaygın tutulum bölgesi çekumdur ve tiflitis olarak bilinen klinik sendroma yol açar. Postmortem incelemelerde hastaların %13-25 inde gastrointestinal yolda lösemik birikimler gösterilmiştir (81) .

#### **4.1.6.3.4 Kas İskelet Sistemi İnvazyonunun Belirti ve Bulguları**

Hastaların %43 ünde tanı anında kas iskelet sisteminde ağrı saptanır (73). Küçük çocuklarda kemik ağrısı topallama ya da ağırlık taşımayı reddetme şeklinde bulgu verebilir.

Kemik ağrısı periostun doğrudan lösemik infiltrasyonunda kaynaklanabileceği gibi, kemik enfarktüsü ya da lösemik hücreler tarafından kemik iliği boşluğunun genişlemesi nedeniyle de oluşabilir. Kemik tutulumuna ait radyolojik bulgular genelde şunlardır;

- Medüller kavite ve kortekste osteolitik lezyonlar
- Transvers metafizial radyolüsent bantlar
- Artmış dansiteye bağlı transvers metafizial çizgilenmeler (büyüme duraklaması çizgileri)
- Subperiostal yeni kemik oluşumu

Eklemlerde ağrı ve şişlik ise daha nadiren prezente olan semptom olabilir. Septik artrit, juvenil idiopatik artrit ve akut romatizmal ateş ile ayırıcı tanısı dikkatli yapılmalıdır. Özellikle gece olan kemik-eklem ağrıları malignite tanısını desteklemektedir (82).

#### **4.1.6.3.5. Oküler İnvazyonunun Belirti ve Bulguları**

Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemilerinde oküler tutulum %6-7 oranında görülebilir (83). Orbita ve oküler dokularda (iris, koroid, retina, optik sinir) direk invazyon olabileceği gibi vasküler anormalliklere bağlı retinal kanamalar, artmış intrakraniyal basınca bağlı papilödem veya kraniyal sinir etkilenmesi görülebilir. Hastalar kemozis, göz kapağı ödemi, proptozis, fotofobi, ağrı, bulanık görme ve görme keskinliğinde azalma şikayetleri ile başvurabilirler (84).

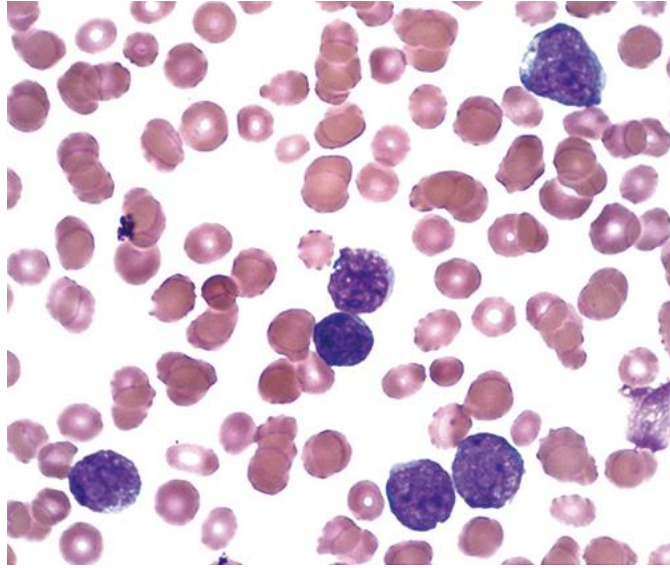
#### **4.1.7. Tanı**

Akut lenfoblastik lösemi tanısının ve sınıflamasının kesinleştirilmesi için tüm hastalarda morfolojik, sitokimyasal, immünofenotipik incelemeler yapılmalıdır.

Sitogenetik ve moleküler genetik yöntemler, tanısal sürecin önemli bir parçası olup tanının doğrulanması, alt grupların ve prognostik önemi olan genetik bozuklukların belirlenmesine imkan sağlamaktadır ve tüm hastalarda çalışılmalıdır.

##### **4.1.7.1. Morfolojik İnceleme**

Klinik olarak şüphe duyulan hastalardan alınan periferik kan yayması ve kemik iliği aspirasyon örneklerinin morfolojik olarak incelenmesi sonucu ALL tanısı konabilmektedir. Lenfoblastların morfolojisi dar stoplazmalı, yoğun kromatinli ve belirgin olmayan nükleoluslu küçük hücrelerden, orta miktarda sitoplazmalı, gevşek kromatinli birden çok nükleolus içeren büyük hücrelere kadar çeşitli olabilir (Şekil 5). Kaba azurofilik sitoplazmik granüller olabilir ancak Auer rod yoktur. Kemik iliği biyopsi örneklerinde blastlar göreceli olarak tek tiptedir ancak hücreler yuvarlak, oval, girintili ya da kıvrımlı çekirdekler, gevşek kromatin, belirgin ya da seçilemeyen nükleolus içerebilir(43). Kemik iliğinde ALL tanısını kesinleştiren minimum lenfoblast sayısı ile ilgili fikir birliği bulunmasa da lenfoblast <%20 olduğunda, ALL tanısı koymaktan kaçınmak gerekir (43). Tanı sırasında genellikle kemik iliğinin %80- 100'nü lenfoblastlar oluşturur ve megakaryositler izlenemez (8).



**Şekil 5.** Periferik kan yaymasında dar sitoplazmalı, yoğun kromatinli ve belirgin olmayan nükleoluslu küçük hücreler, Wright-Giemsa x100 büyütme (85).

Akut lenfoblastik lösemide kemik iliği lenfoblastlarla dolu olduğu için çoğunlukla hiperselülerdir. Fakat nadiren kemik iliği aspirasyon (KİA) materyalleri hiposelüler olabilir. Kemik iliğinin blastlarla dolu olması, fibrozis ya da nekroz nedeniyle aspirasyon ile kemik iliği örneği elde edilemeyebilir. Bu durumda kemik iliği biyopsisi ile kemik iliğinin selularitesi, nekroz, fibrozis, hematopoez durumu ve lenfoblastların morfolojisi değerlendirilir.

#### **4.1.7.2.Sitokimyasal İnceleme**

Kemik iliğinden alınan örneklerin morfolojik olarak değerlendirilmesinin yanı sıra sitokimyasal incelemeler de yapılmalıdır. Lenfoblastlar ile myeloblastları ayırt etmede kullanılan boyalar ve blastik hücrelerin sitokimyasal özellikleri Tablo 9’da gösterilmiştir (8).

**Tablo 9.** Lenfoblastlar ile Myeloblastları Ayırt Etmede Kullanılan Boyalar ve Blastik Hücrelerin Sitokimyasal Özellikleri

| Boyama rekasiyonu            | ALL                                                                 | AML                                          |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>Enzimatik Olmayan</b>     |                                                                     |                                              |
| <b>PAS</b>                   | Değişken sayıda hücrede kaba granüler ya da bloklar halinde bulunur | Negatif ya da yaygın pozitif                 |
| <b>Sudan Black</b>           | Negatif                                                             | Pozitif                                      |
| <b>Enzimatik</b>             |                                                                     |                                              |
| <b>Peroksidaz</b>            | Negatif                                                             | Pozitif                                      |
| <b>Alkalen fosfataz</b>      | Normal                                                              | Düşük                                        |
| <b>Esterazlar</b>            |                                                                     |                                              |
| <b>Naftol ASD klorasetat</b> | Negatif                                                             | Pozitif                                      |
| <b>Naftol ASD asetat</b>     | Negatif ya da zayıf pozitif                                         | Pozitif (florid ile inhibe olmaz)<br>Negatif |
| <b>Alfa Naftil asetat</b>    | Negatif                                                             | Negatif                                      |
| <b>Asit fosfataz</b>         | T-ALL de pozitif                                                    |                                              |

#### 4.1.7.3. Konvansiyonel Sitogenetik İnceleme

Akut lenfoblastik lösemide görülebilen sayısal ve yapısal kromozomal değişiklikleri saptamak için tüm hastalarda kromozomal analiz için konvansiyonel sitogenetik inceleme yapılmalıdır. Hiperdiploidi ve hipodiploidi, florasın in-situ hibridizasyon ve Real Time-PCR yöntemleri ile gösterilmemektedir. Konvansiyonel sitogenetik inceleme ışık mikroskopik değerlendirmede, kemik iliği hücrelerinden elde edilen metafazların Giemsa ile boyanıp sayılması ve karyotiplendirme yapılmasıdır. İdeal olarak >20 metafaz çalışılır ve sayısal bir değişikliğin klonal kabul edilmesi için en az iki hücrenin aynı anormalliği göstermesi gerekmektedir. Tüm kromozom kaybının ise en az üç hücrede görülmesi beklenir. İncelenen metafaz sayısının az olması bu tekniğin duyarlılığını düşürmektedir (86).

Plöidi değişikliklerinin saptanabileceği ikinci bir yöntem görüntü analizi ya da akım sitometrik inceleme ile DNA miktarının değerlendirilmesidir ancak merkezimizde yapılamamaktadır.

#### 4.1.7.4. Genetik İncelemeler

Florasın in-situ hibridizasyon (FISH) ile konvansiyonel sitogenetiktekinе benzer şekilde sayısal değışikliklerden anöploidi ve yapısal değışiklikler saptanabilir. Polimeraz zincir reaksiyonu sayısal değışiklikleri saptamada yetersiz iken, her iki moleküler yöntem ile de füzyon genler, DNA kaybı veya kazanımı ile giden mutasyonlar ve spesifik kromozomlar belirlenebilmektedir. Bu sayede ALL risk sınıflamasında ve prognozunda önemli belirleyiciler olan genetik değışiklikler saptanmakta ve tedavi açısından yönlendirici olmaktadır.

#### 4.1.7.5. İmmüfenotipik İnceleme

Lenfoblastların mikroskop ile morfolojik olarak değerdendirilmesi periferik kan ve kemik iliğı infiltrasyonunun gösterilmesini sağlasa da, immüfenotiplendirme serinin belirlenmesi, sınıflama ve minimal rezidüel hastalık belirteçlerinin saptanması için altın standarttır (87). Hücrelerin sitoplazmik ve yüzey antijenlerinin akım sitometri ile belirlenmesi esasına dayanan immüfenotiplendirme sayesinde lösemi tanısı kesinleştirilir ve alt tipi saptanır. Akım sitometrik incelemelerle saptanan seriye özgü antijenler Tablo 10’da gösterilmiştir.

**Tablo 10.** Akım Sitometrik İncelemelerle Saptanan Seriye Özgü Antijenler

|                               |                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Lenfoid antijenler</b>     | B lenfosit : CD19, CD20, CD22, CD79a<br>T Lenfosit: CD1a, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8<br>NK lenfosit: CD56<br>İmmatür lenfoid hücreler: CD10, terminal deoxyribonucleotide transferase [TdT] |
| <b>Myeloid antijenler</b>     | D13, CD33, CD11b, CD64                                                                                                                                                                   |
| <b>Matürasyon antijenleri</b> | CD34, CD117, HLA-DR                                                                                                                                                                      |

#### 4.1.7.6. Diğer Tanısal İncelemeler

Tanı aşamasında her hastada santral sinir sistemi tutulumunu değerdendirmek için tanısal LP yapılarak BOS örneklerinde protein, glukoz, lökosit sayısı değerdendirilir. Beyin omurilik sıvısı santrifüj edilerek sitolojik incelemesi yapılır. Santral sinir sistemi tutulumu üç kategoride incelenir (88) :

- SSS-1 :  $<5$  lökosit/ $\text{mm}^3$ , sitosantrifüj incelemesinde blast yok
- SSS-2 :  $<5$  lökosit/ $\text{mm}^3$ , sitosantrifüj incelemesinde blast var
- SSS-3 :  $\geq 5$  lökosit/ $\text{mm}^3$ , sitosantrifüj incelemesinde blast var ya da kranial sinir paralizisi mevcut.

\*Travmatik LP:  $>5$  lökosit/ $\text{mm}^3$  ve  $>10$  eritrosit/ $\text{mm}^3$ , sitosantrifüj incelemesinde blast var (BOS lökosit/BOS eritrosit  $> 2x$  [ kan lökosit/kan eritrosit])

Akut lenfoblastik lösemi tanısı alan her hastada, diğer sistem tutulumlarını ve erken komplikasyonları araştırmak için, akciğer grafisi, serum biyokimya ve koagulasyon parametrelerini gösteren kan tetkikleri, elektrokardiyografi ve ekokardiyografik inceleme de yapılmalıdır. Ayrıca testis tutulumu dikkatli bir fizik muayene ile değerlendirilmeli gerekirse ultrasonografik inceleme yapılmalıdır.

#### **4.1.8. Sağ Kalım, Prognoz ve Prognostik Faktörler**

Akut lenfoblastik lösemi tedavisinde kullanılan birçok terapötik ajan benzer olmasına rağmen 1950'lerden 1980'lere geldikçe beş yıllık sağ kalım artmaktadır. Kemoterapide kombinasyon tedavilerinin kullanılması, proflaktik santral sinir sistemi radyoterapisinin kullanılmaya başlanması, proflaktik intratekal kemoterapinin protokollere girmesi ile 1960 'lı yıllarda %10 olan genel sağ kalım 1970'li yıllarda % 55'lere kadar yükselmiştir. Methotreksat tedavisinin sistemik ve intratekal dozlarındaki revizyonlar, geç yan etkilerle ilgili daha geniş hasta grupları ile sağ kalım ve morbidite çalışmaları yapılması 1980-90'lı yıllarda genel sağ kalımı %75 e çıkarmıştır. Hastaların uzun dönem izleminde %5 civarında hastada ikincil malignite ve major yan etki profili görülmektedir. İkincil malignite görülen hastalarda radyoterapi geçmişi risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır (89). Proflaktik radyoterapi dozu 2000'li yıllarda azaltılmıştır. Moleküler düzeyde hastalığın anlaşılması ve kişiselleştirilmiş düzenlemeler sayesinde risk grupları daha iyi belirlenebilmiştir (90) .

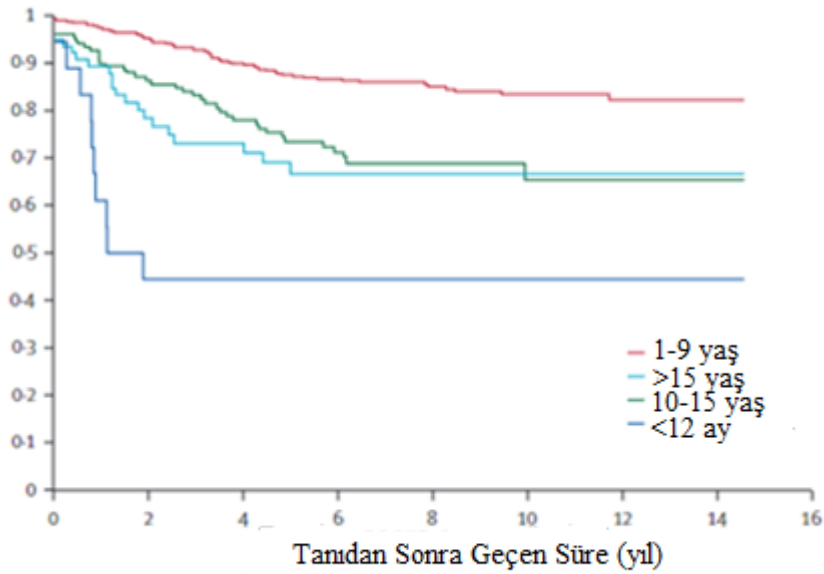
İzlemlerin ve tedavi yanıtının daha sensitif yöntemlerle izlenmesi de eklenince 2000'li yıllara genel sağ kalım %85-90'a kadar yükselmiştir. Güncel çocukluk çağı ALL çalışmaları 5 yıllık genel sağ kalım oranlarının %90'ları aştığını göstermektedir (91)(92) (5)(93)(94)(95)(96) (97) (98).

Akut lenfoblastik lösemili çocuklarda prognostik faktörlere göre belirlenen risk grupları ve her risk gruba özgü tedavi yaklaşımının benimsenmesi sağ kalımda artış sağlamıştır. National Cancer Institute ortak yaklaşım oluşturmak amacıyla yaptığı çalışmasında risk gruplarını belirleyen iki kriter tanımlamıştır; tanı anındaki yaş ve beyaz küre sayısı. Ancak çalışmaya katılan protokol temsilcileri, hastanın risk grubunun prognostik faktörler göz önünde bulundurularak değiştirilebileceği konusunda hemfikir olmuşlardır (99). Bu prognostik faktörler şunlardır:

- İmmünofenotip
- Sitogenetik özellikler ve DNA indeksi
- SSS tutulum durumu
- Tedaviye erken yanıt (MRD)

#### 4.1.8.1. Yaş

ALL’de sağ kalımı etkileyen önemli prognostik faktörlerden biri hastaların tanı yaşıdır.  $\leq 1$  yaş ve  $\geq 10$  yaş olan hastalar yüksek risk grubundadır ve daha kötü prognoz göstermektedir. 1 yaşından küçük hastalarda hastalık infant ALL olarak adlandırılmaktadır ve bu yaş grubu en kötü pronoza sahiptir. (23) (100) Şekil 6 ‘da St. Jude Çocuk Hastanesi’nde 1991-2006 yılları arasında ALL tanısı ile tedavi edilen hastalarının, tanı yaşına göre olaysız sağkalım eğrisi gösterilmiştir (101).



**Şekil 6.** St. Jude Çocuk Hastanesi’nde 1991-2006 Yılları Arasında ALL Tanısı ile Tedavi Edilen Hastalarının Tanı Yaşına Göre Olaysız Sağ Kalım Eğrisi (101)

Tanı anındaki yaş, belirli sitogenetik ve moleküler özelliklerle ilişkilidir. Örneğin infantlarda MLL yeniden düzenlemesi diğer yaşlara göre daha sık görülürken adolesanlarda kötü prognostik gösterge olan BCR-ABL1 yeniden düzenlemesi daha yüksek oranda saptanır. Adolesanlarda düşük risk ile ilişkili olan hiperdiloidi,ETV6-RUNX1 yeniden düzenlemesi ise daha nadirdir (102). Genelde yüksek lökosit sayısı ile prezente olan infant ALL’de kendi içerisinde aylara göre de prognoz değişkenlik göstermekte, daha küçük bebeklerde daha düşük sağ kalım oranları görülmektedir (103). Benzer şekilde geç adolesanlar (15-19 yaş) prognozu kötü olan diğer bir yaş grubudur. Bu grup hastalarda T-hücreli ALL fenotipi ve t(4;11) daha sık, iyi prognostik gösterge olan t(12;21) ise daha nadir görülmektedir .Bu yaş grubunda tedaviye yanıt oranları standart risk yaş gruplarına göre daha düşüktür (104).

#### 4.1.8.2. Beyaz Küre Sayısı

Tanı anındaki beyaz küre sayısı blastik yükü yansıtan, tedavi yanıtını ve relaps riskini belirleyen önemli bir parametredir. Tanı beyaz küre sayısı  $\geq 50.000/\text{mm}^3$  olan ALL hastalarında relaps riski yüksek ve sağ kalım oranı düşüktür (105). T hücreli ALL’de tanı anındaki lökosit sayısının  $100.000/\text{mm}^3$ ’ün üzerinde olmasının SSS relaps riskini artırdığı gösterilmiştir(77). Beyaz küre sayısı  $400.000/\text{mm}^3$ ’ün üzerinde olan hastalarda ise hiperlökositozun komplikasyonlarından SSS ve pulmoner enfarkt ile kanamalar görülebilmektedir (106).

#### 4.1.8.3. İmmünofenotip

Lösemi hastalarında immünofenotiplendirme tanısal değerlendirmede olduğu kadar alt grupların belirlenmesi ve prognozun ön görülmesinde de faydalıdır. Pediatrik ALL vakalarının büyük çoğunluğunu B-ALL oluşturmaktadır. T-ALL ve matür B-ALL önceleri kötü prgonoz ile ilişkilendirilse de, yüksek riskli görülen hastalara yoğun tedavi verilmesi sonucu B-ALL ile yakın prognostik sonuçlar elde edilmiştir. Kötü klinik sonuçların T hücre immünofenotipi ile mi yoksa diğer olumsuz prognostik özellikler (yüksek lökosit sayısı,ileri tanı yaşı) ile mi ilişkili olduğu netleştirilememiştir(60) (107)(108) (109) (110)(111).

Yüksek beyaz küre sayısına sahip olmayan, masif ekstramedüller tutulumu olmayan hastaların ,T-ALL ye özgü rejimler ya da matür B-LL ye özgü protokoller ile iyi sonuçlara ulaştığı görülmüştür(108)(112)

#### 4.1.8.4. Sitogenetik

Akut lenfoblastik lösemi sitogenetik ve moleküler genetik açıdan çeşitlilik gösteren bir hastalıktır.Tanı esnasında yapılan sitogenetik incelemeler prognostik anlamda yol gösterici olabilir. Bugüne kadar tanımlanan mutasyon sayısı çok fazla olsa da prognostik önemi olan sitogenetik değişiklikler sınırlıdır. İyi prognostik gösterge olarak sayılabilecek değişiklikler şunlardır;

- Hiperdiploidi (51-65 kromozom),
- t(12;21) (p13;q22): ETV6–RUNX1
- Trizomi4, trizomi 10 ve trizomi 17’nin bir arada bulunması (triple trizomi)

Kötü prognostik gösterge olarak değerlendirilen değişiklikler ise;

- Hipodiploidi (<44 kromozom),
- MLL yeniden düzenlemesi,
- t(9;22)(q34;q11·2): BCR–ABL ( tirozin kinaz inhibitörlerinden önceki dönemde yüksek riskli olarak tanımlanmıştır)
- Kompleks karyotip (beş ya da daha fazla kromozomal anomali)

MLL yeniden düzenlemesi,iAMP21, t(9;22), 11q23 translokasyonu, anormal 17p, ve 13q kaybının artmış relaps riski ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. MLL yeniden düzenlemesi infant grupta daha sık görülür ve bu hastalar genelde tanı anında yüksek beyaz küre sayısına sahiptir. Kromozom 21 intrakromzomal amplifikasyonu (iAMP21) ise çocukluk çağı B-ALL vakalarının yaklaşık %2 sinde görülür ve,düşük doz kemoterapi ile tedavi edilirse yüksek relaps oranı ile ilişkilidir (113). Hiperdiploidinin varlığı iyi prognostik göstergedir (114) (115) (116).

Hiperdiploidisi olan hasta grubunda ise en iyi sonuçlar trizomi 4 ve trizomi 10 un bir arada olması ya da trizomi4,10 ve 17 nin bir arada olması ile elde edilmektedir.Bu nedenle bu kromozomların trizomisi saptanan hastalar daha düşük yoğunluklu kemoterapi ile tedavi edilmektedir.Bu hastalar küçük yaş grubunda ve düşük beyaz küre sayısı ile prezente olurlar (117) .

Kötü prognostik gösterge olan hipodiploidi varlığında tek kromozomun eksikliği ile diploid kromozom eksikliği benzer sonuçlar gösterirken, near haploid (24-28 kromozom) vakalar daha kötü sonuçlar ile ilişkilidir (115) (118) (119).

Pediyatrik ALL vakalarında %25 oranıyla en çok görülen translokasyon t(12:21) dir ve *ETV6:RUNX1* füzyon geninin kodlanmasına neden olur .Genellikle iyi prognoz ile ilişkilidir.Bu translokasyonu taşıyan hastalar daha düşük yoğunluklu kemoterapi ile tedavi edilir.Bu grupta geç relapslar nadir görülür ancak görüldüğü zaman tedaviye yanıt çok iyidir(120) (121).

Hem B-ALL hem T-ALL'de bulunabilen t(9:22) (Philadelphia kromozomu -Ph-) vakaların %4 ünde saptanır ve kötü prognoz ile ilişkilidir (122). Oluşan *BCR:ABL1* füzyon geni yapısal olarak aktif bir tirozin kinazı kodlar. Ph+ ALL hastaları yoğun kemoterapiler ile tedavi edilir.Bu hastaların tedavisinde kullanılan imatinib,dasatinib gibi tirozin kinaz inhibitörleri tedavi sonuçlarını iyileştirmiştir (123). Prekürsör T hücreli ALL hastalarından NOTCH1 mutasyonu taşıyanların tedaviye yanıtı ve relapssız sağkalım oranı, mutasyonsuz gruba göre daha yüksek, relaps insidansının ise daha düşük olduğu bilinmektedir (124).

#### 4.1.8.5. Santral Sinir Sistemi ya da Testis Tutulumu

Akut lenfoblastik lösemi tanısı alan tüm hastalar tanı anında SSS tutulumu açısından LP yapılarak değerlendirilmelidir. Ayrıca erkek hastalarda, testis tutulumu açısından fizik muayenede ele gelen kitle ya da şişlik olup olmadığı dikkatle incelenmelidir. SSS ve testis tutulumu ALL de kötü prognoz ile ilişkilidir (23).

İlk LP’de BOS’ta blastik hücrelerin varlığı düşük düzeyde SSS tutulumu olan hastalarda bile kötü prognoz ile ilişkilidir. BOS’ta blastik hücre bulunmayan hastaların olaysız ve genel sağ kalımları, standart ve yüksek riskli gruplarda, SSS 2 ve SSS 3 hastalara göre belirgin yüksektir (125) .

Hastalara aşırı ya da yetersiz tedavi uygulanmasının önüne geçilmesi için SSS relaps riskinin değerlendirilmesi kritik öneme sahiptir. Çocukluk çağı ALL hastalarında tanı anında beyaz küre sayısı  $100.000/\text{mm}^3$ ’ün üzerinde olması, T hücre immüfenotipi, Philadelphia kromozomu ve t(4:11) gibi yüksek riskli genetik anomaliler ve travmatik LP ile ilişkili bile olsa BOS’ta blastik hücrelerin saptanması SSS relapsı ile ilişkilidir. (126)

#### 4.1.8.6. İndüksiyon Tedavisine Erken Yanıt

Kemoterapiye erken yanıt uzun zamandan beri önemli bir prognostik faktör olarak bilinmektedir. Tedavi yanıtı blastların ilaç duyarlılıklarına, hastanın farmakodinamik ve farmakokinetik özelliklerine, uygulanan tedavi protokolüne ve hastanın tedaviye uyumuna göre değişkenlik göstermektedir. Tedaviye erken yanıtın yetersizliği artmış relaps riski ile ilişkilidir ve sağ kalımı olumsuz etkilemektedir.

İndüksiyon tedavisi sonunda bakılan çoğu kemik iliği aspiratı histolojik tam remisyonu ( $<5\%$  blast ve hematopoetik iyileşme kanıtları) gösterir. Buna rağmen bir kısım hastada nüks görülmesi histopatolojik tam remisyona rağmen kemik iliğinde az sayıda lösemik blast varlığının devam ettiğini düşündürür. Bu nedenle tedavi yanıtı değerlendirmenin standart yöntemi akım sitometri ya da moleküler teknikler ile ölçülebilir kalıntı hastalığın (MRD) saptanmasıdır (127). Minimal kalıntı hastalığın değerlendirilmesi daha yoğun kemoterapiden fayda görebilecek rezidüel lösemik blastları olan hastaların saptanmasını sağlar. Seri MRD ölçümleri kemik iliğindeki blastların kayboluşunu ya da yeniden ortaya çıkışını gösterebilir. Bu nedenle güncel tedavi protokollerinde, nüksü öngörme değerlendirmesine dahil edilir. Çocukluk çağı ALL’lerinde tüm yaş gruplarında MRD, en iyi prognostik faktördür. Çeşitli zamanlarda bakılan MRD’nin negatif olması düşük nüks ile ilişkilirken, MRD pozitif hastaların nüks oranları 5-10 kat yüksek saptanmıştır (128). Pediatrik ALL’de MRD takibi ile ilgili geriye dönük geniş çalışmalarda, uzun süreli relapssız sağ kalımın hem tedavinin erken döneminde

hem de daha sonraki belirlenen zaman noktalarında rezidüel hastalık düzeyi ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir (125) (129).

#### 4.1.9. Tedavi

Günümüzde kullanılan ALL tedavisi remisyon indüksiyonu, konsolidasyon (ya da intensifikasyon) ve idame olmak üzere üç fazdan oluşur. Spesifik rejim immünofenotip ve risk kategorisine göre değişkenlik gösterse de çoğu protokol yaklaşık olarak 2-2,5 yıl sürer(130). Çoğu geleneksel kemoterapötik ajan 1970'den önce keşfedilmiştir. Optimal dozlar ve kombinasyon kemoterapisi protokolleri; tolere edilebilirlik, MRD değerlendirilmesi ile bakılan tedavi yanıtı, farmokodinamik ve farmakogenomik çalışmalar ile bireyselleştirilmiş yaklaşımlara göre geliştirilmiştir.

Tanı anında genellikle hastalar transfüzyon desteğine, şüpheli ya da kanıtlanmış enfeksiyonların geniş spektrumlu antibiyotikler ile tedavisine ve yüksek tümör yükü olan hastalarda hiperürisemi gibi herhangi bir metabolik dengesizliğin düzeltilmesine ihtiyaç duyarlar. Nadiren hastalara aşırı lökositozu kontrol altına almak için lökoferez ve kan değişimi gerekebilir.

Children's Oncology Group protokolleri ALL tanısı alan hastalarda risk grubuna ve fenotipik özelliklere özgün tedavi önermektedir. Tanı anında tanı yaşı ve beyaz küre sayısı ile hastaların risk grubu belirlenir. İmmünofenotiplendirme sonucu ile risk grubu ve immünofenotipe spesifik tedavi başlanır. Tedavi devam ederken tanı anında gönderilen genetik incelemelerin sonuçlanması ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi ile risk gruplarında ve tedavi protokollerinde değişikliğe gidilebilir.

Tanı anında 1-9,99 yaşında, beyaz küre sayısı  $<50.000/\text{mm}^3$  olan ve testis tutulumu olmayan B-ALL hastaları, standart risk B-ALL tedavi protokolü ile tedavi edilmeye başlanır. Tedavi öncesi tüm hastalar SSS lösemik tutulumu açısından tanısal LP ile değerlendirilir. Standart risk B-ALL tedavi protokolü tüm hastalar için beş haftalık standart üç ilaç ve intratekal kemoterapi içeren indüksiyon tedavisi ile başlar. İndüksiyon tedavisinin 15. gününde ve 29. gününde tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve genetik inceleme sonuçları ile standart-düşük, standart-orta ve standart-yüksek risk grupları belirlenir ve indüksiyon sonrası kemoterapi bu risk gruplarına göre planlanır. Standart risk B-ALL hastalarında risk gruplarının özellikleri Tablo 11'de gösterilmiştir.

Children's Oncology Group protokollerinde kemik iliği aspirasyon örneklerinin morfolojik incelemesine göre sayılan blast sayısı  $\leq 5$  ise M1, 5-25 ise M2,  $>25$  ise M3 yanıt olarak değerlendirilir. Ayrıca akım sitometri ile MRD'de  $\geq 0,1$  saptanabilir lösemi hücresi

bulunduğunda pozitif kabul ediliken,  $<0.1$  saptanabilir lösemi hücresi negatif olarak değerlendirilir. İndüksiyon tedavisinin 15. gününde değerlendirilen kemik iliğinin M1 olması ve 29. gün MRD'nin negatif olması tedaviye hızlı erken yanıt (RER); 15. gün kemik iliğinin M2/M3 olması ya da 29. günde pozitif MRD olması yavaş erken yanıt (SER) olarak sınıflandırılmıştır. Tedavi protokolleri RER/SER yanıt durumuna göre şekillendirilmiştir.

İndüksiyon sonu değerlendirmesinde ise 29. gün kemiki iliği M3 saptanırsa ya da 43. gün kemik iliği değerlendirmesinde M2/M3 ya da  $\geq 1$  MRD saptanırsa indüksiyon başarısızlığı olarak tanımlanır.

