

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DURSUN ODABAŞ TIP MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LÖSEMİLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayhan DEMİR

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Mesut GARİPARDIÇ

VAN - 2014

TEŞEKKÜRLER

Fakülte olarak bize sağladığı imkanlardan, bilgi ve deneyimleri ile sürekli olarak yanımızda olan Sayın Dekanımız ve Çocuk Hematoloji bölüm başkanımız Prof. Dr. Ahmet Faik ÖNER hocama,

Öğrenciliğim ve asistanlığım boyunca sürekli olarak desteğini gördüğüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı Sayın Prof. Dr. Abdurrahman ÜNER hocama,

Kısa süre birlikte çalışmamıza rağmen üzerimde derin izler bırakan tez hocam sayın Doç. Dr. Mesut GARİPARDIÇ hocama,

Eğitimimde katkısı olan ve her zaman desteklerini benden esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Oğuz TUNCER, Doç. Dr. Murat Doğan, Doç. Dr. Erdal PEKER, Doç. Dr. Sinan AKBAYRAM, Yrd. Doç. Dr. İbrahim ECE, Doç. Dr. Kaan DEMİRÖREN, Yrd. Doç. Dr. Nesrin CEYLAN, Yrd. Doç. Dr. Nihat DEMİR, Yrd. Doç. Dr. Lokman ÜSTYOL'a,

Birlikte çalıştığım yan dal uzmanları Dr. Kamuran KARAMAN, Dr.Kezban BALA ve Dr. Serdar EPÇAÇAN,'a

Eğitimim boyunca birlikte çalıştığım ve bana desteklerini esirgemeyen asistan, hemşire ve yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma,

Bana asıl eğitimi veren, bu günlere gelmemde emeklerini ve sevgilerini esirgemeyen her zaman yanımda olan annem ve babama,

Bu hayatı birlikte paylaştığım, desteğini benden esirgemeyen eşime ve dünya tatlısı kızım ile oğluma teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLolar DİZİNİ.....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanımlama	2
2.2. Tarihçe	2
2.3. Sınıflandırma	2
2.3.1. Akut Lenfoblastik Lösemide (ALL) Sınıflama	3
2.3.2. Akut Miyeloblastik Lösemide (AML) Sınıflama.....	10
2.3.3. Bifenotipik Akut Lösemiler	13
2.4. Epidemiyoloji ve İnsidans	15
2.4.1. Yaş.....	15
2.4.2. Cinsiyet.....	15
2.5. Etiyoloji	16
2.5.1. Çevresel Faktörler	16
2.5.2. Genetik Faktörler.....	18
2.5.3. Enfeksiyonlar	19
2.5.4. Predispozan Hastalıklar.....	20
2.6. Klinik Belirti ve Bulgular	21
2.7. Laboratuvar Bulguları.....	23
2.8. Ayırıcı Tanı.....	31
2.9. Prognostik Faktörler	32
2.9.1. ALL İçin Prognostik Faktörler	32
2.9.2. AML İçin Prognostik Faktörler.....	35
2.10. Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi.....	36
2.10.1. Remisyon-İndüksiyon	36
2.10.2. MSS Koruma Tedavisi	37

2.10.3. Konsolidasyon ve İdame Tedavisi	38
2.10.4. Kemik İliği Transplantasyonu.....	39
2.10.5. Akut Lenfoblastik Lösemide Hastalık Tekrarı.....	39
2.10.6. Akut Miyeloblastik Lösemi Tedavisi.....	41
2.11. Tedaviye Bağlı Komplikasyonlar	42
2.11.1. Tedavinin Erken Komplikasyonları	42
2.11.2. Tedavinin Geç Etkileri	43
3. HASTALAR VE YÖNTEM	45
4. BULGULAR	50
4.1. Epidemiyolojik ve Demografik Özellikler	50
4.2. Klinik Özellikler	51
4.3. Hastaların Labaratuar Özellikleri.....	53
4.4. Kemik İliği İncelemelerine Göre Hasta Özellikleri	55
4.5. Yaşam nalizleri	60
5. TARTIŞMA.....	66
6. SONUÇ	83
9. KAYNAKLAR.....	85

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Blastik hücrelerin morfolojik özellikleri	3
Tablo 2. Akut Lösemilerde FAB Sınıflaması	4
Tablo 3. Akut lenfoblastik lösemilerin immünofenotipik sınıflaması	5
Tablo 4. Akut Lösemi WHO Sınıflaması	6
Tablo 5. Bifenotipik Akut Lösemi Skorlaması	14
Tablo 6. Lösemi için belirlenmiş bazı riskler ve risk oranları	18
Tablo 7. Akut Lösemi Sıklığının Arttığı Herediter Hastalıklar	20
Tablo 8. Akut Lösemiye Dönüşüm Gösteren Hematolojik Hastalıklar	21
Tablo 9. ALL Tanısında Kullanılan Bazı Akım Sitometrik Belirteçler.....	25
Tablo 10. AML Tanısında Kullanılan Akım Sitometrik Markırların Dağılımı	26
Tablo 11. Akut lenfoblastik lösemilerde görülen genetik bozukluklar ve sıklıkları	29
Tablo 12. ALM’de Görülen Kromozomal Anomaliler.....	31
Tablo 13. Bazı kromozomal anomalilerinin yaşam beklentileri ve sıklığı	34
Tablo 14. Pre B hücreli lösemilerde risk gruplarına göre sınıflama	35
Tablo 15. Akut Myeloblastik Lösemide Prognostik faktörler	36
Tablo 16. Akut lösemili hastaların demografik özellikleri	50
Tablo 17. Akut lenfoblastik lösemili hastaların demografik özellikleri	50
Tablo 18. Akut miyeloid lösemili hastaların demografik özellikleri.....	51
Tablo 19. ALL’i hastaların başvuru anındaki yakınmaları ve fizik inceleme bulguları	52
Tablo 20. AML’li hastaların başvuru anındaki yakınmaları ve fizik inceleme bulguları	53
Tablo 21. Akut lenfoblastik lösemili hastaların tam kan sayımları	54
Tablo 22. Akut miyeloid lösemili hastaların tam kan sayımları.....	55
Tablo 23. Akut lenfoblastik lösemili hastaların akım sitometrik dağılımları	56

Tablo 24. Univaryant analizde genel yaşam oranlarına etki eden faktörler	63
Tablo 25. ALL Vakalarının Remisyon, Relaps, Ölüm ve Yasam Oranları	64
Tablo 26. AML Vakalarının Remisyon, Relaps, Ölüm ve Yasam Oranları	65

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. B öncül ve Matür B hücreli ALL'lerin akım sitometrik özellikleri	8
Şekil 2. Matür T ve öncül T hücreli ALL'lerin akım sitometrik özellikleri	9
Şekil 3. ALL de St Jude total XIII ile BFM tedavilerinin 5 yıllık Kaplan-Meier yaşam eğrisi.....	57
Şekil 4. ALL'li hastaların 1-9 yaş arası ile <1 yaş >10 yaş ve üzeri Kaplan-Meier yaşam eğrisi.....	58
Şekil 5. AML hastalarının tedavi protokollerine göre Kaplan-Meier yaşam eğrisi ..	58

KISALTMALAR

A.B.D	Amerika Birleşik Devletleri
ALL	Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	Akut Miyeloid Lösemi
ANLL	Akut Non Lenfoblastik Lösemi
BAL	Bileneaj Akut Lösemi
BFM	Berlin-Frankfurt-Münhen
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CALLA	Common Akut Lenfoblastik Lösemi Antijeni
CCG	Children's Cancer Group
CD	Cluster of Differentiation
CMV	Sitomegalovirus, Cytomegalovirus
COG	Children Oncology Group
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EBV	Ebstein Barr Virus
EFS	Event Free Survival (Olaysız Sağkalım)
EMN	Enfeksiyöz Mononükleozis
FAB	French-American-British
HDMP	High dose metilprednisolone
HSM	Hepatosplenomegali
HTLV-1	Human T Hücreli Virus 1
KML	Kronik Miyelositer Lösemi
LAP	Lenfadenopati
LDH	Laktat dehidrogenaz
MDS	Miyelodisplastik Sendrom
MLL	Mix Lineage Lösemi
MPO	Miyeloperoksidaz
MTX	Metotreksat
NCI	National Cancer İnstitue
OS	Overall Survival (Tam Sağkalım)
Ph	Philedelphia
S. Ü. M. T. F	Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi
SB	Sudan Black
SJCRH	St Jude Children's Research Hospital

SSS	Santral Sinir Sistemi
TdT	Terminal Deoksinükleotidil Transferaz
TLS	Tümör Lizis Sendrom
VCR	Vincristin
YDMTX	Yüksek Doz Metotreksat
YDP	Yaygın Damariçi Pıhtılaşma

ÖZET

Amaç: Merkezimizde akut lösemi tanısı almış hastaların epidemiyolojik, klinik, laboratuvar ve prognostik özellikleri ile tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Metod: Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji kliniğinde 1997-Eylül 2013 yılları arasında akut lösemi tanısı alan hastaların verileri hasta dosyalarından retrospektif olarak incelendi. Çalışmamızda 203 hasta dosyasını taradık ve bunlardan dosyasında yeterli veri olmayan ya da tedavinin herhangi bir aşamasında başka bir merkezde tedavi alan 55 hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışmada hastaların başvuru anındaki yaş, cinsiyet, geliş şikayeti, fizik muayene bulguları, laboratuvar bulgularından hemoglobin, lökosit, trombosit, LDH, ürik asit düzeyleri kemik iliği morfolojisi, immünofenotip, risk grubu tedavi protokolü, relaps, ex durumları ve takip süreleri incelendi.

Bulgular: Merkezimizde tanı alan akut lösemi vakalarının %79,7'si akut lenfoblastik lösemi, %20,3'ü akut miyeloid lösemi idi. Vakaların yaş ortalaması 7,65 yıldır. Erkek/ kız oranı 1,2 olarak bulundu. Tanı anındaki ortalama hemoglobin 7,35 gr/dl, ortalama lökosit sayısı 36663/mm³ ve ortalama trombosit sayısı 75583/mm³ olarak bulundu. En sık başvuru yakınması ateş iken en sık fizik muayene bulgusu hepatosplenomegali idi. En sık görülen morfoloji ALL'de L1 iken AML'de M1 idi. ALL'de İmmünofenotipik olarak common B en sık görülen immünofenotipik özellikti. ALL'de 5 yıllık sağ kalım oranı %79,5 iken AML'de %56,2 idi. ALL için univaryant analizde yaş, relaps durumu, tedavi protokolü ve cinsiyet prognostik olarak bulunurken, AML univaryant analiz yapılamadı.

Sonuç: Akut lösemilerde ALL en sık görülen gruba oluştuyordu, ALL akut lösemiler içerisinde %80'e yakın oranlarda görülür. Akut lösemiler erkek cinsiyette daha sık görülmektedir. Hastalarımızın yaşam analizlerinde ALL'de 5 yıllık genel sağ kalım %79,5, AML'de %56,2 olarak literatür ile uyumlu bulduk.

ABSTRACT

Purpose: The aim of the study to evaluate effects of epidemic, clinic factors, blood test results and prognostic characteristics of patients with leukemia on the result of cure

Method

We performed a retrospective analysis of the medical records of 203 leukemia pediatric patients treated from September 1997 to 2013. 55 patients were excluded from the study because of insufficient medical records or because they had been treated in another hospital. Patients' complaint, age, gender, physical examination results, blood test results, white blood cell counts, thrombocyte counts, LDH and uric acid levels were recorded at the time of first hospital admission. Immunophenotype, risk group, bone marrow morphology, treatment protocol, relapse and mortality were also evaluated.

Results

79.7% of patients were acute lymphoblastic leukemia whereas 20.3% of them were acute myeloid leukemia. The mean age of patients was 7.65 years. Male to female ratio was 1.2. The mean white blood count was $36663/\text{mm}^3$. The mean thrombocyte count was $75583/\text{mm}^3$. The mean hemoglobin level was 7.35 gr/dl. The most common complaint was fever. The most common physical examination abnormality was hepatosplenomegaly. The most common immunophenotype was common B. 5 year survival rate was 79.5% for ALL and 56.2% for AML. After performing univariate analysis, age, relapse, treatment protocol and gender were significant for ALL. We couldn't perform univariate analysis for AML.

In summary

Acute leukemias is the most common childhood malignancy. Average incidence of ALL among acute leukemia was 80%. Acute leukemia was more common among male gender. Our results, which is parallel to literature, show 5 year survival rate 79.5% with ALL and 56.2% with AML.

1. GİRİŞ

Akut lösemi, hematopoetik öncü hücrelerinin belli maturasyon basamaklarında duraklama göstererek, kontrolsüz şekilde çoğalmaları ile oluşan immatür hücrelerin, kemik iliği ve vücudu istila etmesi sonucu gelişen malign seyirli bir hastalıktır. İmmatür hücreler kemik iliğini infiltre ederek kemik iliği yetmezliğine neden olurken, bu durum çevre kanına anemi, trombositopeni, lökopeni veya lökositoz olarak yansır. Çevre kanındaki bu değişikliklerin klinik karşılığı ise hastalarda solukluk, halsizlik, kanama, ateş ve ciddi enfeksiyonlardır (1).

Akut lösemiler lenfoid ve miyeloid olarak iki grupta ele alınır. Çocukluk dönemi malign olaylarının %30-35'ünü oluşturmaktadırlar. Uzun süreden beri yapılan çalışmalar neticesinde tedavi başarısı %80'ler düzeyine ulaşmıştır. Ulaşılan bu yüksek sağ kalım oranları hastalık hakkında yapılan çalışmaları daha da anlamlı kılmaktadır (1).

Son dönemde çocukluk çağı lösemilerin tedavisinde riske dayalı tedavi protokolleri kullanılmakta olup, bununla hem hastalarda olaysız sağ kalım oranlarının artırılması hem de tedavilerin toksik etkilerinin azaltılması amaçlanmaktadır (1).

Risk faktörleri ile ilgili çalışmalar başlangıçta sadece yaş ve lökosit sayısı gibi faktörlerle sınırlı iken, günümüzde immünolojik ve sitogenetik çalışmalara ilaveten minimal rezidüel hastalığın tespiti gibi ileri çalışmalar yapılabilmektedir. Böylelikle hastalığın prognozu ve tedaviye cevabı daha ayrıntılı değerlendirilebilmektedir (1).

Biz bu çalışmada, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun ODABAŞ Tıp Merkezi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniğinde 1997 ile Eylül 2013 dönemleri arasında akut lösemi tanısı almış ve tedavileri kliniğimizde verilmiş olan toplam 203 vakanın demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri ile değişik risk gruplarına göre yaşam oranlarını geriye dönük olarak yeni literatür bilgileri ışığında değerlendirmeyi amaçladık.

Van ilinde 23 Ekim 2011 yılında meydana gelen depremten dolayı kaybolan dosyalar, o dönemde tedavisini dışarıda alan veya kalan tedavisine dışarıda devam eden hastalar çalışma dışı bırakıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanımlama

Lösemi; Normal miyeloid ya da lenfoid hematopoezin genetik ve çevresel bazı faktörlerin etkisi ile spesifik bir kademede duraklaması ile birlikte, bazı kemik iliği öncül hücrelerinin klonal çoğalması sonucu oluşan neoplastik hücrelerin kemik iliğini infiltre etmesi ile giden klinik tablodur(1).

2.2. Tarihçe

İlk kez 1845 yılında Bennet'in değişik büyüklükte, asetik asit ile boyanan nükleus ve granüller içeren hücreler olarak tanımladığı blastik hücreleri, Virchow beyaz küre anlamına gelen 'leukemia' olarak adlandırmıştır. 1857 Yılında Freidreich yetişkin bir vakada saptadığı torakal kitledeki hücrelerin lökosit olduğunu ortaya koyup akut lösemi terminolojisini ilk kez ortaya koymuştur. 1877 Yılında Paul Erlich ve 1900 yılında Naigelli lösemik hücreleri tiplendirme ve kökenini ortaya koymaya çalışmışlardır. Bu dönemlerde lösemilerin tedavisi sadece semptomatik olarak yapılırken ilk kez Wilhelm 1895 yılında X-ışınlarının tedavide katkısı olabileceğini ileri sürmüştür. Daha sonra nitrojen mustard derivelerinin tedavide katkıları olabileceği ortaya konulmuştur. Lösemi tedavisinde asıl dikkat çeken gelişmeler ise 1949 yılında steroidlerin ve 6-merkaptopürinin tedavide kullanılmaya başlanmasından sonra izlenmiştir (1).

2.3. Sınıflandırma

Lösemiler başlıca akut ve kronik lösemiler olmak üzere iki sınıfta incelenirken, akut ve kronik terimleri hastalığın seyrindeki süreyi yansıtır. Bununla birlikte akut lösemide immatür hematopoetik öncü hücrelerin, kronik lösemide ise matür kemik iliği elemanlarının hakim olduğu ortaya konulmak istenmektedir. Akut lösemiler, lösemik hücrelerin morfolojik, sitokimyasal ve immünolojik özelliklerine göre başlıca iki grupta incelenirler (2,3).

1- Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)

2- Akut Nonlenfoblastik Lösemi veya Akut Miyeloid Lösemi (ANLL veya AML)

Yakın zamanlara kadar akut lösemilerin sınıflamasında yaygın olarak hücrelerin morfolojik ve sitokimyasal özelliklerine dayanan ‘French-American-British’ (FAB) sınıflaması kullanılırken, günümüzde fenotiplendirme, sitogenetik ve enzim çalışmalarından yararlanılmaktadır. Morfolojik temelli FAB sınıflamasında blastik hücreler tablo-1’de belirtilen özellikler açısından değerlendirilir(1,2,3).

Tablo 1. Blastik hücrelerin morfolojik özellikleri

Özellikler	Lenfoblast	Miyeloblast
Boyut	10-20 µm	14-20 µm
Çekirdek şekli	Yuvarlak ve oval	Yuvarlak ve oval
Kromatin Ağı	Düz ve homojen	Gevşek ve köpüksü
Çekirdekçik	0-2 adet ve belirsiz	2-5 adet belirgin
Çekirdek zarı	Düzenli ve yuvarlak	Düzensiz
Çekirdek/stoplazma	Yüksek	Düşük
Stoplazma rengi	Mavi	Mavi-gri
Genişliği	Dar	Çok geniş
Granüller	Yok	Var
Auer cisimleri	Yok	Var-yok

2.3.1. Akut Lenfoblastik Lösemide (ALL) Sınıflama

1976 yılında 200 ALL olgusunun periferik yayma ve kemik iliği aspirasyon yaymalarının Fransız, Amerikan ve İngiliz hematologlarından oluşan bir grup tarafından morfolojik olarak incelenmesiyle oluşan FAB klasifikasyonu, hücrelerin büyüklüğü, çekirdek şekli, çekirdekçik sayısı, sitoplazmalarının bazofili derecesi esas alınarak oluşturulmuştur. FAB sınıflaması 1981 yılında güncellenmiştir. Getirilen kalitatif ve kantitatif kriterler ile hematologların morfolojik değerlendirmeleri arasındaki uyum %64’ten %84’e çıkarılmıştır. FAB sınıflamasına göre akut lösemiler tablo-2’de belirtildiği şekliyle sınıflandırılmıştır (2,3,4,5,6).

Tablo 2. Akut Lösemilerde FAB Sınıflaması

Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)	
L1	Çocukluk tipi Akut Lenfoblastik Lösemi
L2	Erişkin tipi Akut Lenfoblastik Lösemi
L3	Burkitt tipi Akut Lenfoblastik Lösemi
Akut Miyeloblastik Lösemi (AML)	
M0	Minimal farklılaşma gösteren akut miyeloblastik lösemi
M1	Olgunlaşma göstermeyen akut miyeloblastik lösemi
M2	Granülositik olgunlaşma gösteren akut miyeloblastik lösemi
M3	Akut promiyelositer lösemi
M3V	Akut varyant promiyelositer lösemi (mikrogranüler)
M4	Akut miyelomonositer lösemi
M4Eo	Akut eozinofilik miyelomonositer lösemi
M5a	Akut monoblastik lösemi
M5b	Akut monositer lösemi
M6	Akut eritrolösemi
M7	Akut megakaryoblastik lösemi

FAB L1: Hücreler homojen ve küçük olup, sitoplazmaları hafif bazofilik ve dardır. Çekirdek sınırları düzenlidir ve çekirdekçik belirsizdir. Stoplazmada değişik düzeyde vakuolizasyon izlenebilir. L1 morfolojisi çocukluk çağı lösemi vakalarının %80 kadarını oluşturmaktadır (3,4,6,7,8,9,10).

FAB L2: Hücreler heterojen ve daha büyük olup, sitoplazmaları daha geniştir. Değişken derecelerde bazofilik boyanır. Çekirdek sınırları düzensizdir. Çekirdekçik belirgin olup, bir veya daha fazla sayıdadır. L2 morfolojisi vakaların %15'inde izlenmekte olup genelde erişkin tip lösemilerde daha sık görülür (3,4,6,7,9,10).

FAB L3: Hücreler homojen ve büyük olup, sitoplazmaları koyu bazofilik ve geniştir. Stoplazmada belirgin vakuolizasyon vardır. Çekirdek yuvarlak, sınırları düzenlidir. Çekirdekçik bir veya daha fazla sayıda büyük veziküller içerir. Bu hücrelerde mitoz sıklığıdır. Burkitt lösemi buna örnek verilebilir (3,4,6,9,11).

Lenfoblastlar, granülosit ve monositlerin içerdikleri enzim aktivitelerini göstermezler. Bu nedenle peroksidaz, sudan black, klorasetat esteraz ve non spesifik esteraz sitokimyasal boyaları ile boyanmazlar. Lenfoblastların yarısı PAS ile boyanırken, %90 oranında terminal deoksinükleotil transferaz enzimi içerip anti TdT ile boyanma gösterir. TdT nükleer bir enzim olup yıllarca tanıda kullanılan en önemli belirteç olagelmıştır. AML tiplerinde TdT pozitifliği çok seyrek. T hücreli blastlar asit fosfataz boyası ile boyanırlar (1,2,3,11,12,13).

FAB sınıflaması ile hücrelerin morfolojik ve sitokimyasal boyanma özelliklerine göre sınıflama yapılmış olup hücrelerin immünofenotipik özellikleri değerlendirilmemiştir. Bu amaçla “European Group for the Immunological Classification of Leukemias” tarafından ALL ve AML’ler eksprese ettikleri antijenlere göre sınıflandırılmıştır (12).

Tüm bu gelişmeler ışığında akut lenfoblastik lösemiler akım sitometrik özelliklerine göre tablo 3’te belirtildiği üzere T hücreli ve B hücreli ALL olmak üzere iki ana grupta ele alınmakta olup bu gruplarda kendi arasında alt gruplara ayrılmaktadırlar.

Tablo 3. Akut lenfoblastik lösemilerin immünofenotipik sınıflaması (1,12,13)

1-T hücreli lösemi (% 15-20)
a-Pro T ALL (CD3+,CD7+) b-Pre T ALL (CD2 ve/veya CD5 ve/veya CD8+) c- Kortikal T ALL (CD1a+) d-Matür T ALL (CD1a-, yüzeyel CD3+)
2-B hücreli lösemi (%70-80)
a-Pro B ALL (clg-, CALLA-, CD19 ve/veya CD79a ve CD22+) b-Common B ALL (clg -, CALLA +) c-Pre B ALL (clg+, CALLA +) d-Matür B ALL (Yüzeyel IgM +)

cytg: Sitoplazmik immünglobulin

CALLA: Common akut lenfoblastik lösemi antijeni

Dünya Sağlık Örgütü’nün akut lösemi sınıflaması immünofenotipin yanında sitogenetik ve moleküler biyolojik özellikleri de dikkate almıştır. Akut lösemileri akut lenfoblastik, akut miyeloblastik ve serisi belli olmayan grup olarak üç başlıkta toplamıştır. Akut miyeloblastik lösemi için tablo 4’te belirtildiği gibi ayrıntılı bir sınıflama yapılmıştır(1,2,3,6)

Tablo 4. Akut Lösemi WHO Sınıflaması

Akut Miyeloblastik Lösemiler

1. Tekrarlayan Genetik Anomalilerle Seyreden AML

- t(8;21)(q22;q22), (AML 1/ETO) ile AML
- inv(1B)(p13q229 veya t(1B;1B)(p13;q22), (CBFβ/MYH11) ile AML
- Akut promiyelositer lösemi (t(15;17)(q22;q22), (PML/RARa) ile AML)
- 11q23 (MLL) anomalisi ile AML

2. Çoğul Seri Displazisi ile Seyreden AML

- Önceden miyelodisplastik sendromlu
- Önceden miyelodisplastik sendrom olmadan

3. Tedaviye İkincil AML ve MDS

- Alkilleyici ajanlarla ilişkili
- Topoisomera II inhibitör ile ilişkili

4. Tanımlanan Gruplara Girmeyen AML

- Minimal farklılaşma gösteren AML
- Olgunlaşma göstermeyen akut miyeloblastik
- Akut miyelofibrosis ile panmiyeloz lösemi
- Granülositik olgunlaşma gösteren akut miyeloblastik lösemi
- RARa rearanjmanı göstermeyen akut promiyelositer lösemi
- Akut miyelomonositik lösemi
- Akut monoblastik ve monositer lösemi
- Akut eritrolösemi
- Akut megakaryoblastik lösemi
- Akut bazofilik lösemi
- Miyeloid sarkom

Akut Lenfoblastik Lösemi

- Prekürsör B-lenfoblastik lösemi/lenfoma
- Prekürsör T-lenfoblastik lösemi/lenfoma
- Burkitt lenfoma/lösemi Serisi

Belirsiz Akut Lösemi

- Bifenotipik akut lösemi
- Farklılaşmamış akut lösemi

Akut Lenfoblastik Lösemilerde Akım Sitometrik Özellikler

B hücre immünofenotipi CD19, CD79a veya sitoplazmik CD22 belirteçlerinden en az ikisinin ekspresyonunun yanında T ve miyeloid hücre belirteçlerinin ekspresyonlarının olmaması ile karakterizedir. Dört tip B hücre ALL'nin hepsi CD 19, CD79a ve CD 22 eksprese eder. CD10 ALL sınıflamasında önemli bir belirteç olup vakaların %80'inde izlenir. Ayrıca CD 20, sitoplazmik µ ve yüzeyel IgM matür B hücreli ALL'nin diğer belirteçlerindendir. T hücre immünofenotipi ise CD3, CD7 ve CD2 ekspresyonu ile tanınır (2,3,12).

1-B Hücre Akut Lenfositik Lösemi

a- Pro B ALL:

Tüm B immünofenotipik lösemi grubunun %5'lik kısmını oluşturup, CD10 antijeni negatiftir. İnfant ve yetişkinlerde sıklığı fazla iken tanı anında yüksek beyaz küre sayısı, merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu sıktır. Pro B ALL de sitogenetik olarak MLL gen yeniden düzenlenmesi ve t(4;11) yapısal kromozom anomalisi sıklığı yüksektir. Tüm bu kötü prognostik faktörlerle birlikte yaşam beklentisi diğer subgruplara göre daha azdır (2,4,13,14,15)

b- Common ALL:

Lenfoblastlar CD 10 (CALLA) adı verilen membran antijenini taşırlar. Membran ve intrastoplazmik immünglobulinleri ile T hücre antijenleri yoktur. TdT pozitiftir. Çocukluk dönemi ALL'lerinin yaklaşık %65'ini oluşturur. Bu grupta tanı sırasında lökosit sayısı düşük olup, sitogenetik olarak da hiperdiploidi ile birliktelik gösterir. Hastaların tanı sırasındaki yaşları ise 1-9 yaşları arasındadır. Bu iyi prognostik özellikler nedeniyle tüm gruplar içerisinde olaysız sağ kalım açısından en iyi oranlara sahip gruptur (4,12,13,14,15).

c- Pre-B hücreli ALL:

Blastik hücreler intrastoplazmik μ ağır zinciri taşırlar. TdT pozitiftirler ve çocukluk çağı ALL'lerinin %15-20'sini oluştururlar. Bu immünofenotipik grubun hipodiploidi, beyaz küre sayısı yüksekliği, t(1;19) kromozom anomalisi ile birlikteliği sık görülmektedir. Kemik iliği ve MSS nüks oranı fazlayken sağ kalım süresi kısadır (2,3,12,13,16,17,18).

d- Matür B hücreli AL

Fenotipik ve genotipik olarak iki çeşit B hücreli lösemi vardır. Sık görülen türünde hücre yüzeyinde ek olarak c γ lgM, slgM, CD19, CD20, CD22, CD79a ve sıklıkla da CD10 bulunur. CD34 ve TdT ise bulunmaz. Morfolojik olarak bu tip L3 morfolojik özelliklerini gösterir. Bu tipinde genetik olarak Burkitt lenfoma için tipik olan 8. kromozom translokasyonları [t(8;14), t(2;8), t(8;22)] izlenir. Buna karşın daha nadir görülen ikinci tipinde ise yüzeyel ağır ve hafif zincirler bulunmakla birlikte CD 20 yoğunluğu düşüktür. L1-L2 morfolojisi ile uyumlu görünüm izlenmekte olup 8.

