



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

**AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ HASTALARDA TANI ANI VE
DEĞERLENDİRME ZAMANLARINDAKİ MONOSİT DEĞERLERİNİN
VE LENFOSİT/MONOSİT ORANLARININ HASTALIĞIN PROGNOZU
VE TEDAVİ YANITI ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aslıhan KARAKURUM

Antalya 2020



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

**AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ HASTALARDA TANI ANI VE
DEĞERLENDİRME ZAMANLARINDAKİ MONOSİT DEĞERLERİNİN
VE LENFOSİT/MONOSİT ORANLARININ HASTALIĞIN PROGNOZU
VE TEDAVİ YANITI ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aslıhan KARAKURUM

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Elif GÜLER

Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir

Antalya 2020

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve deneyimiyle yol gösterici olan, sınırsız desteğini hiç esirgemeyen, kararlı, özverili ve anlayışlı yaklaşımı ile bilimsel çalışmanın nasıl yapılacağını ve analiz edileceğini öğreten değerli tez danışmanım Prof. Dr. Elif GÜLER'e,

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda üniversite yıllarımdan itibaren bilgi ve deneyimleriyle eğitimime katkısı bulunan bütün hocalarıma,

Gece gündüz demeden sorularımı yanıtsız bırakmayan, meslek ve hayata dair tecrübelerini her zaman birer abla abi samimiyetinde aktaran tüm yandal uzmanlarımıza,

Birlikte gülüp birlikte üzüldüğüm, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlisi, hemşire, sağlık personeli ve sekreter arkadaşlarıma ve sorunlara bizleri gözeterek çözüm bulmaya gayret edern anabilim dalı sevgili sekreterlerimize,

Eğitim ve tez sürecimde manevi desteklerini esirgemeyen Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı biyolog, hemşire, sağlık personeli ve sekreter arkadaşlarıma,

Tanıştığım günden itibaren beraber ağlayıp beraber güldüğüm, sevgi ve desteklerini hiç esirgemeyenlerim sevgili Asena, Didar, Hande, Nazlı, Ayşe Nur Abla ve enişterime,

Analitik yaklaşımlarıyla hayatımı kolaylaştıran; sabırlı ve yumuşak mizacıyla bilime ve insana bakışı açımı genişleten, hem güldüren hem de düşündüren, çömezi olma gurunu yaşadığım sevgili eşim Uzm. Dr. Celal Mete KARAKURUM'a,

Hayatım boyunca sevgi ve desteğini esirgemeyen gözümde hiç büyümeyenim canım kardeşime,

Adım attığım ilk andan itibaren ayaklarım üstünde durmamı sabır ve sevgiyle destekleyen, özveri ve çalışkanlıklarıyla bana örnek, hekimliği daha çocukken sevmeme neden olan canım annem ve babama

Sonsuz teşekkürlerimi sunar,

Zorlu pandemi sürecinde ön saflarda görev yapan bütün sağlık çalışanlarına da teşekkürü borç bilirim.

Dr. Aslıhan KARAKURUM, Antalya, 2020

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR DİZİNİ	iii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım ve Tarihçe.	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Etyopatogenez	5
2.3.1.Genetik Faktörler	6
2.3.2 Genetik Dışı Faktörler	9
2.4. Klinik ve Laboratuvar Bulgular	10
2.5. Tanı ve Sınıflandırma	12
2.5.1. FAB Sınıflaması ve Histokimyasal Boyama	13
2.5.2. İmmünofenotiplendirme	14
2.5.3. Santral Sinir Sistemi Sınıflandırması	17
2.5.4. Minimal Rezidüel Hastalık	18
2.5.5. Risk Grupları	18
2.6. Prognostik Faktörler	19
2.7. Tedavi	20
2.8. Relaps	22
2.9. Monosit ve Makrofajlar	26
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	33
3.1. Tedavi Yanıtı ve Risk Değerlendirmesi	34
3.2. Relaps Kriterleri	37
3.3. Absolü Monosit Sayısı, Monosit Yüzdesi, Lenfosit/Monosit Oranı ...	38
3.4. Yaşam Hızları	38
3.5. Verilerin Değerlendirilmesi	38
4. BULGULAR	39
4.1. Tanımlayıcı Demografik Veriler	39
4.2. Laboratuvar Verileri	40
4.3. Yaşam Hızı Analizleri	47
4.4. Absolü Monosit Sayısı, Monosit Yüzdesi, Lenfosit/Monosit Oranı Verileri ve Etki Ettikleri Faktörler	54