**Tablo 11.** Standart Risk B-ALL Hastalarında Risk Gruplarının Özellikleri

| Standart Düşük                                                                                                                                                                                                                                                 | Standart Orta                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Standart Yüksek                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trizomi 4,10,17</li> <li>• t(12:21) (TEL-AML)</li> <li>• 15. günde M1 kemik iliği ve 29.günde MRD <math>&lt;0.1</math></li> <li>• SSS-1 ve testis tutulumu yok</li> <li>• Çok yüksek risk özellikleri yok*</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trizomi 4,10,17 ya da t(12:21) (TEL-AML) yok (SSS-1 olan hastalar için)</li> <li>• 15. günde M1 kemik iliği ve 29.günde MRD <math>&lt;0.1</math></li> <li>• SSS-1 ya da SSS-2</li> <li>• Testis tutulumu yok</li> <li>• Çok yüksek risk özellikleri yok</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• SSS-3 ya da</li> <li>• 15.gün kemik iliği M2/M3 ya da</li> <li>• 29.gün MRD <math>\geq 0.1</math> ve <math>&lt;1</math></li> <li>• MLL yeniden düzenlemesi (hasta RER ise)</li> <li>• Tedavi öncesi steroid kullanımı</li> <li>• Çok yüksek risk özellikleri yok</li> </ul> |

\*Çok yüksek risk özellikleri :

- FISH ya da PCR ile tespit edilen BCR-ABL
- Sitogenetik ile tespit edilen t(9;22)(q34;q11)
- $<44$  kromozom ve/veya DNA indeksi  $<0.81$  (hipodiploidi)
- İki haftalık ek indüksiyon tedavisi sonrası  $>1$  MRD ya da M2 ya da M3
- İndüksiyon başarısızlığı
- İndüksiyon sonrası SER ve MLL yeniden düzenlemesi var

Yüksek risk B-ALL hastaları tanı anında  $\geq 10$  yaş ya da tanı beyaz küre sayısı  $\geq 50.000/\text{mm}^3$  ya da testis tutulumu olan hastalardır. Standart risk grubundan farklı olarak yüksek risk grubunun indüksiyon tedavisi dört ilaç ve intratekal kemoterapi içermektedir. Hastalar tedavi yanıtlarına göre 15.günde RER ve SER olarak gruplandırılır ve sonraki tedaviler buna göre planlanır. Yüksek risk protokolünde SER olan hastalar geç intensifikasyon döneminde SSS durumlarına göre profilaktik ya da terapötik kranial radyoterapi alır.

Hastalar indüksiyon tedavisinin 29. gününde tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve genetik inceleme sonuçları ile çok yüksek risk grubuna dahil olabilirler. Çok yüksek risk protokolü B ve T hücre fenotipi için ortak olarak uygulanır. Hastalar indüksiyon sonrası çok yüksek risk grubuna dahil olduklarından bu protokol konsolidasyon ile başlamaktadır. Bir klinik çalışma olarak tasarlanan çok yüksek risk protokolü, t(9:22) taşıyan hastalarda kullanılan ve bir tirozin kinaz inhibitörü olan imatinibin kullanım sürelerine göre beş farklı kohorttan oluşmaktadır. Ayrıca diğer risk gruplarından farklı olarak bu protokol uygun verici olan Ph+ hastalarda hemotopoetik kök hücre naklini önermektedir.

İmmüfenotipik olarak T-ALL tanısı alan hastalara spesifik tedavi protokolü başlanır. Bu protokol B-ALL protokolünden farklı olarak indüksiyon sırasında ikili intratekal tedavi içermekte indüksiyon iki hafta daha uzun sürmektedir. Kötü prognoz ve yüksek relaps oranları ile ilişkilendirilen T-ALL tedavi protokolünün tamamı B-ALL'ye göre daha yoğun tasarlanmıştır. Tanı anındaki yaş ve beyaz küre sayısı ile, tedavi yanıtına göre T-ALL hastaları da risk gruplarına ayrılır. Risk gruplarının özellikleri Tablo 12'de özetlenmiştir.

**Tablo 12.**T-ALL Risk Grupları

| Düşük                                                                                                                                                                                                                                    | Orta                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Yüksek                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1-9,99yaş</li> <li>• <math>&lt;50.000/\text{mm}^3</math> lökosit</li> <li>• 15.günde M1 ve 29. Günde M1 ve MRD <math>&lt;\%0.1</math></li> <li>• SSS-1 ve tanıda testis tutulumu yok</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1-9,99 yaş ve tanıda <math>&lt;50.000/\text{mm}^3</math> lökosit olanlarda; <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Tedavi öncesi steroid kullanımı</li> <li>❖ 29. günde MRD <math>&gt;0.1</math>-<math>&lt;\%1</math> ve M1 olup SER ya da SSS-3 ya da testiküler hastalık</li> </ul> </li> <li>• <math>&gt;10</math> yaş ya da tanıda <math>\geq 50.000/\text{mm}^3</math> lökosit olanlarda; <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ RER ya da SER,</li> <li>❖ 29. günde MRD <math>&lt;\%1</math> ve M1</li> <li>❖ Herhangi bir SSS evresi</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 29 . günde M2 ve/veya MRD <math>\geq \%1</math></li> <li>• Herhangi bir SSS evresi</li> </ul> |

Tanı anında  $<1$  yaş olan hastalar infant ALL protokolü ile tedavi edilmektedir. Ayrıca bu hastalar MLL yeniden düzenlemesi durumlarına ve tanı yaşlarına göre risk gruplarına ayrılmaktadır. Sağ kalımı düşük ve prognozu kötü infant yaş grubunda tedavi yoğun ve süresi uzundur. Infant ALL hastalarının risk gruplarının özellikleri Tablo 13'te gösterilmiştir.

**Tablo 13. İnfant ALL Risk Grupları**

| Standart                                   | Orta                                                         | Yüksek                                                    |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| MLL yeniden düzenlemesi yok ya da germline | MLL yeniden düzenlemesi var ve tanı anında yaş $\geq 90$ gün | MLL yeniden düzenlemesi var ve tanı anında yaş $< 90$ gün |

#### 4.1.9.1. Remisyon İndüksiyon Tedavisi

Akut lenfoblastik lösemi tanısı konulduktan hemen sonra remisyon indüksiyon tedavisi başlanır. İndüksiyon tedavisinde lösemi hücrelerinin kemik iliği ve kandan eradikasyonu ( $< \%5$  blast), normal hematopoezin restorasyonu ( $> \%25$ 'ten fazla selülarite ve normal periferik yayma bulguları) ve klinik bulguların tamamen gerilemesi hedeflenmektedir. Hemen tüm protokollerde günlük steroid (prednizon, prednizolon, deksametazon), haftalık vinkristin ve L-asparajinazdan oluşan kombinasyonlar 4-6 hafta kullanılmaktadır. Özellikle yüksek riskli hastalarda üçlü ilaç kombinasyonuna antrasiklin (doksorubisin ya da daunorubisin) gibi bir ajan dördüncü ilaç olarak eklenebilir.

Tedaviye yanıt genellikle indüksiyon aşamasında kemik iliği muayenesi ile değerlendirilir. Morfolojik yanıtı ek olarak kemik iliği aspirasyon örnekleri MRD varlığı açısından da değerlendirilir. Değerlendirmeler kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ya da akım sitometrik incelemeler ile yapılabilir. Her iki metod ile yapılan indüksiyon sonu MRD değerlendirmesi sağ kalım ile kuvvetli olarak ilişkilidir (131)(132)(133).

Hematolojik tam remisyon,

- Kemik iliğinin normoselüler olması ( $> \%25$  selülarite olması, yeterli megakaryositer seri hücreleri bulunması)
- Kemik iliğinde hiçbir bariz lösemik bulgular taşımayan  $\%5$ 'ten daha az blast olması
- Periferik kanda lenfoblast bulunmaması
- Tam kan sayımında eritrosit, lökosit ve trombosit değerlerinin normal aralıkta olması ( $Hb \geq 12$  g/dL,  $Trombosit \geq 75.000/mm^3$ , nötrofil sayısı  $\geq 500/mm^3$ ) durumudur.

Genellikle bir aylık tedavi sonrasında elde edilen tam remisyon ise hematolojik remisyon ile birlikte lösemi belirti ve bulgularının tamamen gerilemesi, normal BOS inceleme bulguları, Güncel indüksiyon tedavileri ile tam remisyon oranları  $\%98$ i bulmaktadır. İndüksiyon tedavisi sonunda remisyon sağlanamayan hastaların ( $\%2$ ) relaps riski yüksektir ve beş yıllık genel sağ kalımları  $\%30$  civarındadır (134). İndüksiyon başarısızlığı daha çok tanıda yüksek lökosit sayısı, mediastinal kitle, T immünofenotipi, t(9;22) pozitif olan ve tedaviye erken cevabı olmayan gruplarda görülür. Bu hastalarda HKHN tedavi seçeneği olarak gündeme gelmektedir (135).

#### 4.1.9.2. Konsolidasyon Tedavisi

Konsolidasyon tedavisi ALL tedavisinin ikinci aşamasıdır ve tam remisyona ulaşıldıktan hemen sonra başlatılır. İndüksiyon tedavisinde sonra tam remisyonun histolojik ve moleküler kanıtlarına rağmen kemik iliğinde az sayıda lösemik lenfoblast kaldığı için tedavinin devamı gereklidir. Eğer tedaviye devam edilmezse hızla nüks gelişir. Bu fazda, tedavi amacı lösemik yeniden büyümeyi önleyerek nüks riskini azaltmak, kalan tümör yükünü azaltmak ve kalan lösemik hücrelerde ilaç direncinin ortaya çıkmasını önlemektir.

Terapötik rejimlerin yoğunluğu hastanın risk grubuna göre sınıflandırılmasında dayanmaktadır. Bu şekilde yüksek risk grubundaki hastaların tedavisi yoğunlaştırılırken, düşük risk grubundaki hastaların gereksiz toksisiteye maruz kalmaları engellenebilmektedir. İndüksiyon sonundaki MRD'nin yanı sıra moleküler ve sitogenetik özellikler genel ve hastalıksız sağ kalımın önemli belirleyicileridir (135).

Children's Oncology Group standart risk B-ALL protokolüne göre 29. günde yapılan kemik iliği incelemesine göre konsolidasyon tedavisine başlama kararı verilir. Değerlendirmede;

- Kemik iliği M1 saptanırsa ve MRD negatif ise, 36. Günde ya da kan değerleri uygun olduğunda -hangisi daha geç ise-( total nötrofil sayısı  $\geq 750 / \text{mm}^3$  ve trombosit sayısı  $\geq 75.000 / \text{mm}^3$  ) konsolidasyon tedavisi başlanır.
- Kemik iliği M1 ve  $\text{MRD} \geq 0.1\%$  ve  $< 1\%$  olan hastalar 15. gün kemik iliğinden bağımsız SER olarak kabul edilerek 36.günde ya da kan değerleri uygun olduğunda konsolidasyon tedavisi başlanır.
- Kemik iliği M2 olan ya da M1 ve  $\text{MRD} \geq 1\%$  olan hastalara iki hafta daha indüksiyon tedavisi uygulanır. Bu durum genişletilmiş indüksiyon olarak adlandırılır ve iki hafta sonunda 43. günde kemik iliği değerlendirmesi tekrarlanır. Bu değerlendirilmede;
  - ❖ Kemik iliği M1 ve  $\text{MRD} < 1\%$  ise SER kolundan konsolidasyona devam edilir.
  - ❖ Kemik iliği M2 ya da  $\text{MRD} \geq 1\%$  ise yüksek risk protokolüne geçilir.
  - ❖ Ancak,
  - ❖ BCR-ABL pozitif hastalar,
  - ❖ Hipodiploidisi olan hastalar,
  - ❖ MLL yeniden düzenlemesi olup indüksiyon sonunda SER olan hastalar, genişletilmiş indüksiyon almaz ve çok yüksek risk protokolü ile tedavi edilir.
- İndüksiyon sonu M3 kemik iliği olan hastalarda yüksek risk protokolüne geçilir.

Tüm tedavi protokollerinde konsolidasyon genelde 4-8 ay kadar sürer ve indüksiyon aşamasında kullanılanlardan farklı etki mekanizmasına sahip ilaçların kombinasyonunu içerir. Rejimler genelde ilaçların sinerjistik etkisini en üst düzeye çıkaracak ve ilaç direncini en aza indirecek şekilde hazırlanır. Sıklıkla konsolidasyon tedavisi sırasında sitarabin, methotreksat, antrasiklinler (doksorubisin, daunorubisin), alkilleyici ajanlar (siklofosfamid, ifosfamid), epipodofilotoksinler (etoposid, etopofosfamid) kombinasyonları kullanılır.

#### **4.1.9.3. Geç İntensifikasyon Tedavisi**

Konsolidasyonun ardından daha yoğun bir tedavi verilmesi ile sağ kalım oranları daha da artmıştır (136). Geç intensifikasyon,indüksiyon ve konsolidasyonda kullanılanlara çok benzer çok ajanlı kemoterapinin 5-8 haftalık bir süreçte yoğun bir şekilde verilmesidir.Remisyon sonrası tedavinin ilk altı ayında geç intensifikasyon tedavisinin iki kere verilmesinin yararı gösterilememiş olmasına rağmen bir defa verilmesi hem standart hem de yüksek riskli hastalarda sağ kalımı artırmıştır (131) (137). COG Standart Risk protokolüne göre standart-düşük ve standart-ortalama risk grubundaki tüm hastalar 56 gün süren ve deksametazon, vinkristin, doksorubisin, peg-asparajinaz, siklofosfamid, tioguanin, sitarabin ve intratekal methotreksat içeren standart geç intensifikasyon tedavisini 57. Günden itibaren kan değerleri uygun olduğunda (total nötrofil sayısı  $\geq 750 / \text{mm}^3$  ve trombosit sayısı  $\geq 75.000 / \text{mm}^3$ ) alırlar.

#### **4.1.9.4. İdame Tedavisi**

Akut lenfoblastik lösemi tedavisinin toplam süresi çoğunlukla 30-42 aydır. Children's Oncology Group protokollerinde tedavi süresi cinsiyete göre farklılık göstermektedir ve erkekler için bir yıl daha uzundur. Tedavinin konsolidasyon ve intensifikasyon aşamasının tamamlanmasından sonra hastalar genellikle, günlük oral 6-merkaptopürin (6-MP),periyodik vinkristin,prednizon,intratekal methotreksat(IT-MTX) ve haftalık MTX ile daha az yoğun bir kemoterapi rejimi alırlar.6-MP ve MTX'in metabolizma ve biyoyararlanımının hastalar arasında farklılık göstermesi nedeniyle dozları lökosit ve nötrofil sayısına göre düzenlenir. Çocuklar ve aileler idame tedavisinin önemi hakkında detaylı bilgilendirilmelidir. Hastalar düzenli olarak ve uygun dozlarda 6-MP tedavisini almalıdır çünkü azalan uyum ile artan nüks oranlarını gösteren çalışmalar mevcuttur (138).

İdame tedavisi sırasında hastalar ciddi enfeksiyon riski altındadır. Ateş özellikle nötropenik veya santral venöz ulaşım cihazı varsa dikkatlice değerlendirilmeli ve agresif bir şekilde tedavi edilmelidir. Pnömosistis enfeksiyonunu önlemek için trimetoprim-sülfametoksazol profilaksisi kullanılmalıdır. Tedavi sırasında ve tedavi tamamlanmasını takiben en az 3-6 ay sürekle profilaksiye devam edilmelidir. Hasta idame de dahil kemoterapi alırken evdeki temaslılarına canlı virüs aşıları yapılmamalıdır.

#### **4.1.9.5. Santral Sinir Sistemine Yönelik Tedavi**

Akut lenfoblastik lösemi’de SSS tutulumu tanı anında hastaların %5’inden azında görülen nadir bir bulgudur (139). Bunun yanında profilaktik SSS tedavisinden önce kemik iliği tam remisyonda olan ALL hastalarında %80 oranında SSS nüksü görülüyordu. 1970’li yıllarda önleyici SSS tedavisi ile ALL prognozu değişlilik göstermiştir (140).

Santral sinir sistemi tedavisi indüksiyon fazında başlar ve tedavi rejiminin geri kalanı boyunca devam eder. Kraniospinal radyoterapi birkaç önleyici SSS tedavi protokolünde intratekal kemoterapi ile değiştirilmiştir. Mevcut protokoller genellikle ya SSS radyoterapisi içermez ya da 12 ile 18 Gy arasında önemli ölçüde azaltılmış bir doza sahiptir. Bu protokollerden elde edilen sonuç verileri SSS sık intratekal kemoterapi ile değiştirilmesinin olaysız sağ kalıma ve genel sağ kalıma zarar vermediğini göstermiştir. SSS radyoterapisi önceleri standart olarak uygulanmaktaydı ve SSS lösemisini önlemekteydi. Ancak bunun yanında düşük dozlarda bile bilişsel bozulma, beyaz cevher hacminde azalma, SSS tümör sıklığında artış, endokrin bozukluklar (büyüme hormonu ve tiroid hormon eksiklikleri) gibi yan etkileri saptamıştır. Bu nedenle pek çok protokolde SSS relaps riski yüksek hastalar ile sınırlandırılmıştır (141). Methotreksat, sitarabin ve steroidin (genelde hidrokortizon) çeşitli kombinasyonlarından oluşan üçlü IT tedavi, SSS lösemi tedavisinde ve SSS relapsını önlemede etkili bir yöntem olarak protokollerin büyük bir kısmında kullanılmaktadır.

Akut lenfoblastik lösemi tanısı alan tüm hastalarda, tanı anında SSS tutulumunu değerlendirmek için BOS incelemesi yapılması gerekmektedir. Children’s Oncology Group standart ve yüksek risk protokollerine göre BOS durumu sınıflaması Tablo 14’te gösterilmiştir.

**Tablo 14.** BOS Durumu Sınıflaması

| SSS Tutulum Durumu | BOS Bulguları                                                                                                                                                                                           |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SSS-1              | BOS sitospin incelemesindeki lökosit sayısından bağımsız olarak blast bulunmaması                                                                                                                       |
| SSS-2              | BOS'ta $<5 / \text{mm}^3$ lökosit varken sitospinde blast bulunması ya da<br>BOS'ta $>5 / \text{mm}^3$ lökosit var ama<br>Steinherz/Bleyer algoritmasına göre negatif                                   |
| SSS-3              | BOS sitospin incelemesinde $\geq 5 / \text{mm}^3$ lökosit bulunması ve blast bulunması ve /veya SSS tutulumunun klinik bulguları (Fasial sinir paralizisi,beyin/göz tutulumu ya da hipotalamik sendrom) |

Travmatik lomber ponksiyonun değerlendirilmesi:

Eğer hastanın periferik kanında lösemik hücreler varsa ve LP travmatik ise ve  $\geq 5 / \text{mm}^3$  lökosit ve blast içeriyorsa, SSS2 ve SSS3 hastalığı ayırt etmek için aşağıdaki algoritma kullanılmalıdır.

Steinherz/Bleyer algoritması: BOS lökosit/BOS eritrosit  $> 2x$  Kan Lökosit / Kan eritrosit ise ve hastanın BOS sitospininde lökosit  $\geq 5 / \text{mm}^3$  ve blast varsa hastada SSS tutulumu var olarak kabul edilir.

#### 4.1.9.6. Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Yüksek riskli bazı ALL hastaları için allojeneik hematopoetik kök hüce nakli (HKHN) yapılması tedavi seçeneklerinden biridir. Hematopoetik kök hüce nakli zamanlaması, hasta seçimi ve prosedürün diğer detayları ile ilgili bir fikir birliği yoktur. Bazı hasta gruplarının HKHN'den fayda görmediği bilinmektedir. Ayrıca bir yaştan küçük hastalarda transplantasyonla ilişkili mortalite yüksek olacağından myoablatif allojeneik HKHN yapılması uygun değildir (142).

Yüksek riskli seçilmiş hasta grubunda geç intensifikasyon kemoterapisi sırasında nüks insidansı artmıştır. Bunlar şiddetli hipodipoidisi olan, KMT2A yeniden düzenlemeleri olan,ve  $<1$  yaş altında ALL tanısı alan hastalardır. 1 yaşından küçük hastalar hariç bu sitogenetik ve moleküler anomalileri taşıyan hastalar ilk remisyon sırasında HKHN için adaydır. Hematopoetik kök hüce naklinin şiddetli hipodipoidisi olan (ama Li Fraumeni Sendromu

olmayan) >10 yaş hastalarda, yüksek riskli T-ALL hastalarında, indüksiyon başarısızlığı olan hastalarda, 1 yaşından büyük olup 11q23 yeniden düzenlemesi olan hastalarda sağ kalım avantajı sağladığını gösteren kanıtlar vardır (143) (144) (145).

#### **4.1.10. Komplikasyonlar**

##### **4.1.10.1. Metabolik Bozukluklar**

Akut tümör lizis sendromu (TLS); neoplastik hastalıkların tedavisinde kemoterapi öncesi ve/veya sıklıkla kemoterapi uygulanması ile birlikte ortaya çıkan bir grup metabolik bozukluğu tanımlayan bir terimdir. Blastların proliferasyon ve lizisi sonucu hücre içi anyon, kation, protein ve nükleik asit metabolitleri periferik dolaşıma katılır. Böbreklerin uzaklaştırma kapasitesinin aşılması halinde hiperürisemi, hiperfosfatemi, hiperkalemi görülür. Yüksek miktarda fosfor kalsiyum ile birleşerek kalsiyum fosfat kristalleri oluşturur ve hipokalsemiye yol açar. Kalsiyum fosfat kristallerinin ve purin nükleik asitlerin yıkımı sonucu oluşan ürik asitin, böbrek tübüllerinde birikmesi sonucu oligürik ya da anürik akut böbrek yetmezliği meydana gelebilir. ALL hastalarında tanı konduğu an alkali hidrasyon ve ksantin oksidaz inhibitörü allopurinol başlanarak ürik asitin böbrek tübüllerinde birikimi önlenabilmektedir. Yüksek ürik asit değerlerinde ise ürik asidi allantoina yıkan rasburikaz kullanılabilir. Hiperkalemi ise aritmilere, hatta ölüme yol açabilen ciddi bir elektrolit dengesizliğidir (146).

Akut lenfoblastik lösemili 323 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, çok değişkenli analizde tümör lizis sendromunun bağımsız öngörücüleri olarak aşağıdaki dört faktör tanımlanmıştır:

- Yaş > 10 yıl
- Splenomegali
- Mediastinal kitle
- Tanı anındaki lökosit sayısının >20.000/ mm<sup>3</sup> olması.

Bu risk faktörlerinin dördünde olmaması negatif prediktif değeri %98, duyarlılığı %96 olarak tümör lizis sendromunun gelişimi için düşük risk bulunduğunu gösterir (147).

##### **4.1.10.2. Enfeksiyon**

Akut lenfoblastik lösemi hastaları tanı anında fonksiyonel olarak nütropenik ve lenfopeniktir. Kemoterapiyi takiben daha fazla mielosüpresyon gelişebilir. Bu hastalar sistemik bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonların (örneğin Varicella Zoster, Herpes Simplex virüs) gelişimine daha yatkındır. Enfeksiyonlar bu popülasyonda tedaviye bağlı mortalitenin çoğundan sorumludur. Tedavilerin yoğunlaşması ile ilişkili olarak invaziv mantar enfeksiyonlarında

(Aspergillus ve Candida) artış görülmeye başlamışsa da hala bakteriyel enfeksiyonlar en sık rastalanan gruba oluşturur ve nötropeni ile ilişkilidir. Bu enfeksiyonlar yaşamı tehdit ettiğinden kemoterapinin herhangi bir aşamasında ateşli ve nötropenik olan hastalar potansiyel bakteriyel sepsis olarak değerlendirilip kültürleri alınarak geniş spektrumlu antibiyotik başlanmalıdır. Varisella zoster virüs enfeksiyonları sık görülmekte ve pnömoni, hepatit, ensefalite neden olarak ağır seyir göstermektedir.

Pneumocystis jirovecii (PCP) immünyetmezliği olan hastalarda ağır pnömoniye neden olarak ölümcül seyir göstermektedir. Bu nedenle ALL hastalarına haftanın 3 günü trimetoprim-sulfametaksazol profilaksisi uygulanması neredeyse evrenseldir (148) Antifungal ajanların ve antivirallerin kullanılma kararı ise daha bireyseldir.

#### **4.1.10.3. Nöropati**

Protokol gereği kullanılan vinkristin aslında hemen hemen tüm hastalarda bir düzeye kadar nöropatiye neden olmaktadır. ALL nedeniyle tedavi edilen çocukların yaklaşık %25-30 u, doz azaltılmasını gerektiren klinik olarak anlamlı periferik nöropati geliştirecektir. Genetik yatkınlığı bulunan (örneğin, CEP72'nin promotor bölgesinde tek nükleotid polimorfizmi olan) hastalarda oran önemli ölçüde daha yüksek saptanmıştır (149).

Nöropati hem duyuşsal hem de motor lifleri kapsar. Parestezi, refleks kaybı, güçsüzlük ve vokal kord paralizisi dahil otonomik nöropatiler olarak kendini gösterebilir. Hafif nöropatisi olan hastalar genellikle tam doz vinkristin almaya devam edebilirler. Ancak semptomların şiddeti arttığında ve günlük yaşam etkinliklerini engellediğinde dozun azaltılması hatta ilacın kesilmesi gerekebilir. Vinkristin nöropatisi genelde geri dönüşümlüdür ancak iyileşme kademelidir ve birkaç aya kadar uzayabilir.

#### **4.1.10.4. Diğer Akut Komplikasyonlar**

Tedavi sırasında kullanılan L-asparaginaz plazmadaki asparajini tüketir. Bu sayede lösemik hücrelerde protein sentezini inhibe eder. Bu etki hastada ikincil olarak albümin, tiroksin bağlayıcı globülin ve protrombin, faktör 5,7,8,9,10,11, fibrinojen, antitrombin, protein C, protein S ve plazminojen dahil pek çok çeşit pıhtılaşma faktörlerinin eksikliklerine neden olur. Bu eksiklikler protrombin zamanının, aktive parsiyel tromboplastin zamanının (aPTT), trombin zamanının uzamasına ve hipofibrinojenemiye neden olur. Kanamanın eşlik ettiği dural sinüs trombozu, derin ven trombozu, pulmoner emboli gibi trombotik olaylar, tüm asparaginaz formlarını içeren ALL indüksiyon kemoterapi rejimlerinde bildirilmiştir (150). Tromboz yaşamı tehdit edebilecek ve gelecekteki tedaviyi etkileyebilecek önemli bir komplikasyondur.

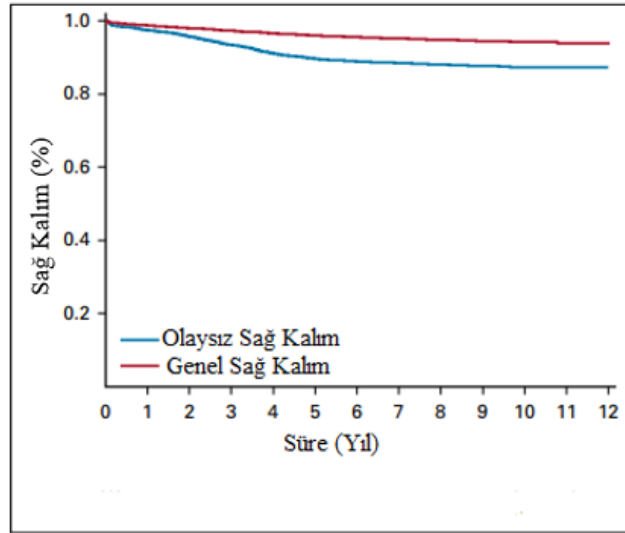
Akut lenfoblastik lösemi hastalarında kanama genellikle trombositopeni nedeniyle görülür. Trombosit sayısı  $<10.000/\text{mm}^3$  olan hastalar en yüksek risk altındadır. Trombositopenili hastalarda tipik olarak ciltten ve mukozalardan kanama görülür. Önemli visseral kanamalar olağan dışıdır. Kafa içi kanamalar nadir olmakla birlikte hayatı tehdit eder. Bu tür kanamaların tedavisinde ve önlenmesi trombosit transfüzyonu ile sağlanır.

Bazı kemoterapi ilaçları ve destekleyici ilaçlar (örneğin asparajinaz, etoposid, allopürinol) anaflaksi dahil önemli alerjik reaksiyonlara neden olabilir. Anaflaksi tedavisinde kullanılan ilaçlar bu gibi ilaçların uygulaması öncesi hazır bulundurulmalıdır.

#### 4.1.11. Children's Oncology Group Protokolleri ile Tedavi Edilen Hastaların Sağ Kalımları

##### 4.1.11.1. Standart Risk B Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi

Tanı anında 1-9,99 yaş arasında olan ve tanı beyaz küre sayısı  $<50.000 / \text{mm}^3$  olan, testis tutulumu olmayan hastalar COG- 0331 protokolü ile tedavi edilmiştir. Maloney ve arkadaşları 2005-2010 yılları arasında tedavi edilen 5377 çocuğun tedavi sonuçlarını değerlendirmiş, altı yıllık genel sağ kalımı %95,5, olaysız sağ kalımı ise %88,96 olarak saptamışlardır (5). Genel ve olaysız sağ kalım eğrileri Şekil 7'de gösterilmiştir.

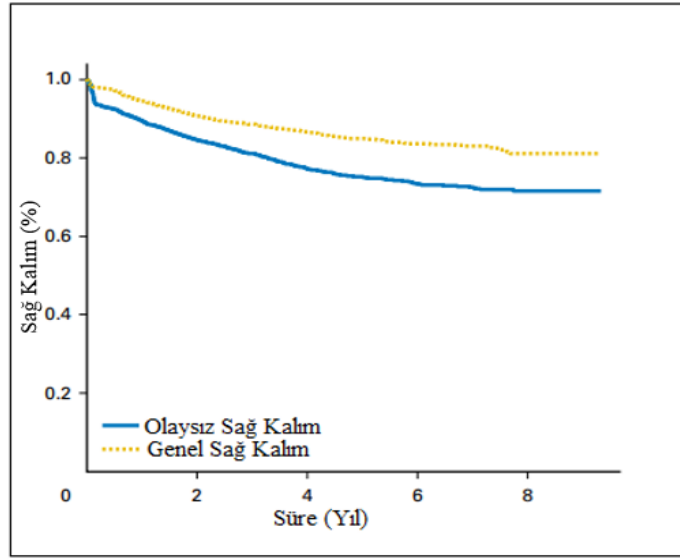


Şekil 7. Children's Oncology Group-0331 Protokolü ile Tedavi Edilen Standart Risk B-ALL Hastalarının Genel ve Olaysız Sağ Kalımları(5)

##### 4.1.11.2. Yüksek Risk B Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi

Tanı anında  $\geq 10$  yaş olan ya da tanı beyaz küre sayısı  $<50.000 / \text{mm}^3$  olan ya da testis tutulumu olan hastalar COG- 0232 protokolü ile tedavi edilmiştir. Yüksek risk B-ALL tanılı hastaların tedavi sonuçları Larsen ve arkadaşları tarafından değerlendirilmiş, 3154 hastada beş

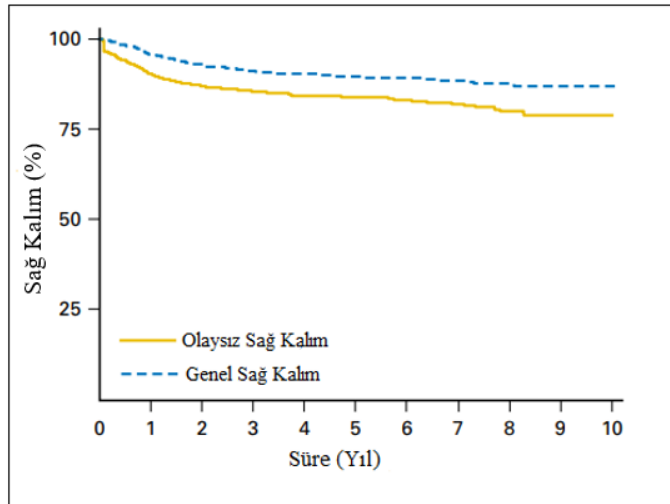
yıllık genel sağ kalım %85.0, olaysız sağ kalım ise %75,3 bulunmuştur (92). Hastaların genel ve olaysız sağ kalımları Şekil 8’de gösterilmiştir.



**Şekil 8.** Children’s Oncology Group-0232 Protokolü ile Tedavi Edilen Yüksek Risk B-ALL Hastalarının Genel ve Olaysız Sağ Kalımları (92)

#### 4.1.11.3. T Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi

İmmüfenotipik olarak T-ALL tanısı alan hastalar COG0434 tedavi protokolü ile tedavi edilmiştir. Winter ve arkadaşları 2007-2014 yılları arasında bu protokol ile tedavi edilen 1895 hastanın genel ve olaysız sağ kalımlarını sırasıyla %89,5 ve %83,3 olarak saptamıştır (93) (Şekil 9).