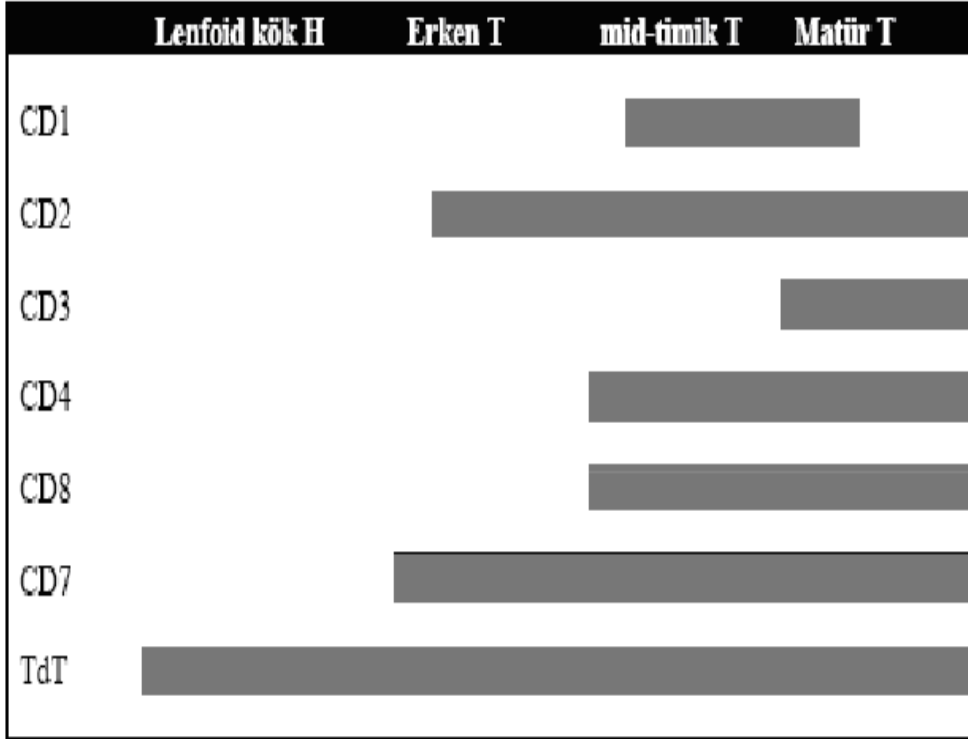
kromozom translokasyonları bulunmaz. Daha çok transient preB hücreğine benzeyip TdT ve CD34 pozitifliği izlenebilir. Çocukluk ve erişkin ALL'lerin %1-2'sini oluştururlar. MSS tutulum insidansı daha yüksektir (2,3,13,14,15,19).

2- T hücreli ALL:

T lenfositler yüzeylerinde CD3, CD2, CD5 ve CD7 taşıırken nükleer bir enzim olan TdT'yi de taşırlar. Bunların dışında CD1, CD4 ve CD8 de T hücre belirteçidir. Koyun eritrositleri için reseptör taşırlar. CALLA antijeni genellikle negatiftir. Çoğunlukla PAS ile boyanmazlarken asit fosfatazla boyanırlar. Hem çocukluk hem de erişkin dönem ALL vakalarının %15-20'sini oluştururlar. 1 yaşın altında az görülürler. Çoğunlukla erkeklerde ve yüksek lökosit sayısı ile birlikte görülür. Hastaların %50-60'ında mediastinal kitle görülür. MSS tutulumu ve ekstramedüller tutulum diğer ALL tiplerinden daha fazla görülür. Olayız sağkalım oranı diğer subgruplara göre düşüktür. B ve T hücreli akut lösemilerin akım sitometrik özellikleri tablo 1 ve 2 'de özetlenmiştir (1,3,8,11,13)

	Erken Pre-B	Pre-B	İmmatür B	Matür B
cdg				
slg				
HLA-DR				
CD19				
CD24				
CD10				
CD20				
CD21				
CD22	Sitoplazmik			
CD23				
CD34				
TdT				

Sekil 1. B öncül ve Matür B hücreli ALL'lerin akım sitometrik özellikleri (3).



Şekil 2. Matür T ve öncül T hücreli ALL'lerin akım sitometrik özellikleri (3).

Sitogenetik Özellikler

Hızla ilerleyen genetik bilimi, lösemi sınıflandırmasına yeni bir boyut kazandırmıştır. Genetik incelemeler, lösemik hücrelerin biyolojik ve prognostik özelliklerinin değerlendirilmesine imkan tanımaktadır. ALL'li çocukların yaklaşık %90'ında anormal karyotip bildirilmiştir (20,21). Kromozomların hem sayısında hem de yapısında anormallikler saptanmıştır. Hastaların ortalama %67'sinde diploid ya da psödodiploid karyotipler, kalan %33'ünde ise hiperdiploid karyotipler bulunmuştur. Kromozom sayısının 46'nın altında olduğu hipodiploidiler ise daha az sıklıkta görülmektedir (22). Translokasyonlar en sık izlenen yapısal anomaliler olup, vakaların %40-55'inde görülürler. Bazı translokasyonlar spesifik immünofenotiplerle birliktedir. t(8;14), t(2;8) ve t(8;22) B hücreli ALL, t(1;19) Pre B hücreli ALL ile t(11;14) ise T hücreli ALL ile birlikte sık izlenir (21,23). İki translokasyon lösemilerde önem arz eder. Bunlardan ilki t(4;11) olup, on iki aydan daha küçük süt çocuklarında görülür ve kötü klinik gidişe sahiptir. İkincisi ise t(9;22)(Philedelphia kromozomu) olup, ALL'li çocukların %3-5'inde bulunur. Philedelphia kromozomu pozitifliği kötü prognoz kriteri olarak kabul edilmiştir (1,3,12,20,24,25).

2.3.2. Akut Miyeloblastik Lösemide (AML) Sınıflama

1976 yılında ilk kez ortaya konan FAB sınıflama sisteminin 1985'te yeniden gözden geçirilmesiyle AML'ler M0'dan M7'ye kadar 8 gruba ayrılmıştır. FAB sınıflaması morfolojik ve sitokimyasal özelliklere göre oluşturulmuş olup, blastik hücre miktarının kemik iliğindeki noneritroid hücrelerin % 30'un üzerinde olması kriterini ortaya koymuştur(8). DSÖ tarafından 2001 yılında yapılan sınıflamada, blastik hücre oranı %30 düzeyinden %20 düzeyine çekilmiştir (26).

Miyeloblastlar sudan black(SB), miyeloperoksidaz(MPO) ve spesifik esterazlarla boyanırken, monoblastlar spesifik olmayan esterazlarla boyanırlar.M0 alt tipinde miyeloblastlar miyeloid belirteçler eksprese ederken sadece %3'ü MPO ve SB boyası ile reaksiyon verirler. M1 alt tipinde blastlar granülasyon gösterebilirken, M2 alt grubunda miyeloid maturasyon izlenir. M3 tipinde ağır granülasyon gösteren blastik hücrelerin stoplazmalarında *auer* cisimleri izlenir. MPO kuvvetli pozitifdir. AML M4 alt tipi immatür miyelomonositik hücrelerden oluşur ve SB boyası ile boyanır. M4 subgrubu eozinofilik özellik gösterebilir. M4 morfolojisini bu şekli M4Eo olarak ifade edilip inv(16) ile birliktelik gösterir. İyi prognostik özellik göstermektedir. M5 alt grubunda hücrelerin %80'ni monoblastik karakterdedir. M6 morfolojik tanısı Kİ'deki eritroblast oranının %50, miyeloblast oranının %20'yi aşması ile konulmakta olup PAS, SB ve MPO pozitif boyanabilir. Sıklığı %1-3 arasında değişmektedir. M7 alt grubu megakaryoblastik tip olarak adlandırılıp kemik iliğinde fibrozis ve retikülin boyanması ile karakterizedir. AML M7 sıklıkla L2 morfolojisi ile karışmaktadır. PAS ile boyanabilirken, MPO ve SB ile boyanma göstermezler(1,2,3,4,12,14).

Akım sitometrik olarak CD34, CD45 ve HLA-DR gibi hemapoetik öncül hücre yüzey belirteçlerinin yanında miyeloblastik özellikler gösterebilen AML M1, M2, M3 ve M4'te CD13, CD15, CD33, MPO ve CD117 değişik düzeylerde pozitif olarak saptanır. Monositik aktivite gösteren AML M4 ve M5'te ise CD14 ve CD68 pozitifliği

önemlidir. Eritroblastik lösemi glikoforin A antijeni ile tanınırken, megakaryoblastik lösemi CD41, CD42 ve CD61 antijenlerinin varlığı ile tanınır (3,4,12,13).

FAB M0: Farklılaşmamış miyeloblastik lösemi;

Morfolojik olarak L2 morfolojisine benzemekte ancak akım sitometrik değerlendirmede lenfoid antijenler negatiftir. Sitokimyasal boyanma açısından ise MPO ve Sudan Black boyası ile boyanmazlar. CD13, CD33 ve MPO pozitifliği saptanabilir. AML olgularının %3 kadarını oluşturmaktadır. Çoğu vakada mutasyon saptanmaz (3,4,12).

FAB M1: Minimal farklılaşmış miyeloblastik lösemi;

Miyeloblastlar çok az granülositik farklılaşma gösterirken bir miktar miyeloperoksidaz aktivitesi gösterirler. Auer cisimleri bulunabilir. Bazı blastlarda çekirdekçik belirgin ve granül bulunmazken, bazılarında ise 1-6 azurofilik granül bulunabilir. Çekirdekçik/stoplazma oranı düşüktür. MPO ve SB ile boyanır. Akım sitometrik olarak M0 ile benzer özellikleri göstermekle birlikte MPO pozitifleşir. En sık görülen genetik bozukluk t(8;21)'dir. Tüm AML olguları arasındaki sıklığı %10-18 kadardır (1,2,12,25,27).

FAB M2: Farklılaşmış miyeloblastik lösemi;

Miyeloid maturasyon bulguları mevcuttur. Azurofilik granüller ve auer cisimleri vardır. Morfolojik olarak çekirdekçikler belirgindir. MPO, Sudan Black, klorasetat esteraz ile boyanma gösterirler. Akım sitometrik incelemesinde CD11, CD13, CD15, CD33 CD117 ve HLA-DR yüzey antijenleri saptanır. Çoğu zaman t(8;21) birliktedir. Bu translokasyonun varlığı iyi prognostik özellik göstergesi olup özellikle orbital yerleşimli miyeloblastoma sıklığı bu subgrupta artmıştır. AML olgularının yaklaşık %25-30'unu oluşturur (12,25,27).

FAB M3: Promiyelositik Lösemi;

Stoplazmasında çok sayıda azurofilik granüller bulunur. Böbrek şeklinde nükleus ile sık olarak dallanma ve birbirine yapışma gösteren auer cisimlerini içerir. Sudan Black, klorasetat esteraz, peroksidazla kuvvetli boyanma gösterir. M3V varyantı mikrogranüler promiyelositik lösemiye ifade eder. Akım sitometrisinde CD11, CD13, CD15 ve CD33 yüzey antijenleri vardır. HLA-DR ve CD34 negatifliği önemli bir

bulgudur. Promiyelositik lösemi %90 vakada t(15;17) ile birlikte dir. PML-RARa gen bölgesindeki değişiklik AML-M3 için iyi prognostik bir özellik oluşturmakta olup all trans retinoik asit (ATRA) tedavisine yüksek cevap oranları sağlamaktadır. %10 vakada ise t(11;17), t(5;17) ve t(17;17) müspettir. M3V varyantında ise granüller görülmese de miyeloperoksidaz pozitifdir. Tüm AML olgularının %5-10'unu oluşturur (14,15,19, 27,28).

FAB M4: Miyelomonositik Lösemi;

Monositik hücreler ve miyeloblastlar birlikte bulunur. Noneritroid seri elemanları sayıldığında, %20-80 oranında monositik konfigürasyonla birlikte %20'yi aşan miyeloblast vardır. SB boyası ve peroksidaz ile boyanabilirler. Miyelositik hücreler M2'ye benzerler. Periferik kanda monositoz olabilir. Serum ve idrar lizozim düzeyi normalden 3 kat fazla saptanabilir. Akım sitometrik incelemesinde miyeloid antijen olan CD15 ile monositik antijen olan CD14 ve CD68 pozitifdir. Bunlara ilaveten CD11, CD13, CD33 ve önemli oranda HLA-DR de pozitifdir. Ekstramedüller tutulum sıktır. İnfant yaş gruplarında sık görülür ve kötü prognoza sahiptir. M4Eo bu grubun bir varyantı olup kemik iliğinde %5 ve üzerinde eozinofil olması ile karakterizedir. M4Eo varyantı inv (16) kromozomal anomalisi ile birlikte olup iyi prognostik özellik taşımaktadır. Bu grup %16-25 oranında görülür (12,15,19, 27,28).

FAB M5: Monoblastik Lösemi;

M_{5a}: (Farklılaşmamış) Pür monoblastik Lösemi (Monoblast %80'nin üzerinde)

M_{5b}: (Farklılaşmış) Monoblastik kısım %80'nin altında, promonosit ve monosit daha fazla oranda görülür.

Lösemik hücreler monoblast karakterindedir. Kemik iliğinde noneritroid elemanlar sayılırsa monositik konfigürasyon %80'den fazladır. Hücreler sıklıkla biçimsiz olup stoplazmalarında çok az ince granüller içerirler. Auer cisimleri nadir görünür. Çekirdekleri sıklıkla kıvrımlı olup 1-4 adet büyük nükleolus içerir. Sitokimyasal boyanma olarak NSE ve PAS boyanırlar. AML M4 ile karışabilirler. Akım sitometride CD14 ve CD68 ekspresyonu önemlidir. 11q23 MLL gen yeniden düzenlenmesi ve t(9;11) ile birlikte olabilir. İnfantil dönemde başlangıç, ekstramedüller tutulum ve kemoterapiye sekonder AML'lerle birlikteliği sıktır. Tanı anında diğ eti

hipertrofisine rastlanabilir. Görölme sıklığı %12-23 arasında değişmektedir. Kötü prognoza sahiptir (14,15,19, 27,28).

FAB M6: Eritrolösemi;

Kİ ve periferik kanda bol miktarda atipik, megaloblastik görünümde eritroblastlar hakim görünümdeyken, daha sonra miyeloblastlar ortaya çıkar ve gittikçe artarak sahneye hakim olurlar. Eritroblastlar genellikle şiddetli PAS pozitifler. Eritrolösemi tanısı Kİ’indeki hücrelerin %50’den fazlasının eritroblast ve noneritroid hücrelerin %20’den fazlasının miyeloblast olması ile konur. PAS boyası ile boyanır. Akım sitometrik incelemede glikoforin A antijenleri pozitifdir. Eşlik eden spesifik bir sitogenetik anomali yoktur. Sıklıkla infantil dönemde görülüp %1-3 oranında izlenirler. Diguglielmo hastalığı olarak da adlandırılır (12,14,27,28).

FAB M7: Megakaryoblastik Lösemi;

Kİ’de noneritroid seriye ait hücrelerin %20’den fazlasını polimorfik megakaryoblastlar oluşturur. Megakaryoblastlar genellikle miyeloperoksidaz ve sudan black negatif, PAS pozitifler. Morfolojik görünüm zaman zaman L2 morfolojisi ile karışabilirler. Akım sitometrik incelemede CD41, CD42a, CD42b ve CD61 antijenleri pozitifdir. Çevre kanında blastik hücre sayısı azdır ve organ infiltrasyonu nadirdir. Miyelofibrozis tablosu izlenebilir. Ponksiyonla kemik iliği güç alınır (1,2,3). Down sendromlularda görülme sıklığı artmış olup, genellikle bir yaşın altında izlenir. Sıklığı %4-8 oranında değişmektedir (15,19,27,28).

2.3.3. Bifenotipik Akut Lösemiler

Monoklonal antikorların kullanımı ile akut lösemilerin bazılarında hücre serisine uygun olan belirleyicilere ilaveten beklenmeyen ve kendine özgü olmayan başka hücre serilerine ait antijenlerin bulunduğu ortaya çıkmıştır. Bu lösemi tipine akut “mixed-lineage” lösemi denmiştir. Bu lösemi tipi bifenotipik lösemi olarak da adlandırılmaktadır. Bunun nedeni olguların çoğunda lenfoblastların yanında miyeloblastların beraber bulunmasından ziyade lenfoid ve miyeloid belirleyicilerin aynı hücre üzerinde bulunmasıdır. Bifenotipik lösemileri sınıflamak için “*The European for the Immunological Characterisation of Leukemia*” tarafından geliştirilen *EGIL* skorlama sistemi tablo-5’te olduğu şekliyle geliştirilmiştir. Akut bifenotipik lösemiler dört

başlıkta incelenmektedir(29)

1-B-Lineage My+ ALL: CD19 ve CD22 pozitif olup CD79a veya cylg⁺ taşıyabilirler. CD3 ve MPO negatif olup, miyeloid antijenler olan CD13, CD15, CD33 ve CD65'ten bir ya da daha fazlasını taşımaktadırlar (12,29).

2-T-Lineage My+ ALL: CD3 ve CD7 gibi esas T hücre belirteçlerine ilaveten CD13, CD15, CD33 ve CD65 gibi miyeloid ilişkili antijenlerden bir ya da daha fazlasını eksprese ederlerken, MPO ve CD22 ekspresyonu saptanmamaktadır. (12,29).

3-Ly+AML: MPO veya (AML M5 ise NSE) pozitif olup, cyCD3 ve cylg⁺ negatiftir. Bununla birlikte CD22 ile CD79a birlikte eksprese edilmeksizin, lenfoid ilişkili belirteçlerden CD2, CD5, CD7, CD19, CD22 ve cytCD79a'dan biri veya daha fazlasının pozitif olması durumudur. (12,29).

4-Gerçek Mixed Lösemi: (True Mixed Lösemi)

a) Miyeloid/B kökenli bifenotipik akut lösemi: MPO ile CD22, CD19 ve CD79a'yı birlikte eksprese eden hücrelerin bulunmasıdır.

b) Miyeloid/T kökenli bifenotipik lösemi: MPO ile birlikte cyCD3'ün eksprese edilmesidir.

c) Miks B/T kökenli akut lösemi: cyCD3 ile cytlg⁺ ya da cyCD3 ve CD22'nin birlikte eksprese edildiği durumu ifade eder.

Tablo 5. Bifenotipik Akut Lösemi Skorlaması

B-lineage skorlaması
2 puan: CD79a, sitoplazmik IgM, sitoplazmik CD22 1puan: CD19, CD10, CD20 0,5puan: Tdt, CD24
T-lineage skorlaması
1 puan: sitoplazmik CD3, TCR 1 puan: CD2, CD5, CD8, CD10 0,5 puan: Tdt, CD7, CD1a
Miyeloid lineage skorlaması
1 puan: MPO 1 puan: CD117, CD13, CD33, CD65w 0,5 puan: CD14, CD15, CD64

Miyeloid seri için 2 puan ve üzeri, lenfoid seri için ise 1 puan ve üzerinde bifenotipik lösemi olarak tanımlanmaktadır. Bifenotipik lösemilere tanımlandığı ilk

dönem itibari ile kötü prognostik özellikler atfedilirken, günümüzde yaygın kanaat bu durumun prognostik bir özellik ifade etmediği yönündedir. My+ ALL tüm ALL'nin %6'sını oluştururken Ly+ AML tüm AML'nin %17'ini oluşturur. (1,12,16,29,30,31).

2.4. Epidemiyoloji ve İnsidans

2.4.1. Yaş

Akut lösemi çocuklarda en sık görülen malignitedir. A.B.D'inde 15 yaşından küçüklerde ALL görülme sıklığı 3.4/100000'tür. Ülkemizde sıklığı 1.4/100000 olarak tahmin edilmekte (1,2,3,12). 2002 yılına kadar kanser kayıtlarındaki yetersizlik nedeni ile ülkemizde lösemi sıklığı hakkında konuşmak pek mümkün değildi. 2002-2007 yılları arasında ülkemizde pediatrik hematoloji ve onkoloji derneklerinin yapmış oldukları çalışmalar neticesinde çocukluk çağı kanserleri arasında lösemiler %23 ile ilk sırada yer almakta olup onu sırası ile lenfomalar ve SSS tümörleri izlemektedir. Genel olarak çocukluk çağı kanserlerinin %30-35'ini akut lösemiler oluşturur. KML çocukluk çağı lösemilerinin %5'inden azını oluşturmaktadır. ALL daha çok 2-6 yaşları arasında pik yaparken AML ise 2 yaşın altında daha sık görülürken, 9 yaşına doğru en az görüldüğü döneme girip adölesan ve erişkin dönemin ileri yaşlarında tekrar pik yapar (1,2,15,32,33,34).

Lösemiler, lenfomalar ve SSS tümörlerinin sıklığı gelişmiş, gelişmekte olan ve geri kalmış ülkelerde farklılık göstermektedir. Avrupa, Japonya ve ABD'de lösemiler ilk sırada yer alırken Mısır, Nijerya ve Uganda gibi Ortadoğu ve Afrika coğrafyasında ise lenfomalar daha sık görülmektedir. Sanayileşme ile lösemi sıklığı artış göstermektedir. Bu bağlamda ABD'de 1971 ile 1993 yılları arasında lösemi sıklığında %20'lik artış saptanması dikkat çekicidir (1,33,34,35,36,37).

2.4.2. Cinsiyet

Çocukluk çağı ALL olgularında erkek/kız oranı 1.2-1.4 olarak bulunmuştur. Cinsiyet dağılımındaki fark puberte döneminde daha da belirginleşmiştir. Bu dönemde erkeklerdeki ALL sıklığı 1.2'den 2'ye kadar yükselir. (1,2,37,38,39).

2.5. Etiyoloji

Lösemilerin nedeni tam olarak gösterilememekle beraber patogenezin multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir.

2.5.1. Çevresel Faktörler

Bunlardan en sık radyasyon ve toksik kimyasal maddeler üzerinde durulmaktadır.

A- Radyasyon:

Çift sarmallı DNA'da kırılmalar yaparak ya da onkojen virus replikasyonunu artırarak lösemi gelişimine neden olabileceği bildirilmektedir (2,3,20,23,25). 1945'te Hiroşima ve Nagazaki'ye atılan atom bombalarından sonra hayatta kalanlarda lösemi insidansı artmıştır. Risk artışı ilk 5-7 yıl içinde belirgin olup 20 yıl kadar beklenilenin üzerinde lösemi vakası bildirilmiştir. Risk artışının maruz kalınan toplam radyasyonun dozu ile orantılı olduğu saptanmıştır (2,33,38,39,40).

Hamilelik sırasında düşük dozda ışınlı röntgen filmi çekimi yapılan kadınların çocuklarında 1,5-2 kat kadar artmış lösemi riski söz konusudur. Bunun tek başına radyasyonla açıklanamayacağı, anneye ait başka faktörlerinde bunda etkili olduğu düşünülmektedir. Radyasyona maruz kalma AML ve KML sıklığını artırırken KLL riskinde bir artış saptanmamıştır (11,36,40,41).

B-Kimyasal ajanlar ve ilaçlar:

En çok suçlanan ajan benzen ve türevleridir. Daha çok AML riskini artırdığı gösterilmiştir (1,2,3,4,11,36). Bu kişilerde önce kemik iliği aplazisi olmakta daha sonra bir kısmında miyelodisplazi, eritrolösemi ve AML'nin diğer tipleri gelişmektedir. Kırk yılı aşkın bir süre 10ppm üzerinde benzene maruz kalındığında lösemi riskinin normal popülasyona göre 154 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (42). Aksoy ve arkadaşlarının İstanbul'da benzen ile çalışan ayakkabıcılar arasında yaptığı insidans çalışmasında akut lösemi sıklığı 13/100000 olarak bulunmuştur (41). Sadece benzenin kendisi değil bazı aktif metabolitleri örneğin; fenol, hidrokinon, katekol ve 1,2,4-benzentriol günümüzde kozmetik gıda ve bazı sanayi kollarında çok fazla miktarda kullanılmaktadır. Hidrokinon ve katekol sigara ve kahve gibi maddelerde eser miktarda bulunmuştur. Bu

maddeler 11q23 gen bandında anomaliler ve t(8;21)'e yol açarak çocukluk dönemi lösemilerine neden olmaktadır (36,41,42).

Özellikle toprağı fosfat ve radyumdan zengin yerleşim yerlerinde yaşayanlarda lösemi sıklığı fazla bulunmuştur (36). Menegaux ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda hamilelikte ve çocukluk döneminde böcek ilaçlarına maruz kalınmasının lösemi sıklığını artırdığı gösterilmiştir. Kwa ve arkadaşları babası petrol ve petrol ürünleri ile ilgili işte çalışan çocukların lösemi sıklığını artmış olarak bulmuşlardır (36,41,43,44,45).

Annenin hamileliğinde alkol, sigara ve marihuana kullanımı ile lösemi sıklığında artış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (1,36,41,46,47,48).

McKinney ve arkadaşları, egzoz gazı ve yoğun hidrokarbon maruziyeti olan babaların çocuklarında lösemi sıklığının artmış olduğunu ortaya koymuşlardır (36,49).

Fenilbutazon ve kloramfenikol kullanımı da AML sıklığında artışa neden olmaktadır (1,4).

Alkilleyici ajanlar başta olmak üzere kanser tedavisinde kullanılan bazı sitotoksik ajanların lösemi sıklığını artırdığı saptanmıştır. Tablo-6'da belirtildiği üzere alkilleyici ajanların kullanımı ile lösemi riski belirgin şekilde artmıştır. Alkilleyici ajanlarla ilişkili lösemiler tedavinin başlangıcından itibaren 4-40 yıl içinde gelişebilirler. Bunlar kromozom 5 ve 7 anomalileriyle birlikte olup 40 yaşından sonra görülmektedir. Epipodofilotoksinler başta olmak üzere topoizomera II enzim inhibitörleri ile tedavi edilenlerde sekonder AML riski artmaktadır. 11q23 gen bölgesinde değişiklikler görülür. Bu grupta AML gelişimi 2-4 yıl gibi kısa bir periyotta gelişmektedir. AML M4-5 subgrupları ile birlikteliği fazladır (1,2,4,12,13,36).

C-Elektromanyetik Dalgalar:

1979 yılında Werheimer ve Leeper tarafından ortaya konan bir çalışmada yüksek gerilim hatlarına yakın yerleşim birimlerinde yaşayanlarda lösemi gelişme sıklığı artmış olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın ortaya koyduğu sonuçların aksini söyleyen çalışmalarda mevcuttur (2,33,41).

D-Coğrafi Özellikler ve Irk:

ALL tüm dünyada genel olarak kuzey Amerika ve Avrupalı beyazlarda Asya

toplumlarına göre sık görülürken, AML vakaları Çin, Japonya ve Yeni Zelandalılarda daha sık görülmektedir. Irk faktörünün tedaviye olan cevabı etkileyebileceği yönünde çalışmalar vardır. Bu ise genel olarak ilaçların farmakokinetiğinin değişik toplumlarda farklı olması ile ilişkili bir durumdur(1,50).

E-Diğer Faktörler:

Nedenleri ortaya konamamakla birlikte 4000 gramın üzerinde doğum ağırlığı olan çocuklar ile indeks vakanın doğumundan önce fetal kaybı olan annelerin çocuklarında 2-2.5 kat lösemi sıklığında artış saptanmıştır. 35 yaş üzerinde ilk kez hamile olan annelerin çocuklarında da artmış sıklık bildirilmiştir. Tablo 6’da bazı durumlardaki lösemi gelişim riski ortaya konulmuştur (1,2,12,13).

Tablo 6. Lösemi için belirlenmiş bazı riskler ve risk oranları(32)

Riskli Grup	Oran
Normal Çocuklar	1:23750/yıl
Lösemik Çocuğun kardeşi	1:21800/yıl
Tek Yumurta İkizinde	1:74
Fanconi Anemisi	1:12
Bloom Sendromu	1:8
Ataksi Telenjektazi	1:8
Atom bombası maruziyeti	1:60
Ankilozan spondilit ışın alırsa	1:720
Polisitemia vera ışın alırsa	1:6
Benzen maruziyeti	1:960
Alkile edici ajan kullanılması	1:500

2.5.2. Genetik Faktörler

Çocukluk çağı lösemilerinin temellerinin anne karnında atıldığına ilişkin görüşler günümüzde ön plana çıkmaktadır. Bunu destekleyen olaylar ise birincisi tek yumurta ikizlerinin birinde yaşamın ilk yıllarında lösemi görülürse diğer ikizde görülme olasılığının %20'lere ulaşması, ikincisi ise guthrie kağıtları polimeraz zincir reaksiyonu ile geriye dönük olarak incelendiğinde lösemik klonun daha bu dönemde tespit

edilmesidir. Bazı genetik hastalıklar ve kromozom anomalilerinde lösemi sıklığının arttığı bilinmektedir. Bu hastalıklar tablo-7’de belirtildiği gibi bazı sayısal kromozom anomalileri, DNA tamir bozuklukları, kemik iliği hipoplazisi ile giden bazı hastalıklar ve çeşitli immün yetmezliklerdir. (1,2,5,12,32,48,51)

Down sendromunda genel popülasyona kıyasla lösemi gelişme riski 15 kat daha fazladır. Özellikle neonatal olgularda olmak üzere AML görülebilir (1,3). Kromozom anomalilerinin izlendiği bir immün yetmezlik olan ataksi telenjektazide ALL dahil olmak üzere lenfoid malignite riski artmıştır (45). İleri yaşlardaki kadınların çocuklarında artmış lösemi riski, yaşlanan annelerdeki hafif karyotipik anomalilere bağlıdır (4,41). Klinefelter sendromu, Rubinstein Taybi, Poland ve Schwachman sendromları ile nörofibromatoziste lösemi sıklığında artış izlenmektedir. Genel popülasyona göre lösemik çocukların kardeşlerinde lösemi riski 4 kat artmıştır. En çok tek yumurta ikizleri risk altındadır. Bu risk %25’lere yükselebilmekte, yaşla birlikte azalmakta ve 7 yaşından sonra hastalıksız ikiz kardeş için risk, genel popülasyona eşitlenmektedir (1,2,4,12,32,48,51).