5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇLAR	68
7. ÖZET.....	72
8. ABSTRACT	74
9. KAYNAKLAR	76
10. EKLER.....	95
EK 1 Veri Toplama Formu	95
EK 2 Etik Kurul Onayı	97



KISALTMALAR DİZİNİ

ALL	Akut Lenfoblastik Lösemi
TAMs	Tumor Associated Macrophages
ICCC	International Classification of Childhood Cancer
GYH	Genel Yaşam Hızı
OYH	Olaysız Yaşam Hızı
MLL	Mixed Lineage Leukemia
COG	Children's Oncology Group
CD	Cluster of Differentiation
HOX	Homebox gene
MRH	Minimal Rezidüel Hastalık
SJCRH	St. Jude Children's Research Hospital
BFM	Berlin-Frankfurt-Münster
AIEOP	Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica
HKHN	Hematopoetik Kök Hücre Nakli
AMS	Absolü Monosit Sayısı
LMO	Lenfosit Monosit Oranı
MY	Monosit Yüzdesi
SRG	Standart Risk Grubu
ORG	Orta Risk Grubu
YRG	Yüksek Risk Grubu
MTX	Metotreksat
Gy	Gray
MRC-UKALL	Medical Research Council- United Kingdom
NOPHO	Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology
DFCI	Dana-Farber Cancer Institute
ALS	Absolü Lökosit Sayısı

TABLÖLAR DİZİNİ

Çizelge 2.1.	ICCC'ye göre çocukluk çağı kanserlerinin sınıflaması	4
Çizelge 2.2.	Lösemi ile ilişkilendirilen genetik bozukluklar	6
Çizelge 2.3.	ALL'de görülen yapısal ve sayısal kromozomal değişiklikler	8
Çizelge 2.4.	ALL tanılı hastaların tanı anı hemogram bulguları	11
Çizelge 2.5.	Akut lenfoblastik lösemi FAB sınıflaması	13
Çizelge 2.6.	Akut lösemilerin histokimyasal sınıflaması	14
Çizelge 2.7.	Akım sitometri uygulanabilecek örnekler	15
Çizelge 2.8.	Akut lenfoblastik lösemide immünofenotiplendirme	16
Çizelge 2.9.	Akut lenfoblastik lösemi ilk relaps sınıflaması	24
Çizelge 4.1.	ALL tanılı hastaların başvuruındaki hemogram özellikleri	41
Çizelge 4.2.	ALL tanılı hastaların kemik iliği örneklerinde saptanan genetik değişikliklerin dağılımı	42
Çizelge 4.3.	Relaps ALL hastalarının demografik ve klinik özellikleri, uygulanan tedaviler ve son durumları	45
Çizelge 4.4.	Allojenik hematopoetik kök hücre nakli olan hastaların demografik, klinik özellikleri ve son durumları	46
Çizelge 4.5.	Hastaların bazı klinik ve laboratuvar bulgularına göre GYH ve OYH	53
Çizelge 4.6.	Hastaların AMS, MY, LMO cut-off değerlerine göre dağılımı	54
Çizelge 4.7.	Hastaların klinik özellikleri ve tedavi yanıtlarının AMS, MY ve LMO cut-off değerlerine göre dağılımı	55
Çizelge 4.8.	Hastaların tanı, 33.gün ve relaps zamanı AMS, MY ve LMO değerleri	56
Çizelge 4.9.	Hastaların AMS, MY ve LMO gruplarına göre GYH ve OYH	58