**Şekil 9.** Children’s Oncology Group-0434 Protokolü ile Tedavi Edilen T-ALL Hastalarının Genel ve Olaysız Sağ Kalımları (93)

## 5. GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji bilim dalı tarafından takip edilen, 1 Ocak 2006 – 31 Aralık 2020 tarihleri arasında ALL tanısı alan hastalar saptanmış ve hasta bilgileri, hasta dosyaları ile hastanenin bilgisayar kayıt sistemleri kullanılarak elde edilmiştir. Elde edilen bu veriler retrospektif olarak incelenmiştir.

### 5.1. Hastaların Seçilmesi

Dahil olma ölçütleri:

1. Akut Lenfoblastik Lösemi tanısı alan,
2. 0-18 yaş aralığındayken tanı alan,
3. Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilen,
4. 1 Ocak 2006- 31 Aralık 2020 tarihleri arasında tanı alan,
5. Standart risk B-ALL olup COG- 0331,  
Yüksek risk B-ALL olup COG- 0232,  
Çok yüksek risk ALL olup COG-0031,  
T-ALL olup COG-0434,

İnfant ALL olup COG-0631 protokolleri ile tedavi edilmiş olan hastalar.

Dışlanma ölçütleri:

1. ALL dışı lösemi tanısı alan,
2. Matür B-ALL tanısı alan,
3. Dosya bilgilerine ulaşılamayan,
4. Dış merkezde tanı alıp tedavi başladıktan sonra takibimize giren,
5. Tedavisi devam ederken takipten çıkan
6. Belirlenenler dışında protokoller ile tedavi edilen hastalar.

Çalışmamıza dahil edilen toplam hasta sayısı 120'dir.

### 5.2. Hasta Verilerinin Elde Edilmesi

Çalışmamıza dahil edilen hastaların bilgileri, hasta dosyaları ile hastanenin bilgisayar kayıt sistemleri kullanılarak edilmiştir. Elde edilen bu veriler retrospektif olarak incelenmiştir.

Hastaların demografik verileri, tanı anındaki klinik ve laboratuvar verileri, tedavi sürecindeki laboratuvar verileri ve tedavi yöntemi, yanıtı ve izlemi ile ilgili veriler, tedavi süreci ve sonrasındaki sonuç verileri veri toplama formuna (EK -2) kaydedilmiştir. Çalışmanın sona erme tarihi 30.09.2022 olarak saptanmıştır. Bu tarihe kadar hastaların güncel durumuna ait bilgiler saptanmış ve değerlendirmeye alınmıştır.

### **5.3. İstatistiksel Analizler**

İstatistiksel analizler Windows için SPSS 22.0 sürüm yazılım programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler; frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca, minimum-maksimum değerler olarak ifade edilmiştir.

Normallik analizinde nicel değerlerin Shapiro-Wilk testinde normal dağılım göstermemesi üzerine parametrik olmayan test prosedürleri işletilmiştir. Bu kapsamda parametreler arasındaki ilişkilerin tespiti için Mann Whitney-U Testi kullanılmıştır. Kesme değerinin tespiti için ROC Analizi kullanılmıştır. Sağ kalım değerlendirmeleri için Kaplan Meier Analizi kullanılmıştır. Kategorik verilerin analizinde Ki-Kare Testi kullanılmıştır.

Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilmiş olup  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### **5.4. Etik Kurul Onayı**

Çalışmamız Ankara Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul tarafından değerlendirilmiş ve 12.01.2022 tarihinde İ11-718-21 numaralı karar ile onaylanmıştır.

## 6. BULGULAR

### 6.1. Demografik Özellikler

Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemi tedavisinin merkezimizdeki sonuçlarını ortaya koyduğumuz çalışmamıza 120 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların 71/120'si (%59,2) erkek, 49/120'i (%40,8) ise kızdır. Hastaların cinsiyet dağılım oranına bakıldığında erkekler kızların 1,44 katıdır. Tanı yaşı 0-18 olan hastaların dahil edildiği çalışmamızda, ortalama tanı yaşı 5,8 yıl ( $\pm 4,3$  yıl), ortanca tanı yaşı ise 4,1 yıl olarak saptanmıştır. Tanı aldığı 94/120 hastanın (%78,3) 1-9,9 yaş arasında, 21/120 hastanın (%17,5) ise 10-18 yaş arasında olduğu, 5/120 hastanın (%4,2) ise bir yaşından küçük olduğu belirlenmiştir. En küçük yaşta tanı alan hastamız 19 günlükken, en büyük hastamız ise 17 yaş 6 aylıkken tanı almıştır. Yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımına bakıldığında, bir yaştan küçük hastaların %75'inin, 1-9,99 yaş grubunda %56,9'unun, 10-18 yaş arasında ise %62'sinin erkek olduğu görülmüştür. Çalışmamızda tüm yaş gruplarında erkekler kızlardan daha fazla bulunmuştur. Hastalarımıza ait demografik özellikler Tablo 15'te gösterilmektedir. Çalışmaya dahil edilen hastaların biri erkek ve biri kız olmak üzere, 2/120'si (%1,63) Down Sendromludur.

**Tablo 15.** Hastaların Demografik Verileri

|          |               | Hasta sayısı (toplam:120) |
|----------|---------------|---------------------------|
| Yaş      |               |                           |
|          | <1 Yaş        | 5/120 (%4,2)              |
|          | 1-9,99 Yaş    | 94/120 (%78,3)            |
|          | $\geq 10$ Yaş | 21/120 (%17,5)            |
| Cinsiyet |               |                           |
|          | Kız           | 49/120 (%40,8)            |
|          | Erkek         | 71/120 (%59,2)            |

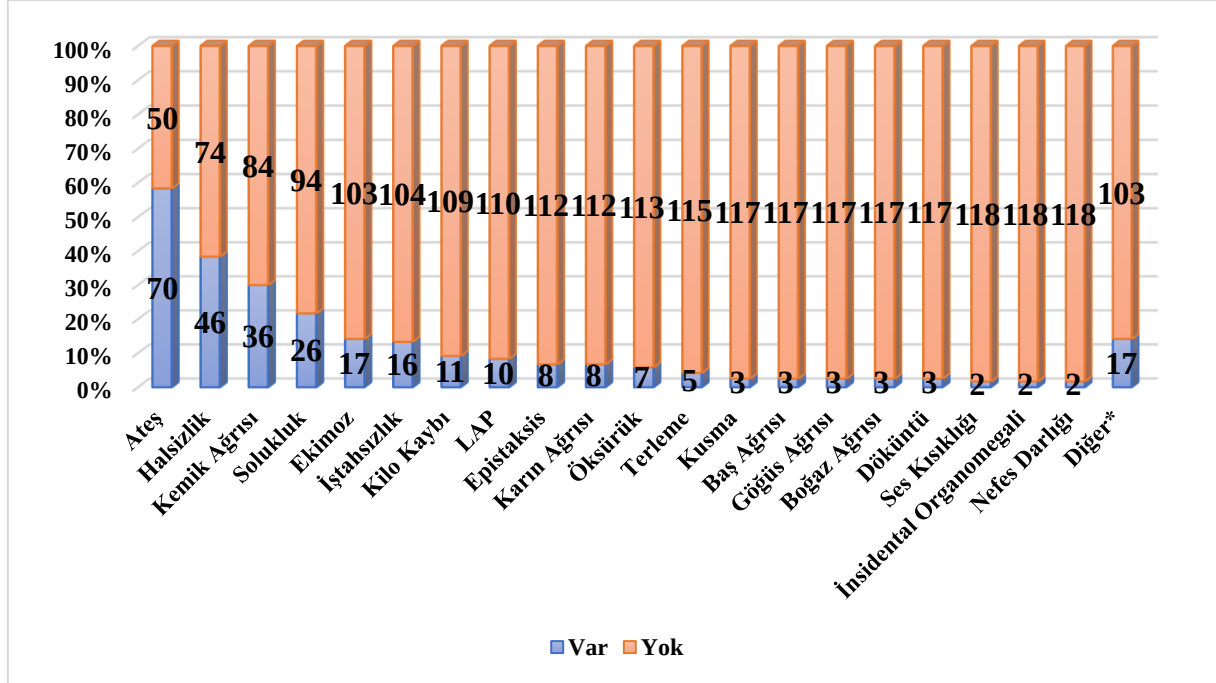
Ocak 2006-Aralık 2013 tarihleri arasında tanı alan hastaların sayısı 57/120 (%47,5), Ocak 2014-Aralık 2020 tarihleri arasında tanı alan hastaların sayısı ise 63/120'dir (%52,5).

### 6.2. Klinik ve Laboratuvar Bulguları

#### 6.2.1. Başvuru Yakınmaları

Çalışmaya dahil edilen hastaların, hastaneye başvurmasına neden olan yakınmalar değerlendirilmiştir. En sık başvuru yakınmaları ateş 70/120 (%58,3), halsizlik 46/120 (% 38,3), kemik ağrısı 36/120 (%30), solukluk 26/120 (%21,7) ve ekimoz ve/veya peteşidir 17/120 (%14,2).

Hastalarımızdan 2/120'si (%1,7) yakınması olmamasına rağmen rutin muayene sırasında yapılan fizik muayenede rastlantısal olarak hepatosplenomegali saptanması üzerine yönlendirildiği görülmüştür. Hastaların başvuru yakınmalarının dağılımı Şekil 10'da gösterilmiştir.



\*Diğer: Baş dönmesi 2/120 (%1,7), eklem ağrısı 2/120 (%1,7), senkop 1/120 (%0,8), sarılık 2/120 (%1,7), huzursuzluk 2 /120 (%1,7), bacakta güçsüzlük 1/120 (%0,8), çarpıntı 1/120 (%0,8), bel ağrısı 1/120 (%0,8), kabızlık 1/120 (%0,8), ishal 1/120 (%0,8), vücudun çeşitli yerlerine fark edilen şişlik 3/120 (%3,4) (sol gözde, sol kosta altında, karında ve yüzde)

**Şekil 10.** Hastaların Başvuru Yakınmalarının Dağılımı

İmmüfenotipik alt gruplar tanı yakınmaları açısından karşılaştırılmış, T-ALL hastalarının B-ALL olanlara göre daha yüksek oranda öksürük yakınması ile başvurduğu görülmüştür ( $p=0,013$ ). Diğer yakınmalar açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

### 6.2.2. Ekstramedüller Tutulum

Herhangi bir bölgede ekstramedüller tutulum saptanan hasta sayısı 12/120 dir (%10). Tanı alt gruplarına göre değerlendirildiğinde standart risk B-ALL'de %1,4 (1/68), yüksek risk B-ALL'de %5,4 (2/37), T-ALL'de %70 (7/10) ve infant ALL'de %40 (2/5) oranında ekstramedüller tutulum saptanmıştır. Tanı beyaz küre sayısının, ekstramedüller tutulum saptanan hastaların 6/12'sinde ( $\geq 50.000 / \text{mm}^3$ ) olduğu görülmüştür.

#### 6.2.2.1. Santral Sinir Sistemi

Tüm hastalara tanı anında yapılan LP ile elde edilen BOS örneklerinin sitolojik incelenmesi sonucu 118/120 (%98,3) hastanın BOS'unda lenfoblast saptanmamıştır (SSS-1). BOS örneğinde lenfoblast görülen 2/120 (% 1,7) hasta SSS-3 kabul edilmiştir. SSS-2 kabul edilen hastamız yoktur. SSS-3 durumu olan hastalardan biri 3 yaş 10 aylık, diğeri ise 12 yaş 7 aylık olup, her ikisi de B-ALL hastalarıdır.

#### 6.2.2.2. Toraks ve Mediasten

Hastaların tanı sırasında çekilen akciğer grafileri değerlendirilmiş, mediastinal genişleme, tamamı T hücre fenotipinde olan 6/120 hastada (%5) görülmüştür. Çekilen akciğer grafilerindeki mediastinal genişleme akciğer tomografisi ile doğrulanmış ve hastalar mediastinal tutulum olarak değerlendirilmiştir. T-ALL tanılı hastalarımızda mediastinal tutulum %60 (6/10 hasta) oranında görülmüştür.

Nefes darlığı ile başvuran 1/120 (%0,8) hastada akciğer grafisinde plevral sıvı saptanmış olup, plevral sıvının sitolojik incelemesinde ALL blastları görülmüştür. Hasta immünofenotipik olarak T-ALL tanısı almıştır ve plevra tutulumu olarak kabul edilmiştir.

#### 6.2.2.3. Cilt

Cilt tutulumu 2/120 (%1,7) hastada tespit edilmiştir. Hastalardan biri 19 günlükken diğeri 2 aylıkken tanı almıştır. Her iki hastanın da tanı anında çok yüksek beyaz küre sayısına sahip olduğu (sırasıyla 600.000/mm<sup>3</sup> ve 317.000/ mm<sup>3</sup>) görülmüştür. Hastalara yapılan cilt biyopsisi ile löseminin cilt tutulumu tanısı kesinleştirilmiştir.

#### 6.2.2.4. Testis

Testis tutulumu saptanan tek hasta (1/120; %0,8), tanı beyaz küre sayısı 5200/ mm<sup>3</sup> olup 5 yaş 4 aylıkken B-ALL tanısı almış, ve testis tutulumu ultrasonografi ile tespit edilmiştir.

#### 6.2.3. Tanı Anındaki Beyaz Küre Sayısı

Hastaların tanı tam kan sayımlarındaki ortalama beyaz küre sayısı 9450/ mm<sup>3</sup> (950-600.000/ mm<sup>3</sup>) idi. Tanı anında 22/120 hastanın (%18,3) beyaz küre sayısı  $\geq 50.000$  / mm<sup>3</sup> iken 98/120 hastanın (%81,7)  $< 50.000$  / mm<sup>3</sup> saptanmıştır. Tanı anı beyaz küre sayısı  $\geq 50.000$  / mm<sup>3</sup> olan grupta erkek hasta sayısı 16/22 (%72,7) kız hasta sayısı 6/22 (%27,3) iken,  $< 50.000$  / mm<sup>3</sup> olan grupta erkek hasta sayısı 55/98 (%56,1) kız hasta sayısı 43/98'dir (%43). İki grup kıyaslandığında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,152).

Tanı anında beyaz küre sayısı  $\geq 50.000/\text{mm}^3$  olan hastaların 4/22'si (%18,1) <1 yaşında, 17/22'si (%77,2) 1-9,99 yaşında, 1/22'si(%4,5) >10 yaşındadır. <1 yaş grubundaki hastalarda diğer yaş gruplarına göre tanı beyaz küresinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Tanı anındaki beyaz küre sayısına göre hastaların özellikler Tablo 16'da gösterilmiştir.

**Tablo 16.** Hastaların Tanı Anındaki Beyaz Küre Sayısına Göre Özellikleri

| Hasta özellikleri           |                   | Tanı anındaki beyaz küre sayısı |                           | p     |
|-----------------------------|-------------------|---------------------------------|---------------------------|-------|
|                             |                   | <50.000/ $\text{mm}^3$          | $\geq 50.000/\text{mm}^3$ |       |
| Cinsiyet (erkek)            |                   | 55/98 (%56,1)                   | 16/22 (%72,7)             | 0,152 |
| Yaş (ay) (ortanca $\pm$ SD) |                   | 75 $\pm$ 53                     | 49 $\pm$ 42               | 0,037 |
| Tanı                        |                   |                                 |                           | 0,001 |
|                             | B-ALL (n:101)     | 88/101(%87,1)                   | 13/101 (%12,9)            |       |
|                             | T-ALL (n:10)      | 5/10 (%50)                      | 5/10 (%50)                |       |
|                             | Bifenotipik (n:4) | 4/4 (%100)                      | -                         |       |
|                             | İnfant-ALL(n:5)   | 1/5 (%20)                       | 4/5 (%80)                 |       |

#### 6.2.4. Genetik İncelemeler

Çalışmamızda, tanı anında hastaların genetik anormalliklerini belirlemek için tüm hastalarda konvansiyonel sitogenetik, FISH ve PCR yöntemlerinden en az biri kullanılmıştır. Konvansiyonel sitogenetik inceleme ile  $\geq 20$  metafaz elde edilebilen hasta sayısı 40/120'dir (%33,3). Klonal değişikliğe  $\geq 20$  metafaz elde edilebilen 1/40 hastada (%2,5) , <20 metafaz elde edilen 1/80 (%1,25) hastada rastlanmış olup her iki değişiklik de hiperdiploididir. Elde edilebilen metafaz sayısı <20 olan hastaların 56/80'inde (%70) hiç metafaz elde edilemezken, 24/80 hastada elde edilebilen metafaz sayısı ortalama 9,5'tir (1-19) dur.

En sık saptanan genetik değişikliklerden olan t(12:21) 17/120 (%14,1) ve trizomi 4,10,19 16/120 (%13,3) hastada saptanmıştır.Hastalarımızın 4/120'sinde(%3,3) t(9:22), 4/120'sinde MLL yeniden düzenlemesi olduğu görülmüştür.

**Tablo 17.** Hastalarda Tanı Anında Tespit Edilen Genetik Değişiklikler

| Genetik Değişiklik                     |               | Yöntem                               |                   |                 |
|----------------------------------------|---------------|--------------------------------------|-------------------|-----------------|
|                                        |               | Konvansiyonel Sitogenetik<br>(n:120) |                   | FISH<br>(n:114) |
|                                        |               | <20 metafaz                          | ≥20 metafaz       |                 |
| <b>Toplam hasta</b>                    |               | 80/120(%66,7)                        | 40/120<br>(%33,3) | 114/120(%95)    |
| Hipodiploidi (n:9)                     |               | 6/80 (%7,5)                          | 3/40(%7,5)        | ---             |
| Klonal hipodiploidi(n:0)               |               | 0                                    | 0                 | ---             |
| Hiperdiploidi (n:16)                   |               | 3/80(%3,75)                          | 13/40(%32,5)      | ---             |
| Klonal hiperdiploidi(n:2)              |               | 1/80(%1,25)                          | 1/40(%2,5)        | ---             |
| trizomi4 (n:25)                        |               | 10/80(%12,5)                         | 2/40(%5)          | 25/114(%21,9)   |
| trizomi10 (n:29)                       |               | 7/80(%8,75)                          | 0                 | 29/114(%25,4)   |
| trizomi 17 (n:27)                      |               | 6/80(%7,5)                           | 1/40(%2,5)        | 27/114(%23,6)   |
| trizomi 4,10 (n:2)                     |               | 1/80(%1,25)                          | 0                 | 2/114(%1,7)     |
| trizomi 4,10,17 (n:16)                 |               | 3/80(%3,75)                          | 0                 | 16/114(%14)     |
| t(9:22) (n:4)                          |               | 1/80(%1,25)                          | 0                 | 3/114(%2,6)     |
| t(12:21) (n:17)                        |               | ---                                  | ---               | 15/114(%13,1)   |
| t(1:19) (n:4)                          |               | 2/80(%2,5)                           | 1/40(%2,5)        | 4/114(%3,5)     |
| t(11:14) (n:0)                         |               | 0                                    | 0                 | 0               |
| del 13q (n:6)                          |               | 1/80(%1,25)                          | 0                 | 6/114(%5,2)     |
| MLL<br>yeniden<br>düzenlemesi<br>(n:4) | Diğer (n:2)   | 1/80(%1,25)                          | 0                 | 3/114(%2,6)     |
|                                        | del11q (n:1)  | 0                                    | 0                 | 1/114(%0,8)     |
|                                        | t(4:11) (n:1) | 1/80(%1,25)                          | 0                 | 0               |

Herhangi bir genetik inceleme ile protokollerde olumsuz olarak tanımlanmış genetik özelliklerden en az birini taşıyan hasta sayısı 8/120 (%6,6) iken, olumlu genetik özelliklerden en az birini taşıyanlar 33/120 (%27,5) hastadır. Hastalarda tanı anında tespit edilen genetik değişiklikler Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tanı anındaki beyaz küre sayısı  $\geq 50.000 / \text{mm}^3$  olan hastalar ile  $< 50.000 / \text{mm}^3$  olanlar taşıdıkları genetik özellikler açısından karşılaştırılmış, protokollerce belirlenmiş olumlu/olumsuz genetik özellik taşıma açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0,117$ ).

### 6.3. Akut Lenfoblastik Lösemi Alt Grupları Dağılımı

Akut lenfoblastik lösemi alt gruplarına göre yapılan değerlendirmede 101/120 (%84,1) hasta B hücreli ALL, 10/120 (%8,3) hasta T hücreli ALL, 5/120 (%4,1) hasta infant ALL, 4/120 (%3,3) hasta bifenotipik ALL tanısı almıştır. Infant ALL tanısı alan 1/5 (%20) hasta T- hücre

fenotipinde, 4/5 hasta (%80) B hücre fenotipindedir. Down sendromu olup ALL tanısı alan hasta sayısı ise 2/120 (%1,7) dir ve bu hastalar B-ALL fenotipindedir. Hastaların tanılarına göre dağılımı Tablo 18’de özetlenmiştir.

**Tablo 18.** Hastaların Tanı Alt Gruplarına Göre Dağılımı

| Tanı                    | Hasta sayısı (toplam:120) |
|-------------------------|---------------------------|
| <b>B-ALL*</b>           | 101/120 (% 84,1)          |
| <b>T-ALL</b>            | 10/120 (%8,3)             |
| <b>Bifenotipik- ALL</b> | 4/120 (%3,3)              |
| <b>İnfant-ALL</b>       | 5/120 (%4,1)              |

\*: B-ALL fenotipinde olan Down Sendromlu 2 hasta dahildir.

Cinsiyet, tanı yaşı ve tanı anındaki beyaz küre sayısı açısından B-ALL hastaları ile T-ALL hastaları kıyaslanmıştır. T-ALL hastalarının daha yüksek oranda tanı anında  $\geq 50.000/\text{mm}^3$  beyaz küre sayısına sahip oldukları görülmüştür ( $p<0,001$ ). Cinsiyet dağılımına bakıldığında T-ALL hastalarında erkek:kız oranı 10 iken B-ALL hastalarında 1,2 olarak bulunmuştur ve istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,044$ )

#### 6.4. Tedavi Protokolleri

Hastalar, tanı anında belirlenen risk faktörlerine (tanı yaşı ve beyaz küre sayısı) ve immünfenotipik özelliklerine göre gruplandırılarak tedavileri başlanmış ancak izlemde indüksiyon tedavisi sonrasında çeşitli nedenler ile uygulanan tedavi protokollerinde değişikliğe gidilmiştir.

Tanı anında, 68/120 (%56,6) hastaya standart risk B-ALL, 37/120 (%30,8) hastaya yüksek risk B-ALL, 10/120 (%8,4) hastaya T-ALL, 5/120 (%4,1) hastaya infant ALL tedavi protokolleri başlanmıştır. Bifenotipik lösemiler yüksek risk B-ALL protokolü ile tedavi edilmiştir.

#### 6.5. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

##### 6.5.1. Erken (15. gün) Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Hastaların tedaviye erken yanıtını değerlendirmek için, infant-ALL COG 0631 protokolü ile tedavi edilen 5/120 (%4,1) hasta ve 15. günden önce kaybedilen bir hasta hariç, diğer 114/120 (%95) hastaya protokol gereği indüksiyon tedavisinin 15. gününde kemik iliği aspirasyonu yapılmıştır. Kemik iliğinin morfolojik değerlendirmesine göre 61/114 (%53,5) hasta M1, 36 (%31,5) hasta M2, 15 (%13,1) hasta M3 yanıt ile uyumlu bulunmuştur. İki hastanın kemik iliği hiposelüler olması nedeniyle değerlendirme yapılamamıştır. Erken tedavi

yanıtı değerlendirilen hastalardan 15.gün kemik iliği M2/M3 olan hastalar ile M1 olan hastalar tanı beyaz küre sayısı açısından karşılaştırılmış anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,434)

Tanı anında standart risk B-ALL olarak değerlendirilip ilgili protokol başlanan 68/120 (%56,6) hastanın 15. gün kemik iliği aspirasyon örneklerinin morfolojik değerlendirmesine göre 34/68 (%50) M1, 25/68 (%36,7) M2, 8/68(%21) M3 olduğu görülmüştür. Hastalardan birinin kemik iliği hiposelüler görünümde olduğundan değerlendirme yapılamamıştır. Erken tedavi yanıtının değerlendirilmesiyle tanı anında standart risk B-ALL olarak değerlendirilip ilgili protokol başlanan 68 hastadan, 30/68 'i (%44,2) standart orta, 38/68'i (%55,8) standart yüksek risk kolundan tedaviye devam etmiştir.

Yüksek risk B-ALL grubuna dahil edilen hastaların 36/37'sinde (%97,2) 15. günde tedavi yanıtı değerlendirilebilmiştir. Bir hasta 15. gün öncesinde kaybedilmiştir. Kemik iliği morfolojisine göre hastaların 21/36'sının (%58,2) M1, 7/36'sının (%19,4) M2, 7/36'sının (%19,4) M3 olduğu görülmüştür. Hastalardan birinde kemik iliğinin hiposelüler olması nedeniyle değerlendirme yapılamamıştır. Erken tedavi yanıtına göre 15. günde 17/ 36 hasta (%47,2) RER kolundan, 19/36 hasta (%52,7) ise SER kolundan tedaviye devam etmiştir.

Hastalarımızdan T hücre fenotipinde olan 10/10'unda tedavinin 15. gününde kemik iliği değerlendirmesi yapılmış 6/10'unda (%60) M1, 4/10'unda (%40) M2 yanıt görülmüştür.

Tanı anındaki ve tedavi yanıtına göre risk grupları Tablo 19'da gösterilmiştir.

**Tablo 19.** Tanı Anındaki ve Tedavi Yanıtına Göre Risk Grupları

| Tanı<br>(Hasta sayısı<br>toplam:120) | Tanı<br>Risk Grubu                                                              | 15. Gün<br>Risk Grubu Dağılımı          | 1. Ayda<br>Risk Grubu*                                                          |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B-ALL<br/>(n:105)</b>             | Standart Risk (n:68/120)                                                        | Standart Orta<br>(n:30/68) (%44,2)      | Standart Risk (n:65/103)                                                        |
|                                      |                                                                                 | Standart Yüksek<br>(n:38/68) (%55,8)    |                                                                                 |
|                                      | Yüksek Risk (n:37/120)                                                          | RER <sup>1</sup><br>(n:17/36)** (%47,2) | Yüksek Risk<br>(n:32/103)                                                       |
|                                      |                                                                                 | SER <sup>2</sup><br>(n:19/36) (%52,7)   |                                                                                 |
|                                      | -                                                                               | -                                       | Çok Yüksek Risk<br>(n:6/103)***                                                 |
| <b>T-ALL<br/>(n:10/120)</b>          | ---                                                                             |                                         | Çok Yüksek Risk (n:1/10)                                                        |
| <b>İnfant ALL<br/>(n:5/120)</b>      | Standart Risk<br>(n:1/5)<br>Intermediate Risk (n:2/5)<br>Yüksek Risk<br>(n:2/5) |                                         | Standart Risk<br>(n:1/4)<br>Intermediate Risk (n:2/4)<br>Yüksek Risk<br>(n:1/4) |

\*B-ALL grubundan yüksek risk olan iki, infant ALL grubundan bir hasta, indüksiyon sırasında kaybedildiği için değerlendirmeye dahil edilmemiştir.

\*\* Tedavinin 15. Gününden önce kaybedilen bir hasta değerlendirme dışı bırakılmıştır.

\*\*\*İki hasta, farklı bir 'çok yüksek risk' protokolüne (VHR1131) geçiş yapması nedeniyle çalışma dışı kalmıştır.

RER<sup>1</sup> :Hızlı erken yanıt (Rapid early response) SER<sup>2</sup> : Yavaş erken yanıt (Slow early response)

### 6.5.2. İndüksiyon Tedavisine Yanıtın Değerlendirilmesi

Tedavinin 29-35.günleri arasında yaşayan 117/120 (%97,5) hastaya kemik iliği değerlendirmesi yapılmıştır ve indüksiyon sonunda hastaların 110/117'sinde (%94) M1, 4/117'sinde (%3,4) M2, 3/117'sinde (%2,6) M3 kemik iliği elde edilmiştir. Kemik iliği M2/M3 olan hastalar ile M1 olan hastalar tanındaki beyaz küre sayısı açısından karşılaştırılmış, anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0,517$ ).

İndüksiyon sonunda tam remisyona girmeyen hastaların toplam sayısı 8 /117 (%6,8) dir. Bu hastalardan 2/8'si (%25) genişletilmiş indüksiyon/konsolidasyon sonrası remisyona girerken 1/8 hastada (%12,5) genetik özelliği nedeni ile çok yüksek risk tedavi protokolüne geçilmiş, bir hasta (%12,5) genişletilmiş indüksiyon planlanırken kaybedilmiştir. İndüksiyon başarısızlığı olarak kabul edilen 4/8(%50) hasta olmuştur.

İndüksiyon sonu tedavi yanıtı değerlendirilen 68 standart risk B-ALL hastasından 64/68'inde (%94,1) M1, 4/68'inde (%5,9) M2 yanıt elde edilmiştir. Tam remisyona girmeyen standart risk B-ALL hastalarının 2/4'ü (%50) genişletilmiş indüksiyon/konsolidasyon sonrası remisyona girerken 1/4 hastada (%25) genetik özelliği nedeni ile çok yüksek risk tedavi protokolüne geçilmiş, bir hasta (%25) genişletilmiş indüksiyon planlanırken kaybedilmiştir. İndüksiyon sonu kemik iliği yanıtı M1 olan standart risk B-ALL hastalarından biri, MRD sonucunun çok yüksek saptanması nedeniyle indüksiyon başarısızlığı olarak kabul edilmiştir. İndüksiyon başarısızlığı oranı standart risk B-ALL hastalarında %1,4 bulunmuştur.

Yüksek risk B-ALL hastalarından indüksiyon sonunda tedavi yanıtı değerlendirilebilen 34/36'sında (%94,5) M1, 2/36'sında (%5,5) M3 kemik iliği görülmüştür. İndüksiyon başarısızlığı oranı yüksek risk B-ALL hastalarında %5,5 bulunmuştur.

Hastalarımızdan T-ALL tanısı ile izlediklerimizin tamamında (10/10) indüksiyon sonunda tam remisyon elde edilmiştir.

Tanı anında <1 yaş olan beş hastamızdan 4/5'inde indüksiyon sonunda tedavi yanıtı değerlendirmesi yapılabilmektedir. Bunlardan 3/4'ünde (%75) M1, 1/4'ünde (%25) M3 yanıt elde edilmiştir. İnfant ALL hastalarımızda indüksiyon başarısızlığı oranı %25'tir.

İndüksiyon sonunda tam remisyon elde edilemeyen hastalardan 1/8'i (%12,5) 1 yaşından küçük, 6/8'i (% 75) 1-9.99 yaşında, 1/8'i (%12,5) >10 yaşındadır. Tanı beyaz küre sayısının bu hastalardan 7/8'inde (%82,5)  $<50.000/mm^3$  olduğu görülmüştür. Tablo 20'de indüksiyon sonunda remisyona girmeyen hastaların özellikleri özetlenmiştir.