2.5.3. Enfeksiyonlar

Şimdiye kadar lösemi ile belirli bir enfeksiyon etkeni arasında doğrudan bir ilişki saptanmamıştır. *Human T-cell Leukemia Virus* (HTLV-I) ile T hücreli lösemi ve lenfoma ilişkilendirilmiş ancak lösemnin bulaşıcılığı gösterilmemiştir. Hamileliğin 12 ve 14. haftaları arasında EBV IgM serolojisi pozitif olanlarda lösemi sıklığında artış gösterilmişse de bunu destekleyen fazla yayın raporlanmamıştır. Aynı çalışma sitomegalovirus (CMV) için yapılmış ancak anlamlı bir sonuca ulaşamamıştır. Parvovirus ise aplastik anemiye neden olması nedeni ile aplastik anemi zemininde gelişen lösemilerde suçlanmaktadır. *Klamidya, helikobakter ve mikoplazma pnömonia* gibi bakteriyel enfeksiyonların lösemi ile ilişkisini ortaya koymaya çalışan bazı çalışmalarda yalnızca mikoplazma pnömonia ile lösemi arasında bir ilişki izlenmiş ancak bu durum başka çalışmalarla desteklenmemiştir (36,46,47).

Tablo 7. Akut Lösemi Sıklığının Arttığı Herediter Hastalıklar (1,3,5,12,13,32,48)

Down sendromu Klinefelter sendromu Edward sendromu Patau sendromu	Bazı kromozomlarda trizominin eşlik ettiği sayısal kromozomal anomaliler
X'e bağlı Hipogamaglobulinemi Wiskott Aldrich sendromu Ağır kombine immün yetmezlik Yaygın değişken immü'nin yetmezlik	Değişik yelpazede immün yetmezlikler
Ataksi Telenjektazi Bloom sendromu Fanconi anemisi	DNA tamir bozukluğu ile giden bozukluklar
Kostmann sendromu Schwachman Diamond sendromu Diamond Blackfan anemisi	Kemik iliğinin bazı serilerinde hipoplazi ile giden hastalıklar
Rubinstein Taybi sendromu Poland sendromu Tip I Nörofibromatozis	Spesifik klinik ve morfolojik özellikleri ile tanınan herediter geçişli bazı hastalıklar
Li-Fraumeni sendromu Ailevi monozomi 7 sendromu	Ailevi geçiş özelliği olan bazı preneoplastik durumlar

2.5.4. Predispozan Hastalıklar

Bazı kan hastalıklarının da akut lösemi ile sonlanabileceği bilinmektedir. Bunların bir kısmının da uygulanan kemoterapinin rol oynadığı kabul edilmektedir. Tablo-8'de belirtildiği üzere kronik miyeloproliferatif hastalıklar ve bazı hematolojik hastalıkların seyrinde lösemik dönüşüm izlenebilmektedir. KLL, multipl miyeloma, Hodgkin ve Nonhodgkin lenfomalı hastalarda akut lösemi dönüşümü izlenebilmektedir. Bütün bu hastalıklarda gelişen lösemi miyeloblastik, eritroblastik veya miyelomonositik AML şeklindedir. Bazı enzimlerdeki gen polimorfizmi etiyolojide rol oynadığı kadar, kemoterapi sonuçlarını da etkilemektedir. Glutasyon-S transferaz, kinon oksido redüktaz ve metilen tetra hidrofolat redüktaz enzimleri bunlara örnek verilebilir. Bunlar sekonder AML gelişimi içinde risk faktörü olarak suçlanmaktadır (1,2,12,13).

Tablo 8. Akut Lösemiye Dönüşüm Gösteren Hematolojik Hastalıklar (1,4,12,13)

Aplastik Anemi
Miyelodisplastik sendrom
Edinsel amegakaryositik trombositopeni
Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri
Kronik miyeloid lösemi
Miyeloid metaplazili myelofibrozis
Primer trombositemi
Polisitemia vera

2.6. Klinik Belirti ve Bulgular

Akut löseminin başlangıç bulgu ve semptomları çok değişik olabilmektedir. Birçok vaka ani başlangıçlı olup başlangıç bulguları kemik iliği yetmezliğinin derecesi ve ekstrameduller tutulumun genişliğine göre değişmektedir. Hastalık ALL’li çocuklarda herhangi bir prodromal belirti olmadan birdenbire ağır bir klinik tablo şeklinde başlar. Belirtilerin başlaması ile tanının konması arasında geçen süre birkaç gün ile birkaç hafta arasındadır. AML’de ise hastalık ALL’deki gibi birden veya daha sinsi başlayabilir. Hastalarda anemi, diğer sitopeniler veya monositoz gibi anormal kan bulguları ile bunlara ilişkin şikayetler, klasik AML tablosunun ortaya çıkmasından aylar öncesinden beri var olabilir (12,13,14).

Akut lösemili hastalarda anemiye bağlı halsizlik, solukluk, çabuk yorulma, çarpıntı ve efor dispnesi, trombositopeniye bağlı cilt, cilt altı, mukoza ve iç organ kanamaları ve nötropeniye bağlı ateş ve enfeksiyon sıklığında artış görülebilir.

Fizik muayenede anemi bulgusu olarak cilt ve mukozalar soluktur. Genel durumu düşkün görünümde olabilir. Takipne ve taşikardi gibi yetmezlik bulguları saptanabilir. İkter çok sık görülmemekle birlikte karaciğer ve dalak infiltrasyonuna sekonder olarak görülebilir. Hepatomegali hem kalp yetmezliğine bağlı hem de lösemik hücre infiltrasyonuna bağlı görülebilir (1,3,4,12,14,15).

Trombositopeniye bağlı kanama deride peteşi, purpura ve ekimoz şeklinde olabilir. Burun, diş eti ve konjunktival kanamalar da sıktır. Trombosit sayısı $20000/\text{mm}^3$ ’ün altına düştüğü zaman iç organlarda kanama görülebilir. Sıklıkla gastrointestinal sistem, ürogenital sistem, MSS, akciğerler ve retinaya kanama gözlenebilir. Lökostaz varsa MSS ve akciğerlere kanama izlenebilir. Lökostaz daha çok AML’de ve blast sayısının $100000/\text{mm}^3$ ’ün üzerinde olduğu durumlarda izlenir.

Blastik hücreler beyin, akciğer, penis gibi organların küçük damarlarında birikerek infarkt ve kanamalara yol açabilir. Promiyelositik lösemide ortaya çıkan yaygın damar içi pıhtılaşma (YDP) kanamanın bir diğer nedenidir (3,5,13).

Granülositopeniye bağlı olarak her türlü bakteriyel, fungal ve protozoal enfeksiyonlar görülebilir. Mutlak nötrofil sayısının mm^3 'te 500'ün altına düştüğü olgularda enfeksiyon riski artar. Gerek hastalığın kendisinin, gerekse kemoterapinin etkisiyle mukoza bariyerleri bozulan hastalarda deri, boğaz ve GİS'te kolonize olmuş mikroorganizmalar sistemik enfeksiyonlara yol açarlar. Deri, diş eti, perirektal bölge, akciğer ve üriner sistem enfeksiyonlarına sık rastlanır. Görünürde bir enfeksiyon odağı olmaksızın sepsisemi gelişebilir. Gram negatif bakteriler, gram pozitif koklar ve kandida türleri en sık saptanan patojenlerdir. Hastalığın ilerlemesi ve tedaviye bağlı immünsüpresyon nedeni ile fırsatçı patojenler ciddi enfeksiyonlara neden olabilirler. Tanı anında hastaların çoğunda ateş vardır (1,3,5,12).

İştahsızlık ve kilo kaybı da hastaların çoğunda tanı anında vardır. Lösemik infiltrasyon sonucu ortaya çıkan kemik ve eklem ağrıları ile eklem şişliği hastalığın akut eklem romatizması ya da juvenil romatoid artrit ile karışmasına neden olmaktadır. Radyolojik olarak kemikte metafizyal bantlar, periost reaksiyonu, osteoskleroz ve osteopeni izlenebilir. Dokunmakla artrit bulgusu olmasa da tüm kemiklerde hassasiyet saptanabilir (1,2,3,4,12,13,14).

Lenfadenopati ve hepatomegali daha çok ALL'de saptanan bulgulardır. T hücreli ALL'de lenf bezleri veya timusta büyüme saptanabilir (1,2,4,12). Özellikle T hücreli lösemide mediastinal kitle %60 oranında görülebilir, eğer kitle çok büyürse bazı vakalarda vena cava superior sendromu gelişebilir. Bu durumda dispne, stridor, siyanoz, senkop, öksürük, fasial ödem gibi bulgular görülür. Bazı T hücreli ve matür B hücreli lösemilerde plevral ve perikardiyal efüzyon gelişebilir (1,3,5,13,15).

Tanı sırasında MSS tutulumu %5'ten daha az olguda görülür. Tanı sırasında BOS incelemesinde mikrolitrede en az 5 lökosit olması MSS tutulumu lehine değerlendirilir. Hastalar kraniyal sinir paralizi ve intrakraniyal kanama ile gelebilirler. Genellikle hiperlökositoz, T hücreli ALL ve infant lösemilerde MSS tutulumu sıktır (1,4,12).

Kafa içi basınç artışı olan hastalarda; kusma, baş ağrısı, papil ödemi oluşurken,

parankim invazyonuna bağı olarak fokal nörolojik bulgular, hemiparezi ve konvulsiyonlar gelişebilir. Serebellar tutulumuna bağı olarak da ataksi, dismetri, hipotoni görülebilir (1,3,5,15,19).

Genitoüriner sistem tutulumuna bağı testislerde ağrısız büyüme izlenebilir. Sakral köklerin invazyonu ve dorsal ven invazyonu priapizme neden olabilir. Bu durum daha çok lökostaz ile ilgili olup AML ve KML’de görülür. Benzer şekilde akciğer, beyin ve retina damarlarında tıkanmalar olabilir. Renal infiltrasyona bağı olarak hipertansiyon ve renal yetmezlik bulguları gelişebilir. Hızlı hücre yıkıyapımı neticesinde artan serum ürik asidine bağı nefropati gelişirken, kemoterapinin etkisi ile tümör lizis sendromuna bağı akut böbrek yetmezliği de karşılaşılan bir diğer renal problemdir (4,5,12,14,15).

ALL’den kaybedilen hastaların otopsi bulgularında %50 oranlarında kardiyak tutulum tespit edilmesine karşılık yaşayan ALL olgularında semptomatik kalp hastalığı %5’ten az görülmektedir. Bu bulgular miyokard ve perikardta oluşan hemorajiye bağı ortaya çıkmaktadır. Ayrıca verilen bazı kemoterapötik ilaçların toksisitesine bağı olarak kardiyomiyopati ve aritmiler görülebilmektedir (1,3,4,5).

AML’de miyeloblast veya monoblast içeren, özellikle deri, orbita, paranasal sinüsler, kemik, göğüs duvarı, meme, GİS, solunum sistemi, genitoüriner sistem, merkezi ve periferik sinir sistemi veya lenf nodlarını tutan tümöral oluşumlar görülebilir. Bu tümörler ‘kloroma’ veya ‘granulositik sarkom’ olarak adlandırılırlar. Bu tümöral oluşumlar AML’nin ilk bulgusu olabilmektedir (15,12,14,21).

2.7. Laboratuvar Bulguları

Akut lösemilerin karakteristik periferik kan bulguları ileri derecede anemi, trombositopeni ve periferik yaymada blastik hücrelerin varlığıdır. Ancak ilk tanı anında %20 hastada normal periferik kan tablosu saptanabilmektedir. Anemi en sık ve en erken görülen bulgudur. Genelde normokrom normositerdir. Eritrolösemide makrositer anemi de görülebilir. Anizositoz, poikilositoz ve polikromazi görülebilir. Trombosit sayısı genellikle başlangıçtan beri düşüktür. Olguların yarısında 50000/mm³’ün altındadır. Akut lösemilerde lökosit sayısı normal, yüksek veya düşük olabilir. Tanı anında yaklaşık %50 olguda artmış, %20 olguda 100000/mm³’ün üzerindedir. Vakaların

%20'sinde ise lökopeni bildirilmektedir (1,2,3,4,5,12,15).

Periferik yaymada ALL'de L1, L2 ve L3 morfolojisinde blastik hücreler değişik oranlarda görülebilir. Çok genç hücrelerle tamamen olgun hücreler bir arada bulunur, dizinin diğer ara hücreleri yoktur. Akut lösemiler periferik yaymada blastik hücre miktarına göre üç şekilde karşımıza çıkarlar; Lösemik grupta olanlarda çevre kanında blast oranı çok yüksektir ve lökosit sayısı yüksektir. Sublösemik şekilde lökosit sayısı normal veya düşük, blastik hücre mevcuttur. Alösemik lösemide çevre kanında blastlara rastlanmaz fakat Kİ blastlarla kaplıdır (2,11,12,13,15).

ALL tanısı için kemik iliği aspirasyon örneğinde blastik hücre popülasyonunun %20'in üzerinde olması gerekir. AML için ise Kİ aspirasyonunda noneritroid hücreler sayıldığında %20'nin üzerinde blastik hücre varlığı tanı koydurucudur. Akut lösemide Kİ genellikle hücreden zengin olup, yaygın bir şekilde tek tip blastik hücreyle infiltredir. Eritroid dizi ve megakaryositler belirgin derecede azalmıştır. Bazen Kİ alınamaz. Miyelofibrosis olarak adlandırılan bu durum daha çok AML M7, kemik iliğinin infiltratif hastalıkları, KML ve osteopetrozis durumlarında da görülür. Bu durumlarda tanı için kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır (3,4,11). Auer cisimleri bir araya gelmiş lizozomal granüllerin oluşturduğu kırmızı renkli çubuklar olup M1, 2 ve M3 morfolojisine sahip blastlarda görülebilir ve AML için tanı koydurucudur (1,2,3,4,12,14).

Çevre kanı ve kemik iliğinde görülen lösemik hücrelerin morfolojik özellikleri ve histokimyasal boyamaları sayesinde lösemi tipi ve alt tipi saptanabilir. Histokimyasal boyama akım sitometrinin tanıda kullanılmaya başlanması ile önemini kısmen yitirmiştir. PAS, peroksidaz, esteraz ve sudan black en sık kullanılan histokimyasal boyalardır. MPO pozitifliği %3 ve daha fazla blastta boyanma olarak ifade edilir. Lenfoblastlar, M5, M6 ve M7 morfolojisindeki blastlar MPO boyanmazlar. SB boyası, granüllerin çevresindeki fosfolipidleri boyayan non enzimatik bir boya olup MPO ile paralellik gösterir. Ancak granüler ALL tanısını destekleyebilir. PAS boyası immatür hücrelerdeki glikojeni boyar. Çoğu lenfoblast PAS pozitif iken AML M6 ve M7 miyeloid seride en çok PAS boyası ile boyanan subgruplardır (1,3,12).

Bundan sonraki aşama akım sitometri ile immünofenotiplendirme yapma aşamasıdır. Kullanılan kökene özgü antikorlarla önce T veya B lenfoid kökenli olarak

ikiye ayrılır. B hücre kökenli ALL'lerde CD19, CD22, CD79a ve HLA- DR'den en az ikisi bulunur. CD 10 (CALLA) antijeni ise %80-85 ALL'de görülüp iyi prognoza işaret eder. Sitoplazmik ve yüzeyel immünglobulin ağır ve hafif zincirlerinin varlığı matür B hücreli ALL tanısını koydurur (Tablo 9) (1,2,3,4,12,14).

T hücre kökeniyle ilgili antijenler CD 3 ve CD7'dir. Bunlara ek olarak CD2, CD5 ve CD1a ekspresyonu da T hücreli ALL ile ilişkilidir. CD2 ekspresyonu iyi prognozla ilişkili iken CD7 pozitifliği daha kötü prognostik özelliğe işaret eder. Tablo 9'da B ve T hücreli ALL tanısında kullanılan belirteçler özetlenmiştir (1,52).

Tablo 9. ALL Tanısında Kullanılan Bazı Akım Sitometrik Belirteçler(12)

Alt Grup	Akım Sitometrik Belirteçler
CALLA(-) pre B	sIg-cIg-TdT+calla-CD19+CD22+CD79a+CD20+/-CD34+/-
Common ALL	sIg-cIg-TdT+calla+CD19+CD22+CD79a+CD20+/-CD34+/-
PRE B ALL	sIg-cIg+TdT+calla-/+CD19+CD22+CD79a+CD20+/-CD34+/-
Matür B ALL	Ig+cIg+TdT-calla-/+CD19+CD22+CD79a+CD20+CD34-
T Hücreli ALL	sIg-cIg-TdT+calla-/+ CD3+CD7+CD2+/-CD5+/-CD1a+/-

AML'de immünolojik belirleyiciler heterojen olup, morfoloji ile desteklenmelidir. M0 farklılaşma gösteremediği için akım sitometrik belirteçler siliktir. MPO genelde negatifken CD15, CD33 pozitifliği saptanır. Diğer miyeloid belirteçler pozitif ya da negatif olabilir. M3'te tüm miyeloid belirteçler güçlü pozitifdir. HLA-DR ve CD34 ise negatiftir. AML M4'te CD34 ve HLA-DR pozitifdir. Tüm miyeloid belirteçler pozitifdir. CD14 ise pozitif olabilir. M6 CD235a (glükoforin a), M7 ise CD41, 42 ve 61 pozitiflikleri ile tanınır. Tablo 10'da akut miyeloid lösemi tanısında kullanılan belirteçlerin morfolojik alt gruplara göre dağılımı özetlenmiştir.(12)

ALL'li çocukların 1/3'ünde bir ya da daha fazla immünglobulinde düşüklük saptanmıştır. Lösemik hücreler invitro immünglobulin sentezini baskılama yeteneğine sahiptirler (53).

Akut promiyelositer lösemili hastalarda trombositopeninin yanı sıra hipofibrinopeni, faktör 5 ve 8 konsantrasyonlarında azalma, protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanında uzama ve fibrin yıkım ürünlerinde (FYÜ) artma ile karakterize yaygın damar içi pıhtılaşma (YDP) bulguları saptanabilir (1,2,3,4,12).

Lösemik hücrelerde pürin metabolizmasında artış sonucu gözlenen hiperürisemi tanı anında ya da tedavinin başlarında hücre yıkımının artmasıyla ortaya çıkabilir.

Yeterli alkalizasyon ve allopürinol tedaviye eklenmezse ürik asit nefropatisi gelişebilir. Tabloya azotemi, hiperpotasemi, hiperfosfatem, hipokalsemi ve hipomagnezeminin eklenmesi ile de tümör lizis sendromu gelişebilir. Akut lösemilerde seyrek olarak hiperkalsemi de olabilir. Lizozimüri ve lösemi hücrelerinin diğer ürünlerinin etkisiyle gelişen renal tubülopati, hiponatremi ve hiperpotasemiye yol açabilir (1,3,5,15,19).

Tablo 10. AML Tanısında Kullanılan Akım Sitometrik Markırların Dağılımı (12)

FAB	MPO	CD34	CD13	CD14	CD15	CD33	CD36	CD61	CD117	CD235
M0	+/-	+/-	+/-	-	+/-	+ (-)	-	-	+/-	-
M1	+	+	+/-	-	+/-	+/-	-	-	+/-	-
M2	+	+	+/-	-	+/-	+/-	-	-	+/-	-
M3	+	-	+	-	+	+	-	-	+/-	-
M4	+	+	+	+/-	+	+	+/-	-	+/-	-
M5	+/-	-(+)	+/-	+/-	+	+	+/-	-	+/-	-
M6	-	+/-	+/-	-	+/-	+	+	-	+/-	+
M7	-	+/-	+/-	-	-	+(-)	+(-)	+	+/-	-(+)

Lösemik hücre yıkımı sıklıkla yüksek serum LDH düzeylerine yol açabilir. Tanı esnasında lösemik hücrelerin karaciğeri infiltre etmesi nedeni ile sıklıkla karaciğer enzimlerinde de yükseklik saptanabilir (18).

Yaygın osteoporoz, periost reaksiyonu ve osteolitik lezyonlara ALL’de sıklıkla rastlanır. Kemik lezyonları ağrı olmaksızın radyolojik olarak da saptanabilir. Nadiren kemik tutulumu osteomiyeliti taklit eder ve tanıda karışıklığa neden olabilir (1,2,4).

Tanı esnasında göğüs grafisi özellikle mediasten genişliği ile giden T hücreli ALL açısından yol gösterici olabilir.

Hastaların kardiyak tutulum açısından değerlendirilmesi ve kemoterapiye bağlı kardiyotoksisitenin monitörizasyonu açısından ekokardiyografik inceleme önemlidir. Testis ve batin ultrasonografisi tanı esnasında ek tutulumlar açısından yapılmalıdır. BOS incelemesi MSS tutulumunun varlığını ortaya koymak için tanı esnasında yapılmalıdır. Koagülasyon parametreleri YDP’la seyreden AML M3 tanısı açısından

önemli olduğu kadar, eşlik eden karaciğer fonksiyon bozukluğunu da gösterir (1,3,12,15,19).

Tanı öncesinde ayırıcı tanı ve etiyolojiyi ortaya koyma adına EBV, CMV, hepatit B ve C, parvovirus serolojisi gibi viral serolojik çalışmaların yapılması hem takipte kan ürünleri yolu ile enfekte olma durumlarının ortaya konması hem de kemik iliği nakline hazırlık açısından önemlidir (5,16).

Tüm bu laboratuvar çalışmaları primer tanının konulması ve ayırıcı tanı hususundaki sıkıntıları gidermek için yapılır. Aynı zamanda hastanın tedaviye cevabı ve tedaviye bağlı komplikasyonların ortaya konması adına önemlidir. Bunun yanında hastanın risk faktörlerinin ortaya konup tedavi rejiminin belirlenmesini de sağlar (3,5,13).

Sitogenetik incelemeler günümüzde lösemi tanısında olmazsa olmaz laboratuvar çalışmaları arasına girmiştir. Hem tanısal hem de prognostik öneme sahiptirler.

A-Akut Lenfoblastik Lösemilerde Sitogenetik Bozukluklar

1-Akut Lenfoblastik Lösemilerde Sayısal Kromozomal Bozukluklar:

a-Hiperdiploidiler:

Kromozom sayısının 46'nın üzerinde olmasıdır. Kromozom sayısı 47-50 olan hiperdiploidiler %7-16 oranında görülmekte olup, fazla olan kromozomlar genellikle 8, 13 ve 21. kromozomlardır. Bu grubun 5 yıllık yaşam beklentisi %80- 90 düzeylerindedir (54,55).

Kromozom sayısı 50'nin üzerinde olan grup kendi içinde üç alt grupta değerlendirilir. Kromozom sayısı 51-65 olan grupta kromozom sayısının 55 olması en sık görülen durum olup fazla kromozom 4, 6, 10, 14, 17, 18, 20, 21 ve X kromozomlarıdır. Sıklığı %14-27 oranındadır. Yaşam beklentisi bu grupta da yüksektir (56,57).

Kromozom sayısı 66-73 (near triploid) olan grup ve 82-94 (near tetraploid) arasında olan grup daha az görülmektedir. Kromozom sayısı 66-73 arasındaki hiperdiploidilerin iyi prognozlu oldukları düşünülmektedir. Kromozom sayısı 82-94 olan hiperdiploidiler içinse 5 yıllık yaşam beklentisi %60'tan daha az olduğu bildirilmiştir (1,13,54,55,56,57).

b-Hipodiploidiler:

Kromozom sayısının 45 ve altında olmasıdır. Sayısal anomalilerin %8'ini tüm kromozomal bozuklukların %1'lik kısmını oluşturup en çok 20. kromozom kaybıyla birlikte ve prognozu kötüdür. Ayrıca akım sitometrisi ile normal hücre ve blastik hücrelerin DNA içeriğinin ölçülüp birbirine oranlanması ile elde edilen orana DNA indeksi denilir bu oran >1.16 olması hiperdiploidi lehine yorumlanır. DNA indeksi <1.16 olması hipodiploidi lehine yorumlanıp kötü prognostik özellikle birlikte (1,2,3,12,13,54,55,56).

2-Akut Lenfoblastik Lösemilerde Yapısal Kromozomal Bozukluklar:

I-TEL-AML Füzyonu: $t(12;21)$ ile birlikte. Pre B ALL'lerin %25'inde saptanır. Normalde transkripsiyon faktörü olan TEL ve AML1 genlerinin füzyonu sonrasında meydana gelen proteinin transkripsiyonu bozmasıyla gelişir. Prognozu iyidir (1,2,3,54,55,56,57).

II-BCR-ABL Füzyonu: $t(9;22)$ olguların %3-5'inde bulunur. KML'de oluşan füzyona benzerdir ancak son ürün 190 kd'dir. KML'de ise son ürün 210 kd'dir. Normalde tirozin kinaz olan BCR bölgesi p53 yolu ile hücre çoğalmasını durdururken füzyon neticesinde oluşan protein ise hücreyi apoptozise dirençli hale getirir. Bu anomaliye -7, 9p rearanjmanı, +8 ve hipodiploidiler eşlik edebilir. Bu translokasyon genelde ileri yaş, yüksek lökosit sayısı ve SSS tutulumu ile birlikte seyredip kötü prognostik özellikler gösterir. Tedavide ise ilk remisyona girdikten sonra hızla allojenik kök hücre nakli planlanmalıdır (1,2,3,12,13,54,55,56).

III-E2A-PBX1 Füzyonu: $t(1;19)$ preB hücreli ALL'lerin %25'in de saptanır. Genellikle yüksek lökosit sayıları ile birlikte. Yüksek doz metotreksat verilmediğinde prognoz kötüdür (1,3,13,54,55,56,57).

IV-MLL-AF4 Gen Rearanjmanı: $t(4;11)$, $t(9;11)$ ve $t(11;19)$ bozukluklarını içerir ve genellikle süt çocuğu döneminde görülür. Tedavi başarısı %20 kadardır.(1,2,3,12,13,54,55,56)

V-MYC gen bozuklukları: Burkitt lenfoma benzeri özellik gerektirip $t(2;8)$, $t(8;14)$, $t(8;22)$ yapısal bozukluklarını gösterir. Tablo-11'de akut lenfoblastik lösemide görülen bazı genetik bozukluklarla bunların sıklık ve prognostik özellikleri

özetlenmiştir. (12,13,51,54,55,56).

Tablo 11. Akut lenfoblastik lösemilerde görülen genetik bozukluklar ve sıklıkları(1,12,51)

İlgili Gen Bölgesi	Translokasyon	Sıklık	Prognoz
B kökenli lösemiler			
TEL-AML1 füzyonu	t(12:21)	%22	iyi
BCR-ABL Füzyonu	t(9:22)	%3-5	kötü
E2A-PBX1 Füzyonu	t(1:19)	%5	kötü
MYC Gen bozuklukları	t(2:8)	%2	kötü
	t(8:14)		
	t(8:22)		
MLL-AF4 düzenlemesi	t(4:11)	%8	kötü
	t(11:19)		
	t(9:11)		
T kökenli lösemiler			
HOX11L2	5q35	%2.5	
LYL1	19p13	%2.5	
TAL1	1p32	%7	
HOX11	10q24	%0.3	

B-Akut Miyeloblastik Lösemide Sitogenetik Bozukluklar:

1- Inv (3) (q21;q26): AML-MO'da görülür. EVI1 gen bölgesine lokalize olduğu bilinmektedir. Bu bozukluğu gösteren AML olguların yaşam beklentisi kısadır (1,12,54,55,56).

2- t(6:9)(p23;q34): DEK ve CAN gen bölgelerinin füzyonu sonucu oluşmaktadır. MDS, M2 ve M4 AML'lerde izlenir. Prognostik olarak bu genetik bozukluğun görüldüğü hastalarda yaşam beklentisi kısadır (1,3,12,54,55,56).

3- t(8:21)(q22;q22): Bu translokasyon sıklıkla AML M2 de görülmektedir. 21. kromozomda yer alan AML1 geni ile 8. kromozomda yer alan ETO geninin füzyonu sonucu oluşur. Cor banding faktörün fonksiyonunu bozar. Tüm AML olgularının %5-10'unda, AML-M2 olgularının %30-40'ında bu translokasyona rastlanır. Ekstrameduller hastalıkla birlikteliği sık görülür. İyi prognostik özellik gösterir (12,13,54,55,56).