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Lösemi oluşum hipotezleri	3
Şekil 2.2.	Hox gen ailesi ve mutasyonları	8
Şekil 2.3.	Çocukluk çağı relaps ALL olgularında IntReALL risk sınıflamasına göre tedavi yaklaşımı	25
Şekil 2.4.	M1 ve M2 makrofajların aktivasyonu ve farklılaşması	27
Şekil 2.5.	Tümör ilişkili myeloid hücrelerin (TAMCs) oluşumu ve farklılaşması	28
Şekil 2.6.	Tümör ilişkili makrofajların pro-tümöral fonksiyonları	29
Şekil 3.1.	ALL IC BFM 2009 risk sınıflaması	35
Şekil 4.1.	ALL tanılı hastaların yaş gruplarının dağılımı	39
Şekil 4.2.	ALL tanılı hastaların başvuru şikâyetlerinin dağılımı	40
Şekil 4.3.	ALL IC BFM 2009 protokolüne göre tedavi alan hastaların risk grupları dağılımı ve değişimleri	43
Şekil 4.4.	ALL tanılı hastaların genel ve olaysız yaşam hızları	47
Şekil 4.5.	Hastaların yaş gruplarına göre genel yaşam hızları	48
Şekil 4.6.	Hastaların yaş gruplarına göre olaysız yaşam hızları	48
Şekil 4.7.	Hastaların steroid yanıtlarına göre genel yaşam hızları	49
Şekil 4.8.	Hastaların steroid yanıtlarına göre olaysız yaşam hızları	49
Şekil 4.9.	Hastaların 15.gün kemik iliği yanıtlarına göre genel yaşam hızları	50
Şekil 4.10.	Hastaların 15.gün kemik iliği yanıtlarına göre olaysız yaşam hızları	50
Şekil 4.11.	Hastaların 15.gün MRH'lerine göre genel yaşam hızları	51
Şekil 4.12.	Hastaların 15.gün MRH'lerin göre olaysız yaşam hızları	51
Şekil 4.13.	Hastaların 33.gün risk gruplarına göre genel yaşam hızları	52
Şekil 4.14.	Hastaların 33.gün risk gruplarına göre olaysız yaşam hızları	52
Şekil 4.15.	Hastaların absölü monosit sayısı gruplarına göre genel yaşam hızları	57

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağı kanserlerinin önemli bir kısmını akut lösemiler (%30) oluşturmaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ALL sıklığı 0-14 yaş arasında 41,4/1,000,000/yıl olarak bildirilmiştir, Amerika’da ise her yıl yaklaşık 2500-3000 yeni kanser vakasının görülmesi beklenmektedir. Sitogenetik ve akım sitometri çalışmalarının ilerlemesi 1960’lı yıllarda %10 olan sağkalım oranını günümüzde %90’lara taşımıştır. Günümüzde hastaların tedaviye yanıtı ve sağkalımını etkileyecek faktörlerin belirlenmesine, sağkalımlarının artırılmasına ve tedavide kullanılan ilaçlara bağlı toksisitelerinin azaltılmasına yönelik kemoterapi protokollerini hedefleyen çalışmalar devam etmektedir. Dünyanın pek çok ülkesinde çocukluk çağı ALL tedavisinde iki büyük araştırma grubunun ‘Children Oncology Group (COG)’ ve Avrupa BFM grubunun geliştirdiği protokoller uygulamaktadır. Ülkemizdeki merkezler tarafından daha çok BFM çalışma grubunun protokolleri tercih edilmektedir. BFM grubu tarafından laboratuvar koşulları kısıtlı ülkeler için geliştirilen ALL IC BFM 2002, 15 ülkede uygulanmıştır. Bu protokolün 5060 hastadaki sonuçlarında 5 yıllık olaysız ve genel yaşam hızları %74 ve %82 bulunmuştur. Bundan sonra geliştirilen ALL IC BFM 2009 protokolünde tanı yaşı, lökosit, genetik özellikler, steroid yanıtının yanı sıra akım sitometri ile ölçülen minimal rezidüel hastalık düzeyi de risk gruplamasında kullanılmaktadır. Tedavinin ana şeması ALL IC BFM 2002’ye benzetmekle beraber en önemli farklılıklar profilaktik kraniyal radyoterapi önerilen hasta grubunun azaltılması ve radyoterapinin çıkarıldığı hastalara ek intratekal tedavilerin eklenmesidir. Merkezimizde de ALL tedavisinde ALL IC 2009 protokolünün ülkemizdeki diğer merkezlerinde ortak kararı ile belirlenmiş olan kolu kullanılmaktadır.