**Tablo 20.** İndüksiyon Sonunda Remisyona Girmeyen Hastaların Özellikleri

| Hasta/<br>Cinsiyet | Tanı<br>Yaşı   | Tanı Beyaz<br>Küre Sayısı | Tanı Alt<br>Grubu         | Ekstamedüller<br>Tutulmuş | Genetik<br>Özellik                  | Tedavi<br>Protokolü       | 15. gün<br>Kemik İliği<br>Yanıtı | 29.gün<br>Kemik<br>İliği<br>Yanıtı | Tedavi Devamı                           | Devam<br>Edilen<br>Tedaviye<br>Kemik<br>İliği<br>Yanıtı | Son<br>Durum |
|--------------------|----------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------------------|---------------------------|----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------|
| 1-Erkek            | 4 yaş<br>11 ay | 41.100/mm <sup>3</sup>    | Standart<br>Risk<br>B-ALL | Yok                       | t(12:21)                            | Standart<br>Risk<br>B-ALL | Hiposelüler                      | M2                                 | Genişletilmiş<br>indüksiyon             | ---***                                                  | Exitus       |
| 2-Kız              | 3 yaş<br>11 ay | 8.970/mm <sup>3</sup>     | Standart<br>Risk<br>B-ALL | SSS-3                     | t(12:21)<br>trizomi<br>4,10,17      | Standart<br>Risk<br>B-ALL | M3                               | M2                                 | Konsolidasyon                           | M1                                                      | Yaşıyor      |
| 3-Kız              | 3 yaş<br>6 ay  | 17.300/mm <sup>3</sup>    | Standart<br>Risk<br>B-ALL | Yok                       | 1/3 metafazda<br>hipodiploidi       | Standart<br>Risk<br>B-ALL | M3                               | M2                                 | Yüksek risk<br>protokolüne<br>geçiş     | M1                                                      | Yaşıyor      |
| 4-Kız              | 3 yaş          | 2.500/mm <sup>3</sup>     | Standart<br>Risk<br>B-ALL | Yok                       | —                                   | Standart<br>Risk<br>B-ALL | M3                               | M2                                 | Genişletilmiş<br>indüksiyon             | M1                                                      | Yaşıyor      |
| 5-Kız              | 2 yaş<br>5 ay  | 17.550/mm <sup>3</sup>    | Standart<br>Risk<br>B-ALL | Yok                       | 10/13<br>metafazda<br>hiperdiploidi | Standart<br>Risk<br>B-ALL | M2                               | M1/İB**                            | Çok yüksek risk<br>protokolüne<br>geçiş | M1                                                      | Yaşıyor      |
| 6-Erkek            | 4 yaş<br>7 ay  | 26.320/mm <sup>3*</sup>   | Yüksek<br>Risk<br>B-ALL   | Yok                       | —                                   | Yüksek<br>Risk<br>B-ALL   | M3                               | M3/İB                              | Çok yüksek risk<br>protokolüne<br>geçiş | M1                                                      | Yaşıyor      |
| 7-Kız              | 10 yaş<br>1 ay | 28.400/mm <sup>3</sup>    | Yüksek<br>Risk<br>B-ALL   | Yok                       | —                                   | Yüksek<br>Risk<br>B-ALL   | M3                               | M3/İB                              | Çok yüksek risk<br>protokolüne<br>geçiş | M1                                                      | Exitus       |
| 8-Erkek            | 2 ay           | 317.000/mm <sup>3</sup>   | İnfant<br>ALL             | Cilt                      | MLL yeniden<br>düzenlemesi          | İnfant ALL                | ---                              | M3/İB                              | Mevcut tedavi<br>devamı                 | M1                                                      | Exitus       |

\*Steroid tedavisi sonrası beyaz küre değeri

\*\*İndüksiyon sonunda gönderilen MRD çok yüksek(%8) olması nedeniyle indüksiyon başarısızlığı kabul edilmiştir, İB: İndüksiyon Başarısızlığı

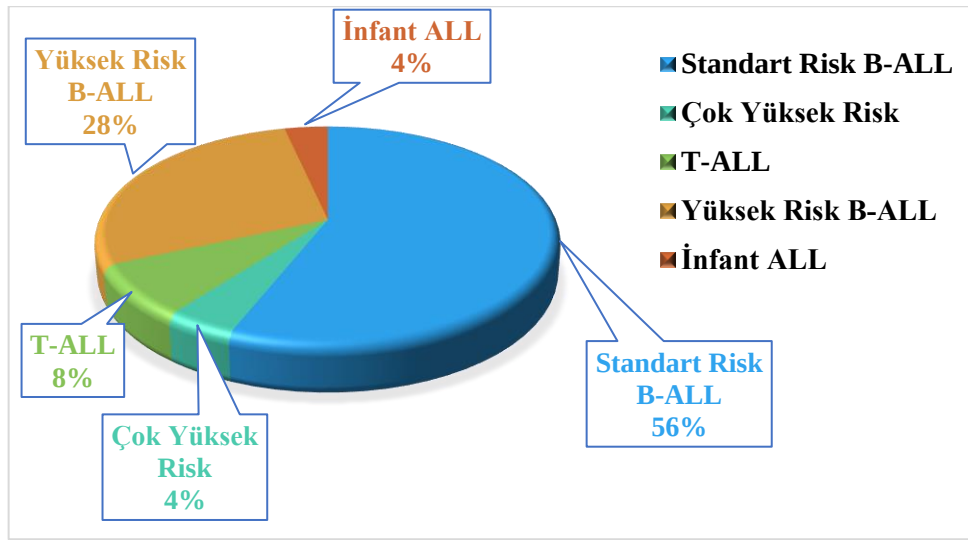
\*\*\* Genişletilmiş indüksiyon planlanmış ancak hasta tedavi alamadan kaybedilmiştir.

### 6.5.2.1.İndüksiyon Başarısızlığı

İndüksiyon sonunda tedavi yanıtı değerlendirilebilen 117 hastamızdan, M3 kemik iliğine sahip olan üç hasta ve indüksiyon sonunda çok yüksek MRD sonucu (%8) olan bir hasta indüksiyon başarısızlığı olarak değerlendirilmiş, indüksiyon başarısızlığı oranı tüm hastalarımız için 4/117 (%2,5) olarak hesaplanmıştır.

### 6.6. Tedavi Protokolünde Değişiklik Yapılan Hastaların Değerlendirmesi

İzlemde, tanı anında gönderilen genetik inceleme sonuçlarının elde edilmesi ile başlangıçta B-ALL olup standart risk grubunda olan 1/68 hasta (%1,47), yüksek risk grubunda olan 2/37 hasta (%5,4) ve T-ALL tanısı almış olan 1/10 hasta (%10) olmak üzere toplam 4/120 (%3,3) hastada t(9:22) saptanması nedeniyle indüksiyon tedavisi sonrasında çok yüksek risk ALL 0031 protokolüne geçiş yapılmıştır. Ayrıca, yüksek risk B-ALL olan 1/37 (%2,7) hastada 15. gün tedavi yanıtının yetersizliği nedeniyle çok yüksek risk ALL 0031 protokolüne geçiş yapılmıştır. Tedavi protokollerinin son durumdaki dağılımı Şekil 11’de gösterilmiştir. Akut lenfoblastik lösemi tanısı öncesi “kronik eozinofilik lösemi” tanısı ile izlenmekte olup B-ALL’ye transforme olan bir hastaya (1/120-%0,8) başlangıçta steroid tedavisi almış olması nedeniyle yüksek risk B-ALL COG-0232 protokolü başlanmıştır. İndüksiyon sonunda (29. gün) yapılan kemik iliği incelemesinin M3 ile uyumlu olması nedeniyle indüksiyon başarısızlığı olarak değerlendirilmiş, devamında çalışmamıza dahil olmayan COG1131-VHR protokolüne geçilmiştir. Benzer şekilde standart risk B-ALL tanısı ile izlemine başlanan bir hastanın indüksiyon sonu kemik iliği incelemesi M1 olmasına rağmen, gönderilen MRD çok yüksek (%8) sonuçlanması nedeniyle COG1131-VHR protokolü ile tedavisine devam edilmiştir. Bu iki hasta demografik, klinik, tanı ve indüksiyon tedavisine yanıt verileri hariç izlem verileri açısından çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların tedavi protokollerine göre başlangıç ve izlemdeki dağılımları Tablo 21’de, tedavi protokol değişiklikleri Şekil 12’de gösterilmiştir.



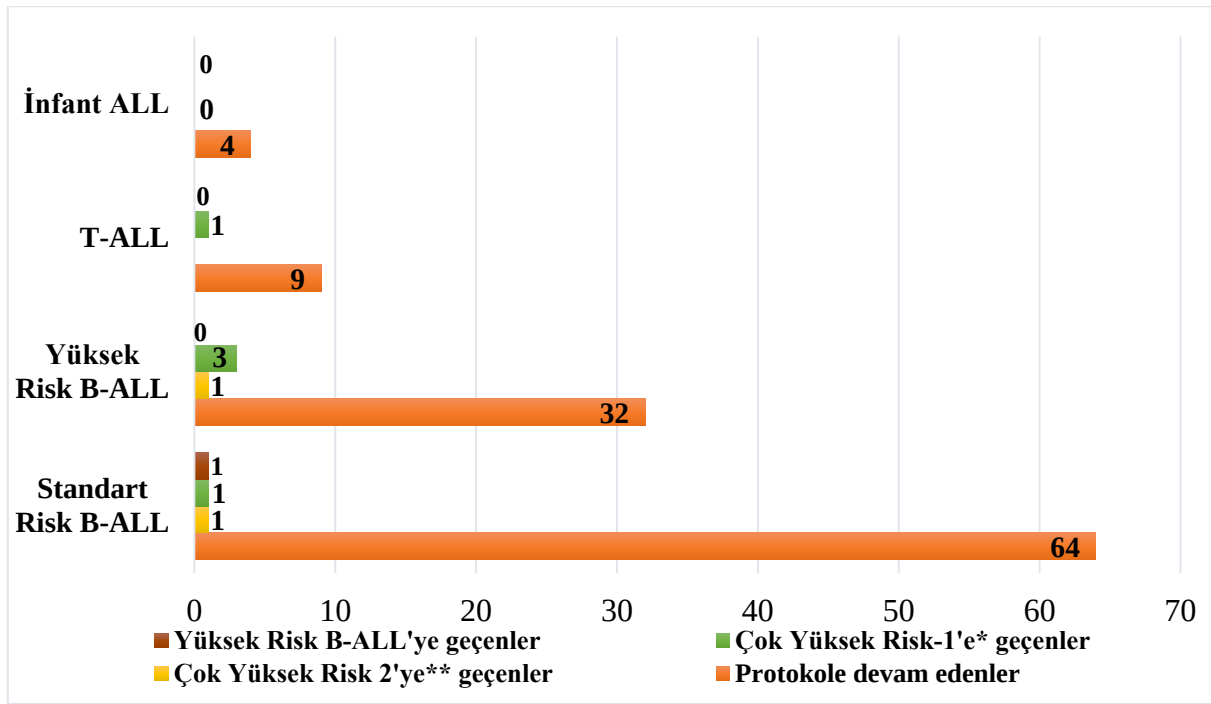
Şekil 11. Tedavi Protokollerinin Dağılımı

Tablo 21. Hastaların Aldıkları Tedavi Protokollerine Göre Başlangıç ve İzlemdaki Dağılımı

| Tanı<br>(Hasta sayısı toplam:120) |                                    | Başlanan<br>Tedavi<br>Protokolü           | Değişiklik Yapılan<br>Hastalar  | Değişiklik<br>Nedeni                 | Devam Edilen<br>Tedavi<br>Protokolü**     |
|-----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------|
| B-ALL (n:105/120) (%87,5)         |                                    |                                           |                                 |                                      |                                           |
|                                   | Standart Risk<br>(n:68/120)(%56,6) | Standart<br>Risk<br>(n:68/120)<br>(%56,6) | Yüksek Risk (n:1/68)            | Hipodiploidi<br>(n:1)                | Standart Risk<br>(n:64/114)<br>(%56)      |
|                                   |                                    |                                           | Çok Yüksek Risk-1<br>(n:1/68)   | t(9:22) (n:1)                        |                                           |
|                                   |                                    |                                           | Çok Yüksek Risk-2*<br>(n: 1/68) | İndüksiyon<br>başarısızlığı<br>(n:1) |                                           |
|                                   | Yüksek Risk<br>(n:37/120)(%30,8)   | Yüksek<br>Risk<br>(n:37/120)<br>(%30,8)   | Çok Yüksek Risk-1<br>(n:3 /36)  | t(9:22)<br>saptanması(n:2)           | Yüksek Risk<br>(n:32/114)<br>(%28)        |
|                                   |                                    |                                           | Çok Yüksek Risk-2*<br>(n:1/36)  | İndüksiyon<br>başarısızlığı<br>(n:1) |                                           |
|                                   | Çok Yüksek Risk                    | ---                                       | ---                             | ---                                  | Çok Yüksek<br>Risk<br>(n:5/114)<br>(%4,5) |
| T-ALL (n:10/120) (%8,4)           |                                    | T-ALL<br>(n:10/120)<br>(%8,4)             | Çok Yüksek Risk<br>(n:1/10)     | t(9:22)<br>saptanması<br>(n:1/1)     | T-ALL<br>(n:9/114)<br>(%8)                |
| İnfant ALL (n:5/120) (%4,1)       |                                    | İnfant ALL<br>(n:5/5)<br>(%8,4)           | ---                             | ---                                  | İnfant ALL<br>(n:4/114)<br>(%3,5)         |

\*COG 1131-VHR, çok yüksek risk protokolü çalışmamıza dahil değildir.

\*\* İndüksiyon sırasında kaybedilen dört, protokol değişikliği nedeniyle çalışma dışında bırakılan iki hasta olmuştur.



\*Çok Yüksek Risk 1: COG 0031 \*Çok Yüksek Risk 2: VHR1131 (Çalışma dışı bırakılan iki hasta)

**Şekil 12.** Tedavi Protokolü Değişiklikleri

### 6.7. Radyoterapi Alan Hastaların Değerlendirilmesi

Tanıda ekstrapredükörler SSS tutulumu saptanan iki hastada tedavi dozundan (1800 Gy) , 18 hastada ise profilaksi dozundan (1200 Gy) olmak üzere toplam 20/120 hastamız (%16,7) kranial radyoterapi almıştır. Bunlardan 1/20'si (%5) standart risk B-ALL, 1/20'si (%5) çok yüksek risk ALL, 5/20'i (%25) T-ALL, 13'ü (%65) yüksek risk B-ALL protokolü ile tedavi edilmiştir. Hastaların immünofenotipik alt gruplarına göre RT alma sıklığı açısından anlamlı farklılık saptanmasa da B-ALL hastalarının %14'ünün (15/105) T-ALL hastalarının ise %50'sinin (5/10) RT aldığı görülmüştür.

Tedavi protokolü gereği RT alan hastalardan 5/20'sinde (%25) relaps görülmüştür ve RT almayan hastalara göre relaps sıklığı yüksek bulunmuştur (p =0,009). Relaps yeri dört hastada (%80) kemik iliği, birinde ise (%20) kemik iliği + SSS'dir. Radyoterapi alan hastalardan 3/20'sine (%15) HKHN yapılmıştır ve RT alan hastalar ile almayan hastalar arasında HKHN yapılması açısından farklılık saptanmamıştır (p=0.200).

## 6.8. İndüksiyon Tedavisi Sonrası İzlem

Çalışmamızda yer alan hastalar, tanı tarihinden itibaren ortalama 80 ay, ortanca  $81 \pm 44$  ay izlenmiştir. En kısa süre izlenen hastamız 12 gün izlendikten sonra kaybedilirken, en uzun süredir izlenen hastamız 176 aydan (14 yıl 8 ay) beri takip edilmektedir. Hastaların 41/118'si (%34,7) beş yıldan kısa süre izlenmişken, 79/118'i (%66,9) beş yıldan uzun süredir takibimizdedir. Hayatta olan ve bölümümüzde izlemi halen devam eden 90/118 (%76,2) hasta mevcuttur. Hastalarımızdan 15/118'i (%12,7) ise kür sonrası >5 yıl kontrole gelmiş ancak, 2-9 yıl arası sürelerden beri kontrole gelmemiştir. Son kontrolünden sonra >6 ay süre geçmiş hastalara telefon ile ulaşılmıştır. Tamamı hayattadır ve hastalıksız yaşamlarına devam etmektedir.

### 6.8.1. Relaps Olan Hastaların Değerlendirilmesi

Hastalarımızın relaps sıklığı değerlendirildiğinde 8/118'sinde (% 6,7) izole kemik iliği, 1/118'inde (%0,84) izole SSS, 2/118'inde (%1,7) kombine (kemik iliği+SSS) olmak üzere toplam 11/118 hastada (% 9,3) tanı tarihinden ortalama 26,8 ay sonra relaps gerçekleşmiştir.

Altı hastamız (%5) tedavi sırasında, beş hastamız (%4,1) tedavi kesildikten sonra relaps olmuştur. Tedavi kesildikten sonra relaps olan hastalarımız tedavi kesim tarihinden ortalama  $15 \pm 12$  aylık süre (3-36 ay) sonra relaps olmuştur. Kombine relapsı olan 2/120 (%1,7) hastada da tedavi sırasında relaps gerçekleşmiştir.

Relaps olma zamanların göre hastalarımızdan 4/118'inde (%3,4) erken (tanı tarihinden <18 ay sonra), 7/118'inde (% 5,9) ise geç (tanı tarihinden >18 ay sonra) relaps görülmüştür. Tanı yaşlarına göre değerlendirildiğinde relaps olan hastalardan 7/11'inin (% %63,6) 1-9,9 yaşında, 2/11'inin (%18,2) <1 yaşında, 2/11'inin ise (% 18,2)  $\geq 10$  yaşında iken tanı aldığı görülmüştür. Relaps olan hastalardan 6/11'i (%59,5) erkek, 5/11'i (% 40,5) kızdır. Tanı yaşı <1 yaş olan grupta relaps sıklığı anlamlı derecede yüksek saptanırken ( $p=0,04$ ) cinsiyet ile relaps sıklığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p=0,755$ ).

Akut lenfoblastik lösemi alt grupları relaps sıklığı açısından karşılaştırılmış infant ALL tanılı hastaların relaps sıklığı B-ALL ve T-ALL tanılı hastalara göre yüksek bulunmuştur ( $p=0,008$ ).

Tanı anındaki beyaz küre sayılarına bakıldığında, relaps olan hastalardan 4/11'inin (%36,4) tanı anında beyaz küre sayısının  $<50.000 / \text{mm}^3$ , 7/11'inin (%63,6) ise  $\geq 50.000 / \text{mm}^3$  olduğu görülmüştür. Relaps görülme sıklığı tanı anında beyaz küre sayısı  $\geq 50.000 / \text{mm}^3$  olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Tanı anındaki beyaz küre sayısı ile relaps ilişkisi değerlendirildiğinde eşik değeri  $27310 / \text{mm}^3$  saptanmıştır.

Bu değerin üzerinde hastalarımızın relaps sıklığının arttığı %81 hassasiyet ve %81 özgüllük ile tespit edilmiştir.

Ekstramedüller tutulum açısından relaps olanlar ile olmayan hastalar karşılaştırılmış ve anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=1,000$ ).

Akut lenfoblastik lösemi alt gruplarına göre, relaps olan hastaların 7/11'i (%63,6) B-ALL, 2/11'i (%18,2) T-ALL ve 2/11'i (%18,2) infant ALL'dir. Infant ALL hastalarında relaps görülme sıklığı B ve T ALL hastalarına göre daha yüksek iken ( $p=0,008$ ), B-ALL hastaları ile T-ALL hastaları arasında fark saptanmamıştır. Risk gruplarına göre B-ALL tanılı hastaların relaps oranlarına bakıldığında, standart risk grubundakilerin 1/64'ünde (%1,56), yüksek risk grubundakilerin ise 6/32'sinde (%18,7) relaps gerçekleştiği görülmüştür. Çok yüksek risk grubunda olan hastalardan relaps olan yoktur. Relaps görülme sıklığı yüksek risk B-ALL tanılı hastalarda standart B-ALL tanılı hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,013$ ).

Sahip oldukları genetik özellikler açısından relaps olanlar ile olmayan hastalar karşılaştırılmış, olumsuz genetik özellikler taşıma açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0,738$ ).

Erken tedavi yanıtına göre hastalar relaps sıklığı açısından karşılaştırılmıştır. Tedavinin 15. gününde M2 ve M3 olan hastalar ile M1 olanlar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. İndüksiyon sonu tedavi yanıtı ile relaps sıklığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Relaps sıklığı açısından indüksiyon sonunda tam remisyona giren hastalar ile konsolidasyon ya da genişletilmiş indüksiyon sonrası remisyona giren hastalar karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=1,000$ ).

Tanı tarihine göre relaps oranları karşılaştırıldığında, 1 Ocak 2006- 31 Aralık 2013 arasında tanı alanlar ile 1 Ocak 2014 – 31 Aralık 2020 arasında tanı alan hastalar arasında relaps görülme sıklığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Ortalama izlem süresi relaps olan hastalarda  $47\pm25$  ay'dır. Son durumları değerlendirildiğinde relaps olan hastalardan 6/11'inin (%54,5) kaybedildiği görülmüştür. Kaybedilen hastalardan 3/6'sı erken ve 3/6'sı ise geç relaps olan hastalardır. Mortalite açısından karşılaştırıldığında erken relaps olanlar ile geç relaps olan hastalar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p=0,545$ ). Relaps olan hastaların özellikleri Tablo 22'de verilmiştir.

**Tablo 22. Relaps Olan Hastaların Özellikleri**

| Hasta/<br>Cinsiyet | Tanı Yaşı      | Tanı Beyaz Küre<br>Sayısı | Tanı Alt Grubu      | Ekstamedüller<br>Tutulum | Genetik Özellik         | Tedavi Protokolü    | 15. gün Kemik<br>İlgi Yanıtı | 29.gün Kemik İlgi<br>Yanıtı | Relaps Zamanı                                | Relaps İçin Geçen<br>Süre      |                                  | Relaps Yeri | HKHN Durumu | Son Durum |
|--------------------|----------------|---------------------------|---------------------|--------------------------|-------------------------|---------------------|------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|-------------|-------------|-----------|
|                    |                |                           |                     |                          |                         |                     |                              |                             |                                              | Tanı<br>Tarihinden<br>İtibaren | Tedavi<br>Kesiminden<br>İtibaren |             |             |           |
| 1-Erkek            | 8 ay           | 190.900/mm <sup>3</sup>   | İnfant-ALL          | Yok                      | MLL yeniden düzenlemesi | İnfant ALL          | ---                          | M1                          | Tedavi sırasında (Devam-1)                   | 10 ay                          | ---                              | Kİ+SSS      | Hayır       | Exitus    |
| 2-Erkek            | 13 ay          | 72.800/mm <sup>3</sup>    | Yüksek Risk B-ALL   | Yok                      | —                       | Yüksek Risk B-ALL   | M1                           | M1                          | Tedavi sırasında (İdame)                     | 19 ay                          | ---                              | Kİ          | Evet        | Exitus    |
| 3-Kız              | 9 yaş<br>7 ay  | 2.900/mm <sup>3</sup>     | Yüksek Risk B-ALL   | Yok                      | —                       | Yüksek Risk B-ALL   | M3                           | M1                          | Tedavi sonrasında                            | 5 yıl<br>1 ay                  | 3 yıl                            | Kİ          | Evet        | Exitus    |
| 4-Erkek            | 4 yaş<br>1 ay  | 395.100/mm <sup>3</sup>   | T-ALL               | Yok                      | —                       | T-ALL               | M2                           | M1                          | Tedavi sırasında (İdame)                     | 16 ay                          | ---                              | Kİ+SSS      | Hayır       | Exitus    |
| 5-Kız              | 15 yaş<br>5 ay | 266.000/mm <sup>3</sup>   | Yüksek Risk B-ALL   | Yok                      | —                       | Yüksek Risk B-ALL   | M2                           | M1                          | Tedavi sırasında (Yoğun Geç İntensifikasyon) | 8 ay                           | ---                              | Kİ          | Evet        | Exitus    |
| 6-Kız              | 12 yaş<br>7 ay | 13.800/mm <sup>3</sup>    | Yüksek Risk B-ALL   | Yok                      | —                       | Yüksek Risk B-ALL   | M1                           | M1                          | Tedavi sırasında (İdame)                     | 22 ay                          | ---                              | SSS         | Evet        | Exitus    |
| 7-Erkek            | 3 yaş<br>11 ay | 101.000/mm <sup>3</sup>   | T-ALL               | Mediasten                | —                       | T-ALL               | M1                           | M1                          | Tedavi sonrasında                            | 4 yıl<br>6 ay                  | 11 ay                            | Kİ          | Evet        | Yaşıyor   |
| 8-Kız              | 12 ay          | 28.300/mm <sup>3</sup>    | İnfant-ALL          | Yok                      | MLL yeniden düzenlemesi | İnfant ALL          | ---                          | M1                          | Tedavi sonrasında                            | 2 yıl<br>3 ay                  | 3 ay                             | Kİ          | Evet        | Yaşıyor   |
| 9-Kız              | 3 yaş          | 510.000/mm <sup>3</sup>   | Yüksek Risk B-ALL   | Yok                      |                         | Yüksek Risk B-ALL   | M1                           | M1                          | Tedavi sırasında (Ara İdame)                 | 7 ay                           | ---                              | Kİ          | Evet        | Yaşıyor   |
| 10-Erkek           | 2 yaş<br>5 ay  | 40.770/mm <sup>3</sup>    | Standart Risk B-ALL | Yok                      | t(12:21)                | Standart Risk B-ALL | M2                           | M1                          | Tedavi sonrasında                            | 3 yıl<br>1 ay                  | 9 ay                             | Kİ          | Hayır*      | Yaşıyor   |
| 11-Erkek           | 5 yaş<br>3 ay  | 241.600/mm <sup>3</sup>   | Yüksek Risk B-ALL   | Yok                      | del13q                  | Yüksek Risk B-ALL   | M1                           | M1                          | Tedavi sonrasında                            | 5 yıl                          | 1 yıl 8 ay                       | Kİ          | Hayır       | Yaşıyor   |

\*Hastaya HKHN yapılması planı var, hazırlıkları devam ediyor.

### 6.8.2. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastaların Değerlendirmesi

Çalışmamıza dahil edilen hastalardan 10/120'sine (%8,3) HKHN yapılmıştır. Hematopoetik kök hücre nakli nedenlerine bakıldığında 7/10'unda (%70) relaps nedeniyle, 2/10'unda (%20) t(9;22) pozitifliği nedeniyle nakil yapıldığı görülmüştür. Kronik eozinofilik lösemi tanısı ile izlenirken B-ALL'ye transforme olan ve indüksiyon sonrasında protokol değişikliğine gidilerek çalışma dışı bırakılan bir hastada da HKHN yapılmıştır. Hematopoetik kök hücre nakli yapıp kaybedilen 4 hastanın tamamında nakil nedeni relapstır ve HKHN yapılan hastalarda mortalite oranı 4/10 hasta ile %40 bulunmuştur. Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastaların mortalitesi yapılmayanlara göre daha yüksektir ( $p=0,012$ ).

### 6.8.3. Kaybedilen Hastaların Değerlendirmesi

Çalışmaya dahil edilen 120 hastamızdan 13'ü (%10,8) kaybedilmiştir. Kaybedilen hastalar ile hayatta kalanlar tanı, cinsiyet, tanı yaşı, tanı anındaki beyaz küre sayısı, ekstramedüller tutulum varlığı, tanı risk grubu, relaps durumu, taşıdıkları genetik özellikler ve tedavinin 15. Günü ile indüksiyon tedavisi sonunda bakılan kemik iliğinin morfolojik durumu açısından karşılaştırılmıştır. Tanı anında beyaz küre sayısı  $\geq 50.000/\text{mm}^3$  olan hastaların,  $<50.000/\text{mm}^3$  olanlara göre mortalitesi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p=0,002$ ). Beyaz küre sayısı ile mortalite arasındaki ilişki için eşik değeri %84 hassasiyet %75 özgüllük ile  $17.650/\text{mm}^3$  bulunmuştur. Bu değer üzerinde hastaların mortalite sıklığının arttığı görülmüştür.

Tanı yaşı  $<1$  yaş olanların 1-9,99 yaş ve  $\geq 10$  yaş olanlara göre ( $p=0,002$ ), yüksek risk grubundaki hastaların standart risk grubundaki hastalara göre mortalitesi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p=0,009$ ). Kaybedilen hastalardan 6/13'ü (%46) relaps sonrası kaybedilmiştir. Relaps olan hastaların mortalitesi olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p<0,001$ ).

Akut lenfoblastik lösemi alt grupları arasında en yüksek mortaliteye infant ALL tanılı hastaların sahip olduğu görülmüş, B-ALL ve T-ALL tanılı hastalara göre istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,008$ ). Ancak B-ALL ile T-ALL arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Risk gruplarının mortalitesi değerlendirildiğinde B-ALL tanılı hastalarda yüksek risk grubunda olanların mortalitesi standart risk grubunda olanlara göre yüksek bulunmuştur ( $p=0,009$ ).

Tedavinin 15. gününde M2 ve M3 olan hastalar ile M1 olanlar arasında ve olumsuz genetik özellik taşıyanlar ile olumlu genetik özellik taşıyanlar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla  $p>0,05$  ve  $p=0,738$ ).

İndüksiyon sonundaki tedavi yanıtına göre hastaların mortalite sıklığı karşılaştırıldığında ise M3 kemik iliği olanların mortalitesi M1 olan hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,007$ ). Ancak indüksiyon sonunda remisyona giren hastalar ile konsolidasyon ya da genişletilmiş indüksiyon sonrası remisyona giren hastalar arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Tanı tarihine göre mortalite oranları karşılaştırılmış, 1 Ocak 2006- 31 Aralık 2013 arasında tanı alanlar ile 1 Ocak 2014 - 31 Aralık 2020 arasında tanı alanların mortalite oranları açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

#### **6.8.2.1. İndüksiyon Sırasında Mortalite**

İndüksiyon tedavisi sırasında kaybedilen 4/120 (%3,3) hastamız olmuştur. Tanı alt gruplarına göre mortaliteler değerlendirildiğinde standart risk B-ALL hastalarımızda indüksiyon sırasında kaybedilen tek hasta vardır ve indüksiyon sırasında mortalite oranı %1,4 bulunmuştur. Yüksek risk B-ALL hastalarımızdan 2/37'si (%5,4) indüksiyon sırasında kaybedilmiştir. İnfant yaş grubunda indüksiyon sırasında kaybedilen bir hasta olup indüksiyon sırasında mortalite oranı %20'dir.

İndüksiyon sırasında kaybettiğimiz tüm hastalarımızda ana mortalite nedeni enfeksiyondur.

İndüksiyon sırasında kaybedilen hastalar ile yaşayanlar cinsiyet, yaş grubu, tanı, tanı anı beyaz küre sayısı, genetik özellikleri ve ekstramedüller tutulum durumları karşılaştırılmış hasta grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). İndüksiyon sırasında kaybedilen hastalar ve özellikleri Tablo 23'te özetlenmiştir.

**Tablo 23. İndüksiyon Sırasında Kaybedilen Hastaların Özellikleri**

| Hasta/Cinsiyet | Tanı Yaşı   | Tanı Beyaz Küre Sayısı  | Tanı Alt Grubu      | Ekstamedüller Tutulum | Genetik Özellik         | Tedavi Protokolü    | 15. Gün Kemik İliği Yanıtı | Mortalite Zamanı | Mortalite Nedeni                                        |
|----------------|-------------|-------------------------|---------------------|-----------------------|-------------------------|---------------------|----------------------------|------------------|---------------------------------------------------------|
| 1-Erkek        | 19 gün      | 600.000/mm <sup>3</sup> | İnfant ALL          | Cilt                  | MLL yeniden düzenlemesi | İnfant ALL          | ---                        | 22.gün           | Refrakter hastalık+bakteriyel sepsis                    |
| 2-Kız          | 6 yaş 1 ay  | 45.000/mm <sup>3</sup>  | Yüksek Risk B-ALL   | Yok                   | Trizomi 4,10,17         | Yüksek Risk B-ALL   | Hiposelüler                | 27.gün           | Dissemine herpes enfeksiyonuna sekonder candida sepsisi |
| 3-Kız          | 1 yaş 8 ay  | 115.000/mm <sup>3</sup> | Yüksek Risk B-ALL   | Yok                   | t(12:21)                | Yüksek Risk B-ALL   | ---                        | 12. gün          | Bakteriyel sepsis                                       |
| 4-Erkek        | 4 yaş 11 ay | 41.100/mm <sup>3</sup>  | Standart Risk B-ALL | Yok                   | t(12:21)                | Standart Risk B-ALL | Hiposelüler                | 30. gün          | Varisella enfeksiyonuna sekonder fulminan hepatit       |

### 6.8.2.2. İndüksiyon Sonrasında Mortalite

İndüksiyon tedavisi sonrasında kaybedilen 9/120 (%7,5) hastamız olmuştur. Tanı alt gruplarına göre yüksek risk B-ALL hastalarımızdan 5/37'si (%13,5) indüksiyon sonrasında kaybedilmiştir. Tanısı T-ALL olan hastalarımızın 2/10'u (%20), infant ALL olanların 2/5 'i (%40) indüksiyon sonrasında kaybedilirken standart risk B-ALL olanlardan indüksiyon sonrasında kaybedilen yoktur.

Mortalite nedenlerine bakıldığında, kaybedilen hastalardan 8/9'unda (%88) ana mortalite nedeninin enfeksiyon olduğu görülmüştür. Bu hastalarımızın üçü primer hastalıkları kontrol altında olmasına karşın (%33) enfeksiyon nedeniyle kaybedilmişken, beşi (%55) hastamız refrakter hastalık zemininde kontrol edilemeyen enfeksiyonlara bağlı kaybedilmiştir. Enfeksiyon nedeniyle kaybedilen hastaların birinde eşlik eden pulmoner emboli saptanmıştır. Enfeksiyon dışı nedenlere bağlı kaybettiğimiz tek hasta radyoterapiye ikincil ensefalopati nedeni ile kaybedilmiştir. İndüksiyon sonrasında kaybedilen hastalar ve özellikleri Tablo 24'te özetlenmiştir.