4- t(15:17)(q22;q11): 15. Kromozomda yer alan Retinoik asit reseptör gen bölgesi ile 17. kromozomda yer alan promiyelositik lösemi geninin füzyonu neticesinde gerçekleşen bu translokasyon AML M3 için patognomonik olup iyi prognostik özellik

gösterir. Benzer bir translokasyon olan t(11:17)'de retinoik asit tedavisine direnç vardır (12,13,54,55,56).

5- İnv (16): AML M4'ün eozinofilik varyant tipinde pozitif bulunurken CFB-MYH11 gen bölgesinin değişikliğe uğraması neticesinde gelişir. AML'li olguların %10-12'sinde görülür. FAB-M4Eo dışında M2, M4 ve M5 morfolojilerinde nadir olarak görünür. İyi prognoz göstergesidir (12,13,54,55,56).

6- (11q23): MLL gen rearanjmanı oluşur. Tablo-12'de belirtildiği üzere 11q23 M4, M5 alt grupları ile sekonder AML durumlarında görülür. Topoizomeraz II inhibitörlerine sekonder gelişen lösemiler ve infant dönemi lösemilerinde sık görülür. Yumuşak doku infiltrasyonu sıktır (12,13,54,55,56).

7- t(9;22):ALL'de olduğu gibi AML'de de müspet olabilir ve kötü prognostik özellik taşır (54,55,56).

8- Sekonder AML: Sekonder AML'leri 2 grupta incelemek mümkündür. İlk grup alkile edici ajanlar ve radyoterapiye sekonder gelişen AML'ler olup latent süresi genellikle uzundur. 5-10 yıl kadar sürer. Genellikle MDS fazından sonra gelişirler ve tipik olarak 5. ve 7. kromozom delesyonları ile birlikte görülürler. İkinci grup ise topoizomeraz II inhibitörlerine bağlı gelişen AML'dir. Latent periyodu kısadır. 2 seneden azdır ve genetik anomali olarak translokasyonlar izlenir. En sık 11q23 ve 21q22 anomalileri izlenir. Kötü prognostik özellik gösterirler (Tablo-12) (12,13,54,55,56).

Tablo 12. AML’de Görülen Kromozomal Anomaliler

Morfoloji	Kromozomal Anomali	İlgili Gen
M0	İnv(3q26)	EVI1
M2	t(8:21)	AML1-ETO
	t(6:9)	DEK-CAN
M3	t(15:17)	PML-RARa
	t(11:17)	PKZF-RARa
M4	11q23	MLL
	İnv(3)	EVI1
	t(6:9)	DEC-CAN
M4Eo	İnv(16)	CFB-MYH11
M5	11q23	MLL
	t(8:16)	MZ-CBP
Sekonder AML	⁵ q ⁻	
	7q ⁻	
	11q23	MLL

2.8. Ayırıcı Tanı

Akut lösemi tanısı periferik yayma, Kİ değerlendirmesi ve fizik muayene gibi temel değerlendirme yöntemleri ile konulmasına karşın, hastalığın değişik yelpazede yakınma ve bulgulara neden olması nedeni ile ayırıcı tanısı önemlidir. Ayırıcı tanıda basit enfeksiyöz nedenlerden, malignansilere, kollojen doku hastalıklarından diğer hematolojik hastalıklara kadar çok sayıda hastalıktan ayrılması gerekir. Enfeksiyöz nedenler arasında brusella, salmonella, leishmania gibi HSM yapan ve buna sekonder kan tablosunda bozukluk yapan hastalıkların yanında, EBV’nin neden olduğu EMN tablosu, pansitopeniye neden olabilen parvovirus enfeksiyonları ve CMV enfeksiyonları da Kİ’de yaptıkları değişik etkiler yolu ile sitopenilere ya da lenfomonositoz tablolarına neden olup ayırıcı tanıda akla getirilmelidirler. Tüm bu nedenlerin yanında YDP ile seyreden meningokoksemi gibi septik durumlarda akılda tutulmalıdır (1,3,5,12,13,15,19)

Ewing sarkomu, nöroblastoma, lenfomalar gibi kemik ve kemik iliği tutulumu

yapan malignensiler ayırıcı tanıda düşünölmelidir. Bunun için görüntöleme yöntemleri ve akım sitometri ayırıcı tanıda önem arzeder (3,13).

Ciddi bakteriyel enfeksiyon durumlarında gördüğümüz lökomoid reaksiyon ayırıcı tanıda önemlidir. Menenjit, osteomyelit, septik artrit ciddi lökositöze neden olup lösemi ayırıcı tanısına girmektedirler (1,3,5,15,19).

Nedeni bilinmeyen ateş olarak çocuk hekimlerini uğraştıran hastalık grubunda da malignensiler ve akut lösemiler unutulmamalıdır.

Eklem şikayetleri lösemi hastalarında sık görölen şikayetler arasında olup bu nedenle JRA, Akut romatizmal ateş, SLE gibi kollojen doku hastalıkları ve romatolojik problemler ayırıcı tanıda akla getirilmelidir.

Masif organomegali ile giden miyeloproliferatif hastalıklar KML, polistemia vera, esansiyel trombositemi gibi durumlar ekarte edilmelidir.

Mukopolisakkoridozlar, glikojen depo hastalıkları, niemann pick gibi karaciğer ve dalakta masif büyüme ile seyreden metabolik hastalıklar ayırıcı tanıda akla gelmesi gereken başka bir hastalık grubudur.

Trombositopeni ile giden İTP, pansitopeni ile seyreden Fanconi aplastik anemisi, sitopeni yapan MDS, osteopetrozis gibi diğer hematolojik yelpazedeki hastalıklar ile buna ilave olarak predispozan hastalıklardan olan immün yetmezliklerin değişik alt grubundaki hastalıklar ayırıcı düşünölmesi gereken diğer durumlardır (1,3,4,5,13,15).

Tüm bu hastalıklar ayırıcı tanıda akla getirilmelidir ancak akut lösemi tanısı kemik iliğı değerlendirmesi ve immünfenotiplendirme ile büyük oranda konulmaktadır.

2.9. Prognostik Faktörler

2.9.1. ALL İçin Prognostik Faktörler

Tanı anındaki lökosit sayısı ve tanı yaşı remisyon ve sağkalım süresi açısından en güvenilir prognostik faktörler olarak kabul edilmiştir (1,2,3,4,5,11,12,13,14). İlk lökosit sayısı ile klinik gidiş arasında lineer bir ilişki söz konusudur. Yüksek lökosit sayısına sahip çocuklarda prognoz daha kötüdür. Lökosit sayısı için değişik protokollerde değişik değerler belirlenmiştir. BFM protokollerinde 20.000/mm³ün

üzeri kötü prognostik olarak alınırken, St Jude protokollerinde $50.000/\text{mm}^3$ 'ün üzeri kötü prognostik düzeyler olarak belirlenmiştir (55,56).

Prognozla ilişkili olduğu düşünülen diğer faktörler ise cinsiyet, ırk, organomegali, LAP, mediastinal kitle, ilk hemoglobin düzeyi, FAB morfolojik sınıflaması, tanı anında SSS tutulumunun olması, tam remisyona girme hızı, sitogenetik anomali varlığı, immünofenotipik özelliği ve serum LDH düzeyi yüksekliği sayılmaktadır. Ancak çok değişkenli analizlerle değerlendirildiğinde bu özelliklerin çoğunun bağımlı değişkenler olduğu gözlenmektedir (53,58,59).

1. Yaş: 1 yaşından küçük, 10 yaşından büyük çocuklarda prognoz kötüdür. 1-9 yaş aralığında prognoz iyidir. En kötü prognoz ise infant dönemde bildirilmiştir (55,56).

2. Beyaz küre sayısı: Tanı anında lökosit sayısı en değerli prognostik faktörlerden birisi olup $50000/\text{mm}^3$ 'ün üzeri kötü prognoza işaret eder.

3. İmmünofenotip: Erken pre B en iyi prognoza sahipken, matür T hücreli ALL yüksek lökosit sayısı ve adölesan dönemde sık görülmesi gibi nedenlerden dolayı kötü prognozludur. Matür B hücreli ALL önceleri kötü prognozlu olarak bilinirken son tedavi yaklaşımları ile yaşam beklentisi artırılmıştır (58,59).

4. DNA indeksi: DNA indeksinin 1.16 oranının altında olması hipodiploidiye işaret etmekte olup kötü prognozludur. 1.16 oranının üzerindeki değerler hiperdiploidi anlamı taşımaktadır. Bu durum artmış hücre apoptozu ve kemoterapötiklere duyarlılıkla birlikte olup iyi prognoz göstergesidir (56,57,59).

5. Sitogenetik: Trizomi 4, 10, 17 gibi hiperdiploid durumlar çok iyi prognozludur. Hipodiploidi, MLL gen yeniden düzenlenmesi ve philedelphia kromozomu varlığıysa kötü prognoza işaret eder. Bazı kromozom anomalilerinin sıklık ve EFS oranları tablo -13'te özetlenmiştir (3;57,59).

6. Kraniyal sinir sistemi tutulumu: Tanı anında SSS tutulumu varlığı yoğun tedavi protokollerine rağmen kötü prognostik özellik taşır (59).

7. İndüksiyon tedavisine erken cevap: Hızlı remisyona girme, prednizolona 8. gün için periferik yayma yanıtı ve indüksiyon tedavisinin 33. günü yapılan kemik iliği değerlendirmesinde remisyon bulguları saptanması iyi prognostik bir anlam ifade eder (12,25,58).

Tablo 13. Bazı kromozomal anomalilerinin yaşam beklentileri ve sıklığı (1,3)

Kromozom anomalisi	Sıklık	Moleküler Bulgu	İlgili Özellikler	%EFS
Hiperdiploidi(>50) DNA indeksi>1.16	%25		1-10 Yaş, Düşük lökosit sayısı	80-90
t(12;21) (p12-13;q22)	%25	TEL-AML1	1-10 Yaş, düşük lökosit sayısı	85-90
t(1;14) (p34;q11)	%3	TAL 1	CD10(-), erkek hiperlökositoz	60-70
t(9;22) (q34;q11)	%3-5	BCR-ABL	Hiperlökositoz ileri 25-35 yaş, B öncül	
t(4; 11) (q21;q23)	%4	MLL-AF4	CD10(-), İnfant Hiperlökositoz	10-35
hipodiploidi near haploidi	%1		yok	20-30
t(1;19) (q23;p13.3)	%5-6	E2A/PBX1	preB, psödoploidi hiperlökositoz	70-80

Pre-B hücreli ALL akut lenfoblastik lösemili olguların 2/3'ni oluşturmakta olup risk sınıflaması bu açıdan önemlidir. Tablo 14' te pre B lösemiler risk gruplarına göre dört gruba ayrılmıştır. Bu gruplamaya ilave olarak T hücreli lösemiler de yüksek risk grubunda değerlendirilmektedir.

Tablo 14. Pre B hücreli lösemilerde risk gruplarına göre sınıflama (3)

Düşük	Yaş> 1 ve <10 WBC< 50000/ mm ³ TEL-AML veya trizomi 4,10,17 varlığı
Standart	Yaş> 1 ve <10 WBC< 50000/ mm ³ TEL-AML veya trizomi 4,10,17 olmaması
Yüksek	Yaş >10 WBC> 50000/ mm ³ SSS ve testis tutulumu varlığı MLL translokasyonu
Çok yüksek	Ph kromozomu varlığı Hipodiploidi İndüksiyon yetersizliği

2.9.2. AML İçin Prognostik Faktörler

Proгноza etki eden çok az faktör tespit edilmiştir. Bazılarının remisyona giriş hızı, bazılarının da remisyonda kalış süresinin prognoz üzerine etkili olduğu bildirilmiştir (1,3).

Tanı sırasında beyaz küre sayısının 100000/mm³'ten fazla olan, monozomi 7 gibi kromozomal anomalileri olan ve MDS sonrası gelişen AML'ler düşük remisyon hızı ile seyreder (1,3).

Auer rod ile birlikte olan M1, inv(16) ile birlikte olan M4eo, t(15:17) ile birlikte olan M3, t(8:21) ile birlikte olan M2 ve down sendromlu olgular tablo-15'te belirtildiği gibi iyi prognostik özellik göstermektedir (1,3).

Çeşitli çalışmalarda M4, M5 alt tipi, tanı yaşının iki yaşının altında olması, santral sinir sistemi dışında ekstramedüller lösemi varlığı, remisyona girme süresinin uzun olması, splenomegali varlığı, t(11q23) varlığı, M0 ve auer rod olmadan M1 morfolojisinin bulunmasını olumsuz prognostik özellik olarak değerlendiren kaynaklar vardır (1). Çoklu ilaç direncinin (Multi Drug Rezistans) görüldüğü olgular kötü prognoza sahiptir (57,60).

Tablo 15. Akut Myeloblastik Lösemide Prognostik faktörler(61)

Kategori	iyi prognoz	orta prognoz	kötü prognoz
Yaş			>10 yaş
Beyaz küre			> 50bin/mm ³
Morfoloji	M3, M4 _{eo}	M1,M2,M5	M0,M6,M7
Sitogenetik	Down sendromu İnv(16),t(8:21),t(15:17)		Monozomi 5 ve 7
Hasta özelliği			Sekonder AML
Tedavi yanıtı			İndüksiyon tedavisi sonrası Kİ blast>%15
Sinyal ileti mutasyonu			FLT-ITD (+)
Minimal rezidüel hastalık			Akım sitometri ile (+)

2.10. Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi

ALL günümüzde başarılı bir şekilde tedavi edilmektedir. Bu dikkate değer başarı 1940'lı yılların sonunda antineoplastik ajanların bulunmasıyla başlamıştır. 1960'lı yıllarda kombine kemoterapi uygulanması ve SSS lösemisinin tedavisi 1970'li yıllarda klinik ve laboratuvar özelliklerine göre risk yönelimli tedavilerin seçilmesi bu başarıyı arttırmıştır. Tedavi protokolleri arasında farklılık olsa da temel başlıklar aynıdır. Remisyon-indüksiyon, MSS proflaksisi, konsolidasyon ve idame tedavisidir (1,3,14).

2.10.1. Remisyon-İndüksiyon

Glukokortikoid, vinkristin ve L-asparaginaz uygulamasını kapsar. Amaç hızla Kİ'ni remisyona sokmaktır. Tam remisyon; blastların çevre kanında görülmemesi ve Kİ'inde %5'ten az olması, kan değerlerinin normale gelmesi, organomegalinin kaybolması ve hastanın normal performansının geri dönmesi olarak tanımlanır. İkili kemoterapilerle (VCR+Prednizolon) remisyon %85 iken L- asparaginaz, antrasiklin veya her ikisinin birden tedaviye eklenmesi ile bu oran %95 düzeylerine çekilmiştir (1,12,62,63). Üçlü tedavilerin remisyon süresini uzatmadığı fakat dörtlü tedavi ve yoğun konsolidasyon tedavileriyle yüksek riskli hastalarda bile remisyon süresinin uzadığı

görülmüştür. Remisyon- indüksiyon tedavisi sonunda remisyonla sokulamayan hastaların yaşam süreleri kısa ve relaps oranları ise artmıştır. Bu nedenle bu tedavi sonunda remisyonla sokulamayan hastalarda hemapoetik kök hücre nakli önerilmektedir (62,63,64).

2.10.2. MSS Koruma Tedavisi

MSS koruma tedavisi ile ilgili ilk dökümantasyon bilgileri St Jude Çocuk hastanesi tarafından verilmiştir (62,63). 500-1200cGy kraniyospinal radyoterapinin düşük koruyucu etkisi olduğu, 2400cGy radyoterapinin tek başına ya da eş zamanlı beş intratekal (İT) metotreksat (MTX) tedavisi ile birlikte uygulanmasının MSS relaps riskini %10 azalttığı bildirilmiştir. MSS radyoterapisinin spinal komponentinin aşırı miyelosüpresyon ve büyüme geriliği yapması nedeni ile alternatif tedavi şekilleri aranmıştır. 1800 cGy radyoterapinin İT tedavi ile birlikte verilmesinin tek başına verilen 2400 cGy radyoterapi kadar etkin olduğu bulunmuş fakat MSS yan etkileri açısından daha avantajlı olduğu gösterilememiştir (62,63). MSS relaps riski yüksek lökosit sayısı, T hücre immüfenotipi ve küçük yaş ile ilişkili bulunmuş, bu yüzden iyi risk gruplarındaki hastalara kraniyal radyasyon vermenin gerekli olmadığı fikri savunulmuştur (64,65). Uzun süreli üçlü tedavinin, kraniyal radyoterapiye eşit koruma sağladığı ve daha az yan etki geliştirdiği için günümüz tedavi protokollerinde tercih edilmektedir (1). St Jude Total XIII protokolüne göre T hücreli ve lökosit sayısı $>100000/\text{mm}^3$ olanlarla, Ph kromozomu pozitif olan hastalarda kraniyal radyoterapi uygulanmaktadır (58). ALL BFM protokolünde Non-HR T -ALL, WBC $>100.000/\text{mm}^3$ olan olgular, tüm HR olgular ve MSS tutulumu olan olgulara kraniyal radyoterapi uygulanmaktadır. Günümüzde kraniyospinal radyoterapi yerine kraniyal radyoterapi uygulanmakta ve 1800 cGy dozunda verilmektedir. Konsolidasyonda ya da remisyonun 6 veya 12. ayında uygulanmaktadır. Radyoterapi bir yaşın altındaki hastalara önerilmemektedir. Metotreksat, prednizolon ve sitozin arabinozidden oluşan üçlü intratekal tedavi ve YDMTX tedavisi düşük risk grubu hastalara verilirken, üçlü intratekal tedavi, YDMTX ve kraniyal radyoterapi yüksek risk grubundaki hastalara uygulanmaktadır (64,65).

2.10.3. Konsolidasyon ve İdame Tedavisi

Tam remisyon sağlansa bile hastaların 1×10^{10} lösemik hücreye sahip oldukları düşünülmektedir. Bu nedenle erken intensifikasyon remisyon-indüksiyon tedavisinden hemen sonra, geç intensifikasyon ise değişik protokollerde değişik zamanlarda olmak üzere genelde idamenin 16-20. haftalarında yapılmaktadır. Devam tedavisi almayan olgularda 1 ila 2 ay içinde relaps riski vardır. Erken klinik çalışmalarda tekli kemoterapötik ajanlar kullanılırken tecrübeler çoklu ilaç tedavisinin sonuçlarının daha iyi olduğunu göstermiştir. Konsolidasyon tedavisi remisyon indüksiyonun hemen ardından yoğunlaştırılmış bir tedavi periyodunun uygulanmasıdır. Özellikle yüksek risk grubundaki hastalara verilmekle birlikte tüm tedavi rejimlerinde yer almaktadır. Bu uygulama ile yüksek riskli hastalarda; BFM grubu %70, Children's Cancer Group (CCG) ise %60'lar dolayında hastalıksız sağkalım oranları bildirmişlerdir. Devam tedavisi çoğu merkezde 2.53 yılı bulmaktadır (64,66) .

İdame tedavisinde temel prensip risk gruplarına göre tedavinin 2 yıl boyunca devam etmesidir. BFM protokolünde düşük risk gruplarında ağırlıklı olarak günlük 6 merkaptopürin ve haftalık metotreksat uygulaması şeklindedir. Ayrıca dönüşümlü olarak prednizon ve vinkristin uygulamalarıyla tedavi başarıları daha da arttırılmıştır. Yüksek risk gruplu hastalarda sitarabin ve epipodofilotoksin diğer ilaçlara ek olarak kullanılmaktadır (64,66).

St Jude total XI protokollerinde farklı risk gruplarında farklı tedaviler uygulanmasına karşın tedavi sonuçlarında belirgin değişme olmadığı izlenmiştir. Bu çalışmada epipodofilotoksin kullanımına bağlı sekonder malignensi görülme sıklığı artmıştır. 5 yıllık olaysız sağ kalım oranı %71,8 iken MSS relapsı %5,6 düzeyinde belirtilmiştir (67,68).

St Jude total XII'de ise kemoterapötik ilaçlar ilaç klirensi dikkate alınarak kullanılmış bunun neticesinde düşük yoğunluklu kemoterapi nedeni ile MSS relapsı oranında artış saptanmıştır. Olaysız sağ kalım oranı %67,6 iken MSS relapsı oranı %10,4 olarak belirtilmiştir (67,68).

St Jude total XIII A protokolü 1991-1994 yıllarında yapılmıştır. Bu çalışmada kraniyal radyoterapi daha az hasta grubunda uygulanmasına rağmen erken dönemde indüksiyon tedavisinin tekrar kullanılması ve intratekal tedavinin yoğun bir şekilde

uygulanması ile MSS relapsları azalmış ve prognozu olumlu yönde etkilemiştir. Bu dönemde BFM ve COG grubu çalışmalarında da erken dönem yoğunlaştırılmış kemoterapi uygulamalarının müspet neticeleri de bildirilmiştir. 5 yıllık EFS %76,9 ve MSS relapsı ise % 1,2 düzeyinde bildirilmiştir (64,67,68,69).

St Jude total XIIIB çalışması ile daha çok hastanın düşük risk protokolü alması ve uzun süreli sekellerin azaltılması hedeflenmiştir. Bu amaçla lökosit sayısı 100.000/mm³ üzerinde olan T cell ALL ile MSS tutulumlu lösemilere sadece kraniyal ışınlama yapılmış olup lökomogenik etkilerinden dolayı L- asparajinaz idame tedavisinden çıkartılmıştır. Yüksek risk grubundaki hasta sayısı azaltılmasına karşın tedavi başarısı korunmuştur. 5 yıllık EFS %80,8 ve SSS relapsı %1,7 oranında bildirilmiştir. Tüm bu çalışmaların ışığında risk grupları yeniden gözden geçirilerek St Jude total XIV çalışması düzenlenmiştir (68).

Bu arada Hacettepe üniversitesinden yapılan bir çalışmada yüksek doz metil prednisolonla (HDMP), konvansiyonel doz prednisolon karşılaştırılmış ve HDMP tedavisinin tedavi başarısı anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte modifiye St Jude protokolü ülkemizde başarıyla uygulanmaya devam edilmektedir (70).

2.10.4. Kemik İliği Transplantasyonu

Birinci tam remisyondan sonra KİT önerilen hastaların özellikleri tablo 16’da özetlenmiştir.

2.10.5. Akut Lenfoblastik Lösemide Hastalık Tekrarı

Akut lenfoblastik lösemide %20-25 oranlarında relaps izlenmektedir. Relaps ALL’de ikinci remisyondan sonra sağ kalım %14-56 oranlarındayken ikinci relapstan sonra bu oran %8’in altına düşmektedir. Relaps ALL’de prognozu etkileyen en önemli faktör ilk remisyonun süresidir. Relaps yeri, immünofenotip, kromozomal yeniden düzenlenmeler, relaps sırasındaki lökosit sayısı, tedavi yanıtı ve minimal rezidüel hastalık düzeyi diğer prognostik faktörlerdir (71,72,73,74).

Tablo 16: Akut Lenfoblastik Lösemili Hastalarda İlk Remisyonunda Kemik iliği Transplantasyonu Endikasyonları (61).

- t(9:22) veya BCR/ABL rekombinasyonu
 - t(4:11) veya MLL/AF4 rekombinasyonu
 - Hipodiploidi (kromozom sayısı<46)
 - İndüksiyon sonrası blast oranı >%5 (genellikle 28.gün BFM için 33.gün)
 - İndüksiyon tedavisinin 4-6.haftasında minimal rezidüel hastalık > %1'in
 - Steroide yanıtın kötü olduğu (BFM'ye göre 8.gün periferel blast sayısı >1000/ mm³)
1. T hücre immünofenotipi
 2. proB immünofenotipi
 3. lökosit sayısı > 100000/ mm³

Genel olarak erken kemik iliği relapsı tedavi altında veya tedavi sonrası ilk 6 ay içinde hastalık tekrarını ifade ederken, çeşitli kemoterapi protokollerinde relaps zamanı için farklı tanımlamalar vardır. CCG protokollerinde, ilk remisyon süresi 18 aydan kısa ise erken, 18-35 ay arasında ise orta, 36 ay ve üzerinde ise geç relaps olarak değerlendirilmektedir. Genel sağ kalım oranları ise erken Kİ relapsında %0-15, orta relapsta %10-40 ve geç Kİ relapsında ise %15-53 oranlarındadır. Alman REZ BFM protokollerinde ise çok erken relaps tanıdan itibaren ilk 18 ay içinde olan relaps olarak tanımlanırken, tanıdan itibaren 18. aydan sonra olan relapslar erken ve tedavi bitiminden 6 ay sonra görülen relapslar ise geç relaps olarak tanımlanmıştır. Bu sınıflamalara göre relaps protokollerinin yoğunluğuna karar verilmektedir (71,73,74).

Erken izole MSS relapsı tedavinin ilk 18 ayı içinde hastalığın tekrarlaması olarak tanımlanır. İzole MSS relapsı ALL nedeni ile tedavi görmüş olguların %3-8'inde gelişebilmektedir. MSS relapsında T hücre immünofenotipi, hiperlökositoz, yüksek riskle giden sitogenetik anomali varlığı ve tanı sırasında özellikle MSS tutulumu olması önemli risk faktörleri olarak değerlendirilir. Yoğun kemoterapi, sık intratekal metotreksat tedavisi ve kraniyal radyoterapi (15-18 Gy) ile tedavi başarısı artmıştır. Kombine SSS relapsında yaşam beklentisi, izole MSS relapsından daha yüksektir

(61,72).

Etkin kemoterapi ile testis relapsı %10-15'ten %2-3 düzeylerine çekilmiştir. Testis relapsında genel yaklaşım sistemik kemoterapi, orşiektomi ve lokal radyoterapidir. Testis relapsının geç dönemde olması ve Kİ tutulumunun olmaması prognozu olumlu yönde etkilemektedir (61,72,73,74).

2.10.6. Akut Miyeloblastik Lösemi Tedavisi

Çocukluk çağı AML'sinde tedavisi başarısı 1960'lı yıllarda %10'un altındayken günümüzde CCG, BFM ve MRC grubun yapmış oldukları çalışmalarla sitozin arabinozid, 6-tioguanin ve antrasiklinlerin kemoterapide aktif kullanımı ile kür oranları %50 düzeylerine ulaşmıştır (13).

MRC grubu ARA-C, daunorubisin, etoposidden oluşan indüksiyon ve yüksek doz ARA-C'nin kullanıldığı 3 veya 4 postremisyon tedavi geliştirmiştir. 1988-1995 yılları arasında uygulanan MRC AML 10 çalışmasında daunorubisin, 'ARA-C ve tioguanin' ile 'ARA-C, daunorubisin ve etoposid' randomize edilmiş 10 yıllık hastalıksız sağ kalım oranlarında anlamlı fark bulunmamıştır. MRC AML10 çalışmasında otolog KİT yapılanlarda relaps oranı %37 iken yalnızca kemoterapi alanlarda bu oran %58 bulunmuştur. 7 yıllık sağkalım KHN yapılanlarda %53 iken sadece kemoterapi alan grupta %40'tır (75,76).

CCG grup 5 ilaçlı 2 siklustan oluşan yoğun indüksiyon tedavisi sonrası yüksek doz ARA-C ya da KHN uygulamaktadır.

BFM grubu 3 ilaçlı 8 günlük indüksiyon, yüksek doz ARA-C'nin temel olduğu konsolidasyon ve pediatrik ALL protokolüne benzer idame tedavisi uygulayıp çoğunlukla kraniyal radyoterapi ve MSS profilaksisi uygulamaktadır. İlk BFM protokolleri 1978 yılında uygulanmaya başlanmış olup bu protokolde sekiz haftalık indüksiyon ve konsolidasyon tedavisinin ardından 2 yıl süren idame tedavisi uygulanmaktaydı. BFM 78'de olaysız sağ kalım oranları %38 düzeylerinde bulunmuştu. BFM 78'den sonra sırası ile BFM 83 ve BFM 87 çalışmaları yapıldı. BFM 83'te yoğun indüksiyon uygulaması azaltılırken BFM 87'de ise yüksek doz ARA-C ve VP 16 ile yüz güldürücü sonuçlar alınmıştır. Daha sonra BFM 93 çalışması 1993 yılında uygulamaya konulmuş bu çalışmada nüks protokolünde olan mitoksantron tedaviye eklenmiş olup

bununla birlikte %50 düzeylerinde olaysız sağ kalım oranlarına ulaşılmıştır. BFM 98’de konsolidasyon tedavisinin blok tedavisine üstünlüğü ile birlikte GCS-F kullanımının etkileri araştırılmıştır. GCS-F’nin anlamlı bir etkisi saptanmazken blok tedavileri anlamlı bulunmuş 3 yıllık EFS oranı BFM 93 ‘te %58 iken BFM 98’de %69 düzeylerine çıkmıştır (13).