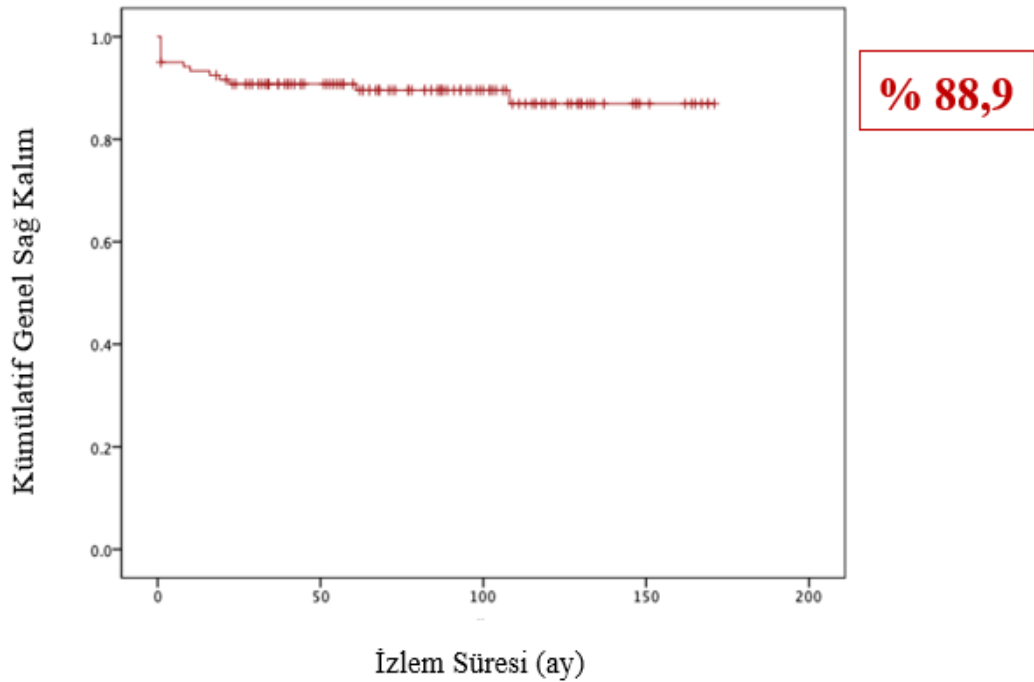
**Tablo 24.** İndüksiyon Sonrasında Kaybedilen Hastaların Özellikleri

| Hasta/<br>Cinsiyet | Tam Yaşı           | Tam Beyaz Küre<br>Sayısı | Tam Alt Grubu           | Ekstamedüller<br>Tutulum | Genetik Özellik            | Tedavi Protokolü             | 15. gün Kemik<br>İliği Yanıtı | 29.gün<br>Kemik İliği Yanıtı | Relaps          | HKHN  | Mortalite Zamanı                      | Mortalite Nedeni                    |
|--------------------|--------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|----------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-----------------|-------|---------------------------------------|-------------------------------------|
| 1-Erkek            | 2 ay               | 317.000/mm <sup>3</sup>  | İnfant<br>ALL           | Cilt                     | MLL yeniden<br>düzenlemesi | İnfant ALL                   | ---                           | M3                           | Yok             | Hayır | Konsolidasyon                         | Pulmoner<br>emboli<br>Enfeksiyon    |
| 2-Erkek            | 15<br>yaş<br>10 ay | 17.170/mm <sup>3</sup>   | T-ALL                   | Mediasten                | —                          | T-ALL                        | M1                            | M1                           | Yok             | Hayır | Geç<br>İntensifikasyon                | RT'ye bağlı<br>ensefalopati         |
| 3-Erkek            | 8 ay               | 190.900/mm <sup>3</sup>  | İnfant-<br>ALL          | Yok                      | MLL yeniden<br>düzenlemesi | İnfant ALL                   | ---                           | M1                           | Var<br>(Kİ+SSS) | Hayır | Relaps<br>Tedavisi                    | Refrakter<br>Hastalık<br>Enfeksiyon |
| 4-Erkek            | 13 ay              | 72.800/mm <sup>3</sup>   | Yüksek<br>Risk<br>B-ALL | Yok                      | —                          | Yüksek<br>Risk<br>B-ALL      | M1                            | M1                           | Var<br>(Kİ)     | Evet  | HKHN sonrası<br>2. Relaps<br>Tedavisi | Refrakter<br>Hastalık<br>Enfeksiyon |
| 5-Kız              | 9 yaş<br>7 ay      | 2.900/mm <sup>3</sup>    | Yüksek<br>Risk<br>B-ALL | Yok                      | —                          | Yüksek<br>Risk<br>B-ALL      | M3                            | M1                           | Var<br>(Kİ)     | Evet  | HKHN sonrası                          | Enfeksiyon                          |
| 6-Erkek            | 4 yaş<br>1 ay      | 395.100/mm <sup>3</sup>  | T-ALL                   | Yok                      | —                          | T-ALL                        | M2                            | M1                           | Var<br>(Kİ+SSS) | Hayır | Relaps<br>Tedavisi                    | Refrakter<br>Hastalık<br>Enfeksiyon |
| 7-Kız              | 10<br>yaş<br>1 ay  | 28.400/mm <sup>3</sup>   | Yüksek<br>Risk<br>B-ALL | Yok                      | —                          | Çok<br>Yüksek<br>Risk<br>ALL | M3                            | M3                           | Yok             | Hayır | İdame                                 | Enfeksiyon                          |
| 8-Kız              | 15<br>yaş<br>5 ay  | 266.000/mm <sup>3</sup>  | Yüksek<br>Risk<br>B-ALL | Yok                      | —                          | Yüksek<br>Risk<br>B-ALL      | M2                            | M1                           | Var<br>(Kİ)     | Evet  | HKHN sonrası                          | Refrakter<br>Hastalık<br>Enfeksiyon |
| 9-Kız              | 12<br>yaş<br>7 ay  | 13.800/mm <sup>2</sup>   | Yüksek<br>Risk<br>B-ALL | Yok                      | —                          | Yüksek<br>Risk<br>B-ALL      | M1                            | M1                           | Var<br>(SSS)    | Evet  | HKHN sonrası                          | Refrakter<br>Hastalık<br>Enfeksiyon |

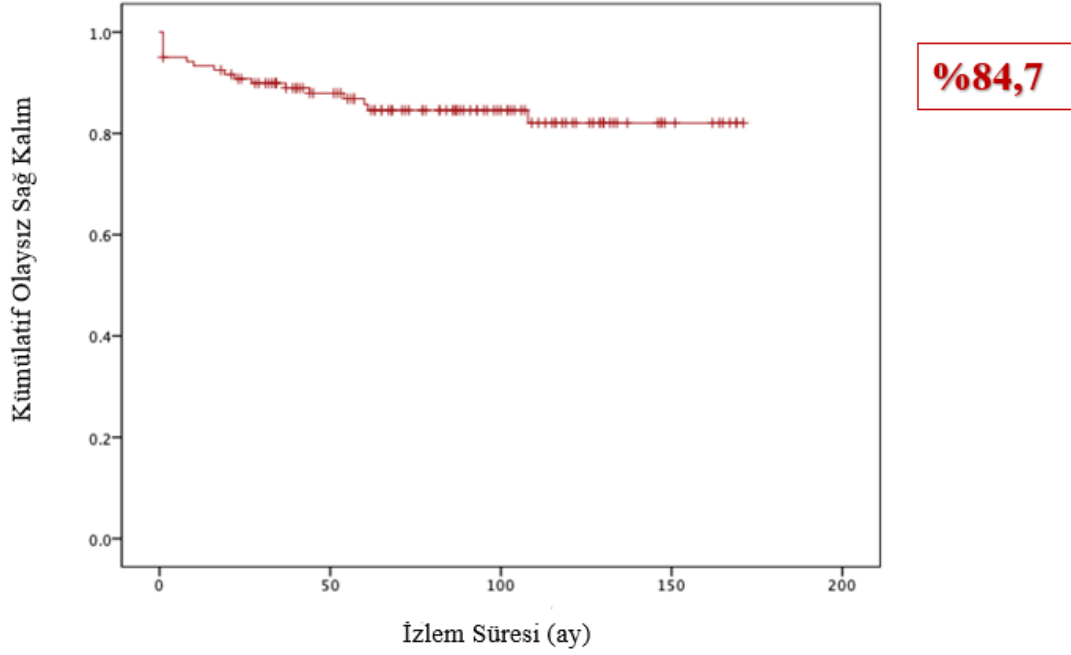
## 6.9. Hastaların Sağ Kalım Analizi ve Sağ Kalıma Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi

Hastalarımızın genel ve olaysız sağ kalımları değerlendirilmiş, olaysız sağ kalım değerlendirilirken relaps, exitus ve sekonder malignite olay olarak tanımlanmıştır. En uzun süre izlenen hasta 14 yıl 8 aydan beri izlenmekte olup, izlem süresi boyunca sekonder malignite gelişen hastamız yoktur. Beş yıllık olaysız ve genel izlemi sırasıyla 103 (%85) ve 109 (%90) hasta tamamlamıştır. Toplam 120 hastanın ortalama olaysız ve genel yaşam süreleri sırasıyla 88,69 ay (%95 güven aralığı: 80-96) ve 153 ay (%95 güven aralığı: 144-162) olarak saptanmıştır. Bir ve beş yıllık genel sağ kalımlar (GSK) sırasıyla %95 ve %88,9; bir ve beş yıllık olaysız sağ kalımlar (OSK) sırasıyla %92,5 ve %84,7 olarak hesaplanmıştır. Hastalarımızın genel sağ kalım ve olaysız sağ kalım eğrileri Şekil 13 ve Şekil 14'te gösterilmiştir.

Akut lenfoblastik lösemi alt gruplarına göre merkezimizin tedavi başarısını değerlendirdiğimizde standart risk B-ALL için beş yıllık genel sağ kalım %98,4, olaysız sağ kalım ise %96,4 bulunmuştur. Yüksek risk B-ALL hastalarımız için beş yıllık genel sağ kalımın %82,3, olaysız sağ kalımın ise %76,4 olduğu görülmüştür. İndüksiyon tedavisi sonunda çok yüksek risk grubuna dahil edilen hastalarımızın beş yıllık genel sağ kalımı %80, olaysız sağ kalımı %80 bulunmuştur. Beş yıllık genel ve olaysız sağ kalım T-ALL hastalarımız için sırasıyla %87,5 ve %75'tir. İnfant ALL tanılı hastalarımız için 5 yıllık genel sağ kalım %40, olaysız sağ kalım ise %20'dir.



Şekil 13. Hastalarımızın Genel Sağ Kalım Eğrisi



**Şekil 14.** Hastalarımızın Olaysız Sağ Kalım Eğrisi

#### 6.9.1. Genel Sağ Kalıma Etki Eden Faktörler

Çalışmamızda, sağ kalım üzerine etkili olabileceği düşünülen tanı yaşı, cinsiyet, tanı anındaki lökosit sayısı, immünofenotip ve genetik anormallikler (t(12;21), trizomi 4,10,17, t(9;22), MLL yeniden düzenlenmesi, hipodiploidi), tanı anında ekstramedüller tutulum durumu, risk grubu, 15. ün kemik iliği tedavi yanıtının morfolojik değerlendirmesi ile indüksiyon sonundaki kemik iliği morfolojik değerlendirmesi durumunun OSK ve GSK üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Hastaların GSK'leri üzerine etkili olabileceği düşünülen etkenlerden tanı anındaki lökosit sayısı GSK üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkileri gözlenmiştir. Tanı anındaki beyaz küre sayısı  $<50.000/\text{mm}^3$  olanların GSK süresi  $\geq 50.000/\text{mm}^3$  olanlara göre izlemin her aşamasında yüksektir ( $p<0,001$ ) (Şekil 15).

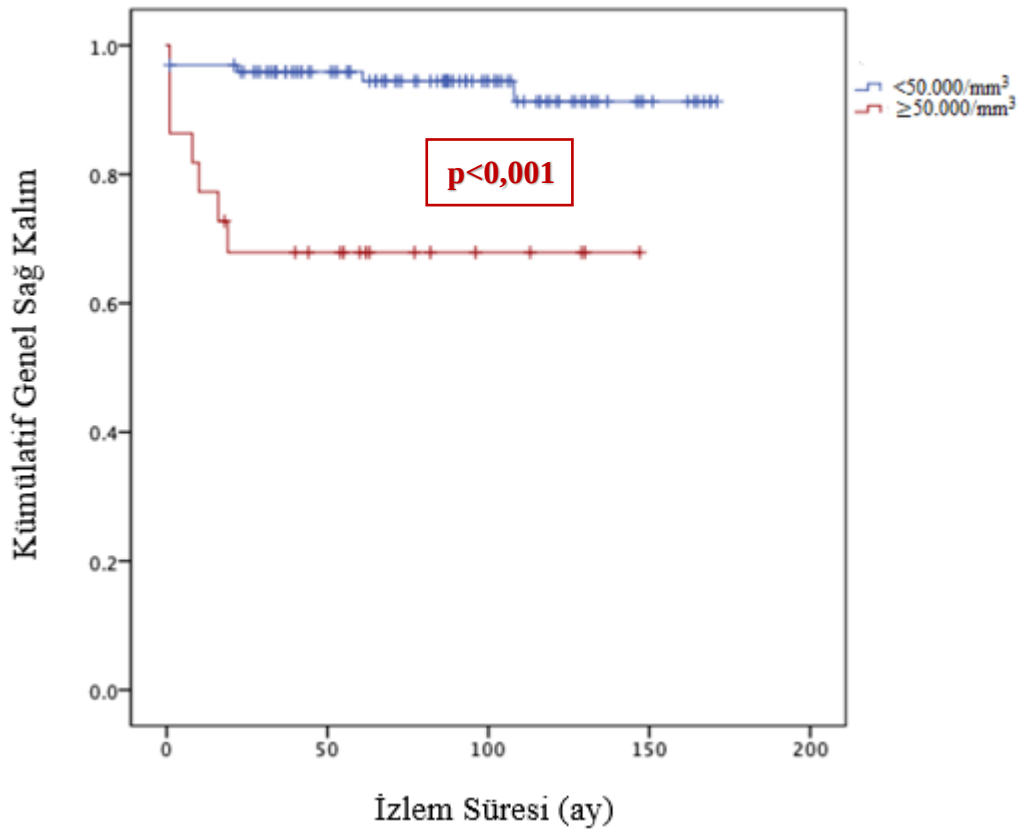
Bahsedilen değişkenler dışında hastaların tanı yaşı, cinsiyet, tanı anında ekstramedüller tutulum durumu, immünofenotip, genetik özellik ve risk grubunun GSK üzerine istatistiksel anlamlı etkisi gösterilememiştir.

Aldıkları tedavilere göre hastaların genel sağ kalım süreleri değerlendirilmiştir. Standart risk B-ALL protokolü ile tedavi edilen hastalarda GSK süresi 168 ay (%95 güven aralığı 163-173 ay) iken, bu süre yüksek risk B-ALL için 139 ay (%95 güven aralığı 122-157 ay), çok yüksek risk ALL için 113 ay (%95 güven aralığı 78-148 ay), T- ALL için 109 ay (%95 güven

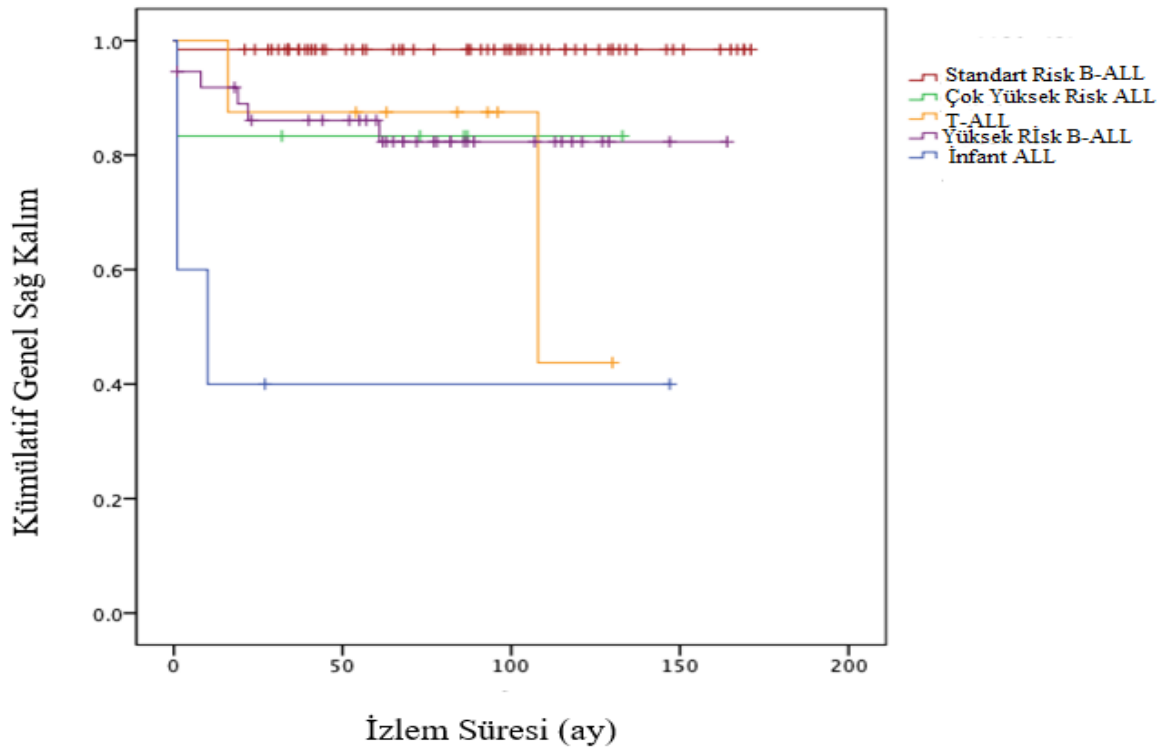
aralığı 86-131 ay) ve infant ALL protokolü için 60 ay (%95 güven aralığı 0-122 ay) bulunmuştur (Şekil 16).

Standart risk B- ALL protokolü ile tedavi edilen hastaların GSK süresi, yüksek risk B- ALL, çok yüksek risk B-ALL, T-ALL ve infant ALL protokolü ile tedavi edilenlere göre yüksek bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,006$ ,  $p=0,037$ ,  $p=0,002$ ,  $p<0,001$ ).

Yüksek risk B-ALL tedavi protokolü alanların ve T-ALL tedavi protokolü alanların GSK süreleri, infant-ALL tedavi protokolü alanlara göre yüksek bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,007$  ve  $p=0,049$ ).



**Şekil 15.** Genel Sağ Kalım – Tanı Anındaki Beyaz Küre Sayısı İlişkisi



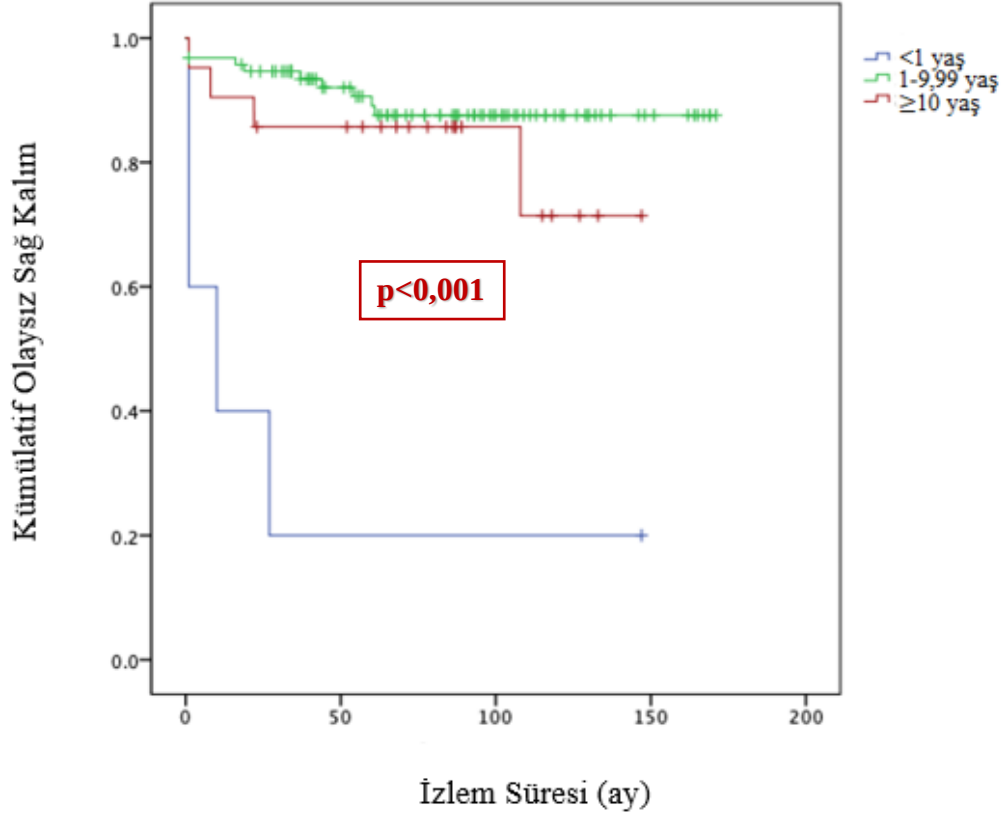
**Şekil 16.** Tedavi Protokollerine Göre Genel Sağ Kalım

#### 6.9.2. Olaysız Sağ Kalıma Etki Eden Faktörler

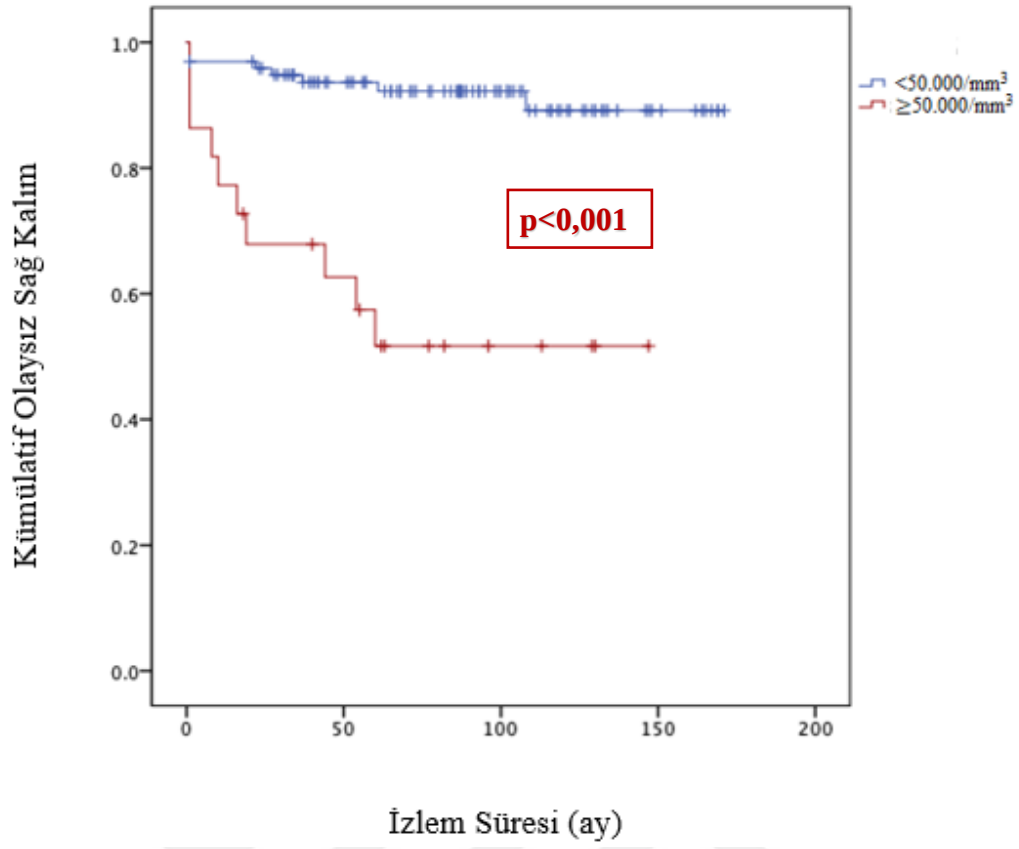
Tanı yaşı, cinsiyet, tanı anındaki lökosit sayısı, immünofenotip ve genetik anormallikler (t(12;21), trizomi 4,10,17, t(9;22), MLL yeniden düzenlenmesi, hipodiploidi), tanı anında ekstramedüller tutulum durumu, risk grubu, 15. gün kemik iliği tedavi yanıtının morfolojik değerlendirmesi ile indüksiyon sonundaki kemik iliği morfolojik değerlendirmesi durumunun OSK üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Hastaların OSK'leri üzerine etkili olabileceği düşünülen etkenlerden tanı yaşı ve tanı anındaki lökosit sayısı OSK üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkileri gözlenmiştir. Tanı yaşı <1 yaş olan hastaların 1-9,9 yaşında tanı alanlara ve ≥10 yaş olanlara göre OSK süreleri istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktür ( $p<0,001$ ) (Şekil 17). Tanı anındaki beyaz küre sayısı  $<50.000/\text{mm}^3$  olanların OSK süresi  $\geq 50.000/\text{mm}^3$  olanlara göre izlemin her aşamasında yüksektir ( $p<0,001$ ) (Şekil 18).

Aldıkları tedavilere göre hastaların olaysız sağ kalım süreleri değerlendirilmiştir. Standart risk B-ALL protokolü ile tedavi edilen hastalarda OSK süresi 165 ay (%95 güven aralığı 158-172 ay) iken, bu süre yüksek risk B-ALL için 128 ay (%95 güven aralığı 107-148 ay), çok yüksek risk B-ALL için 111 ay (%95 güven aralığı 71-150 ay), T-ALL için 98 ay (%95 güven aralığı 69-126 ay) ve infant ALL için 37 ay (%95 güven aralığı 0-86 ay) bulunmuştur (Şekil 19).

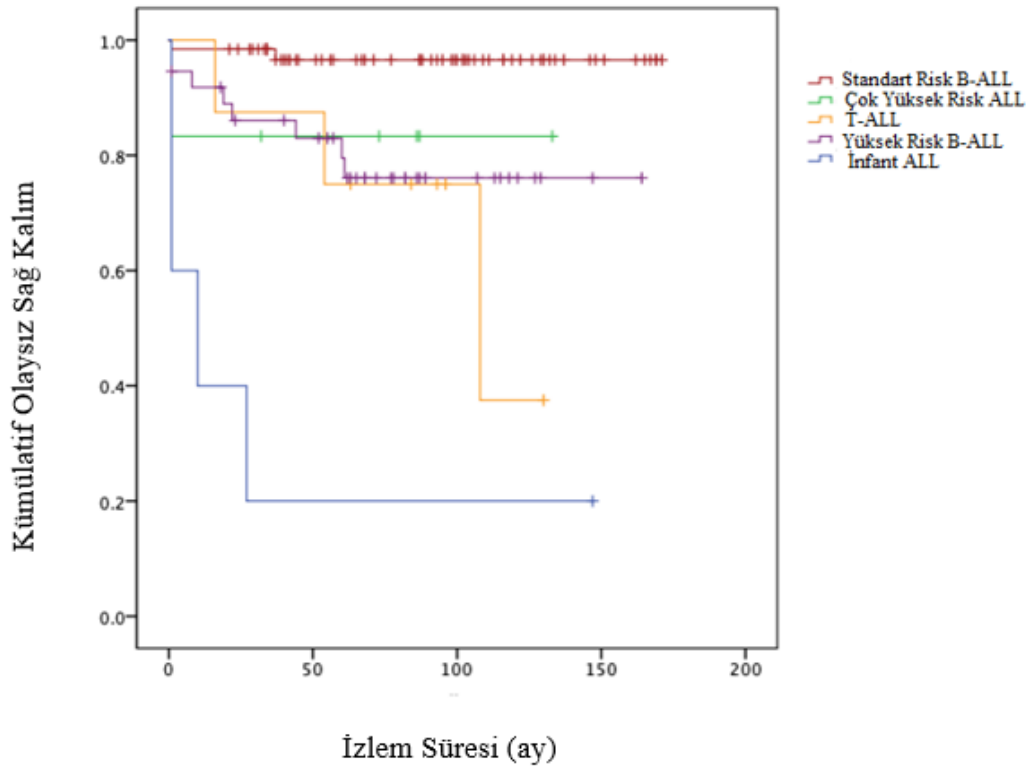
Standart risk B-ALL protokolü ile tedavi edilen hastaların OSK süresi, yüksek risk B-ALL, T-ALL ve infant ALL protokolü ile tedavi edilenlere göre yüksek bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,001$ ,  $p=0,001$ ,  $p<0,001$ ). Yüksek risk B-ALL tedavi protokolü alanların ve T-ALL tedavi protokolü alanların OSK süreleri, infant-ALL tedavi protokolü alanlara göre yüksek bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,002$  ve  $p=0,031$ ).



Şekil 17. Olaysız Sağ Kalım- Yaş İlişkisi



Şekil 18. Olaysız Sağ Kalım – Tanı Anındaki Beyaz Küre Sayısı İlişkisi



Şekil 19. Tedavi Protokollerine Göre Olaysız Sağ Kalım

## 7. TARTIŞMA

Çalışmamızda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı'nda ALL tedavisi için kullanılan Children's Oncology Group standart risk B-ALL, yüksek risk B-ALL, çok yüksek risk ALL, T-ALL ve infant ALL tedavi protokollerinin, 0-18 yaş grubu hastalardaki tedavi başarısı, sağ kalım özellikleri, hastaların demografik ve klinik verileri, tedaviye yanıtları, prognozları ve prognoza etki edebilecek faktörler değerlendirilmiştir. Tedavi başarımızın en yüksek olduğu grup standart risk B-ALL hastaları olup beş yıllık genel sağ kalım %98,4, olaysız sağ kalım %96,4 bulunmuştur. Tüm ALL hastalarımızın değerlendirmesinde ise beş yıllık genel sağ kalım %88,9, olaysız sağ kalım %84,7'dir.

Çalışmamıza dahil edilmiş olan toplam 120 hastanın ortalama tanı yaşı 5,8 yıl olup hastaların %78,32'ü 1-9,99 yaş arasında tanı almıştır. Hastalarımızın cinsiyet dağılımına bakıldığında erkek: kız oranının 1,44 olduğu görülmüştür. Çalışmamızda tüm yaş gruplarında erkekler kızlardan daha fazla bulunmuştur. Akut lenfoblastik lösemi ile ilgili yapılmış çalışmalara bakıldığında en yüksek insidansın 2-5 yaş arasında saptandığı ve her yaş grubunda erkek cinsiyette kızlara göre daha yaygın olduğu görülmüştür (2)(9)(151)(152). Çalışmamız verileri yaş ve cinsiyet dağılımı açısından genel literatür bilgisi ile örtüşmektedir.

Akut lenfoblastik lösemi tanısı almış 3000'den fazla hastayı kapsayan 33 çalışmanın dahil edildiği meta analizin verilerinde, hastaların en sık başvuru yakınmaları solukluk (%54), ateş (%53), ciltte moruk (%52) halsizlik (%46), ve kemik-eklem ağrısı (%43) olup , %6'sının ise başvuru anında asemptomatik olduğu belirtilmiştir (73). Bizim hasta grubumuzun da benzer şekilde en sık ateş (%58,3), halsizlik (%38,3) ve kemik ağrısı (%30) yakınmalarıyla başvurdukları saptanmıştır. Bu yakınmaların hastalığa özgün olmayıp, özellikle çocukluk çağı enfeksiyonlarında sıklıkla karşılaşılabilen yakınmalar olması nedeniyle hastalarımızın çoğunun değişen sürelerde enfeksiyon tedavisi aldıktan sonra kliniğimize başvurduğu görülmüştür.

Akut lenfoblastik lösemi temel olarak kemik iliğinin hastalığı olmakla birlikte lösemik blastlar ekstrapredüller doku ve organları infiltre edebilmektedir. Tanı anında ekstrapredüller tutulum hastalarımızdan %10'unda saptanmıştır. Hastalarımızdan ikisinde (%1,6) SSS, altısında (%5) mediastinel, ikisinde (%1,6) cilt, birinde (%0,8) testis ve birinde (%0,8) plevrada tutulum saptanmıştır. Mediasten tutulumu saptanan hastalarımızın tamamı T-ALL fenotipindedir. Literatürde de bizim verilerimize benzer şekilde T- ALL hastalarında B-ALL olanlara göre mediastinal tutulumun daha sık rastlandığı gösterilmiştir (153) (154).

Santral sinir sistemi tutulumu olan iki hastamızın (%1,6) hiçbirinde SSS lösemi tutulumuna dair semptom ve bulguya rastlanmamış ancak tanı anında yapılan LP incelemesinde BOS'ta blastik hücre saptanması ile ekstramedüller tutulum tespit edilmiştir. Literatüre göre hastaların %2,4-3,3'ünde SSS lösemisi görülmekteyken, hastaların büyük çoğunluğunda SSS tutulumuna ait klinik bulgu saptanmamaktadır (77). Beyin omurilik sıvısında blast saptanan hastaların çoğunda SSS tutulumuna ait klinik bulguya rastlanmaması çalışma sonuçlarımız ile örtüşmektedir. Santral sinir sistemi tutulumu olan her iki hastamız da B-ALL fenotipinde olup biri standart, diğeri ise yüksek risk grubundadır. Children's Oncology Group standart risk ve yüksek risk protokolleri ile tedavi edilen 8379 hastanın dahil edildiği Winick ve arkadaşları tarafından yapılan değerlendirmede tanı anında SSS durumu %88,3 SSS-1, %10,2 SSS-2, %1,5 SSS-3 olarak bildirilmiştir (125). Maloney ve arkadaşları bizim de kullanmış olduğumuz COG 0331 protokolü ile tedavi edilen standart risk B-ALL hastalarını değerlendirmiş, bu oranları %91 SSS-1, %8 SSS-2, %1 SSS-3 olarak tespit etmişlerdir. Yüksek risk B-ALL hastalarımızı tedavi ettiğimiz COG0232 protokolünün sonuçlarını gösteren Larsen ve arkadaşlarının çalışmasında ise SSS-1 olan hastaların oranı %85,9 iken SSS-2 olanların oranı %14,1 bulunmuştur (92).

Testis tutulumu, kullanmakta olduğumuz protokole göre tanı yaşı ve tanı anındaki beyaz küre sayısından bağımsız olarak hastanın yüksek risk grubuna dahil edilmesini gerektirmektedir. Bu nedenle tüm hastalar dikkatli bir fizik muayene ve gerektiğinde ultrasonografik inceleme ile mutlaka değerlendirilmelidir. Çalışmamızda testiküler lösemi saptanan tek hasta, tanı yaşı (5 yaş 4 ay) ve tanı beyaz küre sayısı ( $5200/\text{mm}^3$ ) ile standart risk grubuna dahil edilecekken, ultrasonografik değerlendirme ile testis tutulumu tespit edilmiş ve yüksek risk grubuna dahil edilerek tedavisine başlanmıştır. Literatüre bakıldığında mikroskobik testis infiltrasyonu %1,9- 21 gibi değişen oranlarda görülebilmektedir (155)(156). Testiküler tutulumun kötü prognoz ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi, prognozu kötüleştirmediğine dair çalışmalar da bulunmaktadır (78)(157).

Akut lenfoblastik lösemi hastalarının tanı anındaki beyaz küre sayısı blastik yükü yansıtan, tedavi yanıtını ve relaps riskini belirleyen önemli bir parametredir. Bu nedenle hastalar tanı anındaki beyaz küre sayısı göz önünde bulundurularak risk gruplarına ayrılmaktadır. National Cancer Institute sınıflamasına göre tanı anında beyaz küre sayısı  $<50.000/\text{mm}^3$  olan hastalar standart,  $\geq 50.000/\text{mm}^3$  olanlar ise yüksek risk grubuna dahil edilmektedir (99). Çalışmamızda sonuçları değerlendirilen Childrens Oncology Group tedavi protokollerinde NCI sınıflaması kullanılmaktadır. Hastalarımızın tanı anındaki beyaz küre sayıları değerlendirildiğinde ortalama beyaz küre sayısı  $9450/\text{mm}^3$  olup %18,3 'ünde tanı beyaz

küre sayısı  $\geq 50.000 / \text{mm}^3$  iken %81,7'sinde  $< 50.000 / \text{mm}^3$  saptanmıştır. Bir hastamız çok yüksek beyaz küre sayısına rağmen ( $510.000 / \text{mm}^3$ ) asemptomatik iken, rutin kontroller sırasında tam kan sayımı değerlendirilmiş ve üç yaşında ALL tanısı almıştır. Standart risk B-ALL hastalarında uygulanan COG 0331 protokolünün sonuçlarının değerlendirildiği Maloney ve arkadaşlarının çalışmasında tanı anında ortalanca beyaz küre sayısı  $7300 / \text{mm}^3$  saptanmıştır (5). St.Jude Total XV tedavi protokolüne göre tedavi edilen tüm risk gruplarından 498 hastanın değerlendirildiği çalışmada ise ortalanca tanı beyaz küre sayısı  $11700 / \text{mm}^3$  saptanmıştır ve çalışmamız verileri ile örtüşmektedir (158). İnfant yaş grubunda ALL'nin daha yüksek beyaz küre sayısı ile prezente olduğunu gösteren çalışmalarla uyumlu olarak tanıda  $< 1$  yaş olan hastalarımızın, tanı beyaz küre sayısı ortalanca değeri  $190.900 / \text{mm}^3$  olup, diğer yaş gruplarından belirgin yüksektir (23)(100).

İmmünofenotipik alt gruplarına göre değerlendirildiğinde hastalarımızın %87,5'inin B-ALL, %9,2'sinin T-ALL fenotipinde, %3,3 'ünün ise bifenotipik özellikte olduğu görülmüştür. Down sendromlu ALL hastalarımızın oranı %1,6 dır ve B-ALL grubu içinde değerlendirilmiştir. Tanı anında  $< 1$  yaş olup, infant ALL tanısı ile izlenen beş hastamızdan biri T hücre fenotipinde iken, dördü B hücre fenotipindedir. Hunger ve arkadaşlarının, 1990 -2005 yılları arasında, COG protokolleri ile tedavi edilen 21,626 hastayı değerlendirdikleri çalışmasında hastaların %78'i B-ALL, %8,4'ü T-ALL tanısı almıştır (159). Dünyada en yaygın kullanılan protokollerden St. Jude Total XV ve ALL IC-BFM ile tedavi edilen hastaların değerlendirildiği çalışmalarda B-ALL sırasıyla %85 ve % 83, T-ALL ise sırasıyla %15 ve %13 oranında saptanmıştır (158)(4). Hastalarımızın immünofenotipik alt gruplarının dağılım özellikleri literatür bulguları ile paralellik göstermektedir.

Children's Oncology Group protokollerinde tedavi başlanırken hastaların risk grubu dağılımı elde var olan tanı aldıkları yaş, tanı anındaki beyaz küre sayısı ve testis tutulum varlığı verilerine göre yapılmaktadır. Tanı yaşı  $< 1$  yaş olan hastalar yüksek risk grubunda olup, infant ALL protokolü ile tedavi edilmektedir. Tanı anındaki yaşı 1-9,99 yaş olan, tanı anındaki beyaz küre sayısı  $< 50.000 / \text{mm}^3$  olan ve tanıda testis tutulumu olmayan hastaların "standart risk" protokolü ile, tanı anında  $\geq 10$  yaş veya tanı beyaz küre sayısı  $\geq 50.000 / \text{mm}^3$  veya testis tutulumu olan hastaların ise "yüksek risk" protokolü ile tedavisine başlanmaktadır.

National Cancer Institute risk kriterlerine göre (tanı yaşı ve beyaz küre sayısı) tüm hastalarımızın %64,2'sinin standart risk, %35,8'inin ise yüksek risk grubu özelliklerinde olduğu görülmüştür. Hunger ve arkadaşlarının, 1990 -2005 yılları arasında, Children's Oncology Group protokolleri ile tedavi edilen, 21,626 hastayı değerlendirdikleri çalışmasında,

bizim hasta grubumuza benzer şekilde hastaların %65,4'u standart risk grubunda, % 34,6'sı yüksek risk grubunda saptanmıştır (159).

Hastalardan tanı anında gönderilen genetik incelemelerin sonuçlanması ile olumsuz genetik özellikler olarak bilinen, t (9:22) saptanan ya da hipodipoidisi olan hastalar ya da MLL yeniden düzenlemesi olup tedaviye erken yanıtı yetersiz olan hastalar “çok yüksek risk” tedavi protokolüne geçiş yapmaktadır. Genetik incelemelerden elde edilen sonuçların köklü değişiklikler gerektiren yaptırımının olması, protokolü kullanan tüm merkezlerde özellikle prognostik gösterge olan (olumsuz: t (9:22), hipodipoidi, olumlu: t (12:21), trizomi 4,10,17) genetik değişikliklerin tüm hastalarda çalışılmasını gerektirmektedir. Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan konvansiyonel sitogenetik inceleme gönderilmiş olmasına rağmen, ideal değerlendirme için gereken  $\geq 20$  metafaz sayısına hastaların yalnızca %33 'ünde ulaşılabilmektedir. Yeterli metafaz elde edilen hastalarda hiç klonal hipodiploidi saptanan hastamız olmamıştır. Klonal değişiklik saptanan 2 (%1,6) hastanın birinde (%0,8) yeterli metafaz elde edilememesine karşın, genetik bölümünce klonalite yorumu yapılmıştır. Tüm hastalarımızda FISH/PCR yöntemlerinden en az biri ile t (9:22), t (12:21), trizomi 4,10,17 varlığı araştırılmıştır. Hastalarımızın %3,3'ünde t (9:22), %14,1'inde t (12:21), %13,1'inde trizomi 4,10,17 saptanmıştır. Pui ve arkadaşlarının çalışmasında, St.Jude Total XV protokolü ile tedavi edilen 1-18 yaş arasındaki 498 hasta değerlendirilmiş ve hastaların %2'sinin t(9:22), %19,3'ünün t(12:21) taşıdığı görülmüştür (158).

Standart risk B-ALL hastalarımızda t (12:21) taşıma oranı %17,6 iken, hastalarımızın %16,1'inde trizomi 4,10,17 saptanmıştır. Mattano ve arkadaşları çalışmamızda tedavi sonuçları değerlendirilen COG-Standart risk B-ALL (0331) protokolü ile tedavi edilmiş 5377 hastayı değerlendirdiklerinde, %21,4'ünün t(12:21), %13,4'ünün trizomi 4,10,17 taşıdığını tespit etmişlerdir (160).

Hastalarımızın çok yüksek risk grubuna dahil edilenlerden %57'sinin t (9:22) taşıdığı görülmüştür. Hipodiploidi taşıması ya da MLL yeniden düzenlemesi taşıyıp, yavaş erken tedavi yanıtı göstermesi nedeniyle çok yüksek risk grubuna geçiş yapan hastamız yoktur. İndüksiyon başarısızlığı ise hastalarımızın %42,8'inde tedavi değişikliği nedenidir. Çok yüksek risk grubundaki hastalarımızın tedavi edildiği COG 0031'in protokol sonu değerlendirmesinde hastalardan %58,5'inin t(9:22) , %26,1'inin hipodiploidi , %1,2'sinin yavaş erken tedavi yanıtı gösteren hastalarda MLL saptanması nedeniyle bu protokole dahil edilirken %14'ünde indüksiyon başarısızlığının protokole geçiş nedeni olduğu belirtilmiştir.

Anöploidi varlığının değerlendirilebileceği yöntemlerden biri konvansiyonel sitogenetik iken biri de DNA indeksinin hesaplanmasıdır. Akım sitometri ya da görüntü analizi

yöntemlerinden biri ile DNA içeriğinin ölçümüne dayanan DNA indeksi hesaplaması anöploidi varlığını göstermede konvansiyonel sitogenetik yöntemlere göre daha duyarlıdır. Bunun nedeni DNA indeksi ile konvansiyonel değerlendirmeye göre çok daha fazla sayıda hücrenin değerlendirilebiliyor olmasıdır. Konvansiyonel sitogenetik inceleme ile elde edilen metafaz sayısının azlığı yöntemin duyarlılığını düşürmektedir (86). Kliniğimizde prognostik önemi olan hipodiploidi varlığı yalnızca konvansiyonel sitogenetik ile araştırılabilmekte, DNA indeksi hesaplanamamaktadır. Bu durum hipodiploidiyi saptamada yetersiz kalmamıza neden olmaktadır.

Risk grubunu belirlemede etkili olan, protokol değişikliği ile sonuçlanabilecek yaptırımları olan, izlemde elde ettiğimiz bir diğer veri de “indüksiyon tedavisine alınan yanıt” tır. Bir kısım hastada kemik iliğinin histopatolojik olarak tam remisyon bulguları göstermesine rağmen relaps görülmesi az sayıda lösemik blast varlığının devam ettiğini düşündürür. Bu nedenle tedavi yanıtı değerlendirmenin standart yöntemi akım sitometri ya da moleküler teknikler ile MRD saptanmasıdır (127).

Tedavi başladıktan sonra indüksiyon tedavisinin 15.gününde kemik iliği morfolojisi, genetik değerlendirme sonuçları ve SSS tutulumu durumlarına göre yapılan risk değerlendirmesi ile hastalarımızdan standart risk grubunda olanların %58,8 inin standart- orta, %41,1'inin standart-yüksek olarak tedaviye devam ettiği görülmüştür. Maloney ve arkadaşları bizim de kullanmış olduğumuz COG 0331 protokolünün tedavi sonuçlarını değerlendirmiş, 5377 standart risk B-ALL hastasında standart- düşük risk oranını %46,5, standart- orta risk oranını %37,5, standart yüksek risk oranını %16 bulmuşlardır (5). Çalışmamızın sonuçları ile literatür bilgisi arasında dramatik farklılık saptanmıştır. Bizim hastalarımızdan standart-düşük risk grubuna dahil edilen hasta yoktur. Bunun nedeni standart-düşük risk grubuna dahil edilme kriterlerinden olan indüksiyon sonunda MRD negatifliğinin hastalarımızın izlendiği dönemde merkezimizde değerlendirilemiyor oluşudur. Aynı zamanda standart-düşük risk grubuna dahil edilmesi için hastaların olumsuz genetik özellik taşıyor olması gerekmektedir. Özellikle hipodiploidiyi saptama konusundaki yetersizliğimiz nedeniyle hastalarımız diğer kriterleri taşısa bile, standart-düşük gruba dahil edilememiştir. Ayrıca çalışmamızda standart-yüksek gruba dahil olan hastaların oranının belirgin yüksek olmasının da yine MRD değerlendirmesi yapılamamasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Kemik iliği aspirasyon örneklerinin morfolojik incelmesi sırasında, sonuçların MRD ile desteklenemeyeceğini ön görüldüğünden değerlendirmeyi yapan hekim blastik hücre oranını gerçektekinden fazla saptama eğiliminde bulunmuş olabilir. Bu durum hastalarımızdan bir kısmının standart-düşük/orta risk kolunda

olmasına rağmen standart-yüksek risk koluna dahil edilerek yoğun kemoterapi alması ile sonuçlanmış olabilir.

İndüksiyon tedavisine verdikleri erken yanıtı göre yüksek risk grubundaki hastalarımızın %41,5'inin RER, %51,5'inin ise SER olarak tedaviye devam ettiği görülmüştür. Larsen ve arkadaşları aynı protokolle (COG0232) tedavi edilmiş 3,154 yüksek risk B-ALL hastasını değerlendirdiğinde %80,3 'ünün RER, %19,7'si SER kolundan tedaviye devam ettiğini saptamıştır(92). Merkezimizde tedavi yanıtı değerlendirilmesi MRD ile değil yalnızca kemik iliğinin morfolojik özelliklerine göre yapıldığından 15. günde SER olan hasta oranının ana merkezlere göre belirgin yüksek saptandığını düşünmekteyiz.

Tanı anında gönderilen genetik tetkiklerin sonuçlanması ve indüksiyon sonundaki tedavi yanıtına göre bir kısım hastamızın tedavi protokolünde değişikliğe gidilmiştir. Standart risk grubundaki hastalarımızın %2,9'u indüksiyon tedavisi sonunda çok yüksek risk grubuna dahil edilmiştir. Çalışmamızdaki ile aynı protokolü kullanarak tedavi edilen 5377 standart risk B-ALL hastasının değerlendirildiği COG verilerine göre hastaların %2,42'ü indüksiyon tedavisi sonunda çok yüksek risk grubuna dahil edildiği görülmüştür (5).

Çok yüksek risk grubuna geçiş yapılan hastaların oranı yüksek risk B-ALL hastalarımız için %10,8'dir. Yüksek risk B-ALL hastalarımızı tedavi ettiğimiz COG0232 protokolünün sonuçlarını gösteren Larsen ve arkadaşlarının çalışmasına göre hastaların %8,2'si indüksiyon sonunda çok yüksek risk grubuna dahil edilmiş ve çalışma dışında bırakılmıştır (92).

Çalışma sonuçlarımız ile literatür bulguları çok yüksek risk grubuna dahil edilen hastaların oranı açısından uyumlu görünmesine karşın, merkezimizde DNA indeksinin ölçülememesi nedeniyle özellikle hipodiploidiyi saptamada ve MRD ölçümü yapılamaması ideal değerlendirmeden uzaklaşmamıza neden olmuştur.

Tüm dünyada ve ülkemizde çocukluk çağı kanserlerinden en sık görülen ALL günümüzde %90 oranında tedavi edilebilir bir hastalıktır (2)(1)(5)(158). Sağ kalımdaki olumlu gelişmeler tedaviye yeni eklenen ilaçlardan ziyade ilaç kombinasyonlarının kullanım şekli, olumsuz prognostik faktörlerin iyi belirlenerek prognostik faktörlere göre uygulanan tedavi yaklaşımının sağlanması, destek tedavilerinin iyileşmesi sayesinde olmuştur. Prognostik faktörlerin doğru saptanmasındaki anahtar gelişmeler ise hastalığın biyolojik ve genetik özelliklerinin detaylı olarak incelenmesidir. Son on yılda yapılan genomik analizler ALL'nin moleküler sınıflamasına ilişkin bilgilerimizde devrim yaratmıştır. Bu gelişmeler daha doğru risk sınıflandırması yapılmasını ve gerektiğinde hedefe yönelik tedaviyi kolaylaştırmış, klinisyeni ALL yönetiminde hastaların mutlaka genetik olarak analiz edilmesine yönlendirmiştir (23). Merkezimizde genetik incelemeler konusundaki eksikliğimizin

giderilmesi dünya standartlarında tedavi sunmamız ve hastalarımızın sağ kalımını artırmamız açısından son derece büyük önem taşımaktadır.

İndüksiyon sonunda tedavi yanıtı değerlendirilebilen 117 hastamızdan 93,2' sinde M1, %4,2'sinde M2, %2,6'sında M3 kemik iliği elde edilmiştir. Tanı yaşı >1 yaş olan hastalarımız değerlendirildiğinde indüksiyon sonunda tam remisyona oranımız %94,6'dır. St. Jude Total XV protokolü uygulanan 1-18 yaş arası 498 hastanın 492'sinin (%98,8) indüksiyon tedavisi sonunda remisyona girdiği belirtilmektedir (158). İndüksiyon tedavisi sonunda remisyona oranı BFM 2002 protokolünde %97,2'dir (4). İndüksiyon tedavisi sonunda tam remisyona giren hasta oranlarımız dünyada yaygın olarak kullanılan protokollerin indüksiyon sonu tam remisyona oranlarına yakındır.

Hastalarımız almakta oldukları protokollere göre değerlendirildiğinde standart risk B-ALL protokolü (COG0331) ile tedavi edilen hastalarımızda indüksiyon sonunda %94,1 M1, %5,9 M2 yanıt görülmüştür. Maloney ve arkadaşlarının COG0331 protokolü ile tedavi edilen hastaları değerlendirdiği çalışmasında standart risk B-ALL hastalarından indüksiyon sonunda kemik iliği değerlendirmesi yapılan hastaların %98,8'i M1, %0,4'ü M2, %0,1'i M3 bulunmuştur (5).

İndüksiyon tedavisi ile M2 kemik iliği elde edilen dört hastamızın hepsi standart risk kolunda olup ikisinde genişletilmiş indüksiyon/konsolidasyon sonrasında remisyona elde edildi. Diğer hastalardan biri genetik özelliği nedeni ile "yüksek risk" koluna geçirilirken bir hasta genişletilmiş indüksiyon tedavisi planlanırken enfeksiyon nedeni ile kaybedildi.

İndüksiyon tedavisi ile tam remisyona girmeyip indüksiyon başarısızlığı ile sonuçlanan dört hastamız (%3,4) bulunmaktadır. Bu dört hastadan biri standart risk, ikisi yüksek risk B-ALL iken birinin tanısı infant ALL'dir. İndüksiyon başarısızlığı oranı literatürde %0,25-10 aralığında değişmektedir (135) (161) (162)(163).

Standart risk B-ALL tanılı hastalarımızın birinde indüksiyon sonunda kemik iliği yanıtı M1 olmasına rağmen, o dönemde gönderebilmeye başladığımız MRD sonucunun çok yüksek (%8) sonuçlanması ile "indüksiyon başarısızlığı" kabul edilerek "çok yüksek risk" grubuna dahil edilmiştir. Standart risk B-ALL hastalarımızda indüksiyon başarısızlığı oranı %1,4 olarak hesaplanmıştır. Bizim de standart risk B-ALL hastalarımızda kullanmış olduğumuz COG 0331 protokolünü alan 5377 hastanın değerlendirildiği çalışmada indüksiyon başarısızlığı oranı %0,72 olarak bulunmuştur (5).

Yalnızca yüksek risk B-ALL hastalarımız değerlendirildiğinde ise indüksiyon başarısızlığı oranımız %5,2'dir. Larsen ve arkadaşları, çalışmamızda yüksek risk B-ALL

hastalarının tedavisinde kullandığımız COG 0232 protokolünün tedavi sonuçlarını değerlendirdiklerinde indüksiyon başarısızlığı oranını, çalışmamızdakine çok benzer şekilde %5,1 bulunmuştur (92).

Literatürde indüksiyon başarısızlığına etkili olduğu gösterilmiş prognostik faktörlerinin; tanı anında  $>100.000/\text{mm}^3$  beyaz küre sayısı, T-ALL, mediastinal kitle, t(9:22) pozitifliği ve tedavi yanıtına göre SER durumu olduğunu gösteren veriler mevcuttur (135). İndüksiyon başarısızlığı olan hastalarımızdan hiçbiri t(9:22) taşımazken, tamamı B hücre fenotipindedir. Ayrıca mediastinal tutulumu olup indüksiyon başarısızlığı olan hastamız yoktur. Tanı beyaz küre sayısı  $>100.000/\text{mm}^3$  olan ve indüksiyon başarısızlığı gördüğümüz bir hastamız vardır. Çalışmamızın bulguları ile literatür verileri arasındaki farklılıkların temelde hasta sayısının yetersiz olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda kullanılan standart risk tedavi protokolü indüksiyon sonunda M2 olan hastalar için iki hafta süreyle ek indüksiyon tedavisi önermektedir. Kemik iliği M3 olan hastalar için ise yeniden indüksiyon tedavisi planlanması önerilmektedir. Ancak çalışmamızda indüksiyon sonunda M2 kemik iliği yanıtı olan dört standart risk hastasından birinin ve M3 yanıt olan bir yüksek risk hastasının tedavisine konsolidasyon ile devam edilmiştir. Her iki hastada da remisyon elde edilmiştir. Yeni tedavi protokollerinde indüksiyon tedavisi ile remisyon ve indüksiyon başarısızlığı tanımlaması aslen MRD üzerinden yapılmaya başlanmıştır. İndüksiyon sonunda remisyona girmeyen hastaların konsolidasyon tedavisi sonrası tekrar değerlendirilmesi önerilmiştir. Çalışmamızda indüksiyon sonu tam remisyon elde edilemeyen ve konsolidasyon ile tedavisine devam edilen hastalarda tam remisyon elde edilmesi yeni protokollerin yaklaşımını destekler niteliktedir.

Çalışmamızda ortanca izlem süremiz 6 yıl 8 ay olup, hastaların izlem ve son durumlarını değerlendirdiğimizde sekiz (%6,7) hastamız izole kemik iliği, bir hastamız (%0,84) izole SSS, iki hastamızda (%1,7) kombine (kemik iliği+SSS) olmak üzere toplam 11 hastamızda (%9,3) tanı tarihinden ortalama 26,8 ay sonra relaps gerçekleşmiştir. Altı hastamız (%5) tedavi sırasında, beş hastamız (%4,1) tedavi kesildikten sonra relaps olmuştur. Tedavi kesildikten sonra relaps olan hastalarımız tedavi kesim tarihinden ortalama 15,8 ay (3-36 ay) sonra relaps olmuştur. St. Jude Total XV protokolünde beş yıllık kümülatif relaps oranları: izole SSS %2,7, kombine kemik iliği ve SSS %3,9 ve %2,7 diğer olmak üzere, toplam %9,3 bildirilmiştir ve çalışmamızda bulduğumuz relaps oranına çok yakındır (158).

Tedavi protokolü değişen iki hasta hariç, B-ALL tanılı 103 hastamızın yedisinde (%6,7) relaps gelişmiş olup bunların %15'i standart risk, %85'i yüksek risk B-ALL grubundadır. Standart risk B-ALL hastalarımızda relaps oranı %1,56'dır. Maloney ve arkadaşlarının

alışmasında standart risk B-ALL tanılı COG 0331 ile tedavi edilen hastalarda relaps oranı %8,2 bulunmuştur (5). Merkezimizde standart risk B-ALL hastalarında relaps oranı aynı protokolü kullanan ana merkezlerdekine göre belirgin düşüktür.

Relaps oranı yüksek risk B-ALL hastalarımızda %18,7'dir. Yüksek risk B-ALL tanılı, COG 0232 protokolü ile tedavi edilen 3154 hastanın tedavi sonuçları değerlendirildiğinde relaps oranı bizdekine benzer şekilde %16,6 bulunmuştur (92).

Relaps olan hastalarımızın oranı yüksek risk B-ALL hastalarımızda standart risk grubundakilere göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Her ne kadar yüksek risk B-ALL hastalarımızın relaps sıklığı literatür ile benzer olsa da, hastaların risk grubunu belirleme konusundaki eksikliklerimiz relaps sıklığımızı etkilemiş olabilir. Çok yüksek risk grubunda izlenmesi gereken hastalarımız, DNA indeksi hesaplama ve MRD değerlendirme konusunda olanaklarımızın kısıtlı olması nedeniyle hastalarımız standart ve yüksek risk grubunda izlenmiş olabileceğini ve bu durumun daha yüksek relaps yüzdesine etkisinin olabileceğini düşünmekteyiz. Aynı zamanda standart risk grubumuzda relaps oranlarının aynı protokolü kullanan ana merkezlerdekine göre belirgin düşük saptanmasının nedeni, MRD çalışılmadığından hastaların daha yüksek risk koluna dahil edilmesi ve daha yoğun kemoterapi alması olabilir.

Çalışmamızda sonuçları değerlendirilen COG protokollerinde, risk sınıflaması yapılırken kullanılan beyaz kürenin eşik değeri 50.000/ mm<sup>3</sup>'tür. Bu değer altına hastalar standart risk tanısı alırken, üstünde yüksek risk olarak değerlendirilir. Benzer şekilde dünyada en bilinen protokollerden biri olan St.Jude için de risk sınıflaması yapılırken beyaz küre sayısının eşik değeri 50.000/ mm<sup>3</sup>'tür. Oysa BFM protokolünde tanı anında beyaz küre sayısı  $\geq 20.000/\text{mm}^3$  olan hastalar yüksek riskli kabul edilmektedir. Çalışmamızda hastalarımızın tanı anındaki beyaz küre sayısı ile relaps ilişkisi değerlendirildiğinde eşik değeri 27310/mm<sup>3</sup> saptanmıştır. Bu değerin üzerinde hastalarımızın relaps sıklığının arttığı %81 hassasiyet ve %81 özgüllük ile tespit edilmiştir. Hastalarımız BFM protokolündeki gibi tanı anındaki beyaz küre sayısının 20.000/mm<sup>3</sup>den düşük ve yüksek olmasına göre risk sınıflamasına tabi tutulsalardı, standart risk grubundaki hastalarımızın oranının %64,2 yerine %72,5, yüksek risk grubundaki hastalarımızın oranının ise %35,8 yerine %27,5 olacağı tespit edilmiştir. Bu şekilde sınıflama yapılsaydı, yoğun kemoterapi ile tedavi edilen hasta sayımızın artması nedeniyle relaps oranlarımızın daha düşük olma ihtimali bulunmaktadır. Daha fazla hasta sayısı ile daha geniş çapta çalışmalar yapılmasına ihtiyaç olmakla birlikte, genel ve olaysız sağ kalım oranlarının artırılabilmesi için, COG protokollerinde de BFM'ye benzer şekilde, risk sınıflaması için beyaz küre eşik değerinin 20.000/ mm<sup>3</sup> olarak belirlenmesi bir seçenek olabilir.

Hastalarımızın son durumları ve mortaliteleri değerlendirilmiştir. Toplamda 120 hastamızdan ikisi indüksiyon tedavisi sonrasında çok yüksek risk grubuna alınmış ve çalışmamıza dahil edilmeyen bir protokol ile tedavi edilmeye başlandığından bu değerlendirmelerin dışında bırakılmıştır. Kalan 118 hastamızdan 13'ü (%11) kaybedilmiştir. Kaybedilen hastalardan dördü (%3,3) indüksiyon sırasında, dokuzu (%7,7) ise indüksiyon sonrasında kaybedilmiştir. Beş yıllık genel sağ kalım %88,9; beş yıllık olaysız sağ kalım %84,7 olarak hesaplanmıştır. Dünyada yaygın olarak uygulanan tedavi protokollerine baktığımızda COG protokolleri uygulanan <1 yaş dahil ALL hastalarının beş yıllık verileri yıllara göre değerlendirildiğinde 1990-2005 yıllarında tanı hastalarda genel sağ kalım %83,7- %90, ALL ICBFM 2002 protokolü uygulanarak 2002-2007 yılları arasında izlenen 0-18 yaş hastalarda ise beş yıllık olaysız ve genel sağ kalım oranları sırasıyla %74 ve %82 olarak hesaplanmıştır (159) (4).

Tanı yaş 1-18 yaş olan hastalarımız değerlendirildiğinde genel sağ kalımımız %91,3 olaysız sağ kalımımızın ise %87,8 olduğu görülmüştür. St. Jude Total XV ile tedavi edilerek 2000-2007 yılları arasında izlenen 1-18 yaş arası hastalarda beş yıllık genel sağ kalım oranı %93,5 ve olaysız sağ kalım %85,6 olarak hesaplanmıştır (158) İngiltere'den uzun dönem sonuçları yayınlanan UKALL 2003 protokolünün >1 yaş hastalarda beş yıllık olaysız ve genel sağ kalım oranları sırasıyla %87,2 ve %91,5'dir (164). Tokyo Çocuk Kanser Grubu'nun 2005-2013 yılları arasında uygulandığı L04-16 tedavi protokolünün 1-18 yaş hastalarda beş yıllık olaysız ve genel sağ kalımları sırasıyla %78,1 ve %89,6'dır (165).

Ülkemizde ise Hazar ve arkadaşlarının ALL-BFM 95 protokolü uyguladıkları >1 yaş 142 hastada dört ve sekiz yıllık olaysız sağ kalım sırasıyla %67.3 ve %63.2, genel sağ kalım sırasıyla %76 ve %72 olarak bildirilmiştir (166). Koçak ve arkadaşlarının <1 yaş dahil olan hastalarda ALL-BFM 95 protokolü ile deneyimlerine göre 12 yıllık olaysız ve genel sağ kalım sırasıyla %75.0 ve %80.6 bulunmuştur (167). Çalışmamız sonucunda aynı protokolü kullanan dünyadaki büyük merkezlerinkine benzer ve yüksek oranda sağ kalım sonucumuz olduğu görülmüştür. Aynı zamanda dünyada farklı protokolleri kullanan diğer büyük merkezlerin sonuçları ile karşılaştırıldığında da yine merkezimizde diğer protokollere benzer ve yüksek sağ kalım oranları elde edilmiştir.