AML tedavisi de aynı şekilde remisyon-indüksiyon tedavisi, konsolidasyon tedavisi ve idame tedavisi olarak şekillenmiştir. St Jude protokollerinde özetle ilk basamakta yüksek doz metil prednizolon tedavisi, sitozin arabinozid, mitoksantron ve etoposid kullanılmaktadır. 2, 5, 8, 11, 14. günlerde intratekal tedavi verilip 14. gün kemik iliği değerlendirmesi yapılır. Daha sonra 3 hafta ara ile 2 kür konsolidasyon tedavisi uygulanır. Bu tedavide sitozin arabinozid ve daunomisin infüzyonları yapılır. Ayrıca idame tedavisinin 6. ayında ARA-C ve idarubisinle, 12. ayında ARA-C ve etoposid ile güçlendirme yapılır. İdame tedavisinde haftada bir ARA-C (sc, im) , 6 thioguanin (haftada 2 gün po), siklofosfamid (haftada 1 gün po) uygulanır. Her üç ayda bir thioguanin ile 6-merkaptopürin, siklofosfamid ile metotreksat dönüşümlü kullanılır. Tedavi 3 yıl boyunca devam eder. AML’de kraniyal ışınlamanın yeri ortaya konmamıştır. Aynı zamanda MSS tutulumunun prognostik öneme sahip olmadığı bilinmektedir. Yüksek doz ARA-C tedavilerinin bile MSS tutulumu açısından tedavide yeterli olabileceği yönünde görüşler vardır. Bunun dışında AML M3 tedavisinde All Trans retinoik asit kullanımı ile yaşam oranları %85 oranlarına ulaşmıştır (12, 56,77).

2.11. Tedaviye Bağlı Komplikasyonlar

2.11.1. Tedavinin Erken Komplikasyonları

Hasta ve hastalığa bağlı özellikler erken komplikasyonların gelişimini etkilemektedir. Yaş, klinik bulguların başlamasından tanı konuncaya kadar geçen süre, hastalığın yayılımı, lösemi tipi ve organ disfonksiyonu varlığı gibi faktörler erken komplikasyon gelişimini etkiler.

- Tümör lizis sendromu: Artmış sayıda bulunan malign hücrelerin kemoterapi ile ya da kendiliğinden parçalanması sonucu hücre içi ürünlerin dolaşıma salınması ile oluşan organ disfonksiyonu ve biyokimyasal parametrelerin bozulması ile seyreden

linik tablodur. Hiperlökositoz, masif organomegali ve yüksek serum LDH değerleri tümör lizis sendromu riskini artırmaktadır. Hiperürisemi, hiperkalemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, azotemi ve böbrek yetmezliği bu klinik durumun bir parçasıdır.

- Enfeksiyonlar: Akut lösemili hastalarda tanı anında veya tedavi sırasında nötropeniye bağlı olarak gelişir. Nötropenik ateş tablosu mutlak nötrofil sayısı $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düştüğünde çoğunlukla bakteriyel etkenlerin neden olduğu ciddi bir enfeksiyöz tablodur. Hastanın nötropenisi ve ateşi tespit edilir edilmez tüm kültürleri alınıp geniş spektrumlu antibiyotik başlanmalıdır.

- Kanama ve tromboz: Kanama ve tromboz löseminin klinik bulgusu ya da tedavi sonucu ortaya çıkabilen ve lösemi tedavisinin ilk birkaç haftasında önemli mortalite ve morbiditeye yol açan komplikasyonlardandır. Kanama genellikle trombositopeniye bağlı olmakla beraber YDP ve sepsisemiye bağlı olarak da görülebilir.

- Tifilitis: Kemoterapi alan hastalarda sağ alt kadranda ağrı, hassasiyet, karında distansiyon, bulantı-kusma ve septik tablonun eşlik ettiği nötropenik nekrozan enterokolit tablosudur. Tanıda ultrason ve direkt grafide kolon duvarının kalınlaşmış olarak görünmesi oldukça spesifiktir.

- Nörotoksisite: Kranial radyoterapi, intratekal kemoterapi, yüksek doz sistemik metotreksat gelişen akut nörolojik toksisitenin en sık nedenleridir. Bunun dışında vinkristin tedavisine bağlı periferik ve otonom nöropati gelişebilmektedir. Destek tedavileri verilmektedir. Bulgular genellikle tedavi kesildikten sonra düzelmektedir (1,5,56).

2.11.2. Tedavinin Geç Etkileri

Akut lösemili hastalarda son 30 yılda uygulanan yoğun kemoterapi protokolleri ile birlikte yaşam oranları artmakla birlikte tedaviye bağlı geç dönem komplikasyonları artmıştır.

- Büyüme geriliği: Uygulanan yoğun kemoterapi ve spinal bölge, uzun kemikler ve endokrin organlara uygulanan radyoterapi sonucunda büyüme olumsuz etkilenmektedir. Uygulanan steroid tedavisi, araya giren sık enfeksiyonlar ve kötü beslenme gibi faktörlerde büyüme üzerine olumsuz etki yapmaktadır.

- Primer hipotiroidizm: Özellikle baş boyun bölgesine uygulanan radyoterapi neticesinde görülen geç dönem bir komplikasyondur.

- Obezite: Kür elde edilen akut lösemi vakalarında obezite sık rastlanılan bir durumdur. Tedavide kullanılan kortikosteroidlerin obezite gelişiminde önemli rolü olduğu düşünülmektedir.

- Üreme disfonksiyonu: Testislerde lösemik tutulum olması ve testislere uygulanan radyoterapi sonucunda germ hücre sayısı azalıp leydig hücre disfonksiyonu gelişir. Kız çocuklarda ovaryan fonksiyonların normal olduğu ancak bazı pubertal bozuklukların olabileceği bildirilmiştir.

- Kardiyak komplikasyonlar: Antrasiklinlerde doza bağımlı kardiyotoksisite riski vardır. Akut ve subakut dönemde elektrokardiyografik olarak taşikardi ve atriyo-ventriküler bloklar görülebilir. Uzun dönemde siklofosfamid ve radyoterapi ile birlikte kardiyomiyopati riski vardır.

- Osteopeni ve avasküler kemik nekrozu: Radyoterapi, yüksek doz steroid tedavisi, metotreksat ve siklofosfamid kemiklerde demineralizasyona neden olmakta bunun neticesinde osteopeni ve avasküler nekroz meydana gelmektedir.

- İmmün yetmezlik: Akut lösemi tedavisi sonrasında hücresel ve humoral immünite bozukluğu yaşanabilir. Bu bozukluk 6 ay-1 yıllık sürede düzelir.

- Sekonder malignensi: Alkile edici ajanlar ve epipodofilotoksin kullanımı ile sekonder AML gelişim riski artar. Radyoterapi ise beyin ve tiroid kanseri ile ilişkilendirilmiştir (1,5,56).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun ODABAŞ Tıp Merkezi Çocuk Hematoloji-Onkoloji bölümünde 1997 ve Eylül 2013 yılları arasında akut lösemi tanısı alan 203 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Bu dosyalarda aşağıdaki bilgiler açısından kayıtları yeterli bulunan ve bizim kliniğimizde tedavisi başlanıp sona eren 148 hasta çalışmaya dahil edildi. Dosyalar aşağıdaki bilgiler açısından değerlendirildi:

- Tanı yaşı
- Cinsiyet
- Başvuru anındaki yakınma ve bulguları
- Başvuru anında yapılan muayene bulguları
- Başvuru anındaki kan sayımından lökosit ve trombosit sayısı ile hemoglobin düzeyleri
- Başvuru sırasında biyokimyasal incelemeler (LDH ve ürik asit düzeyleri)
- Kemik iliği incelemesi
 - Morfolojik özellikleri
 - Akım sitometrisi ile immünofenotiplendirme
 - Sitogenetik inceleme
- Tanı sırasında varsa santral sinir sistemi, mediasten ve testis tulumlarının değerlendirilmesi
- Risk grubunun belirlenmesi
 - Akut lenfoblastik lösemi için
 - Modifiye St Jude ALL protokolüne göre(1,12,56)
 - Yüksek risk grubu
 - Lökosit sayısı $>100000/\text{mm}^3$
 - T-ALL'de lökosit sayısının $>50000/\text{mm}^3$

- t(9;22), t(4;11),t(1 ;19) near haploidi
- Tanıda MSS ve testis tutulumunun olması
- 15.gün Kİ > %5'ten fazla blast
- 1 yaş altında veya 10 yaş üzerinde olmak
- 1 yaş altında ve MLL yeniden düzenleme (+)
- 46. günde remisyona girememe
- 1.16< DNA indeksi (hipodiploidi)
- Düşük risk grubu
 - 1 yaş üzeri ya da 10 yaş altında olmak
 - TEL-AML1 t(12;21) varlığı
 - Hiperdiploidi
 - DNA indeksi > 1.16
 - Lökosit sayısı < 50000/mm³

BFM protokolüne göre risk gruplaması aşağıdaki şekilde sekillenmiştir:

- BFM protokolleri
 - Yüksek risk grubu
 - Tedavinin 8. gününde periferik kanda lösemik hücre sayısının 1000/ mm³ ve üzerinde olması
 - 33. günde tam remisyon elde edilememesi
 - t(9:22) ve t(4:11) olması
 - Düşük risk grubu
 - 1 <yaş<6
 - Lökosit < 20000/ mm³
 - 33. günde tam remisyon varlığı
 - 7 günlük prednizon tedavi ile 8. günde periferik kanda lösemik hücre sayısının <1000/mm³

- t(9:22), t(4:11) ve T hücre immünolojisi olmaması.

O AML hastaları için Hacettepe AML MDS 2003 protokolü prognostik özellikleri aşağıdaki gibi şekillenmiştir: (1,12,56).

- AML için kötü prognostik özellikler
 - 10 Yaşın üstünde olmak
 - Lökosit sayısı $50.000/\text{mm}^3$ den fazla olması
 - Tedaviye sekonder AML gelişmiş olması
 - M6-M7 morfolojisinde olması
 - Monozomi 5 ve 7 kromozomal bozukluk varlığı
 - FLT3-ITD AR > 0,4 (internal tandem dublikasyon -allel ratio)
 - Remisyon-İndüksiyon tedavisi sonrasında kemik iliğinin remisyonu sokulamaması
 - Akım sitometri ile MRD'de pozitiflik
- AML için iyi prognostik özellikler
 - İnv (16) pozitif AML M4Eo
 - t(15;17) pozitif AML M3
 - t(8;21) pozitif AML M2
 - Trizomi 21 Down sendromlu AM

- O AML hastaları için AML BFM protokolü prognostik özellikleri aşağıdaki gibi şekillenmiştir: (1,12,56).

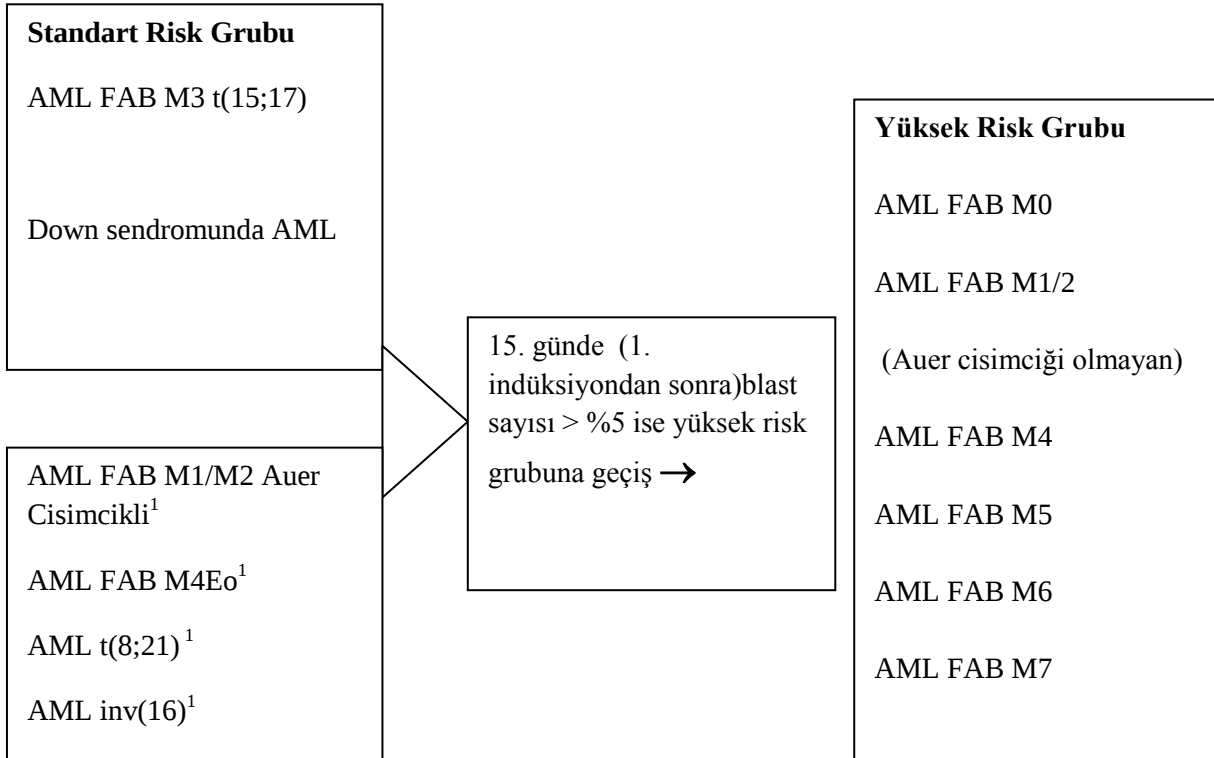
AML için iyi prognostik özellikler

Morfoloji	Sitogenetik	Moleküler genetik	Tedavi yanıtı ²
AML FAB M3	t(15;17)	PML/RAR α	bağımsız
Down s.'da AML	Trizomi 21 somatik/mozaik		bağımsız
AML FAB M1/M2 $\pm$ Auer ¹	t(8;21)	AML/ETO1	15. günde blast <%5
AML FAB M1/M2 Auer ¹			15. günde blast <%5
AML FAB M4Eo ¹	inv(16)	CBF β /MYH11	15. günde blast <%5

¹FLT3-ITD varsa yüksek risk grubuna geçirilir.

²Elde veri yoksa morfoloji ve genetiğe göre gruplama yapılır.

AML BFM standart ve yüksek risk özellikleri.



Verilen kemoterapi protokolleri

Akut lenfoblastik lösemi için;

Modifiye St Jude ALL protokolleri

BFM protokolleri

Akut miyeloid lösemi için;

AML MDS 2003 Hacettepe Protokolü

BFM AML 98 Protokolü

- Kemoterapi başlangıç ve bitiş tarihi
- Genel sağkalım süresi ve durumu
- Relaps ve ilerleyici hastalıkta relaps yeri ve zamanları
- Ölen hasta ise ölüm nedenleri

Çalışma dışı bırakılma kriterleri: Tedavisine başka bir merkezde devam eden, tedaviyi reddeden ya da dosyasından yeterli bilgi elde edilemeyen 55 hasta çalışma dışında bırakıldı.

İstatistiksel yöntem

İstatistiksel analiz SPSS sürüm 16.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin değerlendirilmesinde merkezi eğilim ölçütü olarak ortalama, değerlerin dağılım aralığı için ortalamaların yanında standart hata değerleri belirlendi. Dağılım aralığının çok geniş olduğu durumlarda merkezi eğilim ölçütü olarak ortanca değer verildi. Yaşam eğrileri “Kaplan Meier” metodu kullanılarak elde edildi. Her durumda 0,05’in altındaki p değerleri anlamlı olarak yorumlandı (78).

4. BULGULAR

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun ODABAŞ Tıp Merkezi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniğinde 1997 ile Eylül 2013 tarihleri arasında akut lösemi tanısı alan 203 hastanın dosyası incelendi. Bu hastalardan tedavi ret edenler, dosyalarında yeterli bilgi elde edilemeyen, tedavisinin bir kısmını herhangi bir nedenle başka merkezde almış olan 55 hasta çalışma dışı bırakıldı. Dosya kayıtları yeterli olan 148 hasta çalışmaya dahil edildi.

4.1. Epidemiyolojik ve Demografik Özellikler

Tüm akut lösemili hastalar

Çalışmaya dâhil edilen 148 hastanın 118'si ALL (%79,7), 30'sı AML (%20,3) tanısı almıştı. Tüm hastaların 82 tanesi erkek (%55,4), 66'sı (%44,6) kız idi (Tablo 16).

Tablo 16. Akut lösemili hastaların demografik özellikleri

Özellikler	n	%
Yaş aralığı, yıl (ortalama)	0,5-16 yıl (ortalama 6,8 yıl)	
Yaş Dağılımı		
1-9 yıl	105	70,9
<1 yıl ya da ≥ 10 yıl	43	29,1
Cinsiyet		
Erkek	82	55,4
Kız	66	44,6
Tanı		
ALL	118	79,7
AML	30	20,3

Akut Lenfoblastik Lösemili Hastaların Demografik Özellikleri

ALL'li 118 hastanın 68 tanesi erkek (%57,6), 50 tanesi ise kızdı (%42,4) ve yaşları 6 ay ile 16 yıl arasında değişiyordu (ortalama 6,3 yıl) (tablo17).

Tablo 17. Akut lenfoblastik lösemili hastaların demografik özellikleri

Özellikler	n	%
Yaş aralığı, yıl (ortalama)	0,5-16yıl (ortalama 6,3 yıl)	
Yaş Dağılımı		
1-9 yıl	89	75,4
<1 yıl ya da ≥ 10 yıl	29	24,6
Cinsiyet		
Erkek	68	57,6
Kız	50	42,4

Akut Miyeloid Lösemili Hastaların Demografik Özellikleri

AML’li 30 hastanın 14’ü erkek (%46,7) ve 16’i kız (%53,3) idi. Bu hastaların yaşları 1,5 ile 15 yıl arasında değişiyordu. AML hastalarının ortalama yaşı 9,0 idi. (Tablo 18).

Tablo 18. Akut miyeloid lösemili hastaların demografik özellikleri

Özellikler	n	%
Yaş aralığı, yıl (ortalama)	1,5-15 yıl (ortalama 9,0 yıl)	
Yaş Dağılımı		
1-9 yıl	15	50
<1 yıl ya da ≥10 yıl	15	50
Cinsiyet		
Erkek	14	46,7
Kız	16	53,3

4.2. Klinik Özellikler

Akut lenfoblastik lösemili Hastaların Klinik Özellikleri

Başvuru Yakınmaları

Hastaların çok değişik başvuru yakınması ile başvurduğu, en sık yakınmanın ateş olduğu görüldü (Tablo 19).

Başvuru Anındaki Bulgular

Hastaların tanı sırasında fizik muayene bulguları içerisinde sıklıkla splenomegali, hepatomegali ve lenfadenopati saptandı (Tablo 19).

Tanı anında ek tutulum varlığı ve özellikleri

Tanı anında bir hastada(%0,8) santral sinir sistemi tutulumu saptandı.

Tablo 19. ALL’li hastaların başvuru anındaki yakınmaları ve fizik inceleme bulguları

	n	%
Yakınmalar		
Ateş	73	61,9
Solukluk	64	54,2
Artralji	35	29,6
Karın ağrısı	34	28,8
Kilo kaybı	34	28,8
Kanama	25	21,1
İştahsızlık	22	18,6
Lenfadenopati	19	16,1
Baş ağrısı	17	14,4
Döküntü	12	10,1
Öksürük	8	6,7
Dispne	7	5,9
Çarpıntı	5	4,2
İshal	5	4,2
Kusma	5	4,2
Üst solunum yolu enfeksiyonu	3	2,5
Sarılık	1	0,8
Ödem	1	0,8
Fizik inceleme bulguları		
Splenomegali	64	54,2
Hepatomegali	63	53,4
Lenfadenopati	44	37,3
Döküntü	24	20,4

Akut miyeloid lösemili hastaların klinik özellikleri

Başvuru Yakınmaları

Akut miyeloid lösemili hastalarda en sık başvuru sebebi ateş olarak tespit edildi.

Başvuru anındaki bulgular

Başvuru anındaki fizik inceleme bulguları arasında sıklıkla hepatomegali, döküntü ve lenfadenomegali vardı (Tablo 20).

Tanı anında ek tutulum varlığı ve özellikleri

Tanı anında ek bir tutulum saptanmadı.

Tablo 20. AML’li hastaların başvuru anındaki yakınmaları ve fizik inceleme bulguları

	n	%
Yakınmalar		
Ateş	20	66,6
Kilo kaybı	9	30,1
Kanama	7	23,3
Solukluk	7	23,3
İştahsızlık	6	20,0
Baş ağrısı	5	16,7
Artralji	4	13,3
Kusma	4	11,1
Karın ağrısı	3	10,0
Öksürük	2	6,7
Döküntü	2	6,7
Sarılık	1	3,3
Dispne	1	3,3
Senkop	1	3,3
Fizik muayene bulguları		
Hepatomegali	7	23,3
Döküntü	7	23,3
Lenfadenopati	6	20,0
Splenomagali	3	10,0
Artrit	1	

4.3. Hastaların Labaratuar Özellikleri

Akut lenfoblastik lösemili hastaların laboratuvar bulguları

Akut lenfoblastik lösemili hastaların ortalama lökosit sayıları $700-329000/\text{mm}^3$ arasında (ortanca, minimum-maximum; $36287/\text{mm}^3$, $700-32900/\text{mm}^3$), hemoglobin düzeyleri incelendiğinde hemoglobin düzeyleri 1,8 ile 17 gr/dl arasında değişiyordu (ortanca, minimum-maximum; 6,78 gr/dl, 1,8-17 gr/dl). Trombosit değerleri incelendiğinde $900/\text{mm}^3$ ile $441000/\text{mm}^3$ arasında değişiyordu (ortanca, minimum-maximum; $55033/\text{mm}^3$, $900-441000/\text{mm}^3$) (Tablo 21).

Tablo 21. Akut lenfoblastik lösemili hastaların tam kan sayımları

	n	%
Lökosit sayısı		
<10.000/mm ³	58	49,1
10001-50000/mm ³	34	28,9
>50.000/ mm ³	26	22,0
Hemoglobin		
<7 g/dl	69	58,6
7-11 gr/dl	35	29,6
>11 g/dl	14	11,8
Trombosit sayısı		
<20000/ mm ³	34	28,8
20000-100000/mm ³	66	55,9
>100000/ mm ³	18	15,3

Akut lenfoblastik lösemili hastaların LDH düzeyleri 107 hastada(%91,5) yüksek bulunurken, ürik asit düzeyi 30 hastada(%25,4) yüksek bulundu.

Akut miyeloid lösemili hastaların laboratuvar bulguları

Akut miyeloid lösemili hastaların lökosit sayıları 900/mm³ ile 170000/mm³ arasında (ortanca, minimum-maximum; 37040/mm³, 900-170000/ mm³) idi. Hemoglobin düzeyleri 3,3 gr/dl ile 12,4 gr/dl arasında değişiyordu(ortanca, minimum-maximum; 7,93gr/dl, 3,3-12,4 gr/dl). Trombosit sayısı ise 2000 ile 454000/ mm³ arasındaydı (ortanca, minimum-maximum; 96133 mm³, 2000-454000 / mm³) (Tablo 22).

AML'li hastaların LDH değerleri hastaların %93'ünde, ürik asit değerleri hastaların %3,3'ünde yüksek olarak bulundu.

Tablo 22. Akut miyeloid lösemili hastaların tam kan sayımları

	n	%
Lökosit sayısı		
<10.000/mm ³	13	43,3
10001-50000/mm ³	9	30,0
>50.000/mm ³	8	26,7
Hemoglobin		
≤7g/dl	19	63,3
7-11 gr/dl	7	23,3
≥11g/dl	4	13,4
Trombosit sayısı		
<20000/mm ³	6	20,1
20000-100000/mm ³	16	53,3
>100000/mm ³	8	26,6

4.4. Kemik İliği İncelemelerine Göre Hasta Özellikleri

Akut lenfoblastik lösemili hastaların kemik iliği bulguları

FAB sınıflamasına göre:

Akut lenfoblastik lösemili hastaların morfolojik incelemesinde 89 hastada L1 morfolojisi (%75,4), 16 hastada L2 morfolojisi (%13,5) ve 6 hastada (%5,0) L3 morfolojik özellikleri saptandı. Morfolojik olarak 3 hasta(%2,5) bifenotipik, 4 hastanın (%3,3) dosyasında bilgi bulunmadı.

Akım sitometrik inceleme

Akım sitometrik incelemede hastaların büyük çoğunluğunun common B ALL(%51,6) olduğu görüldü. Çalışmamızda pre B hücreli ve T hücreli lösemi (%21,1) sıklığını eşit olarak bulduk.

Tablo 23. Akut lenfoblastik lösemili hastaların akım sitometrik dağılımları

	n	%
“Common B ALL	61	51,6
“Pre ” B lösemi	25	21,1
T hücreli lösemi	25	21,1
Olgun B hücreli lösemi	4	3
Bifenotipik lösemi	1	0,8
Çalışılmayan	1	0,8

Sitogenetik inceleme

Hastanemizde 2013 yılı itibarı ile sitogenetik çalışılmaya başlanmış olup daha önceki yıllarda sitogenetik analiz yapılamamaktaydı. Kliniğimizde tanı ve tedavi alan hastaların sitogenetik analizleri Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesinde çalışılmıştır. ALL’li hastalardan 35 hastada t(4;11) çalışılmış olup 1 hastada pozitif bulunmuş, 38 hastada t(9;22) çalışılmış 1 hastada pozitif bulunmuş, 19 hastada t(12;21) çalışılmış 1 hastada pozitif bulunmuş.

Sekizinci Gün periferik yayma

ALL BFM ve Interfant tedavisi alan 61 hastanın 8. gün periferik yayma değerlendirmesinde 54 hastada (%88,5) blast oranı <1000 olarak değerlendirildi. Kalan 7 hastada (%11,5) blast sayısı >1000 olarak bulunmuştur.

On beşinci gün kemik iliği değerlendirmesi

ALL BFM ve Interfant tedavisi alan hastaların indüksiyon tedavisinin 15. gününde 61 hasta değerlendirildi. Tam remisyona 49 hastada (%80,3) ulaşıldı. Hastaların 7 tanesinin (%11,7) dosyasında bilgi bulunmadı. Değerlendirilen hastalardan 5 tanesi (%8) remisyonda değildi ve kemik iliği M3 olarak değerlendirildi.

Otuz üçüncü gün kemik iliği değerlendirmesi

Modifiye St Jude ve BFM tedavisi alan toplam 118 hastanın 33. Gün kemik iliği bulguları 2 hasta dışında remisyondaydı. Remisyona girmeyen 2 hastalardan birinin kemik iliği M2 diğeri M3 olarak değerlendirilmiş her iki hastada kemik iliği transplantasyonu için dış merkeze sevk edilmişti. Remisyona girmeyen ve kemik iliği M3 olan hastanın sitogenetik çalışmasında t(9;22) pozitif olarak tespit edilmiş.

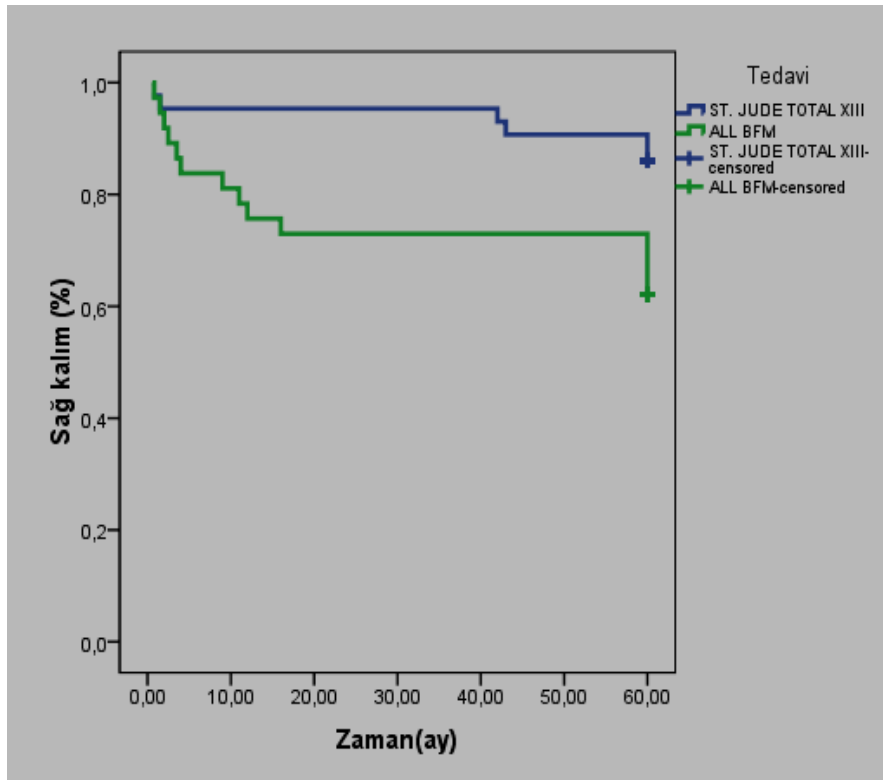
Uygulanan tedavi protokollerinin değeriendirilmesi

ALL tanısı alan 118 hastadan 57 hastamıza (%49,2) modifiye St Jude (total XIII prot. 53, total XV 4 hasta) protokolü uygulanırken, 60 hastaya (%50,8) ALL BFM protokolü ve 1 hastayada(0,9) interfant tedavisi uygulanmıştı.

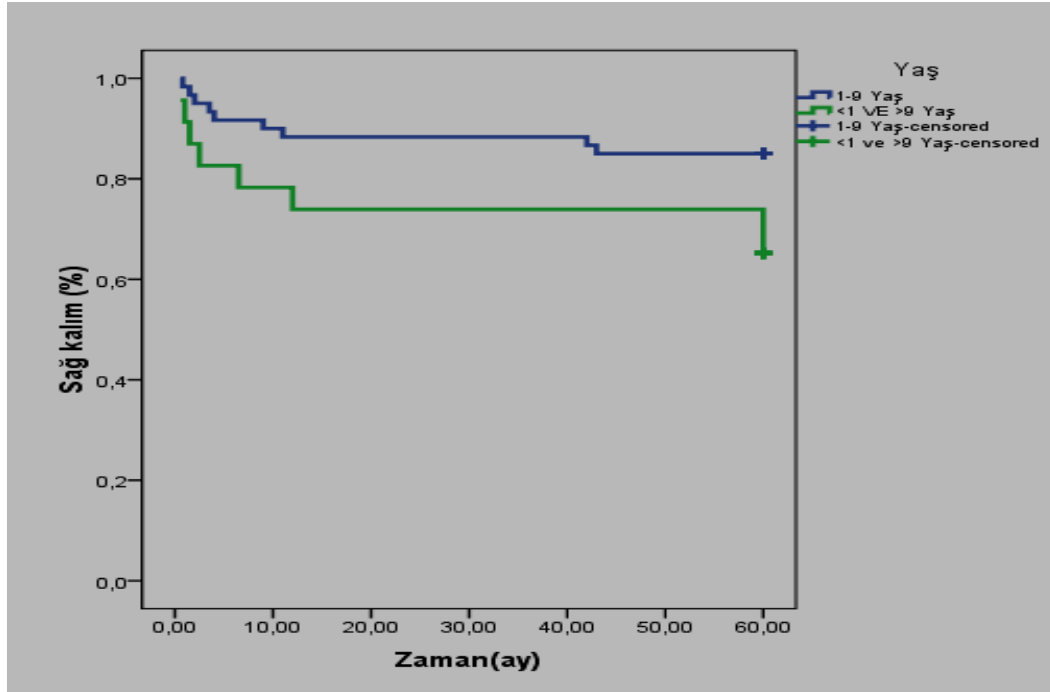
ALL tanısı ile takip edilen hastaların takip süreleri 1 ay ile 11,5 yıl (ortanca 4,4 yıl) arasında değışiyordu. Tüm ALL'li hastaların 5 yıllık genel sağkalım oranı %79,5, olaysız sağ kalımları %74,7 olarak bulundu (Şekil-5).

St Jude protokolü alan hastaların 5 yıllık genel sağ kalım oranı %86,4, olaysız sağ kalımları %86 olarak bulundu (şekil 3).

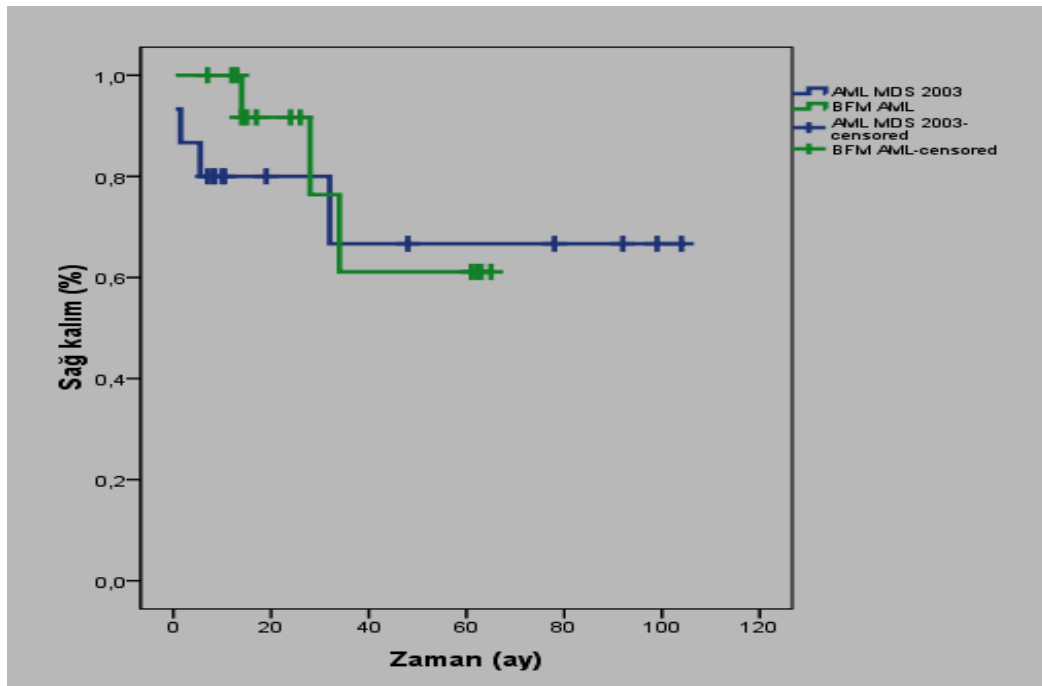
BFM protokolü alan hastaların 5 yıllık sağ kalım oranı % 72,2, olaysız sağ kalımları %62,2 olarak bulundu (şekil 3).



Şekil 3. ALL de St Jude total XIII ile BFM tedavilerinin 5 yıllık Kaplan-Meier yaşam eğrisi.



Şekil 4. ALL'li hastaların 1-9 yaş arası ile <1 yaş ≥ 10 yaş ve üzeri Kaplan-Meier yaşam eğrisi.



Şekil 5. AML hastalarının tedavi protokollerine göre Kaplan-Meier yaşam eğrisi.

ALL hastalarında uygulanan kemoterapi protokolleri için modifiye St Jude ile ALL BFM tedavi protokollerinin sağ kalım oranları üzerine olan etkileri arasında fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur. ALL protokolleri için $p:0,013$ olarak

bulunmuştur. BFM tedavi protokolünde sağ kalımların düşük çıkma nedenleri muhtemel olarak St. Jude protokolünün uygulandığı yıllarda hastanemizdeki fiziki ve tıbbi donanımdaki yetersizlik nedeniyle riskli ve tedavi cevabı iyi olmayan hastaların tedavinin devamı açısından daha ileri merkezlere gönderilmesi ve kalan hastaların nispeten düşük risk sınıfında olmasından kaynaklanmış olabilir.

AML tedavisi alan 30 hasta, tedavisi devam eden, kemik iliği transplantasyonu için gönderildikten sonra veya idame tedavisi alırken takipten çıkan hastalar çıkarıldığında kalan 17 hastanın 5 yıllık genel sağkalımları %56,2 olarak hesaplandı. Mevcut vaka sayısı ile gruplar arası karşılaştırma istatistiki olarak anlamsız olduğundan yapılmamıştır.

Akut lenfoblastik lösemili hastalarda risk grupları

Akut lenfoblastik lösemili hastalarımızdan 36 tanesi (%30,5) yüksek riskli, 52 hasta (%44) standart risk ve 30 hastada (%25,5) moderate risk olarak değerlendirildi.

Akut miyeloid lösemili hastaların kemik iliği bulguları

FAB sınıflamasına göre:

Morfolojik incelemelerine göre AML-M0 bir hasta (%3,4), AML-M1 9 hasta (%30), AML-M2 5 hasta (%16,6), AML-M3 7 hasta (%23,3), AML-M4 4 hasta (%13,3), AML-M5 3 hasta (%10), AML-M7 bir hasta (%3,4) mevcuttu.

Sitogenetik bulgular

Hastanemizde 2013 yılı itibarı ile hastaların sitogenetik özellikleri çalışılmaya başlanmıştır. Kliniğimizde tanı ve tedavi alan hastaların sitogenetik analizleri Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesinde çalışılmıştır. AML’li hastaların sitogenetik sonuçlarında t(4;11) 7 hastada, t(9;22) 7 hastada, t(12;21) 4 hastada, t(8;21) 12 hastada, inv-16 15 hastada çalışılmış ve ve tüm sonuçlar negatif tespit edilmiş. t(15;17) 15 hastada çalışılmış 1 hastada pozitif olarak tespit edilmiş. AML’li hastaların azlığı ve grubun küçük bir kısmında çalışma yapılmış olmasından dolayı sitogenetiğin yaşam oranları üzerine etkisini tartışmadık.

On dördüncü gün kemik iliği değerlendirmesi

İndüksiyon tedavisinin 14. gününde yapılan kemik iliği değerlendirmesinde 28 hasta remisyonda idi, 2 hastada kemik iliği M2 ile uyumluydu hastalardan birine dış merkezde kemik iliği transplantasyonu uygulanmış diğer hasta idame tedavisi alırken takipten çıkmış.

4.5. Yaşam nalizleri

ALL’li hastaların izlem süreleri 1 ay ile 11,5 yıl (ortanca, $4,4 \pm 2,6$ yıl) arasında değişiyordu ve 5 yıllık genel sağ kalım oranları %79,5 iken, olaysız sağ kalımları %74,7 olarak tespit edildi. AML’li hastaların izlem süreleri 0,5 ay ile 8,6 yıl arasında değişiyordu ortalama 2,6 yıl olarak hesaplandı. AML’li hastaların 5 yıllık genel sağ kalım oranları %56,2, olaysız sağ kalımları da %56,2 olarak hesaplandı.

Akut Lenfoblastik Lösemili Hastaların Sağkalım Hızlarına Etki Eden Faktörler

Çalışmamızda ALL’li hastaların istatistiksel analizi sonucu *yaş, cinsiyet, tedavi protokolü ve relaps durumu* sağ kalım üzerine prognostik önemde olduğu görülürken, 8. gün periferik yayma değerlendirmesi ve lökosit sayısı sınırdan anlamlı bulunmuştur. Morfoloji, immünofenotipik özellik, risk grubu, trombosit sayısı, hemogloblin düzeyi, ürik asit düzeyi, laktat dehidrogenaz enzim düzeyi, hepatomegali, splenomegali ise prognoz üzerine etkisiz bulunmuştur (Tablo 25).

ALL’li hastaların tedavi protokolüne göre modifiye St. Jude total XIII tedavisi alan grupta 5 yıllık genel sağkalım oranı %86, ALL BFM tedavisi alan grupta genel sağkalım oranı %72,2 olarak bulundu. Tedavi protokolleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P:0,013$). Bu bulgu literatür ile çelişmekte muhtemel nedenler arasında modifiye St. Jude total XIII tedavisi alan hastaların nispeten tedaviye iyi cevap veren hastalardan oluşması ve tedavinin uygulandığı yıllarda tedaviye cevap vermeyen yüksek riskli hastaların o zamanki hastanemizin fiziki ve tıbbi donanım yetersizliği nedeniyle dış merkezlere sevk edilmiş olmalarından kaynaklanmış olabilir.

1-9 yaş aralığındaki hastaların 5 yıllık genel sağkalım oranı %85, olaysız sağ kalımı %77 iken 1 yaş altı ve 9 yaş üzeri grupta genel sağ kalım %65,2, olaysız sağ

kalım %65,2 olarak bulduk. Yaş faktörü genel sağ kalım oranları üzerine etkili olarak bulunmuştur. (p:0,043).

Lökosit sayısı 10000/mm³'ten az olan hastaların 5 yıllık genel sağ kalımları %85,7, olaysız sağ kalımları %76,7 iken 10-50 000/mm³ olan gruptaki hastaların genel sağ kalım oranı %81,8, olaysız sağ kalım % 81,8 ve 50000/mm³'ün üzerinde lökosit değeri olan hastaların genel sağ kalım oranı %63,2, olaysız sağ kalımları %61,1 olarak bulundu. Lökosit sayısı sağ kalım oranları üzerine istatistiki olarak etkili bir parametre olarak bulunmamış olmasına rağmen lökosit sayısı 50000/ mm³'ün üzerinde olan hastalarda yaşam beklentisi düşük bulunmuştur.(p:0,117)

L1 morfolojik görünümüne sahip hastalarda 5 yıllık genel sağ kalım oranımız %79,1, olaysız sağ kalım %72,1 iken, L2-L3 morfolojik özellikli hastalarda genel sağ kalım %78, olaysız sağ kalım %78 olarak bulundu. L1 ve L2-L3 morfolojik özelliklerinin sağ kalım oranları üzerine olan etkisi istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. (p:0,371).

Relaps olan ve olmayan hastaların 5 yıllık sağ kalım oranları değerlendirilmesinde relaps olmayan hastaların genel sağ kalım oranı %84, olaysız sağ kalım %78,7 bulundu. Relaps olanlarda genel sağ kalım oranı %37,5, olaysız sağ kalım % 37,5 olarak ulundu. Relaps durumu sağ kalım oranları üzerine anlamlı bulunmuştur.(p:0,007)

Düşük risk grubunda olan hastaların 5 yıllık genel sağ kalım oranı %82,7, olaysız sağ kalımları %72,4 moderate risk grubunda genel sağ kalım %78,9 olaysız sağ kalım %75,9 olarak bulundu. Yüksek risk grubundaki hastaların genel sağ kalım oranı %70,4, olaysız sağ kalım %70,4 düşük olarak tespit edildi iki grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmadı(p:0,272).

İmmüfenotipik olarak common B özelliği gösteren hastaların 5 yıllık genel sağ kalım oranı %83,8 iken, olaysız sağ kalım %76,3'idi. Pre B lösemide genel sağ kalım %77,3, olaysız sağ kalım %72,7 olarak bulunurken, T hücreli lösemide genel sağ kalım %78,9, olaysız sağ kalım %73,7 olarak bulundu. Matür B hücreli lösemi grubunda 4 hasta olduğu için istatistiki olarak hesaplanamadı. Akım sitometrik çalışmanın prognostik önemi bulunmamıştır.(p:0,803)

8. gün periferik yayma değerlendirmesine göre 5 yıllık sağ kalım oranları blast sayısı <1000 olan grupta genel sağ kalım oranı % 73,5, olaysız sağ kalım %62,9 iken, blast sayısı >1000 olan grupta genel sağ kalım oranı %50, olaysız sağ kalım %50 olarak bulundu. İstatistiki olarak fark anlamlı bulunmadı. Blast sayısı >1000 olan grupta yaşam oranı belirgin olarak düşük bulunmuştur.(P:0,325)

Erkek ve kız hastaların 5 yıllık sağ kalımları incelendiğinde erkeklerde genel sağ kalım %86,5, olaysız sağ kalım %80,4 ve kızlarda genel sağ kalım %67,7, olaysız sağ kalım %65,6 olarak bulduk. Kız erkek arasındaki fark istatistiki olarak anlamlıydı. Diğer çalışmalardan farklı olarak biz erkek cinsiyetinin iyi prognoz taşıdığını bulduk(P:0,031).

LDH hastaların büyük bir kısmında (%91,5) labaratuarmızdaki 220 mg/dl üst sınırını üzerinde olması nedeniyle 2 grup arasındaki genel sağkalım açısından fark istatistiki olarak hesaplanamamıştır.

Ürik asit yüksek normal olan grupta 5 yıllık yaşam genel yaşam oranı %81,2, yüksek olan grupta genel yaşam oranı %73,8 olarak hesaplandı iki grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmadı.(P:0,574)

Tablo 24. Univaryant analizde genel yaşam oranlarına etki eden faktörler

Genel Yaşam Oranları (%)		p
Yaş		
1-9 yıl	85	0,043
<1 yıl ya da >10 yıl	65,2	
Cinsiyet		
Erkek	86,5	0,031
Kız	67,7	
Lökosit sayısı	85,7	0,117
0-10000/mm3	81,8	
10001-50000/mm3	63,2	
>50000/mm3		
8. gün Periferik yayma		
Blast <1000	73,5	0,325
Blast >1000	50	
Hemoglobin		
<7 gr/dl	81,0	0,848
7-11 gr/dl	77,3	
>11 gr	75	
Trombosit		
<20000/mm3	77,8	0,49
20000-100000/mm3	76,2	
>100000/mm3	92,9	
Karaciğer		
Normal	80	0,696
Büyük	83,3	
Dalak		
Normal	80	0,696
Büyük	66,7	
Morfoloji		
L1	79,1	0,730
L2-L3	78	
Relaps		
Var	37,5	0,007
Yok	84	
Risk grupları		
Düşük risk grubu	81	0,272
Yüksek risk grubu	70,4	
İmmünofenotiplendirme		
Common B	83,8	0,803
Pre B	77,3	
T-hücreli	78,9	

Akut lenfoblastik lösemide relaps ve ölüm oranları:

ALL tedavisi alan hastaların 33. gün Kİ değerlendirmesinde 2 hasta dışında remisyondaydı remisyon oranımız % 98,3 olarak hesaplandı.

118 ALL’li olgudan 12 tanesinde (%10,1) relaps izlenmiştir. 106 hastada (%89,9) relaps izlenmemiştir. 5 hastada izole kemik iliği (%4,2), 4 hastada (%3,3) MSS+Kİ relapsı, 2 hastada (%1,8) izole MSS ve 1 hastada ise (%0,8) testis relapsı izlenmiştir (tablo-26).

Toplam 24 vaka eksitus olarak kayıtlı olup bunların 17 ’i ALL, 7’si AML vakası idi. Toplam ölümlerin 15 tanesi tedavinin başlangıcındaki yoğun indüksiyon tedavisi sırasında, 7 tanesi ise hastalık tekrarı sonrasında olmuştur. Geri kalan 2 ölüm olayı ise kemik iliği remisyondayken araya giren nedenlerle olmuştur.

Ex olan 17 ALL vakasının 14’u (%11,8) indüksiyon döneminde kaybedilirken, 3 olgu (%2,5) ise hastalık tekrarı sonrasında kaybedilmiştir. Bu hastalardan 2 tanesi refrakter lösemiden kemik iliği transplantasyonu sonrası relaps olup ex olmuştur, bir hasta ise relaps sonrası tedavi alırken ex olmuştur (Tablo 26).

Tablo 25. ALL Vakalarının Remisyon, Relaps, Ölüm ve Yaşam Oranları

	%
Tam Remisyon Oranı	98
Total Ölüm Oranı	14.4
İndüksiyon Dönemi Ölüm Oranı	11,8
Remisyondayken Ölüm Oranı	0,8
Relaps Sonrası Ölüm Oranı	1,6
Total Relaps Oranı	10.1
İzole Kİ	4,2
Kİ+ SSS	3,3
İzole SSS	1,8
Testis	0,8
Genel Yaşam Oranı	
5 yıllık OS	79,5

Akut Miyeloid Lösemide relaps ve ölüm oranları:

AML tedavisi alan hastaların 14. gün Kİ değerlendirmesinde 2 hasta dışında remisyondaydı remisyon oranımız %93,3 olarak hesaplandı 30 AML olgusunun 9 tanesinde (%30,0) hastada relaps izlenmiştir. Hastaların hepsi kemik iliği relapsıydı.

Relaps olan 4 vakadan 2 tanesi 2 kez kemik iliği transplantasyonu yapılmasına rağmen tekrar nüks gelişmişti. Diğer 2 vaka relaps tedavisine rağmen 2. kez relaps olmuş kemik iliği transpalantasyonuna maddi imkansızlıklar nedeniyle gidemediği için ex olmuş (Tablo 27)

30 AML vakasından 7'si (%23.3) ölmüş olup, bunların 3'ü (%13,3) erken dönemde kaybedilmişti. Hastalarımızdan 4 tanesi refrakter lösemiden ex olmuştu (Tablo27).

Tablo 26. AML Vakalarının Remisyon, Relaps, Ölüm ve Yasam Oranları

	%
Tam Remisyon Oranı	93,3
Total Ölüm Oranı	23.3
İndüksiyon Dönemi Ölüm Oranı	10
Relaps Sonrası Ölüm Oranı	13,3
Total Relaps Oranı	30,0
İzole Kİ	30.0
5 OS	56,2

5. TARTIŞMA

Akut lösemiler çocukluk çağı malignitelerin 1/3 kadarını teşkil etmekte olup bu dönem maligniteleri arasında en sık izlenen grubu oluşturmaktadır. Ülkemiz genelinde lösemilerin sıklığı ile ilgili henüz bir oran ortaya konulmuş değil. Çukurova üniversitesinde yapılan bir çalışmada çocukluk çağı maligniteleri içinde akut lösemiler %22'lik bir oranda bulunmuştur. ABD'de akut lösemilerin sıklığı 3,4/100000 olarak bildirilmiştir(1,3,4,5).

Akut lösemilerin yaklaşık %80'ini ALL, %20'sini AML oluşturmaktadır. AML erişkinlerde daha sık görülmekle birlikte infant ve adölesan dönemde sıklığında artışlar izlenmektedir. ALL ise daha çok 2-6 yaşları arasında pik yapmaktadır. ALL erkek cinsiyette daha sık görülmekte olup E/K oranı 1,3-1,5 arasında değişmektedir. AML için genelde cinsiyet farkı bildirilmemiştir(3,5).

Lösemilerde en sık yakınmalar ateş, solukluk, döküntü ve eklem şikayetleri olup, fizik muayenede sıklıkla hepatomegali, splenomegali ve lenfadenopati saptanır(3,5).

Hasataların kan tablosunda lökositoz, anemi ve trombositopeni sıklıkla izlenirken, ürik sit ve LDH gibi biyokimyasal parametreler tanı sırasında yüksek bulunabilir. Periferik yayma ve kemik iliği incelemelerinde L1 morfolojisi çocukluk çağı lösemilerinde en sık görülen morfolojik tiptir(3,5,12,13).

Bizim çalışmamızda 148 hastanın 118'si ALL (%79,7), 30'u(%20,3) AML'idi. Hastaların 86 tanesi erkek(55,6), 66 tanesi (%44,6) kız hastalardan oluştuyordu. Hastaların en küçüğü 6 aylık en büyüğü 16 yaşındaydı ortanca yaş 6,8 yıld. Hastaların 105 tanesi (%70,9) 1-9 yaş aralığındaydı 43 hasta (%29,1) <1 yaş ile ≥9 yaşındaydı. Hastaların laboratuvar sonuçlarında ortalama hemoglobin 7,35 gr/dl, ortalama lökosit sayısı 36663/mm³ ve ortalama trombosit sayısı 75583/mm³ olarak bulundu. En sık başvuru yakınması ateş iken en sık fizik muayene bulgusu hepatosplenomegali idi. En sık görülen morfoloji ALL'de L1 iken AML'de M1 idi. ALL'de common B en sık görülen immüfenotipik özellikti. ALL'de 5 yıllık genel sağ kalım oranı %79,5 iken AML'de %56,2 idi. ALL için istatistiksel analizde yaş, tedavi protokolü, relaps durumu ve cinsiyet prognoz üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı bulunurken, AML'de istatistiksel analiz hasta sayısı istatistik yapmak için yeterli olmadığından yapılamadı.

Akut Lenfoblastik Lösemili Hastalarda Sağkalıma Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi

ALL erkek cinsiyette daha sık görülmekte olup E/K oranı 1,3-1,5 arasında değişmektedir. Ülkemizde TR ALL BFM 2000 çalışması verilerine göre ALL hastalarının 2/3'ü erkek cinsiyette olduğu, Yümlü K'nın çalışmasında erkek/kız oranı 1,3 bulunmuş. Kutanış A.'nın çalışmasında erkek/kız oranı 1,12 olarak bulunmuş. Biz çalışmamızda ALL hastalarında erkek/kız oranını 1,3 olarak hesapladık. Bizim çalışmamızda bulduğumuz erkek/kız oranı diğer bütün çalışmalara benzer olarak erkek hastalar çoğunlukta bulunmuştur(64,66,79,88).

ALL BFM 81-83-86 ve 90 çalışmalarının sonuçlarında 1-9 yaş arası hasta grubunun sağ kalım oranları sırası ile %69.6, %67.9, %76.1 ve %81.9 olarak bildirilmiştir. Tüm bu çalışmalarda da yaş faktörü sağkalım oranları üzerine etkili olarak bulunmuştur(81).

Ülkemizde TR ALL BFM 2000 protokolü alan hastaların çok merkezli olarak değerlendirildiği bir çalışmada 1 yaş altındaki hastaların EFS oranı %29 iken, 1-9 yaş aralığındaki hastaların yaşam oranları %70-78 düzeyinde bulunmuş olup bu çalışmada yaş faktörünün ALL için prognostik önemde bulunmuştur (64,66).

St Jude hastanesinin total XII uygulamasında 1-9 yaş aralığındaki hastaların 5 yıllık EFS oranı %75 iken, 10 yaş üzeri grupta bu oran %55, 1 yaş altında ise %25 olarak bildirilmiştir(68).

St Jude hastanesi total XIII A protokolü çalışmasında 1-9 yaş aralığındaki grubun 5 yıllık EFS oranı %87 iken 1 yaş altındaki hastalarda %20, 10 yaş üzeri hastalarda bu oran %55,7 olarak bildirilmiştir. Total XIII B uygulamaları neticesinde infant lösemide sağ kalım oranları %70 düzeyine çekilmiş olup, 1-9 yaş arası grupta ise sağ kalım oranları %84,3 olarak bildirilmiştir. Yaş faktörü her iki çalışmada da bizim çalışmamızdaki gibi prognoz üzerinde etkili bulunmuştur (68,80).

Yümlü K'nın çalışmasında 150 ALL hastanın retrospektif incelemesinde 1-9 yaş grubunda genel sağ kalım %78,7, 1 yaş altı ve 10 yaş ve üzeri grupta bu oranı %60,7 olarak bulunmuş. Bu iki yaş grubu arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur(79).

Kutaniş A.'nın çalışmasında 350 akut lösemi vakasını incelendiği çalışmada 280 ALL hastasında 1-9 yaş ile 10 yaş ve üzeri grup arasında sağ kalım oranları açısından istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamış.(88)

Bizim çalışmamızda 1-9 yaş aralığındaki hastalarımızda 5 yıllık genel sağ kalım(OS) oranını %85, olaysız sağ kalım (EFS) oranını %77 olarak bulurken, 1 yaş altı ile 10 yaş ve üzeri grupta OS %65,2 ve EFS %65,2 olarak bulduk. Yaş grupları arasındaki fark istatistiki olarak anlamlıydı. 1-9 yaş aralığını iyi prognostik faktör olarak bulduk(p:0,043)

Bizim çalışmamızda 1-9 yaş arası ile 10 yaş ve üstü hasta gruplarının genel yaşam oranları yukarıda belirtilen çalışmalardaki oranlara yakın olup, ALL BFM 81-83-86 çalışmalarında genel sağ kalım oranları bizim çalışmadan düşük bulunmuş diğer değerler bizim çalışmamıza benzer bulunmuştur. Tüm bu çalışmalarda da yaş faktörü sağkalım oranları üzerine etkili olarak bulunmuştur. 1-9 yaş aralığında bulunmak ALL için iyi prognostik özellik olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışma sonuçlarında yıllar içerisinde tedavi protokollerinin geliştirilmesi ve destek tedavilerinin iyileştirilmesi prognozu olumlu etkilemiştir

Ülkemizde TR ALL BFM 2000 çalışması verilerine göre ALL hastalarının 2/3'ü erkek cinsiyette olup erkek hastalarda 5 yıllık EFS %67,7 iken, kızlarda bu oran %73,8 olarak bildirilmiştir(64,66).

Ülkemizde St Jude hastanesinin Total XIIIB protokolünü uygulayan merkezlerin sonuçlarında 5 yıllık EFS oranı erkekler için %79,1 iken, kızlar için %83,3 olarak belirtilmektedir(67,80).

Schrapp ve arkadaşlarının bildirdiği BFM 90 çalışmalarının sonuçlarına göre 5 yıllık EFS oranı erkeklerde %74,7 iken, kızlarda %82,5 olarak bildirilmiştir (81).

Yümlü K'nın çalışmasında 150 ALL hastanın retrospektif incelemesinde erkek grubunda genel sağ kalım %67,3, kız grubunda %75,7 olarak bulunmuş. Erkek ve kız cinsiyet arasındaki sağ kalım oranları arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuş (79).

Kutaniş ve arkadaşlarının 350 akut lösemi vakasını incelendiği 280 ALL hastasında cinsiyet sağ kalım üzerine etkisi anlamlı bulunmamıştır.(88)

Bizim çalışmamızda ALL’de erkek/kız oranı 1,2 kat olarak bulundu. ALL’li erkek hastalarda 5 yıllık OS %86,5, EFS %80,4, kız hastalarda ise OS %67,7, EFS %65,6 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak erkek cinsiyeti iyi prognostik faktör olarak bulundu (p:0,031).

Bizim çalışmamızda ALL’li hastalarda cinsiyetin sağ kalım oranları üzerinde istatistiki olarak anlamlı olduğunu bulduk. Diğer çalışmalardan farklı olarak biz erkek cinsiyetinin sağ kalım üzerine olumlu etkisi olduğunu bulduk. İki cinsiyet arasındaki bu fark, kemoterapötik ajanların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin her iki cinsiyet için farklı olmasından kaynaklanabilir. Günümüzde uygulanmakta olan yoğun kemoterapi protokolleri neticesinde testis relapslarının azaltılması, erkek hastalar için yaşam oranlarının düzelmesiyle neticelenmiş olabilir.

TR-ALL BFM 2000 çalışmasında hastaların %22-24’ünde hepatosplenomegali tespit edilmiştir. COG ALL Türkiye çalışmasında ise hepatomegali %62, splenomegali %57 olarak bildirilmiştir(64).

Yümlü K’nın çalışmasında 150 ALL hastanın retrospektif incelemesinde ALL hastaların lenfadenomegali ve hepatosplenomegali oranları sırasıyla %45-50 olarak bulunmuş. Bu çalışmada organomegalinin prognostik önemi olmadığı bulunmuş(79).