Akut lenfoblastik lösemi alt gruplarına göre merkezimizin tedavi başarısını değerlendirdiğimizde standart risk B-ALL için beş yıllık genel sağ kalım oranımız %98,4, olaysız sağ kalım oranımız ise %96,4 bulunmuştur. Maloney ve arkadaşları standart risk B-ALL tanılı hastaların aldığı COG AALL 0331 tedavi protokolünde altı yıllık genel sağ kalımı %95.5, olaysız sağ kalımı ise %88,96 olarak saptamışlardır (5). Genel ve olaysız sağ kalım

oranları en yüksek olan grup standart risk B-ALL hastalarımız olup, oranlarımız aynı protokol için literatürde bildirilenden yüksek bulunmuştur.

Yüksek risk B-ALL hastalarımız değerlendirildiğinde beş yıllık genel sağ kalımın %82,3, olaysız sağ kalımın ise %76,4 olduğu görülmüştür. Çalışmamıza dahil edilen yüksek risk B-ALL tanılı hastaların tedavi edildiği COG AALL 0232 protokolünün tedavi sonuçları Larsen ve arkadaşları tarafından değerlendirilmiş, bizim verilerimize çok benzer şekilde beş yıllık genel sağ kalım %85,0, olaysız sağ kalım %75,3 bulunmuştur (92).

İndüksiyon tedavisi sonunda çok yüksek risk grubuna dahil edilen hastalarımızın beş yıllık genel sağ kalımı %80, olaysız sağ kalımı %80 bulunmuştur. Schultz ve arkadaşları bizim de çok yüksek risk grubu hastalarda kullandığımız COG0031 protokolünün  $Ph^+/t(9:22)$  taşıyan 91 hastadaki tedavi sonuçlarını değerlendirmiş, beş yıllık olaysız sağ kalımı %58, genel sağ kalımı %70 bulmuşlardır (123). Çalışmamızda  $Ph^+/t(9:22)$  taşıyan dört hastadan relaps olan ya da kaybedilen yoktur. Bir klinik çalışma olarak tasarlanan COG 0031 protokolünde tedavi yaklaşımı imatinib kullanım sürelerine göre beş farklı kohorttan oluşmaktadır ve merkezimizde tedavi etkinliği en başarılı bulunmuş olan kohort uygulanmıştır. Genel ve olaysız sağ kalımların  $Ph^+/t(9:22)$  taşıyan hastalarımızda ana merkezlere göre daha yüksek olması, başarılı sonuçları kanıtlanmış bir kohort seçilmesi ile ilişkilendirilmiştir.

Genel ve olaysız sağ kalım T-ALL hastalarımız için sırasıyla %87,5 ve %75'tir. Winter ve arkadaşlarının 1895 hastayı değerlendirdikleri çalışmasına göre, bizim de T-ALL tanılı hastalarımız için kullandığımız COG AALL0434 protokolünde beş yıllık genel ve olaysız sağ kalım sırasıyla %89,5 ve %83,3'tir (93). Merkezimizde T-ALL hastaları için genel ve olaysız sağ kalımın aynı protokol için ana merkezlerdekinden kısmen düşük görünmesi, hasta sayısının az olması ile ilişkilendirilmiştir.

Akut lenfoblastik löseminin infant yaş grubunda en kötü prognoza sahip olduğu bilinmektedir (100) (23). St. Jude Çocuk Hastanesi'nde 1991-2006 yılları arasında ALL tanısı ile tedavi edilen hastalarının değerlendirildiği çalışmada en düşük olaysız sağ kalım oranının infant yaş grubunda olduğu görülmüştür (101). Çalışmamızda bir yaş altı ALL tanısı alan hastalar COG 0631 infant ALL protokolü ile tedavi edilmiştir. Bu protokol ile tedavi edilen 210 hastanın verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %70'inde MLL yeniden düzenlemesi saptanmış, %30'u standart, %52,8'i orta, %17,2'si yüksek risk grubuna dahil edilmiştir. Orta risk ve yüksek risk grubunda genel ve olaysız sağ kalım oranları sırasıyla %48 / %40 ve %20 / %17,7 şeklindedir (168). Çalışmamızda infant ALL tanısı alan beş hastadan %20'si standart, %40'ı orta, %40'ı yüksek risk grubuna dahil edilmiştir ve hastalarımızın %80'inde MLL yeniden düzenlemesi saptanmıştır. Tüm infant ALL tanılı hastalarımız için 5

yıllık genel sağ kalım oranı %40, olaysız sağ kalım oranı ise %20'dir. Standart risk grubundaki bir hastamızın izlemine kür olarak devam edilmektedir. Orta risk grubundaki iki hastamızdan biri tanı tarihinden 2 yıl 3 ay, tedavi kesiminden üç ay sonra geç izole kemik iliği relapsı olmuş, relaps nedeniyle HKHN yapılmıştır ve kür olarak izlemine devam edilmektedir. Diğer hastamız ise tanı tarihinden 10 ay sonra kemik iliği ve SSS kombine relapsı olmuş, refrakter hastalık nedeniyle kaybedilmiştir. Orta risk grubumuzda beş yıllık genel sağ kalım oranı %50'dir. Yüksek risk grubundaki her iki hastamız da biri indüksiyon tedavisi sırasında olmak üzere refrakter hastalık ve enfeksiyon nedeniyle kaybedilmiştir. Çalışmamızda literatüre paralel şekilde en düşük genel ve olaysız sağ kalım oranları infant yaş grubunda görülmüştür. Infant yaş grubundaki hasta sayımızın azlığı nedeniyle sağ kalım sonuçlarımız oransal olarak ana merkezlerin sonuçları ile tutarsız olmasına rağmen, risk gruplarının dağılımı benzer bulunmuştur.

İndüksiyon sırasındaki mortalite oranımız tüm hastalarımız için %3,3'tür ve indüksiyon sırasında kaybedilen dört hastamız olmuştur. Enfeksiyon bu dönemde kaybedilen hastalarımızın tamamında ana mortalite nedeni olarak belirlenmiştir. St. Jude Total XV protokolü tedavisi alan >1 yaşında olan hastaların değerlendirilmesinde 498 hastanın ikisinin (%0,4) indüksiyon döneminde enfeksiyon nedeniyle kaybedildiği bildirilmiştir (158). Aynı protokolün ülkemizde Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hematolojisi bilim dalındaki tedavi sonuçları Yılmaz ve arkadaşları tarafından değerlendirilmiş ve >1 yaş olanlarda indüksiyon sırasındaki mortalite %2,1 saptanmıştır. Bu çalışmada indüksiyon sırasındaki mortalite nedenleri dört hastada da enfeksiyon olarak bildirilmiştir (169).

Akut lenfoblastik lösemi alt gruplarına göre indüksiyon sırasındaki mortalite oranlarımıza bakıldığında standart risk B-ALL hastalarımız için %1,4'tür. Kaybedilen tek hastanın ölüm nedeni su çiçeği enfeksiyonuna sekonder fulminan hepatittir. Hastamız indüksiyon tedavisinin bitiminden sonraki gün kaybedilmiştir. Maloney ve arkadaşlarının çalışmasında bizimle aynı standart risk B-ALL protokolünü (COG0331) kullanan hastaların indüksiyon sırasında mortalite oranı % 0,47 bulunmuştur (5).

Yüksek risk B-ALL hastalarımız için ise indüksiyon sırasında mortalite oranı %5,4'tür ve hastalarımızdan biri bakteriyel sepsis, diğeri fungal sepsis nedeniyle kaybedilmiştir. Yüksek risk B-ALL hastalarının indüksiyon mortalitesi oranı sonuçları Larsen ve arkadaşları tarafından COG 0232 çalışmasında %1,9 bulunmuştur (92).

İndüksiyon sırasında kaybedilen hastalarımızdan biri 19 günlükken tanı almış refrakter hastalık ve eşlik eden enfeksiyon nedeniyle kaybedilmiştir. Infant yaş grubu için indüksiyon sırasında mortalite oranımız %20'dir. Brown ve arkadaşları <1 yaşında, 210 hastayı

değerlendirdikleri çalışmada COG0631 protokolünde indüksiyon sırasında mortalite oranını %2,8 bulmuşlardır. Kaybedilen hastalardan %83'ünde enfeksiyon ana mortalite nedenidir (168).

İndüksiyon sırasında mortalite oranımızın aynı protokolü kullanan ana merkezlere göre yüksek görünmesi hasta sayımızın az olmasına bağlanmış, en belirgin fark hasta sayımızın en az olduğu infant yaş grubunda görülmüştür. Ancak kliniğimizde de indüksiyon sırasındaki mortalitelerin ana nedeninin tüm dünyaya benzer şekilde enfeksiyon olması dikkat çekicidir.

Literatürde yer alan bilgilere göre t(9:22) taşıyan hastaların mortalitesi ve indüksiyon başarısızlığı oranları daha yüksek olmasına rağmen, çalışmamızda t(9:22) pozitif bulunan hastalarımızda artmış mortalite ve indüksiyon başarısızlığına rastlanmadığı gibi kaybedilen de olmamıştır (145)(135). Bu durum t(9:22) saptanan hastalarımızın tedavisinde, COG 0031 tedavi protokolünün klinik çalışmasından başarılı sonuçları kanıtlanmış olan kohortun seçilmesi ile ilişkilendirilmiştir. Hastaların tedavisine eklenen, bir tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib prognozu dramatik olarak iyileştirmiştir. Literatürde de imatinib kullanımı sonrası t(9:22) taşıyan hastaların prognozlarının iyileştiğine dair veriler bulunmaktadır (123).

Mortaliteyi etkileyen faktörleri değerlendirmek üzere kaybedilen hastalar ve hayatta kalan hastalar cinsiyet, tanı yaşı, tanı alt grubu, tanı anındaki beyaz küre sayısı, risk grubu ekstramedüller tutulum varlığı, taşıdıkları genetik özellikler (t(12;21), trizomi4,10,17 , t(9;22), MLL yeniden düzenlenmesi, hipodiploidi) ve tedavinin 15. günü ile indüksiyon sonunda bakılan kemik iliğinin morfolojik durumu açısından karşılaştırılmıştır. Tanı anında beyaz küre sayısı  $\geq 50.000/\text{mm}^3$  olan hastaların  $< 50.000/\text{mm}^3$  olan hastalara göre, tanı yaşı  $< 1$  yaş olan hastaların diğer yaş gruplarına göre, yüksek risk grubundaki hastaların standart risk grubundaki hastalara göre mortalite oranları yüksek bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda modern kemoterapi yaklaşımları sayesinde aradaki fark azalmış olsa da T-ALL tanılı hastaların mortalitesinin B-ALL tanılı hastalara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (154). Tanı anındaki beyaz küre sayısının  $\geq 50.000/\text{mm}^3$  olması kötü prognostik gösterge olarak kabul edilmektedir ve çalışmamız sonuçlarına benzer şekilde artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (105). Ekstramedüller tutulumun mortalite ile ilişkisini değerlendiren çalışmalarda SSS ve testis tutulumunun artmış mortalite ile, mediastinal tutulumun ise artmış indüksiyon başarısızlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.(135) (23).

Hastalarımız genel mortalite nedenlerine yönelik değerlendirildiğinde kaybedilen 13 hastanın 12'sinde (%92,3) nedenin enfeksiyon olduğu görülmüştür. Bu hastalarımızın altısı primer hastalıkları kontrol altında olmasına karşın (%50) enfeksiyon nedeniyle kaybedilmişken, altısı (%50) hastamız refrakter hastalık zemininde kontrol edilemeyen

enfeksiyonlara bağılı kaybedilmiştir. Enfeksiyon dışı nedenlere bağılı kaybettiğimiz tek hasta radyoterapiye ikincil ensefalopati nedeni ile kaybedilmiştir. Pui ve arkadaşları St.Jude Total XV protokolü ile tedavi edilen 498 hastayı değerlendirdiklerinde, çalışmamızdakine benzer şekilde enfeksiyonun önemli bir mortalite nedeni olduğunu tespit etmişlerdir (158).

Akut lenfoblastik lösemi hastalarının fonksiyonel olarak nötropenik ve lenfopenik olması nedeniyle enfeksiyonun ana mortalite nedeni olduğu bilinmektedir. Bu nedenle hastalar olası enfeksiyon durumlarında agresif antibiyoterapi ile tedavi edilmelerinin yanı sıra, düzenli profilaktik tedaviler almaktadır. Her ne kadar refrakter hastalık sırasında fırsatçı patojenler ile ortaya çıkan enfeksiyonlar ile mücadele etmek bazen mümkün olamasa da enfeksiyon halen önlenabilir bir mortalite nedeni olarak görünmektedir. Özellikle yoğun kemoterapi ile hastalığın kontrol altına alınmaya çalışıldığı indüksiyon döneminde mortalite açısından enfeksiyon çok büyük bir risk faktörüdür ve ideal olarak indüksiyon sırasındaki enfeksiyon kaynaklı ölümlerin sifıra indirilmesi hedeflenmektedir. Hastalar, hasta yakınları, tedavi sunan personel enfeksiyon koruma önlemleri konusunda hassas davranmalıdır. Hastaların izlemi multidisipliner olarak hematoloji ve enfeksiyon hastalıkları uzmanlarını içeren ekip tarafından yapılmalı, gerektiğinde yoğun bakım desteği sunabilecek imkanlar olmalıdır.

Sonuç olarak, bu çalışmada değerlendirilen tedavi protokollerinin tamamı, tüm dünyada olduğu gibi merkezimizde de yerini güncel tedavi protokollerine bırakmıştır. Akut lenfoblastik löseminin yönetiminde temel amaç olabildiğince etkili ancak en az düzeyde yan etkiye neden olan tedaviye ulaşmaktır. Bu nedenle tedavi protokolleri aralıklarla güncellenmekte, bu güncellemeler önceki protokollerin tedavi sonuçları göz önünde bulundurularak yapılmaktadır. Hastanemizin, ülkemizde COG protokolünü kullanan az sayıda merkezden biri olmasından ötürü çalışma sonuçlarımızın protokol bazında ülke verilerimizi yansıtmaması durumu söz konusudur. Ülkemizde COG standart risk ve yüksek risk B-ALL, çok yüksek risk ALL ve T-ALL protokollerinin beş yıllık genel ve olaysız sağ kalımları aynı protokolü kullanan ana merkezlerinkine benzer ve yüksek bulunmuştur. Ancak genetik tanı yöntemlerimizin geliştirilerek risk gruplarının daha doğru belirlenmesi sayesinde tedavi başarılarımızın daha da artacağını öngörmekteyiz.

## 8. SONUÇLAR

1. Çalışmaya dahil edilen toplam 120 hastanın, 71'i (%59,2) erkek, 49'u (%40,8) ise kızdır. Erkek hasta sayısı kız hasta sayısının 1,44 katıdır. Tanı anındaki yaş 0-18 olan hastaların ortalama tanı yaşı 5,8 yıl ( $\pm 4,3$  yıl), ortanca tanı yaşı ise 4,1 yıldır.

2. En sık başvuru yakınmaları ateş (n:70 % 58,3), halsizlik (n:46 % 38,3) ve kemik ağrısıdır (n:36 %30 ). Ciltte döküntü yakınması ile başvuran 3(%2,5) hastanın ikisinde (%1,7) cilt biyopsisi ile lökemia kutis tespit edilmiştir.

3. Tanı anında yapılan LP ile elde edilen BOS örneklerinin sitolojik ve sitosantrifüj uygulanarak hazırlanan preparatlarının (n=120) mikroskopik incelemesi sonucu 118 (% 98,3) hastanın BOS'unda lenfoblast saptanmamıştır (SSS-1). BOS örneğinde lenfoblast görülen 2 (% 1,7) hasta SSS-3 kabul edilmiştir. SSS-2 kabul edilen hastamız yoktur. SSS-3 durumu olan, 1 hastanın tanı yaşı >10 yaş, 1 hastanın 1-9,99 yaş, her ikisinin de tanıda lökosit sayısı  $<50.000/\text{mm}^3$  ve her iki hasta da B-ALL hastalarıdır.

4. Tanı anında ekstramedüller tutulum 6'sı mediasten (%5), 2'si SSS (%1,7),2'si cilt (%1,7),1'i testis (%0,8) ve 1'i plevra (%0,8) olmak üzere toplam 12 hastada ( %10) görülmüştür. Tanı anında <1 yaş olan ve T-ALL tanılı hastalarda, diğer yaş gruplarına ve tanı alt gruplarına göre daha yüksek oranda ekstramedüller tutulum saptanmıştır (sırasıyla  $p=0,009$  ve  $p<0,001$ ).

5. Hastaların tanı anında bakılan beyaz küre sayısı ortanca  $9450/\text{mm}^3$ 'tür. ( $950-600.000/\text{mm}^3$ ). Tanı beyaz küresi 98(%81,7) hastada  $<50.000/\text{mm}^3$ , 22 (%18,3) hastada  $\geq 50.000/\text{mm}^3$  bulunmuştur. Tanı anında beyaz küre sayısı  $\geq 50.000/\text{mm}^3$  olan hastaların dördü (%18) <1 yaşında, 17'si (%77,2) 1-9,99 yaşında, biri (%4,5) >10 yaşındadır. <1 yaş grubundaki hastalarda diğer yaş gruplarına göre daha yüksek oranda tanı beyaz küresinin  $\geq 50.000/\text{mm}^3$  olduğu görülmüştür.

6.Tanısı B-ALL olan hastalar ile T-ALL olan hastalar da tanı anındaki beyaz küre sayısı açısından karşılaştırılmıştır. T-ALL tanısı almış hastalarda B-ALL tanılı hastalara göre, istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazla sıklıkta tanı anında beyaz kürenin  $\geq 50.000/\text{mm}^3$ saptandığı görülmüştür.

7. Akut lenfoblastik lösemi alt gruplarına göre yapılan değerlendirmede 101/120 (%84,1) hasta B hücreli ALL, 10/120 (%8,3) hasta T hücreli ALL, 5/120 (%4,1) hasta infant ALL, 4/120 (%3,3) hasta bifenotipik ALL tanısı almıştır.

8. Tanı anında, 68/120 (%56,6) hastaya standart risk B-ALL, 37/120 (%30,8) hastaya yüksek risk B-ALL, 10/120 (%8,4) hastaya T-ALL, 5/120 (%8,4) hastaya infant ALL tedavi protokolleri başlanmıştır.

9. İzlemede, tanı anında gönderilen genetik inceleme sonuçlarının elde edilmesi ile başlangıçta B-ALL olup standart risk grubunda olan 1/68 hasta (%1,47), yüksek risk grubunda olan 2/37 hasta (%5,4) ve T-ALL tanısı almış olan 1/10 hasta (%10) olmak üzere toplam 4/120 (%3,3) hastada t(9:22) saptanması nedeniyle indüksiyon tedavisi sonrasında çok yüksek risk ALL 0031 protokolüne geçiş yapılmıştır. İki hastada VHR 1131 protokolüne geçilmiştir.

10. Tedavinin 29-35.günleri arasında yaşayan 117/120 (%97,5) hastaya kemik iliği değerlendirmesi yapılmıştır ve indüksiyon sonunda hastaların 110/117'inde (%93,2) M1, 4/117'inde (%4,2) M2, 3/119'ünde (%2,6) M3 kemik iliği elde edilmiştir

11. İndüksiyon sonunda tam remisyona girmeyen hastaların toplam sayısı 8 /117 (%6,8) dir. Bu hastalardan 2/8'si (%25) genişletilmiş indüksiyon/konsolidasyon sonrası remisyona girerken 1/8 hastada (%12,5) genetik özelliği nedeni ile çok yüksek risk tedavi protokolüne geçilmiş, bir hasta (%12,5) genişletilmiş indüksiyon planlanırken kaybedilmiştir

12. İndüksiyon sonunda tedavi yanıtı değerlendirilebilen 117 hastamızdan, M3 kemik iliğine sahip olan üç hasta ve indüksiyon sonunda çok yüksek MRD sonucu (%8) olan bir hasta indüksiyon başarısızlığı olarak değerlendirilmiş, indüksiyon başarısızlığı oranı tüm hastalarımız için 4/117 (%2,5) olarak hesaplanmıştır.

13. Tanıda ekstramedüller SSS tutulumu saptanan iki hastada tedavi dozundan (1800 Gy), 18 hastada ise profilaksi dozundan (1200 Gy) olmak üzere toplam 20/120 hastamız (%16,7) kranial radyoterapi almıştır. Bunlardan 1/20'si (%5) standart risk B-ALL, 1/20'si (%5) çok yüksek risk ALL, 5/20'i (%25) T-ALL, 13'ü (%65) yüksek risk B-ALL protokolü ile tedavi edilmiştir.

14. Tedavi protokolü gereği RT alan hastalardan 5/20'sinde (%25) relaps görülmüştür ve RT almayan hastalara göre relaps sıklığı yüksek bulunmuştur. Relaps yeri dört hastada (%80) kemik iliği, birinde ise (%20) kemik iliği + SSS'dir.

15. Çalışmamızda yer alan hastalar, tanı tarihinden itibaren ortalama 80 ay, ortanca 81±44 ay izlenmiştir. En kısa süre izlenen hastamız 12 gün izlendikten sonra kaybedilirken, en uzun süredir izlenen hastamız 176 aydan (14 yıl 8 ay) beri takip edilmektedir.

16. Hastalarımızın 8/118'sinde (%6,7) izole kemik iliği, 1/118'inde (%0,84) izole SSS, 2/118'inde (%1,7) kombine (kemik iliği+SSS) olmak üzere toplam 11/118 hastada (%9,3) tanı tarihinden ortalama 26,8 ay sonra relaps gerçekleşmiştir.

17. Akut lenfoblastik lösemi alt gruplarına göre, relaps olan hastaların 7/11'i (%63,6) B-ALL, 2/11'i (%18,2) T-ALL ve 2/11'i (%18,2) infant ALL'dir.

18. Risk gruplarına göre B-ALL tanılı hastaların relaps oranlarına bakıldığında, standart risk grubundakilerin 1/64'ünde (%1,56), yüksek risk grubundakilerin ise 6/32'sinde (%18,7) relaps gerçekleştiği görülmüştür. Çok yüksek risk grubunda olan hastalardan relaps olan yoktur. Relaps görülme sıklığı yüksek risk B-ALL tanılı hastalarda standart B-ALL tanılı hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

19. Ortalama izlem süresi relaps olan hastalarda  $47 \pm 25$  ay'dır. Son durumları değerlendirildiğinde relaps olan hastalardan 6/11'inin (%54,5) kaybedildiği görülmüştür.

20. Çalışmamıza dahil edilen hastalardan 10/120'sine (%8,3) HKHN yapılmıştır. Hematopetik kök hücre nakli nedenlerine bakıldığında 7/10'unda (%70) relaps nedeniyle, 2/10'unda (%20) t(9;22) pozitifliği nedeniyle nakil yapıldığı görülmüştür. Kronik eozinofilik lösemi tanısı ile izlenirken B-ALL'ye transforme olan ve indüksiyon sonrasında protokol değişikliğine gidilerek çalışma dışı bırakılan bir hastada da HKHN yapılmıştır.

21. Çalışmaya dahil edilen 120 hastamızdan 13'ü (%10,8) kaybedilmiştir. Tanı anında beyaz küre sayısı  $\geq 50.000/\text{mm}^3$  olan hastaların,  $< 50.000/\text{mm}^3$  olanlara göre, tanı yaşı  $< 1$  yaş olanların 1-9,99 yaş ve  $\geq 10$  yaş olanlara göre, yüksek risk grubundaki hastaların standart risk grubundaki hastalara göre mortalitesi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

22. Mortalite nedeni 12/13(%92,3) hastada enfeksiyon iken bir hastada (7,7) radyoterapiye bağlı ensefalopatidir.

23. Akut lenfoblastik lösemi alt grupları arasında en yüksek mortaliteye infant ALL tanılı hastaların sahip olduğu görülmüş, B-ALL ve T-ALL tanılı hastalara göre istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır. Ancak B-ALL ile T-ALL arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Risk gruplarının mortalitesi değerlendirildiğinde B-ALL tanılı hastalarda yüksek risk grubunda olanların mortalitesi standart risk grubunda olanlara göre yüksek bulunmuştur.

24. Toplam 120 hastanın bir ve beş yıllık genel sağ kalımları sırasıyla %95 ve %88,9; bir ve beş yıllık olaysız sağ kalımları sırasıyla %92,5 ve %84,7 olarak hesaplanmıştır.

25. Akut lenfoblastik lösemi alt gruplarına göre merkezimizin tedavi başarısını değerlendirdiğimizde standart risk B-ALL için beş yıllık genel sağ kalım oranımız %98,4, olaysız sağ kalım oranımız ise %96,4 bulunmuştur. Standart risk B-ALL hastaları tedavi başarısı en yüksek gruptur.

26. Yüksek risk B-ALL hastalarımız için beş yıllık genel sağ kalım %82,3, olaysız sağ kalımın ise %76,4'tür. İndüksiyon tedavisi sonunda çok yüksek risk grubuna dahil edilen hastalarımızın beş yıllık genel sağ kalımı %80, olaysız sağ kalımı %80 bulunmuştur. Beş yıllık genel ve olaysız sağ kalım T-ALL hastalarımız için sırasıyla %87,5 ve %75'tir.

27.İnfant ALL tanılı hastalarımız için beş yıllık genel sağ kalım %40, olaysız sağ kalım ise %20'dir.Tedavide başarısı en düşük olan grup infant ALL hastalarıdır.

28. Merkezimizde COG standart risk ve yüksek risk B-ALL, çok yüksek risk ALL ve T-ALL protokollerinin beş yıllık genel ve olaysız sağ kalımları aynı protokolü kullanan ana merkezlerinkine benzer ve yüksek bulunmuştur.



## 9. KAYNAKLAR

1. Kutluk T. Çocukluk çağı kanserlerinin epidemiyolojisi. Cabı Ünal E, editör. Çocukluk Çağında Nadir Görülen Tümörler. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.1-3.
2. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. 64(2):83–103.
3. Inaba H, Pui CH. Advances in the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. 10(9).
4. 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. 32(3):174–84.
5. Maloney KW, Devidas M, Wang C, Mattano LA, Friedmann AM, Buckley P, et al. Outcome in Children With Standard-Risk B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of Children's Oncology Group Trial AALL0331. 38(6):602–12.
6. Children's Oncology Group AALL0331 Standard Risk B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL).
7. Children's Oncology Group GROUP AALL0232 High Risk B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL).
8. Carroll WL and Bhatla T, Chapter 18-Acute Lymphoblastic Leukemia, in Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology (Sixth Edition), P. Lanzkowsky, J.M. Lipton, and J.D. Fish, Editors. 2016, Academic Press: San Diego. p. 367-389.
9. Siegel DA, Henley SJ, Li J, Pollack LA, Dyne EA Van, White A. Morbidity and Mortality Weekly Report Rates and Trends of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia — United States, 2001–2014. 66(36):950–4.
10. Greaves M. A causal mechanism for childhood acute lymphoblastic leukaemia. 18(8):471–84.
11. Schüz J, Erdmann F. Environmental Exposure and Risk of Childhood Leukemia: An Overview. 47(8):607–14.
12. Walsh L, Kaiser JC. Multi-model inference of adult and childhood leukaemia excess relative risks based on the Japanese A-bomb survivors mortality data (1950-2000). 50(1):21–35.

13. Preston DL, Cullings H, Suyama A, Funamoto S, Nishi N, Soda M, et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors exposed in utero or as young children. 100(6):428–36.
14. Richardson D, Sugiyama H, Nishi N, Sakata R, Shimizu Y, Grant EJ, et al. Ionizing radiation and leukemia mortality among Japanese atomic bomb survivors, 1950-2000. 172(3):368–82.
15. Ozasa K, Shimizu Y, Suyama A, Kasagi F, Soda M, Grant EJ, et al. Studies of the mortality of atomic bomb survivors, report 14, 1950-2003: An overview of cancer and noncancer diseases. 177(3):229–43.
16. Wakeford R. The risk of childhood leukaemia following exposure to ionising radiation - A review. 33(1):1–25.
17. Lee KH, Lee S, Park JH, Lee SS, Kim HY, Lee WJ, et al. Risk of Hematologic Malignant Neoplasms From Abdominopelvic Computed Tomographic Radiation in Patients Who Underwent Appendectomy. 156(4):343–51.
18. Karalexi MA, Tagkas CF, Markozannes G, Tseretopoulou X, Hernández AF, Schüz J, et al. Exposure to pesticides and childhood leukemia risk: A systematic review and meta-analysis. 285.
19. Chunxia D, Meifang W, Jianhua Z, Ruijuan Z, Xiue L, Zhuanzhen Z, et al. Tobacco smoke exposure and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia and acute myeloid leukemia: A meta-analysis. 98(28).
20. Ward G. The infective theory of acute leukaemia. Br J Child Dis. 1917;14:10–20.
21. Kinlen L. Childhood leukaemia, nuclear sites, and population mixing. 104(1):12–8.
22. Kinlen LEO. Childhood Leukaemia : Comparison of. 1951(December).
23. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. 105(11):2524–39.
24. Bloom M, Maciaszek JL, Clark ME, Pui CH, Nichols KE. Recent advances in genetic predisposition to pediatric acute lymphoblastic leukemia. 13(1):55–70.
25. Qian M, Xu H, Perez-Andreu V, Roberts KG, Zhang H, Yang W, et al. Novel susceptibility variants at the ERG locus for childhood acute lymphoblastic leukemia in Hispanics. 133(7):724–9.
26. Qian M, Zhao X, Devidas M, Yang W, Gocho Y, Smith C, et al. Genome-Wide Association Study of Susceptibility Loci for T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. 111(12):1350–7.

27. Rafei H, Kantarjian HM, Jabbour EJ. Recent advances in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. 60(11):2606–21.
28. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2013 Jun 1;381(9881):1943-55. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62187-4. Epub 2013 Mar 22. PMID: 23523389; PMCID: PMC3816716.
29. Harrison CJ. Cytogenetics of paediatric and adolescent acute lymphoblastic leukaemia. 144(2):147–56.
30. Pui CH, Rebora P, Schrappe M, Attarbaschi A, Baruchel A, Basso G, et al. Outcome of Children With Hypodiploid Acute Lymphoblastic Leukemia: A Retrospective Multinational Study. 37(10):770–9.
31. Moorman A V., Richards SM, Martineau M, Cheung KL, Robinson HM, Jalali GR, et al. Outcome heterogeneity in childhood high-hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia. 102(8):2756–62.
32. O'Brien MM, Seif AE, Hunger SP. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. 373(16):4939–5015.
33. Pui CH, Relling M V., Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. 350(15):1535–48.
34. Krivtsov A V., Armstrong SA. MLL translocations, histone modifications and leukaemia stem-cell development. 7(11):823–33.
35. Greaves MF, Wiemels J. Origins of chromosome translocations in childhood leukaemia. 3(9):639–49.
36. Ren R. Mechanisms of BCR-ABL in the pathogenesis of chronic myelogenous leukaemia. 5(3):172–83.
37. Lin CY, Lovén J, Rahl PB, Paranal RM, Burge CB, Bradner JE, et al. Transcriptional amplification in tumor cells with elevated c-Myc. 151(1):56–67.
38. Patte C, Auperin A, Michon J, Behrendt H, Leverger G, Frappaz D, et al. The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. 97(11):3370–9.
39. Bennett JM, Catovsky D, Daniel M - T, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. 33(4):451–8.

40. Lilleyman JS, Hann IM, Stevens RF, Eden OB, Richards SM. French American British (FAB) morphological classification of childhood lymphoblastic leukaemia and its clinical importance. 39(9):998–1002.
41. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. 17(12):3835–49.
42. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. 114(5):937–51.
43. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. 127(20):2391–405.
44. Lilleyman JS, Britton JA, Anderson LM, Richards SM, Bailey CC, Chessells JM, et al. Periodic acid Schiff reaction in childhood lymphoblastic leukaemia. The Medical Research Council Working Party on Childhood Leukaemia. 47(8):689–92.
45. Foon K.A., Todd R.F. Immunologic classification of leukaemia and lymphoma. Blood. 1986;68:1–31.
46. Uckun F. Regulation of human B-cell ontogeny. 76(10):1908–23.
47. Campana D, Janossy G, Bofill M, Trejdosiewicz LK, Ma D, Hoffbrand AV, Mason DY, Lebacqz AM, & Forster HK (1985). Human B cell development. I. Phenotypic differences of B lymphocytes in the bone marrow and peripheral lymphoid tissue. J Immunol, 134, 1524–15.
48. Janossy G., Coustan-Smith E., Campana D. The reliability of cytoplasmic CD3 and CD22 antigen expression in the immunodiagnosis of acute leukemia: A study of 500 cases. Leukemia. 1989;3:170–181.
49. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, et al.. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European group for the immunological characterization of leukemias (EGIL). Leukemia (1995) 9:1783–6.
50. Pui CH. Childhood leukemias. 332(24):1618–30.
51. Kato M, Manabe A. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. 60(1):4–12.

52. Pui CH, Behm FG, Crist WM. Clinical and biologic relevance of immunologic marker studies in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1993;82(2):343–362. doi: 10.1182/blood.V82.2.343.343.
53. Grace RF, Ware RE. *Pediatric Hematology*. 2019. xiii–xiv.
54. Pui CH, Raimondi SC, Murphy SB, Ribeiro RC, Kalwinsky DK, Dahl GV, Crist WM, Williams DL. An analysis of leukemic cell chromosomal features in infants. *Blood*. 1987;69:1289–1293.
55. Crist W., Pullen J., Boyett J., Falletta J., Van Eys J., Borowitz M., Jackson J., Dowell B., Frankel L., Quddus F. Clinical and biologic features predict a poor prognosis in acute lymphoid leukemias in infants: A Pediatric Oncology Group Study. *Blood*. 198.
56. Hann IM, Richards SM, Eden OB, Hill FGH. Analysis of the immunophenotype of children treated on the Medical Research Council United Kingdom Acute Lymphoblastic Leukaemia Trial XI (MRC UKALLXI). Medical Research Council Childhood Leukaemia Working Party. *12(8):1249–55*.
57. Sullivan MP, Pullen DJ, Crist WM, Brecher M, Ramirez I, Sabio H, et al. Clinical and biological heterogeneity of childhood B cell acute lymphocytic leukemia: implications for clinical trials. *Leukemia*. 1990;4:6–11.
58. PULLEN DJ, BOYETT JM, CRIST WM, FALLETTA JM, ROPER M, DOWELL B, et al. Pediatric oncology group utilization of immunologic markers in the designation of acute lymphocytic leukemia subgroups: influence on treatment response. *428(1):26–48*.
59. Pui CH, Behm FG, Singh B, Schell MJ, Williams DL, Rivera GK, et al. Heterogeneity of presenting features and their relation to treatment outcome in 120 children with T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1990;75(1):174–179. doi: 10.1182/blood.V75.1.
60. Greaves MF, Janossy G, Peto J, Kay H. Immunologically defined subclasses of acute lymphoblastic leukaemia in children: their relationship to presentation features and prognosis. *Brit J Haematol*. 1981;48:179–97.
61. Campana D, van Dongen JJ, Mehta A, Coustan-Smith E, Wolvers-Tettero IL, Ganeshaguru K, et al. Stages of T-cell receptor protein expression in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1991;77(7):1546–1554. doi: 10.1182/blood.V77.7.1546.1546.
62. Greaves MF, Colman SM, Beard ME, Bradstock K, Cabrera ME, Chen PM, Jacobs P, Lam-Po-Tang PR, MacDougall LG, Williams CK, et al. Geographical distribution of

- acute lymphoblastic leukaemia subtypes: second report of the collaborative group study. *Leukemia*.
63. Pui CH, Williams DL, Roberson PK, Raimondi SC, Behm FG, Lewis SH, et al. Correlation of karyotype and immunophenotype in childhood acute lymphoblastic leukemia. *6*(1):56–61.
  64. Wodzinski MA, Watmore AE, Lilleyman JS, Potter AM. Chromosomes in childhood acute lymphoblastic leukaemia: karyotypic patterns in disease subtypes. *44*(1):48–51.
  65. Pui CH, Raimondi SC, Dodge RK, et al. Prognostic importance of structural chromosomal abnormalities in children with hyperdiploid (greater than 50 chromosomes) acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1989;73:1963- 1967.
  66. Pui CH, Carroll AJ, Head D, Raimondi SC, Shuster JJ, Crist WM, et al. Near-triploid and near-tetraploid acute lymphoblastic leukemia of childhood. *76*(3):590–6.
  67. Pui CH, Crist WM. Cytogenetic abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukemia correlates with clinical features and treatment outcome. *7*(4):259–74.
  68. Uckun FM, Sather HN, Gaynon PS, Arthur DC, Trigg ME, Tubergen DG, et al. Clinical features and treatment outcome of children with myeloid antigen positive acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer group. *Blood*. 1997;90(1): 28–35.
  69. Pui CH, Crist WM, Look AT. Biology and clinical significance of cytogenetic abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1990;76:1449–63.
  70. Trueworthy R, Shuster J, Look T, Crist W, Borowitz M, Carroll A, et al. Ploidy of lymphoblasts is the strongest predictor of treatment outcome in B-progenitor cell acute lymphoblastic leukemia of childhood: a Pediatric Oncology Group study. *10*(4):606–13.
  71. Pui C.H., Carroll A.J., Raimondi S.C., Land V.J., Crist W.M., Shuster J.J., Williams D.L., Pullen D.J., Borowitz M.J., Behm F.G., et al. Clinical presentation, karyotypic characterization, and treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia wi.
  72. Kalwinsky DK, Raimondi SC, Schell MJ, Mirro J, Santana VM, Behm F, et al. Prognostic importance of cytogenetic subgroups in de novo pediatric acute nonlymphocytic leukemia. *8*(1):75–83.
  73. 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. *101*(10):894–901.

74. Rabin KR, Gramatges MM, Margolin JF, et al. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Principles and Practice of Pediatric Oncology, 7th edition, Pizzo PA, Poplack DG (Eds), Wolters Kluwer, Philadelphia 2015.
75. Segal I, Rassekh SR, Bond MC, Senger C, Schreiber RA. Abnormal liver transaminases and conjugated hyperbilirubinemia at presentation of acute lymphoblastic leukemia. 55(3):434–9.
76. Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux S. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, Oski FA (eds). Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 68h edn. WB Saunders: Philadelphia, PA, 2015, p 1.
77. Pui CH, Howard SC. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. 9(3):257–68.
78. Sirvent N, Suciu S, Bertrand Y, Uyttebroeck A, Lescoeur B, Otten J. Overt testicular disease (OTD) at diagnosis is not associated with a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the EORTC CLG Study 58881. 49(3):344–8.
79. Nachman J, Palmer NF, Sather HN, et al.. Open-wedge testicular biopsy in childhood acute lymphoblastic leukemia after two years of maintenance therapy: diagnostic accuracy and influence on outcome—a report from Children's Cancer Study Group. Blood. 1990;7.
80. Keoghane SR, Sullivan ME, Miller MAW. The aetiology, pathogenesis and management of priapism. 90(2):149–54.
81. Gunz F, Baikie AG. Pathology of leukemia tissue. In: Gunz F, Baikie IE, editors. Leukemia. 3rd ed. New York: Grune and Stratton; 1974. p. 249e52.
82. Jones OY, Spencer CH, Bowyer SL, Dent PB, Gottlieb BS, Rabinovich CE. A multicenter case-control study on predictive factors distinguishing childhood leukemia from juvenile rheumatoid arthritis. 117(5).
83. Reddy SC, Menon BS. A prospective study of ocular manifestations in childhood acute leukaemia. 76(6):700–3.
84. Rennie I. Ophthalmic manifestations of childhood leukaemia. 76(11):641.
85. In: Flow Cytometry, Immunochemistry, and Molecular Genetics for Hematologic Neoplasms, 2nd ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2012. Copyright © 2012 Lippincott Williams & Wilkins.

86. Forestier E, Holmgren G, Roos G. Flow cytometric DNA index and karyotype in childhood lymphoblastic leukemia. 17(3):145–56.
87. Béné MC, Nebe T, Bettelheim P, Buldini B, Bumbea H, Kern W, et al. Immunophenotyping of acute leukemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the European LeukemiaNet Work Package 10. 25(4):567–74.
88. Mahmoud HH, Rivera GK, Hancock ML, Krance RA, Kun LE, Behm FG, et al. Low leukocyte counts with blast cells in cerebrospinal fluid of children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. 329(5):314–9.
89. Pui CH, Cheng C, Leung W, Rai SN, Rivera GK, Sandlund JT, et al. Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. 349(7):640–9.
90. Onciu M. Acute lymphoblastic leukemia. 23(4):655–74.
91. Möricke A, Zimmermann M, Valsecchi MG, Stanulla M, Biondi A, Mann G, et al. Dexamethasone vs prednisone in induction treatment of pediatric ALL: results of the randomized trial AIEOP-BFM ALL 2000. 127(17):2101–12.
92. Larsen EC, Devidas M, Chen S, Salzer WL, Raetz EA, Loh ML, et al. Dexamethasone and High-Dose Methotrexate Improve Outcome for Children and Young Adults With High-Risk B-Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From Children’s Oncology Group Study AALL0232. 34(20):2380–8.
93. Winter SS, Dunsmore KP, Devidas M, Wood BL, Esiashvili N, Chen Z, et al. Improved Survival for Children and Young Adults With T-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia: Results From the Children’s Oncology Group AALL0434 Methotrexate Randomization. 36(29):2926–34.
94. Place AE, Stevenson KE, Vrooman LM, Harris MH, Hunt SK, O’Brien JE, et al. Intravenous pegylated asparaginase versus intramuscular native *Escherichia coli* L-asparaginase in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukaemia (DFCI 05-001): a randomised, open-label phase 3 trial. 16(16):1677–90.
95. Pieters R, De Groot-Kruseman H, Van Der Velden V, Fiocco M, Van Den Berg H, De Bont E, et al. Successful Therapy Reduction and Intensification for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Based on Minimal Residual Disease Monitoring: Study ALL10 From the Dutch Childhood Oncology Group. 34(22):2591–601.
96. Vora A, Goulden N, Mitchell C, Hancock J, Hough R, Rowntree C, et al. Augmented post-remission therapy for a minimal residual disease-defined high-risk subgroup of

- children and young people with clinical standard-risk and intermediate-risk acute lymphoblastic leukaemia (UKALL 2003): a randomised controlled trial. 15(8):809–18.
97. Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, Griškevičius L, Hallböök H, Heyman M, et al. Results of NOPHO ALL2008 treatment for patients aged 1-45 years with acute lymphoblastic leukemia. 32(3):606–15.
  98. Jeha S, Pei D, Choi J, Cheng C, Sandlund JT, Coustan-Smith E, et al. Improved CNS Control of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Without Cranial Irradiation: St Jude Total Therapy Study 16. 37(35):3377–91.
  99. Smith M, Arthur D, Camitta B, Carroll AJ, Crist W, Gaynon P, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. 14(1):18–24.
  100. Brown P, Inaba H, Annesley C, Beck J, Colace S, Dallas M, et al. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 18(1):81–112.
  101. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. 371(9617):1030–43.
  102. Harvey RC, Mullighan CG, Wang X, Dobbin KK, Davidson GS, Bedrick EJ, et al. Identification of novel cluster groups in pediatric high-risk B-precursor acute lymphoblastic leukemia with gene expression profiling: correlation with genome-wide DNA copy number alterations, clinical characteristics, and outcome. 116(23):4874–84.
  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. 370(9583):240–50.
  104. Pui CH, Pei D, Campana D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, et al. Improved prognosis for older adolescents with acute lymphoblastic leukemia. 29(4):386–91.
  105. Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, Shuster JJ, Devidas M, Borowitz MJ, et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). 109(3):926–35.
  106. Lowe EJ, Pui CH, Hancock ML, Geiger TL, Khan RB, Sandlund JT. Early complications in children with acute lymphoblastic leukemia presenting with hyperleukocytosis. 45(1):10–5.

107. Reiter A., Schrappe M., Ludwig W.D., Tlemann M., Parwaresch R., Zimmermann M., Schirg E., Henze G., Schellong G., Gadner H., et al. Intensive ALL-Type Therapy without Local Radiotherapy Provides a 90% Event-Free Survival for Children with T-Cell Lymphobla.
108. Shuster JJ, Falletta JM, Pullen DJ, et al.. Prognostic factors in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *Blood*. 1990;75(1):166-173.
109. Goldberg JM, Silverman LB, Levy DE, Dalton VK, Gelber RD, Lehmann L, et al. Childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: the Dana-Farber Cancer Institute acute lymphoblastic leukemia consortium experience. 21(19):3616–22.
110. Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, Asselin BL, Barr RD, Clavell LA, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. 97(5):1211–8.
111. Pui CH, Sandlund JT, Pei D, Campana D, Rivera GK, Ribeiro RC, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIII B at St Jude Children's Research Hospital. 104(9):2690–6.
112. Steinherz P.G., Gaynon P.S., Breneman J.C., Cherlow J.M., Grossman N.J., Kersey J.H., Johnstone H.S., Sather H.N., Trigg M.E., Uckun F.M., et al. Treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia with bulky extramedullary disease and T-cell phenotyp.
113. Moorman A V., Ensor HM, Richards SM, Chilton L, Schwab C, Kinsey SE, et al. Prognostic effect of chromosomal abnormalities in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results from the UK Medical Research Council ALL97/99 randomised trial. 11(5):429–38.
114. Hann I, Vora A, Harrison G, Harrison C, Eden O, Hill F, et al. Determinants of outcome after intensified therapy of childhood lymphoblastic leukaemia: results from Medical Research Council United Kingdom acute lymphoblastic leukaemia XI protocol. 113(1):103–14.
115. Heerema NA, Sather HN, Sensel MG, Zhang T, Hutchinson RJ, Nachman JB, et al. Prognostic impact of trisomies of chromosomes 10, 17, and 5 among children with acute lymphoblastic leukemia and high hyperdiploidy (> 50 chromosomes). 18(9):1876–87.
116. Dastugue N, Suciu S, Plat G, Speleman F, Cavé H, Girard S, et al. Hyperdiploidy with 58-66 chromosomes in childhood B-acute lymphoblastic leukemia is highly curable: 58951 CLG-EORTC results. 121(13):2415–23.

117. Sutcliffe MJ, Shuster JJ, Sather HN, Camitta BM, Pullen J, Schultz KR, et al. High concordance from independent studies by the Children's Cancer Group (CCG) and Pediatric Oncology Group (POG) associating favorable prognosis with combined trisomies 4, 10, and 17 in children with NCI Standard-Risk B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: a Children's Oncology Group (COG) initiative. 19(5):734–40.
118. Nachman JB, Heerema NA, Sather H, Camitta B, Forestier E, Harrison CJ, et al. Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. 110(4):1112–5.
119. Safavi S, Paulsson K. Near-haploid and low-hypodiploid acute lymphoblastic leukemia: two distinct subtypes with consistently poor prognosis. 129(4):420–3.
120. Shurtleff S.A., Buijs A., Behm F.G., Rubnitz J.E., Raimondi S.C., Hancock M.L., Chan G.C., Pui C.H., Grosveld G., Downing J.R. TEL/AML1 fusion resulting from a cryptic t(12;21) is the most common genetic lesion in pediatric all and defines a subgroup of p.
121. Sun C, Chang L, Zhu X. Pathogenesis of ETV6/RUNX1-positive childhood acute lymphoblastic leukemia and mechanisms underlying its relapse. 8(21):35445–59.
122. Jones LK, Saha V. Philadelphia positive acute lymphoblastic leukaemia of childhood. 130(4):489–500.
123. Schultz KR, Carroll A, Heerema NA, Bowman WP, Aledo A, Slayton WB, et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031. 28(7):1467–71.
124. Breit S, Stanulla M, Flohr T, Schrappe M, Ludwig WD, Tolle G, et al. Activating NOTCH1 mutations predict favorable early treatment response and long-term outcome in childhood precursor T-cell lymphoblastic leukemia. 108(4):1151–7.
125. Winick N, Devidas M, Chen S, Maloney K, Larsen E, Mattano L, et al. Impact of Initial CSF Findings on Outcome Among Patients With National Cancer Institute Standard- and High-Risk B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group. 35(22):2527–34.
126. Pui CH. Toward optimal central nervous system-directed treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. 21(2):179–81.
127. Raetz EA, Teachey DT. T-cell acute lymphoblastic leukemia. 2016(1):580–8.

128. Van Dongen JJM, Seriu T, Panzer-Grümayer ER, Biondi A, Pongers-Willems MJ, Corral L, et al. Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. 352(9142):1731–8.
129. Cavé H, van der Werff ten Bosch J, Suciu S, Guidal C, Waterkeyn C, Otten J, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer--Childhood Leukemia Cooperative Group. 339(9):591–8.
130. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. 381(9881):1943–55.
131. Vora A, Goulden N, Wade R, Mitchell C, Hancock J, Hough R, et al. Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): a randomised controlled trial. 14(3):199–209.
132. Coustan-Smith E, Ribeiro RC, Stow P, Zhou Y, Pui CH, Rivera GK, et al. A simplified flow cytometric assay identifies children with acute lymphoblastic leukemia who have a superior clinical outcome. 108(1):97–102.
133. Bruggemann M, Schrauder A, Raff T, Pfeifer H, Dworzak M, Ottmann OG, et al. Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18-20 September 2008. 24(3):521–35.
134. Bernard J, Weil M, Jacquillat C. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. 354(2):1–11.
135. Oudot C, Auclerc MF, Levy V, Porcher R, Piguet C, Perel Y, et al. Prognostic factors for leukemic induction failure in children with acute lymphoblastic leukemia and outcome after salvage therapy: the FRALLE 93 study. 26(9):1496–503.
136. Ortega J.J., Ribera J.M., Oriol A., Bastida P., González M.E., Calvo C., Egurbide I., Hernández Rivas J.M., Rivas C., Alcalá A., et al. Early and delayed consolidation chemotherapy significantly improves the outcome of children with intermediate risk acute.
137. Hann I, Vora A, Richards S, Hill F, Gibson B, Lilleyman J, et al. Benefit of intensified treatment for all children with acute lymphoblastic leukaemia: results from MRC UKALL XI and MRC ALL97 randomised trials. UK Medical Research Council's Working Party on Childhood Leukaemia. 14(3):356–63.

138. Bhatia S, Landier W, Hageman L, Kim H, Chen Y, Crews KR, et al. 6MP adherence in a multiracial cohort of children with acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. 124(15):2345–53.
139. Levinsen M, Taskinen M, Abrahamsson J, Forestier E, Frandsen TL, Harila-Saari A, et al. Clinical features and early treatment response of central nervous system involvement in childhood acute lymphoblastic leukemia. 61(8):1416–21.
140. Pui CH, Thiel E. Central nervous system disease in hematologic malignancies: historical perspective and practical applications. 36(4 Suppl 2).
141. Paolucci G, Vecchi V, Favre C, et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. Long-term results of the AIEOP-ALL 87 study. *Haematologica*. 2001;86(5):478–484.
142. Dreyer ZAE, Dinndorf PA, Camitta B, Sather H, La MK, Devidas M, et al. Analysis of the role of hematopoietic stem-cell transplantation in infants with acute lymphoblastic leukemia in first remission and MLL gene rearrangements: a report from the Children's Oncology Group. 29(2):214–22.
143. Schrauder A, Reiter A, Gadner H, Niethammer D, Klingebiel T, Kremens B, et al. Superiority of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation compared with chemotherapy alone in high-risk childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: results from ALL-BFM 90 and 95. 24(36):5742–9.
144. Sanders JE, Im HJ, Hoffmeister PA, Gooley TA, Woolfrey AE, Carpenter PA, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for infants with acute lymphoblastic leukemia. 105(9):3749–56.
145. Aricò M, Schrappe M, Hunger SP, Carroll WL, Conter V, Galimberti S, et al. Clinical outcome of children with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated between 1995 and 2005. 28(31):4755–61.
146. Wilson FP, Berns JS. Tumor lysis syndrome: new challenges and recent advances. 21(1):18–26.
147. Truong TH, Beyene J, Hitzler J, Abla O, Maloney AM, Weitzman S, et al. Features at presentation predict children with acute lymphoblastic leukemia at low risk for tumor lysis syndrome. 110(8):1832–9.
148. Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, Thornton D, Lott L. Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. 316(26):1627–32.

149. Diouf B, Crews KR, Lew G, Pei D, Cheng C, Bao J, et al. Association of an inherited genetic variant with vincristine-related peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. 313(8):815–23.
150. Raetz EA, Salzer WL. Tolerability and efficacy of L-asparaginase therapy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. 32(7):554–63.
151. Svendsen AL, Feychting M, Klaeboe L, Langmark F, Schüz J. Time trends in the incidence of acute lymphoblastic leukemia among children 1976-2002: a population-based Nordic study. 151(5):548–50.
152. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. 119(1):34–43.
153. Chiaretti S, Vitale A, Cazzaniga G, Orlando SM, Silvestri D, Fazi P, et al. Clinicobiological features of 5202 patients with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the Italian AIEOP and GIMEMA protocols and stratified in age cohorts. 98(11):1702–10.
154. Teachey DT, Pui CH. Comparative features and outcomes between paediatric T-cell and B-cell acute lymphoblastic leukaemia. 20(3):e142–54.
155. Kay HEM. Testicular infiltration in acute lymphoblastic leukaemia. 53(4):537–42.
156. Hijiya 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 therapeutic role of local irradiation. 19(8):1399–403.
157. Gajjar A, Ribeiro RC, Mahmoud HH, Sandlund JT, Liu Q, Furman WL et al. Overt testicular disease at diagnosis is associated with high-risk features and a poor prognosis in patients with childhood acute lymphoblastic leukemia. Cancer 1996; 78: 2437–2442.
158. Pui CH, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. 360(26):2730–41.
159. 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. 30(14):1663–9.
160. Mattano LA, Devidas M, Maloney KW, Wang C, Friedmann AM, Buckley P, et al. Favorable Trisomies and ETV6-RUNX1 Predict Cure in Low-Risk B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Results From Children’s Oncology Group Trial AALL0331. 39(14):1540–52.

161. Tubergen DG, Gilchrist GS, O'Brien RT, Coccia PF, Sather HN, Waskerwitz MJ, et al. Improved outcome with delayed intensification for children with acute lymphoblastic leukemia and intermediate presenting features: a Childrens Cancer Group phase III trial. 11(3):527–37.
162. Pui CH, Sandlund JT, Pei D, Campana D, Rivera GK, Ribeiro RC, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIIIIB at St Jude Children's Research Hospital. 104(9):2690–6.
163. Nachman J, Sather HN, Gaynon PS, Lukens JN, Wolff L, Trigg ME. Augmented Berlin-Frankfurt-Munster therapy abrogates the adverse prognostic significance of slow early response to induction chemotherapy for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia and unfavorable presenting features: a report from the Children's Cancer Group. 15(6):2222–30.
164. Vora A, Goulden N, Wade R, Mitchell C, Hancock J, Hough R, et al. Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): a randomised controlled trial. 14(3):199–209.
165. Takahashi H, Kajiwarra R, Kato M, Hasegawa D, Tomizawa D, Noguchi Y, et al. Treatment outcome of children with acute lymphoblastic leukemia: the Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) Study L04-16. 108(1):98–108.
166. 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. 32(8):e317–22.
167. Kocak U, Gursel T, Kaya Z, Aral YZ, Albayrak M, Keskin EY, et al. ALL-BFM 95 treatment in Turkish children with acute lymphoblastic leukemia--experience of a single center. 29(2):130–40.
168. Brown PA, Kairalla JA, Hilden JM, Dreyer ZAE, Carroll AJ, Heerema NA, et al. FLT3 inhibitor lestaurtinib plus chemotherapy for newly diagnosed KMT2A-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group trial AALL0631. 35(5):1279–90.
169. Yilmaz H, Aytac S, Kuşkonmaz B, Çetinkaya D, Unal S, Gumruk F, et al. The Outcome of Modified St. Jude Total XV Protocol in Turkish Children with Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia. 134(Supplement\_1):2590–2590.

## 10. EKLER

### Ek-1. Tanımlamalar

**Akut Lenfoblastik Lösemi:** Akut lösemiler, normal myeloid veya lenfoid hematopoezin belirli bir aşamasında matürasyonun durması ve klonal çoğalma olmasıdır. Lenfoid hematopozin duraksaması sonucu ortaya çıkan hastalığa akut lenfoblastik lösemi(ALL) denir.

**B-ALL:** B hücre serisinin farklılaşması sırasında hematopozin duraksaması sonucu ortaya çıkan hastalığa B-ALL denir.

**T-ALL:** T hücre serisinin farklılaşması sırasında hematopozin duraksaması sonucu ortaya çıkan hastalığa T-ALL denir.

**Bifenotipik Lösemi:** Aynı hücre üzerinde birden fazla seri antijenini eksprese eden blast popülasyonundan oluşan lösemiler.

**Matür B-Lösemi:** Blastik hücrelerin üzerinde yüzey immünglobulini taşıdığı, morfolojik olarak büyük homojen dağılımlı kromatin içeren, 1-2 adet belirgin çekirdekçik içeren koyu bazofilik boyanan lenfoblastların izlendiği lösemi.

**İnfant Lösemi:** Hastaların tanı anındaki yaşının <12 ay olması durumunda infant lösemi tanımı kullanılır.

**Sitogenetik olarak yeterli metafaz:**  $\geq 20$  metafaz

**Hiperdiploidi:** Kromozom kazanımı sonucu hücredeki toplam kromozom sayısının 46'dan fazla olması.

**Hipodiploidi:** Kromozom sayısının 45'ten az olması hipodiploidi

**SSS-1:** BOS sitospin incelemesindeki lökosit sayısından bağımsız olarak blast bulunmaması

**SSS-2:** BOS'ta  $<5 / \text{mm}^3$  lökosit varken sitospinde blast bulunması

**SSS-3:** BOS sitospin incelemesinde  $\geq 5 / \text{mm}^3$  lökosit bulunması ve blast bulunması ve /veya SSS tutulumunun klinik bulguları (Fasial sinir paralizi, beyin/göz tutulumu ya da hipotalamik sendrom)

**Travmatik LP:**  $>5$  lökosit/  $\text{mm}^3$  ve  $>10$  eritrosit/  $\text{mm}^3$ , sitosantrifüj incelemesinde blast var (BOS lökosit/BOS eritrosit  $> 2x$  [ kan lökosit/kan eritrosit])

**Tam remisyon:** İndüksiyon tedavisi sonunda bakılan kemik iliği aspiratında  $<5\%$  blast ve hematopoetik iyileşme kanıtları bulunması

**MRD:** Akım sitometri ya da moleküler teknikler ile saptanan blastik hücre yükü.

**Kemik iliği MRD durumuna göre:**

**Pozitif:**  $\geq 0,1$  saptanabilir lösemi hücresi

**Negatif:**  $<0,1$  saptanabilir lösemi hücresi

## Ek-2.Hasta Takip Formu

**Adı Soyadı:**

**Protokol No:**

**Tanı Tarihi:** \_\_\_\_\_

☐ Ocak 2014 öncesi ☐ Ocak 2014 sonrası

**Yaşı:** \_\_\_\_\_

☐ <1 yaş ☐ 1-9.99 yaş ☐ ≥10 yaş

**Cinsiyet:**

☐ Kız ☐ Erkek

**Tanısı:**

☐ B-ALL ☐ T-ALL ☐ Bifenotipik AL ☐ Down ALL ☐ İnfant ALL

**B-ALL için Risk Sınıflaması:**

☐ Standart Risk ☐ Yüksek Risk ☐ Çok Yüksek Risk  
☐ SR-Avg ☐ SER  
☐ SR-High ☐ RER

**Tanı anındaki beyaz küre:** \_\_\_\_\_

☐ <50.000 /mm<sup>3</sup> ☐ ≥50.000 /mm<sup>3</sup>

**Tanı Sitogenetik:**

Konvensiyonel incelemede yeterli sayıda (≥20) metafaz elde edildi mi?

☐ Evet ☐ Hayır

☐ Sayısal anomali  
☐ Yapısal anomali  
☐ Kompleks sitogenetik anomali

**FISH**

☐ triz 4  
☐ triz 10  
☐ triz 17  
☐ t(8:14)  
☐ t(11:14)  
☐ del13q  
☐ del11q  
☐ Diğer \_\_\_\_\_

**PCR**

- ☐ t(9:22)
- ☐ t(12:21)
- ☐ t(4:11)
- ☐ Diğer \_\_\_\_\_

- ☐ İyi \_\_\_\_\_ ☐ Standart ☐ Kötü \_\_\_\_\_

**Ekstamedüller tutulum:**

- ☐ Evet ☐ Hayır
- ☐ CNS tutulumu
    - ☐ MRI
    - ☐ Sitoloji
  - ☐ Testis tutulumu
    - ☐ USG
    - ☐ Bx
  - ☐ Mediasten tutulumu
  - ☐ Diğer bölgelerde tutulum (\_\_\_\_\_)

**Başvuru Yakınması:**

- ☐ Ateş
- ☐ Terleme
- ☐ Kilo kaybı
- ☐ Halsizlik
- ☐ Kemik ağrısı
- ☐ Ekimoz ve/veya peteşi
- ☐ Solukluk
- ☐ Kloroma farkedilmesi
- ☐ Testiste şişlik-kitle
- ☐ Başka nedenle yapılan fizik muayenede saptanan organomegali
- ☐ Diğer

**Tedavi:**

- ☐ COG- 0331 → Standart Risk B-ALL
- ☐ COG -0232 → Yüksek Risk B-ALL
- ☐ COG-0031→ Çok Yüksek Risk B-ALL
- ☐ COG 0631→ İnfant B-ALL
- ☐ COG-0434→ T-ALL

**Tanı anında KİA Blast:** \_\_\_\_\_

**15.gün KİA Blast:** \_\_\_\_\_

15. Gün MRD: \_\_\_\_\_

15.gün TKS:

BK:

Hb:

Plt:

TNS:

☐ <500 ☐ ≥500

☐ M1

☐ M2

☐ M3

**29.gün KİA Blast:** \_\_\_\_\_

29.gün MRD: \_\_\_\_\_

29.gün TKS:

BK:

Hb:

Plt:

TNS:

☐ <500 ☐ ≥500

☐ M1

☐ M2

☐ M3

**29. günde morfolojik remisyon:**

☐ Var

☐ Yok

- ☐ Primer refrakter hastalık
- ☐ Konsolidasyon sonrası remisyon
- ☐ 2. İndüksiyon sonrası remisyon
- ☐ Genişletilmiş indüksiyon sonrası remisyon

**Radyoterapi alma durumu:**

☐ Evet

☐ Hayır

- ☐ Kraniel profilaktik (Doz:.....)
- ☐ Testis profilaktik (Doz:.....)
- ☐ Kraniel (CNS tutulumu nedeni ile) (Doz:.....)
- ☐ Testis (testis tutulumu nedeni ile) (Doz:.....)

**İzlem:**

- ☐ İndüksiyon sırasında mortalite
  - ☐ Evet \_\_\_\_\_ aşamasında, \_\_\_\_\_ nedeniyle
  - ☐ Hayır
- ☐ Relaps
  - ☐ Tedavi sırasında, tedavinin \_\_\_\_\_ aşamasında
    - ☐ Relaps yeri Kİ
    - ☐ Relaps yeri CNS
    - ☐ Relaps yeri testis
    - ☐ Relaps yeri diğer.....
    - ☐ Relaps yeri kombine
  - ☐ Tedavi sonrasında, tanıdan \_\_\_\_\_ süre sonra
  - ☐ Tedavi kesildikten \_\_\_\_\_ süre sonra ☐ Erken ☐ Geç
    - ☐ Relaps yeri Kİ
    - ☐ Relaps yeri CNS
    - ☐ Relaps yeri testis
    - ☐ Relaps yeri diğer.....
    - ☐ Relaps yeri kombine
    - ☐
- ☐ Sekonder malignite
  - ☐ Tedavi sırasında, malignitenin adı:
  - ☐ Tedavi sonrasında, malignitenin adı:
- ☐ Son durum
  - ☐ Ex
    - ☐ Tedavi sırasında, tedavinin \_\_\_\_\_ aşamasında
    - ☐ Tedavi sonrasında, tanıdan \_\_\_\_\_ süre sonra

**Ex olma nedeni:**

- ☐ Refrakter hastalık
- ☐ Relaps
- ☐ Enfeksiyon
- ☐ Diğer \_\_\_\_\_

☐ Yaşıyor

- ☐ Hastalıkla
- ☐ Hastalısız

☐ Takipten çıktı**İzlemde HKHT yapıldı mı?**

- ☐ Evet ☐ Hayır
- ☐ Relaps nedeniyle
- ☐ Tedavi başarısızlığı nedeniyle
- ☐ Diğer ( \_\_\_\_\_ )

**İzlem süresi:** \_\_\_\_\_**Son görülme zamanı:**