Bizim çalışmamızda ALL’li hastaların fizik muayene bulgularında, splenomegali ve hepatomegali sırasıyla %54-53 oranlarında bulduk.

Hammond ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hepatomegalisi olan ALL olgularının 1,6 kat, splenomegalisi olan olguların 1,9 kat daha az olaysız sağ kalım oranları olduğunu raporlamışlardır. (64,66,82,83).

Çalışmamızda hepatomegalisi olanların 5 yıllık OS oranı %83,3, olmayanlarda %80 olarak bulduk(p:0,696). Splenomegalisi olanlarda OS %66,7 olmayanlarda OS %80 olarak bulduk(p:0,47). Hepatomegali olan ve olmayanlarla splenomegalisi olan ve olmayanlar arasında olaysız sağ kalım oranları arasında istatistiki olarak fark tespit etmedik. Bizim çalışmamızda splenomegalisi olan hastaların yaşam oranlarını biraz düşük olarak bulduk

Lökosit sayısı tüm protokollerde ve NCI kriterlerinde yüksek risk grubunun içine alınmıştır. BFM protokolleri 20000/mm³’ün üzerini yüksek riskli olarak kabul

ederken, St Jude protokolleri 50000/mm³'ün üzerini yüksek riskli olarak kabul etmiştir (3,4,12).

St Jude Total XIIIB sonuçlarında lökosit sayısı 50000/mm³'ün altında olan grupta 5 yıllık EFS oranı %88,6 düzeylerindeyken, 50-99000/mm³ olan grupta bu oran %78,6 ve 100000/mm³'ün üzerinde olan grupta %63 olarak bildirilmiştir(68,80).

TR ALL BFM 2000 çalışması sonuçlarında da lökosit sayısının prognoz ve yaşam oranları üzerine istatistiksel anlamlı olabilecek etkisi gösterilememiştir (64).

Dana-Farber konsorsiyum 87-01 çalışması ve BFM 81, 83, 86, 90 çalışmalarında da aynı şekilde lökosit sayısı 50-99000/mm³ olan grupla 10000/mm³'ün altında olan grupların yaşam oranları arasında farklılık bulunmazken, lökosit sayısı 100000/ mm³'ün üzerinde olan grupta yaşam oranlarını azalmış olarak bulmuşlardır (81,85).

Çalışmamızda lökosit sayısı 10000/mm³'ten az olan hastaların 5 yıllık genel sağ kalımları %85,7, olaysız sağ kalımları %76,7 iken 10000-50000/mm³ olan gruptaki hastaların genel sağ kalım oranı %81,8, olaysız sağ kalım % 81,8 ve 50000/mm³'ün üzerinde lökosit değeri olan hastaların genel sağ kalım oranı %63,2, olaysız sağ kalımları %61,1 olarak bulundu.(p:0,117)

Biz çalışmamızda lökosit sayısı için 50000/mm³'ün üzerini kötü prognostik özellik olarak aldık ve 100000/mm³'ün üzerini ayrı grupta ele almadık. Bizim çalışmada lökosit sayısı 50000/mm³ üzerinde olan hastalarda EFS %61,1 olarak bulundu istatistiki olarak anlamlı fark olmasada lökosit sayısı 50000/ mm³ üzerindeki hastalarda OS ve EFS'yi diğer gruplara göre düşük bulduk (13,86,87).

Çalışmamızda hastalarımızın %22'ünün lökosit sayısı 50000/mm³'ün üzerinde idi. Hastaların %49,1'ünün lökosit sayısı 10000/mm³'ün altında idi. St Jude hastanesinin total XI, XII, XIII A ve XIIIB çalışmalarında lökosit sayısı 50000/mm³'ün üzerinde olan hastaların tüm hasta popülasyonuna oranları %22-27 olup, bizim çalışmamızdaki oranlara benzerdi (68,80).

COG-ALL Türkiye çalışmasında ortalama hemoglobin düzeyi 8,1 gr/dl iken ortalama trombosit sayısı 70727/ mm³ olarak bildirilmiştir. Ülkemizde modifiye St jude XIII A protokolü alan hastaların değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada ortalama hemoglobin düzeyi 7,3 gr/dl iken, trombosit sayısı ortanca 46000/ mm³ olarak

bildirilmiştir(67,82).

Kutanış A.'nın yapmış olduğu çalışmada tanı anındaki hemoglobin düzeyi ve trombosit sayısı yaşam oranları üzerinde etkili bir faktör olarak bulunmamıştır (88,89).

Çalışmamızda ALL'li hastaların hemoglobin düzeyi ortalama 6,78 gr/dl iken trombosit sayısı ortalama 55033/ mm³'tü. Hemoglobin değeri <7 gr/dl olan grupta OS %81,0, 7-11 gr/dl olan grupta OS %77,3 ve hemoglobin >11 olan grupta OS %75 olarak bulundu(p:0,848) Bizim çalışmamızda hemoglobin düzeyi 11 gr/dl'nin üzerinde olan grupla diğer grupların yaşam oranları arasında istatistiki olarak fark bulunmadı.

Çalışmamızda trombosit sayısı <20000/mm³ olan grupta OS %77,8, 20000-100000/mm³ olan grupta OS %76,2 ve trombosit >100000/mm³ olan grupta OS %92,9 olarak bulundu. Trombosit sayısı 100000/mm³'ün üzerinde olan grupta genel yaşam oranları yüksek bulunmakla birlikte istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır.

Pui ve arkadaşları LDH için 1000 IU/L üzerini yüksek riskli olarak değerlendirirken, 300 IU/L düzeylerini düşük risk olarak belirtmiştir (18). Bununla birlikte literatürde bu enzimin prognostik olduğunu bildiren çok az sayıda yayın bulunmaktadır.

LDH düzeyleri tanı sırasında hastaların %91,5'ünde laboratuvarımızın sınır değeri olan 220 IU/L sınırının üzerindeydi. Bu durum nonspesifik olmakla birlikte LDH enziminin tanısal önemini ortaya koymaktadır. Ancak çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğunda yüksek olduğu için sağ kalım oranlarına etkisi istatistiki olarak hesaplanamadı.

Ürik asit düzeyi tümoral yük ve böbrek fonksiyonlarının bir göstergesidir. Tümör lizis sendromunun bir parçası olması nedeni ile sağ kalım oranlarını etkilemesi beklenmektedir. Literatürde benzer veriler bulunmakta ancak istatistiki anlamlı olan çalışmalara rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda ürik asit düzeyi yüksek olan grupta yaşam oranı düşük olmakla birlikte istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. 2005 yılında Hacettepe Üniversitesinden yapılan bir çalışmada tümör lizis sendromunun Nonhodgkin lenfomalı hastalarda yaşam oranları üzerine etkili olduğu ortaya konulmuştur. Bu çalışmada TLS'nun yaşam oranlarını etkilediği ve ürik asit düzeylerinin TLS'unun en iyi göstergelerinden birisi olduğu vurgulanmıştır. Renal

fonksiyonları normal olsa bile TLS'nun mortal seyir gösterebileceğini de ortaya konulmuştur (90).

Kan ürik asit düzeyi için laboratuvarımızda 7 mg/dl üst sınır olarak kabul edilmiştir. Ürik asit düzeyi yüksek olan hastalarda 5 yıllık OS %73,7 düzeyindeydi. Ürik asit düzeyi normal sınırdaki hastalarımızın OS %81,2 bulunmuştu. Bu fark sağkalım üzerine istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır($p:0,574$).

Hacettepe Üniversitesinin St Jude XIII A çalışmalarında L1 morfolojisi %61, L2 morfolojisi %17 olarak bildirilmiştir (67). Ülkemizde 1997-2007 yılları arasında COG-ALL protokolü alan 663 hastanın morfolojik değerlendirmesinde L2 morfolojisi gösteren grup %31 oranında iken, L3 morfolojisi %2,4 oranında bulunmuştur.

Kutanış A'nın yapmış olduğu çalışmada L1 morfolojik görünümü oranını %73,2 olarak belirtirken, L2 morfolojisini %24,7 ve L3 morfolojisini ise %2,1 olarak bildirmiştir. Tüm bu oranlar bizim çalışmamızdaki L2 morfolojisi hariç benzer bulunmuştur (82,88).

Yümlü K'nın çalışmasında 150 ALL hastanın retrospektif incelemesinde 101 hasta L1 morfolojisi (%67,3), 45 hasta L2 morfolojisi (%30) ve 4 hastada L3 morfolojisi (%2,7) bulunmuştur. Bizim çalışmamızda farklı olarak L2 morfolojisi daha düşük bulunmuştur(79).

Mutlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada BFM 2000 protokolü verilen hastalarda L1 ve L2 morfolojilerinin yaşam oranları benzer olarak bulunmuştur. Yetgin ve arkadaşları da HDMP tedavisinin etkinliğini ortaya koydukları çalışmada morfolojik özelliğin yaşam oranları ile ilişkisi olmadığını ortaya koymuşlardır (70,91).

Çalışmamızda ALL'li hastalarımızın morfolojik değerlendirmelerinde %75,4'ü L1 morfolojik özelliklerini taşıırken, %15,5'u L2 ve %5'si L3 morfolojik özelliklerini taşıyordu. Geri kalan hasta kayıtlarında morfolojik özellik belirtilmemiştir.

Çalışmamızda L1 morfolojisine sahip hastalarımızın 5 yıllık yaşam oranları %79,1, L2-L3 morfolojisine sahip hastalarımızda ise bu oran %78 olarak bulunmuş olup literatürdeki diğer çalışmalara benzer şekilde istatistiki olarak fark bulunmamıştır. ($p:0,730$).

Ülkemizde BFM 95 protokolü uygulayan merkezlerin çok merkezli olarak

bildirdikleri verilerde prekürsör B hücreli lösemi oranı %75 olarak bildirilirken, T hücreli lösemi oranı %14 düzeyinde bildirilmiştir. Bu çalışmada prekürsör B hücreli lösemi grubunun 5 yıllık EFS oranı %84 iken, T hücreli lösemi için bu oran %56 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızla karşılaştırdığında T hücreli lösemilerin genel yaşam oranı bizde daha yüksek bulunmuştur. Her iki çalışmada benzer olarak gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamıştır (64).

Pui ve arkadaşları yapmış oldukları St Jude total XI çalışmasında B hücre kökenli lösemi oranını %82,7, T hücreli lösemi oranını ise %17,3 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada B hücre kökenli lösemide 5 yıllık EFS oranı %76,4 iken, T hücre kökenli lösemide bu oran %50,5 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmadaki T ve öncül B hücreli lösemilerin sıklıkları bizim çalışmamıza benzer bulunmuş, yaşam oranları bizim T hücreli lösemide bizim oranlarımıza göre daha düşük bulunmuştur(68).

Pui ve arkadaşlarının yaptıkları total XIII çalışmasında ise hastaların %82,4'ü prekürsör B hücre kökenli lösemi iken %17,6'sı T hücre kökenli lösemi idi. Bu çalışmada T hücre kökenli lösemilerde 5 yıllık EFS oranı %71,9 düzeyine çekilmişken, prekürsör B hücreli lösemilerin yaşam oranı 5 yıllık EFS olarak %82,6 idi(81). Bu çalışmada hem prekürsör B hücreli hemde T hücreli lösemilerin yaşam oranları bizimkiyle benzer bulunmuştur.

Ülkemizde TR ALL 2000 çalışması sonuçlarında prekürsör B hücreli lösemide 5 yıllık EFS oranı %84 olarak bildirilirken, T hücreli lösemide bu oran %56 düzeyinde bildirilmiştir (64). Prekürsör B hücre kökenli lösemiler için yaşam oranları bizim çalışmadaki oranlara benzer bulunurken, T hücreli lösemiler için bizim oranlarımız bu çalışmadan yüksek bulunmuştur.

Ülkemizde modifiye St Jude çok merkezli çalışması sonuçlarına göre T hücreli ALL'de %73,2, prekürsör B hücreli ALL'de ise %65 düzeyinde 5 yıllık EFS oranları bildirilmektedir. Bu çalışmada genel bilgilerimizin ve çalışmamızın aksine prekürsör B hücreli lösemide yaşam oranları T hücreli lösemiden düşük bulunmuş ancak bu fark istatistiki anlam oluşturmamaktadır. Bu son çalışma dışında belirtilen tüm çalışmalarda prekürsör B hücreli lösemilerin yaşam oranları T hücreli lösemilerden genel olarak biraz yüksekti. Bununla birlikte bu çalışmalarda immünofenotipik özellik prognostik önemde bulunmamış olup bizim çalışmamızı desteklemekteydi (64,67).

Yümlü K'nın çalışmasında 150 ALL hastanın flow sitometrik incelemesinde common B hücreli ALL % 46,0, pre B hücreli ALL %26,7, T hücreli ALL %12,7 ve matür B hücreli ALL %2,7 olarak bulunmuş olup T hücreli ALL hariç bizim çalışmamızla uyumluydu. Hastaların 5 yıllık genel sağ kalımları common B hücreli ALL'de %71,2, pre B hücreli ALL'de %76,2 ve T hücreli ALL'de %57,2 olarak bulunmuş çalışmamızdan farklı olarak T hücrelide genel sağ kalım oranı düşük bulunmakla birlikte istatistiki olarak bizim çalışmamıza benzer olarak fark bulunmamıştır(79).

ALL'li hastalarımızın flow sitometrik incelemeleri sonuçlarına göre common B hücreli ALL oranı %51,6, pre-B hücreli ALL oranı %21,1 ve T hücreli ALL oranı %21,1 idi. Hastalardan 4 tanesi matür B hücreli 1 tanede bifenotipik lösemi olarak bulundu. Bu grupta common B hücreli lösemilerin 5 yıllık OS oranı %83,8 iken, pre B hücreli lösemilerin 5 yıllık OS oranı %77,3 ve T hücre kökenli lösemilerde 5 yıllık genel sağ kalım oranı %78,9 bulunmuş ve bu gruplar arasında istatistiki olarak fark saptanmamıştır(P:0,803).

ALL hastalarımızın çok küçük bir kısmında sitogenetik çalışılabilmiş olmasından dolayı sitogenetiğin yaşam oranları üzerine olan etkisini tartışmayacağız.

Ülkemizde 1995-2006 yılları arasında BFM-95 protokolü ile tedavi edilen hastaların verilerinin geriye dönük olarak yapılan değerlendirmesinde olguların %96'sında 33. gün Kİ M1 olarak saptanmıştır (64,66). Ankara Üniversitesinin 1998-2006 yılları arasında CCG protokolleri uyguladığı hastalarda 33. günde %96 oranında tam remisyon oranlarına ulaşıldığı bildirilmiştir (82).

Maloney ve arkadaşlarının yaptığı POG grubu sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada standart riskli hastalarda 15.gün kemik iliği değerlendirmesinde %98 remisyon oranı bildirilirken yüksek riskli hasta grubunda %95 oranında remisyon oranları bildirilmiştir (95). St Jude Hastanesinin total XIIIB çalışmasında %98 tam remisyon oranlarına ulaşılmıştır (80). Schrappe ve arkadaşlarının 2000 yılında yayınladıkları BFM 81,86 ve 90 çalışmalarının sonuçlarında %98'in üzerinde remisyon oranları bildirilmektedir(84).

Möricke ve arkadaşları 2008 yılında yayınladıkları BFM 95 çalışmasında 15. gün kemik iliği değerlendirmesinde %25 hastada M2 ve M3 kemik iliği bulguları

bulmalarına karşın 33. gün kemik iliği değerlendirmesinde hastaların %97,7'sinin tam remisyonda olduğu bildirilmiştir(96).

Dokuz Eylül Üniversitesinden İrken ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptıkları bir çalışmada BFM 90 ve 95 protokolleri uygulanan hastaların 15.gün kemik iliği değerlendirmesinde %76 oranında remisyona sağlanmışken, 33.gün kemik iliği değerlendirmesinde %100 remisyona oranına ulaşıldığı belirtilmektedir(97). Tüm bu belirtilen çalışmalarda 15. gün ve 33. günlerde yapılan kemik iliği değerlendirmelerinin sağ kalım oranları üzerine olan etkisi prognostik önemde oldukları bulunmuştur. Bizim çalışmamızda 15. gün ve 33. gün değerlendirmelerinde remisyona girmeyen hasta grubu çok az olduğundan sağ kalım oranları üzerine etkisi istatistiki olarak hesaplanamadı.

Çalışmamızda ALL modifiye St. Jude tedavisi alan hastalar sadece 33. gün Kİ ile değerlendirilmiş. Hastalarımızdan ALL BFM tedavisi alan 60 hastanın%91,6'sı 15. gün kemik iliği değerlendirmesinde M1 remisyona bulguları gösterirken bu oran bazı merkezlerde %96-98 oranlarına kadar ulaşmaktadır. Olgularımızda 15. gün Kİ remisyona girmeyen 6 hasta bulunmuştur, bu hastalardan birinde t(9:22) pozitif bulundu.

33. gün Kİ değerlendirmesinde 118 hastadan 116'sında (%98,3) M1 olarak değerlendirilmiş sadece 2 hasta(%1,7) M3 olarak değerlendirilmiş her iki hastada kemik iliği transplantasyonu için dış merkeze gönderilmiş.

St Jude Hastanesi'nin total XIIIB çalışması verilerine göre yüksek riskli hastaların oranı %52,6 iken, 5 yıllık EFS oranları %73'tü, düşük risk grubundaki hastaların oranı %47,4 iken, 5 yıllık EFS oranları %88,1 olarak bildirilmiştir (80). Bu çalışmadaki oranlar hem dağılım oranı hem de sağ kalım oranları olarak bizim çalışmamıza benzer bulunmuştur.

Maloney ve arkadaşlarının yayınmamış oldukları POG çalışma grubunun sonuçlarında standart riskli hasta grubunun 5 yıllık EFS oranı %77,4 iken yüksek riskli grupta 5 yıllık EFS oranı %55,3 olarak bildirilmiştir (95). Bizim çalışmadan farklı olarak yüksek risk grubunda sağ kalım oranı istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur.

Gaynon ve arkadaşlarının 1989-1995 yılları arasında CCG-1922 ve CCG-1901

protokolleri uyguladıkları hastalardan yüksek riskli olan grubun 5 yıllık EFS oranı %70 iken düşük riskli grupta 5 yıllık EFS oranı %80 düzeyinde bildirilmiştir (94). Bu çalışmalardaki oranlar bizim oranlarımıza benzer olarak bulunmuştur.

Möricke ve arkadaşlarının 2008 yılında yayınladıkları BFM 95 çalışmasının uzun süreli sonuçlarında hastaların %71'i standart riskli grupta olup 6 yıllık EFS oranları %86 iken, yüksek riskli hastalar %29 oranında olup 6 yıllık EFS oranı %67,5 olarak bildirilmiştir (96).

Yümlü K'nın çalışmasında 150 ALL hastanın retrospektif incelemesinde hastalar düşük ve yüksek risk olarak 2 gruba ayrıldığı çalışmada orta risk grubunu yüksek riskli grup içinde değerlendirmişlerdir. Çalışmada hastaların %57,3'ü yüksek riskliyken kalan % 42,7 hasta düşük risk grubundaymış. Yüksek riskli hasta grubunda 5 yıllık genel sağkalım %65,9 ve düşük riskli grupta genel sağ kalım oranı %80,5 olarak bulunmuş. İki grup arasındaki fark istatistiki olarak bizim çalışmamızdan farklı olarak anlamlı bulunmuştur. (79).

Çalışmamızda hastalar düşük, orta ve yüksek riskli olmak üzere 3 grupta değerlendirilmiştir. Yüksek riskli hastaların oranı %30,5, orta risk grubundaki hastaların oranı %25,5 ve düşük risk grubu %44 olarak bulundu. Yüksek riskli hasta grubumuzda 5 yıllık OS oranı %70,4, EFS %72,4, orta riskli grupta OS %78,9, EFS %63,2 olarak bulunurken düşük riskli hasta grupta OS %81, EFS %70,4 düzeyindeydi. Bu üç grubun sağ kalım oranları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır ($P:0,272$).

Çok merkezli ALL BFM 95 çalışmasında ülkemizde bildirilen 5 yıllık OS oranı %80 (66), TR ALL-BFM 2000 çalışmasında 5 yıllık EFS %70 olarak bildirilmiştir (64). BFM 95 protokolü uygulayan Avrupadaki bazı ülke çalışma gruplarına göre 5 yıllık EFS %79 (Almanya), %72 (Macaristan, Çek Cumhuriyeti) gibi benzer oranlar raporlamışlardır. Ülkemizde St Jude protokolü uygulayan merkezlerin çok merkezli olarak ortaya koydukları çalışmanın sonucunda hastaların 5 yıllık EFS %73,3 olarak bildirilmiştir (67).

St Jude hastanesinin kendi total çalışma gruplarının 5 yıllık EFS oranları total XI için %71,8, XII için %67,6, XIII-A için % 76,9 ve XIII-B için %80,2 olarak bildirilmiştir (68).

Yukarıda belirtilen çalışmalarda verilen oranlar, genel olarak %70-80 aralığında genel yaşam oranları ortaya koymakta olup bu oranlar bizim tüm ALL hastalarındaki genel sağ kalım oranımız olan %79,5 ile benzerdi. Bizim olgularımızdaki Modifiye St Jude protokolü alan hastalardaki genel yaşam oranı %86 ile diğer çalışmalardan biraz yüksek bulduk. Çalışmamızda BFM protokolü alan hastaların 5 yıllık OS oranı %72 olarak bulduk. St. Jude protokolü ile BFM protokolü arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur(P:0,013). Bizim çalışmamızda ALL BFM tedavisi alan grupta sağ kalımı farklı olarak düşük bulduk.

II-Akut Miyeloblastik Lösemili Hastaların Genel ve Prognostik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

AML tanı ve tedavisi alan 30 hastadan 7 tanesi ex olarak kaydedilmiş 2 hasta kemik iliği transplantasyonuna gönderilmiş sonrasında takipten çıkmış, 7 hastada mevcut tedavisine devam etmekte. AML hastalarının 5 yıllık genel sağ kalım oranı %56,2 olarak bulundu.

Çalışmamızda AML tedavisi alan 30 hastanın 7 tanesi daha tedavisi bitmediğinden ve kemik iliği transplantasyonun gönderilen 2 hastanın akibeti tam olarak bilinmediğinden geriye kalan hastalarda gruplar arası sağ kalım oranı istatistiki olarak hesaplanamadığı için tartışılmayacaktır.

Ülkemizde çok merkezli yürütülen BFM AML (87, 93, 98) çalışmalarında yaş ortalaması 8,2 yıl iken, CCG grubunda 9,5-11,5 yaş olarak bildirilmiştir. Yaş ortalamamız bu çalışmalara benzemekteydi (75,76).

Riberio ve arkadaşlarının St Jude hastanesinde uyguladıkları AML 80, 83, 87 ve 91 protokol çalışmalarında yaş ortalamaları sırasıyla 7,4- 4,3- 7,3 ve 4,5 yıl idi. Bu yaş ortalamaları bizim çalışmamızın yaş ortalamasından düşüktü (93).

Ülkemizde Uludağ Üniversitesinin öncülüğünde yapılan çok merkezli bir çalışmada 108 hasta çalışmaya alınmış olup bu hastaların yaş ortalaması 8,18 yıl bulunmuştur. Bu çalışmanın yaş ortalaması bizim ortalamamıza benzerdi (76).

Çalışmamızda AML'li vakalar tüm akut lösemilerin %20,3'ünü oluşturuyordu. Ortanca yaş ise 9,0 yıldır. AML'li vakaların %50'i 1-9 yaş aralığındaydı. ALL'li hastalarımızın yaş ortalaması 6,3 yıldır. AML'li olguların yaş ortalaması ALL'li

olguların ortalamasından büyüktü.

Ülkemizde BFM sağaltımları (87, 93 ve 98) alan 180 hastada erkek/kız oranı 1,5 olarak bildirilmiş olup bu oran bizim oranımızdan yüksek bulunmuştur.(75). David Webb ve arkadaşlarının yayınlamış olduğu MRC 10 ve 12 çalışmalarında da erkek/kız oranını 1,2 olarak bildirilmiştir (99).

St Jude hastanesinin 1980-2000 yılları arasında uyguladığı dört çalışmada erkek/kız oranı 1,04 olarak bildirilmiş olup bu oran bizim oranımıza benzerdi(93,98).

Bizim çalışmamızda AML vakalarının %46,7'ü erkek, %53,3'si kız hastaydı. Erkek/Kız oranı 0,87 olarak bulundu. Bu oran ALL'deki orandan (1,2) düşük bulundu. Genel olarak tüm yaş gruplarında belirgin bir cinsiyet farklılığı göstermediği düşünülen AML için, bizde benzer olarak erkek/kız oranını biraz düşük bulduk.

Çalışmamızda AML vakalarında en sık başvuru şikayeti ateş iken fizik muayenede hepatosplenomegaliyle birlikte döküntü sık görülmekteydi.

St Jude hastanesinde yapılan AML 80-83-87 ve 91 çalışmalarında lökosit sayıları ortalaması sırasıyla 25000, 31000, 17000 ve 16000/mm³ olarak bildirilmiştir. Bu çalışmalarda da lökosit sayısı prognostik önemde bulunmamıştır.(92,93).

Yümlü K'nın çalışmasında AML'li hastaların tanı anındaki lökosit sayıları 1000-218000/mm³ arasında değişiyordu. Ortalama lökosit sayısı 58177/mm³'tü. AML'li hastalardan lökosit sayısı 50000/mm³ üzerinde olanların oranı %38,9 iken, lökosit sayısı 10000/mm³ altında olan grup ise hastaların %25'ini oluşturuyordu. Lökosit sayıları bizim çalışmaya benzerdi(79).

Çalışmamızda AML'li olgularımızın tanı anındaki lökosit sayısı 900-170 000/mm³ arasında değişmektedir. Ortalama 37040/mm³'tür. Bu değer ALL'li vakalarda 36287/mm³ olup AML'deki lökosit sayısı ile belirgin bir fark yoktu. AML'li hastalardan lökosit sayısı 50.000/mm³ üzerinde olanların oranı %26,6 iken, lökosit sayısı 10000/mm³'ün altında olan grup ise hastaların %43,3'ini oluşturuyordu.

Yümlü K'nın çalışmasında AML'li hastaların tanı anındaki ortalama hemoglobin düzeyi 7,66 gr/dl olarak bulunmuş. AML'li hastaların sadece %13,4'ü normal hemoglobin düzeyleri ile başvururken ALL'li olguların %11,8'i normal hemoglobin düzeyi ile başvurmuştur(79).

Çalışmamızda AML’li olgularımızın tanı anındaki hemogloblin düzeyi ortalama 7,93 gr/dl düzeyinde olup bu düzey ALL (6,78 gr/dl) ile benzer bulunmuştur. AML’li olguların sadece %13,4’ü normal hemogloblin düzeyleri ile başvururken ALL’li olguların %11,8’i normal hemogloblin düzeyleri ile başvurmaktadır.

Rubnitz ve arkadaşlarının çalışmasında trombosit sayısı 50000/mm³’ün üzerinde ve altında olan hastaların yaşam oranları karşılaştırılmış ancak yaşam oranları arasında istatistiki bir fark izlenmemiştir. (98).

Çalışmamızda AML’li olgularımızın ortalama trombosit sayısı 96133/mm³ iken ALL’de trombosit sayısı ortalaması 55033/mm³ idi. Trombosit sayısı AML’de yüksek bulundu. AML’li hastalarımızın %23’i tanı anında ağır trombositopeni sınırı kabul edilen 20.000/mm³’ün altında trombosit sayısına sahipken, ALL’de hastaların %13,5’ü 20000/mm³’ün altında trombosit sayısına sahipti.

Çalışmamızda AML’li hastalarımızın %93,3’ünde LDH, %3,3’ünde ürik asit düzeyleri tanı sırasında yüksek olarak bulunmuştur. ALL’de ise tanı sırasında %91,5 hastanın LDH, %25,4 hastanın ürik asit düzeyleri artmış olup ALL ve AML’nin tanı esnasındaki LDH düzeyleri benzer, ürik asit düzeyi ise AML’de düşük bulunmuştur.

Çok merkezli BFM AML Türkiye çalışmasında en fazla görülen blastik hücre morfolojisi M2 morfolojisi iken bunu sırasıyla M4, M1 ve M5 izlemektedir (75). Ülkemizde Uludağ Üniversitesi öncülüğünde yürütülen AML MRC10-12 çalışmalarında 108 hastanın verilerine göre AML M2 %32, M4 %20, M3 %13 ve M1 %11 oranlarında saptanmış olup bu dağılım oranları bizim çalışmamızla tam uyuşmamaktadır(76). Rubnitz ve arkadaşlarının yayınladığı St Jude hastanesi verilerinde de aynı şekilde M2 ve M4 morfolojileri en fazla rastlanan morfolojik görünümlerdir. Bizim çalışmalarımızda M1 ve M3 en sık tespit edilen gruptu ve diğer çalışmalardan farklılık arz ediyordu(81).

Çalışmamızda AML tanılı hastaların morfolojik olarak dağılımları; M0 %2,3, M1 %20,9, M2 %11,6, M3 %16,3, M4 %9,3, M5 %11,6 ve M7 ise %2,3 şeklindeydi.

Çalışmamızda AML tedavisi alan 30 hastadan 28 hastanın 14. gün kemik iliği incelemesi remisyonla uyumluyken, 2 hastamızda ise kemik iliği M2 olarak değerlendirilmiş. Tam remisyon oranımız %93,3 olarak bulundu. Bu oran MRC 10 ve

12 uygulamalarında %93 ve %92 olarak bulunurken (76), St Jude hastanesi AML 87-91 ve 97 sonuçları ortalaması ise %84 olarak bildirilmiştir. Bizim oranlarımız bu oranlara benzer bulundu.

Ankara Üniversitesi ve Marmara Üniversitesinin 1997-2007 yılları arasında uyguladıkları CCG protokolü sonuçlarında 15.gün remisyon oranları %72-73 düzeylerinde kalmıştır (100). Ülkemizde yapılan BFM AML 93 ve 98 çalışmalarında ise tam remisyon oranı % 70 olarak bildirilmiş olup, bu oranlar bizim çalışmamızda bulduğumuz oranlardan düşük bulunmuştur (75).

AML hastalarından 16 tanesi (%53,3) AML MDS 2003 protokolü almış, kalan 14 hasta ise (%46,7) AML BFM protokolü almıştır.

Genel Yaşam Oranlarının Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan 118 akut ALL'li hastanın takip süresi 6 ay ile 10,7 yıl arasında idi. Ortalama takip süresi ise 4,4 yıl idi. 5 yıllık genel sağ kalım oranı ise %79,5, olaysız sağ kalım %74,7 olarak bulundu.

Çalışmamızdaki 30 AML vakası 0,5 ay ile 8,6 yıl arasında takip görmüş olup ortalama takip süresi 2,4 yıldır. AML'li olgularımızın 5 yıllık genel yaşam oranı ise %56, 2, olaysız sağ kalım %56,2 olarak bulundu.

Günümüzde bazı merkezler ALL için %80-90 oranlarına varan OS oranları belirtmektedirler. Bazı çalışma gruplarının 5 yıllık EFS oranları ise şu şekildedir ; COGALL-92 %77, SJCRH-13A %77, SJCRH 13B %80,8, AIEOP-91 %71, BFM- 90 %75,9, DFC 91-01 %83, CCG-1800 %75, NOPHO ALL92 %77,6, BFM 95 %77,5 ve BFM 2000 protokolünde ise %79,4'tür, Ülkemizde 2007 yılında Hacettepe üniversitesi ve St Jude prokollerini uygulayan bazı merkezlerin açıkladıkları 8 yıllık EFS oranları %71 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde 1995-2006 yılları arasında çok merkezli olarak yapılan BFM-95 çalışması sonuçlarında 5 yıllık OS oranları % 80 olarak bildirilmiştir (67,101,102). Bizim çalışmamızda ALL kemoterapi protokollerinden ALL BFM 2000 %50,8 ve modifiye St Jude total XIII-XIV protokolü %49,2 ile birbirine yakın oranlarda kullanılmış. Çalışmamızda modifiye St Jude protokolü için 5 yıllık OS oranı %86,4, ALL BFM için %72,2 olarak hesaplanmıştır. Elde edilen yaşam oranları dünyadaki diğer merkezlerin oranlarına benzemektedir (64).

SJCRH AML 80- 83- 87- 91 ve 97 çalışmalarında 5 yıllık olaysız sağ kalım oranlarını sırası ile %30,8, %11,1, %35,9, %43,5 ve %45 olarak açıklanmıştır. Bu oranlar bizim merkezimizin oranlarından daha düşüktü (93).

Ülkemizde Uludağ Üniversitesi öncülüğünde yapılan çok merkezli bir çalışmada AML MRC12 ve MRC10 protokollerinde 5 yıllık EFS oranları sırasıyla %52,9 ve %60 olarak bildirilmiştir. Bizim oranımız bu oranlara benzerdi.

Relaps ve Ölüm Oranlarının Değerlendirilmesi.

Çalışmamızda ALL'li 12 hasta relaps oldu ve relaps oranını %10,1 bulduk. Hastalardan 5'inde (%4,2) izole kemik iliği relapsı, 2'sinde (%1,8) izole SSS relapsı, 4'ünde (%3,3) SSS+Kİ relapsı ve 1'inde (%0,8) testis relapsı vardı.

ALL'de ölüm oranımız %14,4 olup ölümlerin %11,8'si indüksiyon dönmeindeki yoğun tedaviye bağlı iken, %2,6'u relaps sonrası kaybedilmiştir. Genel anlamda ölümlerin büyük bir kısmını sebebini bilmediğimiz grup oluşturuyordu, bunlarda çevre illerden tedaviye gelen hastalar oluşturuyordu. Sebebini bildiklerimiz içerisinde sıklıkla nötropenik ateş , sepsis ve DİC tabloları oluşturuyordu.

ALL BFM 2000 protokolü sonuçlarında relaps oranı %15 olarak bildirilirken, izole Kİ relapsı oranı %7,9, izole MSS relapsı %1,4 olarak tespit edilmiş ve bizim sonuçlarla benzerlik gösteriyordu. BFM 2000 Türkiye sonuçlarında ölüm oranı %17,6 iken ölümlerin %6,8'i nüks sonrası, %3,5'i indüksiyon tedavisi alırken gerçekleşmişti. Bizim çalışmamızda farklı olarak indüksiyon dönemi ölümler daha fazlaydı(64,66).

ALL BFM 95'te relaps oranı %10 iken izole Kİ relapsı oranı %7, izole SSS relapsı oranıysa %0,7 idi. Sonuçlar bizim çalışmamıza benzerdi(64,66).

Hacettepe üniversitesi St Jude total XI uygulamalarında total relaps oranını %31,2 olarak bildirmiş olup, bunlardan %23,4'ü izole Kİ, %7,3'ü izole MSS relapsıydı. Bizim çalışmamızdaki relaps oranları total XI sonuçlarından belirgin olarak daha düşük bulunmuştur(68).

St Jude hastanesi total XII sonuçlarında izole MSS relapsı oranı %10 düzeyinde iken, total XIIIIB uygulamaları sonuçlarında toplam relaps oranı %19,5 olarak bildirilirken izole Kİ relapsı %12, izole MSS relapsı %1,7 olarak bildirilmiştir. Bizim

çalışmamızda genel relaps oranımız %10,1 olup bu iki çalışmadan düşük olarak bulunmuştur. MSS relapsı oranımız %1,8 olup St Jude total XIIIB çalışması oranlarıyla benzer bulduk, total XII çalışmasındansa anlamlı şekilde düşüktü (68).

Hacettepe Üniversitesinin modifiye ederek uyguladığı total XIIIA çalışmasında izole Kİ relapsı oranı %13,9 olarak bildirmiştir (67).

Çalışmamızdaki AML’li olgulardan 30 hastadan 9’unda (%30) relaps olmuştu. Relapsların hepsi Kİ relapsı olarak tespit edildi.

Çalışmamızdaki AML tedavisi alan 30 hastadan 7 tanesi ölmüş, ölüm oranımız %23,3 En sık ölüm nedenini nedeni bilinmeyen grup oluşturunuyordu onun dışında 3 hasta refrakter lösemi nedeniyle ölmüştür.

Türkiye AML MRC 10 ve 12 uygulamalarının çok merkezli verilerine göre ilk 5 yılda relaps oranı %17-18 düzeylerinde olup bu relaps oranları merkezimizin oranlarından daha düşük düzeyde idi. (76).

Marmara Üniversitesi AML CCG 2941 uygulaması sonuçlarında relaps oranını %16,6 olarak bildirmiş olup, bu oran bizim oranımızdan daha düşük bulundu. (99).

Ankara üniversitesi hematoloji bölümü CCG 2961 sonuçlarında relaps oranları %22,2 olup bizim relaps oranımızdan düşük olarak bulundu. İndüksiyon dönemi ölüm oranı ise %6,3 olarak bildirilmiştir. Bu oran da bizim oranımızdan düşük idi. (92).

Merkezimizde AML’de relaps oranlarının daha yüksek bulunması merkezimizde tedavi alan hastaların çevre illerden genelde gelmesi bunlarında hem coğrafi şartların zorluğu hemde eğitim ve sosyoekonomik yetersiliklerden dolayı tedaviye uyumdaki sorunlar nedeniyle olabilir.

6. SONUÇ

Akut Lösemili hastaların retrospektif olarak yapılan incelemesinde hem ALL hemde AML erkek cinsiyette daha sık görülmektedir. ALL hastalarında literatürden farklı olarak biz erkek cinsiyeti iyi prognostik faktör olarak bulduk. Yaş ortalaması olarak ALL 6 yaş, AML ise 9 yaşlarında sık görülür. Yaş faktörü ALL için prognostik bulunurken AML için böyle bir sonuç bulunmamıştır.

Laboratuar bulgusu olarak trombosit, lökosit sayısı ve hemoglobin düzeyleri ortalaması ALL ve AML için benzer bulunmuştur. Literatürde prognostik olan lökosit sayısı çalışmamızda prognostik değer ifade etmemektedir. Yalnızca tanı anındaki yüksek lökosit sayısı ile başvuran hastaların sağ kalım oranlarını daha düşük bulduk.

ALL ve AML’de benzer olarak en sık başvuru şikayeti olarak ateş olarak tespit ettik.

ALL’de L1 morfolojisi daha sık görülmekte olup, morfolojik özelliğin yaşam oranları üzerine olan etkisini literatür ile uyumlu olarak anlamlı bulmadık.

ALL’de İmmünofenotipik olarak öncül B hücreli lösemi tüm olguların %72,7’ünü oluştururken, T hücre kökenli lösemiler %21,1 oranında bir dağılım göstermekteydi. Çalışmamızda immünofenotipik alt grupların genel yaşam oranlarına etkisi istatistiki olarak anlamlı değildi.

AML’de morfolojik ve immünofenotipik çalışmalar neticesinde en sık görülen subgruplar sırasıyla M1, M3, M2, M4 ve M5 idi. AML’de sağkalım oranları istatistiksel olarak vaka sayısını azlığından dolayı değerlendirilememiştir..

ALL için yüksek riskli grup ile düşük riskli gruplar arasında yaşam oranları arasında istatistiki anlamlı sonuçlar elde edilmedi.

Kliniğimizde hastaların % 48,3’i Modifiye St Jude total XIII protokolü alırken, %50,8’si BFM protokolleri ile tedavi edilmiştir. Bu iki protokol yaşam oranları üzerine olan etkisini istatistiki olarak anlamlı bulduk; ancak literatürden farklı olarak biz BFM ‘nin yaşam oranlarını düşük bulduk.

AML tedavisi için kliniğimizde Hacettepe AML-MDS 2003 ve AML BFM

protokolleri uygulanmaktadır. 5 yıllık OS oranlarımız %56,2 olup bu beklenildiği üzere ALL'den belirgin şekilde düşük olup dünyada değişik merkezlerden bildirilen oranlara ise benzer bulunmuştur.

ALL'li hastaların %10,1'sinde nüks izlenmiştir. AML'li hastalarda nüks oranımız %30 düzeylerinde tespit ettik.

Hem ALL hem de AML için en sık ölüm nedeni nedenini bilmediğimiz grup oluştuyordu.

Akut Lösemili Vakalarda Ölüm Nedenleri

Kliniğimizde tanı ve tedavi alan hastaların büyük kısmı çevre illerden ve kırsal kesimden olması ve gerektiğinde kliniğe ulaşmadaki zorluklar nedeniyle ölüm nedenleri içerisinde ilk sırayı dışarıda ex olup nedeni bilinmeyenler almaktadır. Hastalardan 14 tanesinin(58,3) ölüm nedeni bilinmemektedir. Nedeni bilineneler içerisinde 5 hasta refrakter lösemi nedeniyle ex olmuş. 4 hasta febril nötropeni ve sepsis, 1 hasta febril nötropeni ve YDP nedeniyle ex olmuştur.

9. KAYNAKLAR

1. Elmas SA, Yetgin S, Kuşkonmaz B, Çetin M. Akut Lösemi. *Katkı Dergisi* 2004;1:372- 403.
2. Poplack DG, Morgolin. Management of common cancers of childhood In: Poplack, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology I*. Philadelphia Saunders, 1997:409-504.
3. Lanzkowsky P. Leukemias. *Manual of Pediatric Hematology Oncology* 4th Ed. Elsevier Academic Press. 2005:415-50.
4. SH Orkin, DE Fisher, AT Look, SE Lux, D Ginsburg, DG Nathan. Hematology of infancy and Childhood VII. Edit. Philadelphia Saunders. *Acute Lymphoblastic and Myeloblastic Leukemia* in: Nathan DG editors. 2009: 298-374.
5. Tubergen DG, Bleyer A. The Leukemias. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson UB, Editors *Nelson Textbook of Pediatrics* of 18th edit. Philadelphia W.B Saunders Company; 2004:1694-98.
6. Bennet J.M, Catovsky D, Daniel MT. Proposals for the classification of the acute leukemias. *Br Journal Hematology* 1976;33:451-58
7. Mathe G, Rappaport H. Histological and cytological typing of neoplastic disease of hemopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization. Geneva 1976.
8. Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, Flattrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C, French-American-British (Fab) Cooperative Group: The Morphological classification of acute lymphoblastic leukemia: concordance among observers and clinical correlations. *Br. J Hematology*; 1981;47:533-61
9. Lilleyman JS, Hann IM, Stevens RF, Eden OB, Richards SM. The French American British morphological classification of childhood lymphoblastic leukemia and its clinical importance. *J Clin. Pathol*; 1986;39:998-1002
10. Miller DR, Krailo M, Bleyer WA. Prognostic implications of blast cell morphology in acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Cancer Study Group. *Cancer Treat Rep* 1985;69:1211-21.
11. Hauser K, Longo B, Jameson F. Malignancy of lymphoid cells. *Harrison's Principles of internal Medicine* McGraw- Hill Companies 16. edit. 2005 II Philadelphia: Saunders, 2005:631-47.
12. Ching H Pui. Childhood Leukemias. St Jude Children's Research Hospital Memphis, Tennessee, Cambridge University Press 2006;2-190.
13. Celkan T. Akut lösemiler. *Klinik Gelişim Dergisi*. 2007;20:14-32.
14. Lichtman MA, Beutler E, Selishon U, Kaushansky K, Kipps TU. Acute Lymphoblastic leukemia and Acute Myeloid Leukemia. *Williams Hematology* 7th Edit 2007:87-91.
15. Owen PS, Ian MH. Clinical Features and therapy of Lymphoblastic Leukemia *Pediatric Hematology* Third edit 2006;20:450-87.
16. McKenna RW. Multifaceted Approach to the Diagnosis and classification of Acute

Leukemia.Clinical Chemistry 2000;46:8:1252-59.

17. Crist WM, Carrol AJ,Pui CH.PreB cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood. Leukemia and Lymphoma 1990;3:1-6.
18. Pui CH,Williams DL, Kalwinsky DK, Look AT, Melvin LS,Dodge RK et al.Cytogenetic Features and Serum Lactic Dehydrogenase Level Predict a Poor Treatment Outcome for Children with PreB cell Leukemia.1988;67:1688-92.
19. Kantarjian HM, Wolff RA, Koller CA. The MD Anderson Manual of Medical Oncology. 2007,192-3.
20. Third İnternational Wotkshopon Chormosomes in Leukemia:Choromosomal Abnormalitis and their clinical significanse in acute lymphoblastic keukemia.Caencer Res.1983;43:868-73.
21. Williams DL, Tsiatis A, Brouder GM,Look T, Melvin SL, Brawman EP,Kalwinsky DK, Rivera G, Dahl GV. Prognostic importance of chromosome number in 136 untreated children with acute lymphoblastic leukemia. Blood 1982;864-71.
22. Uçkun FM, GajPeczalska KJ, Provisor AJ, Heerama NA. İmmunophenotype-karyotype associations in human lymphoblastic leukemia.Blood 1989;12:272-80.
23. Look AT.The emerging genetics acute lymphoblastic leukemia. Clinical biological implications.Semin oncology.1985;92-104.
24. Yunis JJ, Brunning RD. Prognostic significance of chromosomal abnormalites in acute leukemias and myelodisplastic syndromes.Clin Haematology 1986;15:597-620.
25. Ching-Hon Pui MD. Acute Lymphoblastic Leeukemia.Pediatric Clinics of North America 1997;44:831 -41.
26. James WV, Nancy LH, Richard UB. The World Health Organisation Classification of the Myeloid Neoplasm.Blood 2002;100:2292-302.
27. Robins LS, Cotran RS, Kumar V. Basic Patholgy. İn: Çevikbaş U. Hemapoetik Sistem. 1995;333-84.
28. Voute PA, Barret A,Michell CG, Coren HN.Cancer and Children 5th ed.2005:138-68.
29. Wiersma RS, Ortega J, Sobel E. Clinical importance of myeloid antigen expression in acute lymphoblastic leukemia of childhood.N Eng.J. Med 1991 ;321:800-8.
30. Pui CH, Raimondi SC, Head DR. Characterization of childhood acute leukemia with multiple myeloid and lymphoid markers at diagnosis and relapse.Blood 1991;78:1327-40.
31. Stanulla M, Cario G, Schrappe M. The European Hematology Assosiation Education Program. 2006;2:132-45.
32. Apak H. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi Sempozyumu No:45. Kasım 2005:155-9.
33. Artan AE, Şengelen M, Vaizoğlu SA. Önlenebilir çocukluk çağı kanserleri.

Cumhuriyet Üni. Tıp Fak. Dergisi 2004;26 (1):48-54.

34. Büyükpamukçu M. Türkiye ve gelişmekte olan ülkelerde Lenfomalar. Güncel Pediatri 2007;5:23.
35. Deviren A. Hematolojik malignitelerde sitogenetik inceleme. İÜ. Cerrahpaşa Tıp Fak. Sempozyum no:45 Kasım 2005:75-81.
36. Apak H. Çocukluk çağı lösemileri. Türk Pediatri Arşivi 2006;41:189-96.
37. Yarış N. Adölesan kanserlerin epidemiyolojisi. Güncel Pediatri 2007;5:105-10.
38. Dorak MT. Lösemilerde Cinsiyet Farklılığı. XXXI. Ulusal Hematoloji Kongresi Eylül 2004:58-62.
39. Çavdar AO. Gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağı kanserleri: Tübitak 1999.
40. Ronald H, Benz EJ, Shattil SJ, Bruce F, Cohen HJ, Silberstein LE. Hematology Basic Principles and Practice. Pathology of human akut myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia. In Collins J, Look T. Second ed. Churchill Livingstone 1995;983-1073.
41. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for Acute Leukemia in Children. Environmental Health Perspectives. 2007;115:138-145.
42. Rinsky RA, Smith AB, Homung R, Benzen and leukemia. N Medikal Journal 1987;316:1044-50.
43. Menegaux F, Baruchel A, Bertrand Y. Household exposure to pesticides and risk of childhood acute leukemia. Occup Environ Med 2006;63:131-34.
44. Kwa SL, Fine LJ. The association between parental occupation and childhood malignancy. J Occup Med. 1980;22:792-4
45. Julia AR, Cindy KB, Andrew FO. Periconceptional vitamin use and leukemia risk in children with Down syndrome. Cancer 2005;104:405-10.
46. Lehtinen M, Koskela P, Ögmundsdottir MH. Maternal Herpesvirus infections and risk of acute lymphoblastic leukemia in the offspring. Am J Epidemiology 2005;162:662-67
47. Kürekçi AE. Genetik geçişli immün yetmezlikler ve lenfoproliferatif hastalıklar. XIII. TPOG Ulusal Pediatrik Kanser kongresi:93-7.
48. Austin H, Cole P, Cigarette smoke and leukemia. J Chon Dis 1986;39:417-21.
49. McKinney PA, Fear NT, Stockton D. Parental occupation at periconception: findings from the United Kingdom Childhood Cancer Study Group. Occup Environ Med 2003;60:901-9.
50. Pui CH, Saunlund JT, Pei D, Riviera GK, Howard SC, Riberio RC. Result of Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia in Black and White Children. JAMA 2003;290:2001-7.
51. Downing JR, Shannon KM. Acute leukemia: A pediatric perspective. Cancer Cell 2002;2:437-44.
52. Raimondi SC, Behm FG, Roberson PK, Pui CH, Rivera GK, Murphy SB et al. Cytogenetics of T cell Leukemia. Blood 1988;72:1560-6.

53. Leikin S, Miller D, Sather H. Immunologic evaluation in the prognosis of acute lymphoblastic leukemia. A report from childrens cancer study group. Blood 1981; 58: 501-4.
54. Arico M, Valsecchi MG, Camitta B, Sharapke M, Chessells J, Baruchel A Et All. Outcome of Treatment in Children with Philadelphia Chromosome- Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. The New E.J. Med 2000; 342: 998-1006.
55. Fıratlı T. Akut lösemi etiyopatogenezi: Sitogenetik. XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi 2006; 119-26.
56. Kale G, Coşkun T, Yurdakök M. Pediatric Tanı ve Tedavi Hacettepe Uygulamaları. 2009; 486-93.
57. Pui CH. Childhood Leukemia. New Eng. J MED. 1995; 332: 1618-30.
58. Sather HN. Statical evaluation of prognostic faktors in ALL and treatment Result. Med. Pediatric Oncology 1986; 14: 158-165.
59. Miller DR. Clinical and biologic features of childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood 1986; 68: 227.
60. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Mechanism of disease Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J MED 2004; 350: 1535-48.
61. Castello BE, Lösemilerde transplantasyon yönetimi, Türk Çocuk Hematoloji Dergisi, 2009; 3: 128-37.
62. Pui CH, Evans WE. Drug Therapy Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med 2006; 354: 166-78.
63. Rubnitz J.E, Pui C-H. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. The Oncologist 1997; 2: 374-80.
64. Soykan LY. BFM ALL Protokolleri. 6. Ulusal Hematoloji Kongresi 2007; 12: 77-86
65. Rubnitz J.E, Pui C-H. Recent advances in the treatment and understanding of childhood acute lymphoblastic leukemia. Cancer Treatment Reviews 2003; 29: 31-44.
66. Ören H. Akut Lenfoblastik Lösemi Berlin-Frankfurt-Münster 95 Protokolü Sonuçları. Ulusal Hematoloji Kongresi 2007; 10: 59-70.
67. Çetin M. Akut lenfoblastik lösemili çocuklarda St Jude total tedavi protokolleri. 6. Ulusal Hematoloji Kongresi 2007; 8: 42-52
68. Pui C-H, Boyvet JM, Hancock ML, Saunlund JT, Riberio RC, Rubnitz JE et al. Long- term result of total therapy 11, 12 and 13A for childhood acute lymphoblastic leukemia at St Jude children's research hospital. Leukemia 2000; 14: 2286-94.
69. Cocia PF, Miller DR, Bleyer WA. Early response to induction therapy as a predictor of disease free survival and late recurrence of childhood ALL: A report from the CCG. J Clin Oncology 1989; 7: 1807-15.
70. Yetgin S, Tuncer MA, Gümrük F, Yenicesu I, Tunç B, Öner AF et al. Benefit of high dose Methylprednisolone in comparison with conventional-dose

prednisolone during remission induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia for long-term follow-up. *Leukemia* 2003; 17: 328-33.

71. Carrol WL, Bhojwani D, Min D-J, Raetz E, Relling M, Davies S. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *American Society of Hematology* 2003;102-30
72. Ören H, Rölaps akut lenfoblastik lösemili hastaların yönetimi, *Türk Çocuk Hematoloji Dergisi*, 2009; 3: 124-27.
73. Soycan LY, BFM nüks ALL protokolleri. *Türk Çocuk Hematoloji Dergisi*, 2009; 3: 138-51.
74. Aytaç S, Rölaps ve rezistan ALL tedavisinde ST Jude tedavi protokolleri. *Türk Çocuk Hematoloji Dergisi*, 2009;3:152-9.
75. Apak H. Türkiye'de uygulanan AML sağaltım protokolleri ve sonuçları: BFM AML sağaltım protokolleri 6. Ulusal Hematoloji Kongresi 2007;15:92-5.
76. Güneş AM. Türkiye'de uygulanan AML sağaltım protokolleri ve sonuçları. 6. Ulusal Hematoloji Kongresi 2007;16:96-9.
77. Rubnitz JE, Razzouk BI, Lensing S, Pounds S, Pui CH, Ribeiro RC. Prognostic Factors and Outcome of Recurrence in Childhood Acute Myeloid Leukemia. *American Cancer Society*, 2007;109: 157-63.
78. Özdamar K. SPSS ile biyoistatistik, 2003:478.
79. Yümlü K, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocukluk çağı akut lösemilerinin retrospektif değerlendirmesi 2009:
80. Pui CH, Saundlund JT, Pei D, Campana D, Rivera GK, Ribiero Cet al. improved outcome with acute lymphoblastic leukemia:result of Total Therapy Study XIIIB at St Jude Children's Research Hospital. *Blood* 2004;104:2690-96.
81. Schrappe M, Zimmermann M, Harbot J, Ludwig W-D, Henze G, Gadner H et al. Long-term result of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. *Leukemia* 2000;14:2205-22.
82. Ünüvar A. COG-ALL Türkiye çalışması sonuçları. 6. Ulusal Hematoloji Kongresi 2007;9:53-58.
83. Hammond D, Sather H, Nesbit M. Analysis of prognostic factors in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatric Onkology* 1986;14:124-34.
84. Pui CH, Dodge R, Look AT, George SL, Riviera GK, Abromowitch M et al. Risk of Advers Events in Children Completing for Acute Lymphoblastic Leukemia:St Jude Total Therapy Studies VIII,IX and X. *Journal of Clin.Oncol.*1991 ;9:1341-47.
85. LeClerc JM, Bilet AL, Gelber RD, Dalton V, Tarbel N, Lipton JM et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia:Result of Dana-Farber ALL consortium Protocol 87-01.2002;20:237-46.
86. Davies SM, Bhatia S, Ross JA, Kiffmeyer WR, Gaynon PS, Radloff GA et al. Glutathione S-transferase genotypes, genetic susceptibility, and outcome of therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002;100(1):67-1.
87. Rocha JCC, Cheng C, Liu W, Kishi S, Das S, Cook EH et al. Pharmacogenetics of outcome in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*

2005;105(12):4752-8.

88. Kutaniş A. Çocukluk Çağı Akut Lösemi Vakalarının Retrospectif Değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi İstanbul 2005.
89. Yurdaşık Y. Çocukluk çağı akut lösemi olgularının geriye dönük incelemesi. Uzmanlık Tezi Samsun 2002
90. Büyükpamukçu M, Varan A, Aydın B, Kale G, Akata D, Yalçın B et al. Renal involment of Non-Hodgkin's Lymphoma and its Prognostic Effect in Childhood. Nephron Clinical Practice. 2005;100:86-91.
91. Mutlu N. BFM 2000 protokolü almış akut lenfoblastik lösemili çocuklarda miyeloid işaretleyici pozitifliğinin prognostik değeri ve diğer prognostik faktörler ile ilişkisi. Uzmanlık Tezi. İstanbul 2005.
92. Rubnitz JE, Onciu M, Pounds S, Shurtleff S, Cao X, Raimondi SC et al. Acute mixed lineage leukemia in children: the experience of St Jude Children's Research Hospital. Blood 2009;113:5083-89.
93. Ribeiro RC, Razzouk BI, Pounds S, Hijiya N, Pui CH, Rubnitz JE. Succesive clinical trials for acute myeloid leukemia at St Jude Children's Research Hospital, from 1980 to 2000. Leukemia 2005;19:2125-9.
94. Gaynon PS, Trigg ME, Heerema NA, Sensel MG, Sather HN, Hammond GD et al. Children's Cancer Group trials in childhood acute lymphoblastic leukemia: 1993-1995. Leukemia. 2000;14:2223-33
95. Maloney KW, Shuster JJ, Murphy S, Pullen J, Camitta BA. Long-term result of treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia Pediatric Oncology Group studies from 1986-1994. Leukemia. 2000;14:2276-85
96. Möricke A, Reiter A, Zimmermann M, Gadner H, Stanulla M, Dördelmann M, et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve Survival: treatment result of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. Blood. 2008;111:4477-4489
97. İrken G, Ören H, Gülen H, Duman M, Uçar C, Atabay B et al. Ann Hematology. 2002;81:641 -5.
98. Rubnitz JE, Razzouk BI, Lensing S, Pounds S, Pui CH, Ribeiro RC. Prognostic factors and Outcome of Recurrences in Childhood Acute Myeloid Leukemia. Cancer. 2007;109:157-63.
99. Webb DKH, Harrison G, Stevens RF, Gibson BG, Hann IM, Wheatley K. Relationships between age at diagnosis, clinical features, and outcome of therapy in children treated in the Medical Research Council AML10 and 12 trials for acute myeloid leukemia. Blood, 2001;98:1714-21.
100. Yavuz G. Çocukluk Çağı Akut Myelositer Lösemi Tedavisinde "Children's Cancer Group" Tedavi Protokolları ve Ülkemizde CCG-AML Protokolları Kullanan Merkezlerin Sonuçları. 6. Ulusal Hemotoloji Kongresi-Kongre Bildirimi. 2007, Bursa.
101. Pui CH, Cheng C, Leung W, Rai SN, Riviera GK, Saundlund JT et al. Extended

Follow-up of Long-term Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl. J Med.* 2003; 349: 360-9.

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