2013 yılından bu yana ALL’de kimerik antijen reseptör tedavisi (chimeric antigen reseptör /CAR-T cell therapy) gibi genetiği yeniden programlanmış T hücrelerin lösemik B hücre antijenlerini tanıyarak hedef aldığı tedavi yöntemlerinin uygulanması gündemdedir. Konağın immün sistem yanıt belirteçleri ve kanser hücrelerinin birçok özelliğinin temel alındığı bu tip tedavilerin ortaya çıkması ile

hastalığa ve hastaya özgü yeni risk faktörlerinin tanımlanması kanser tanı ve tedavisi açısından önem arz etmektedir. Son 10 senede tümör invazyonunu ve metastazı daha iyi anlayabilmek için yapılan çalışmalarda tümör mikroçevresi (tumor microenviroment) kavramı karşımıza çıkmaktadır. Monosit/makrofajların (tumor associated macrofages- TAM's) bu kavram ile ilişkili olduğu; başta IL-10 olmak üzere çeşitli sitokinlerin salınımı ile bulundukları yerde (dokuda) bölgesel immün baskılanmaya, malign hücrelerin yerleşmelerine/çoğalmasına ve anjiyogeneze yol açtıkları bilinmektedir. Aynı şekilde periferik kandaki bazı monositlerin; miyeloid kaynaklı baskılayıcı hücreler (Myeloid-derived suppressor cells- MDSC) olduğu ortaya atılmış, bu hücrelerin sayılarının artması kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Bu alandaki çalışmalar daha çok erişkin hastaları ve solid tümörleri kapsamaktadır. Bilgimize göre literatürde çocukluk çağı hematolojik malignitelerinde periferik monosit sayısı ve lenfosit/monosit oranının prognoza etkisini değerlendiren çalışmalar kısıtlıdır.

Çalışmamızda; akut lenfoblastik lösemili hastaların tanı ve değerlendirme zamanlarındaki absolü monosit sayısı, lenfosit/monosit oranı ve monosit yüzdesinin tedavi yanıtı ve sağkalım üzerine olan etkisini araştırmak amaçlandı. Bu sırada belirlenen yıllar arasındaki ALL tanılı hastaların klinik, laboratuvar özellikleri ve uyguladığımız protokolün tedavi sonuçlarının incelenmesi de planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Tarihçe

Akut lösemiler; kemik iliğinde miyeloid veya lenfoid hematopoezin belirli basamağında duraksama ve kontrolsüz çoğalma ile karakterizedir. Çocukluk çağı lösemilerinin %97'sini oluşturan akut lösemiler; akut lenfoblastik lösemi (ALL) (%75), akut miyeloblastik lösemi (AML) (%20) ve akut andiferansiye, akut mix-fenotip (%0,5) lösemi olarak sınıflandırılır (1),(2).

Löseminin tarihçesi 200 yıl öncesine dayanmaktadır (3). 1811'de Peter Cullen bir vakasında ilk kez akut splenit (splenitis acutus) ve açıklanamayan *süt benzeri* kandan bahsetmiştir (4). 1847'de Rudolf Virchow beyaz ve kırmızı kan hücrelerinin ters dönmüş dengesini tanımlamış ve sonra bunu *lösemi* olarak dünyaya tanıtmıştır (5). Literatürde ilk kez; 1930 yılında erişkin bir hastanın; arsenik oksit, ışınlama ve kardeşinden yapılan kan transfüzyonu (ilk myeloablasyon ve periferik kök hücre naklini) ile kür olduğu bildirilmiştir (6). 1948'de kemoterapi (aminopterin) ilişkili geçici sağkalım ilk kez tanımlanmış, merkaptopurin ve metotreksat 1961'de kullanılmaya başlanmıştır. Zamanla çoklu ilaç içeren rejimlere geçilmesi, kemoterapiyle beraber bazı risk gruplarında radyoterapinin uygulanması relapsları azaltmıştır. İndüksiyon tedavisi sonrası yanıtı özgü ek ve değişen dozda devam tedavilerine geçilmesi, philadelphia kromozom pozitifliği olan hastalarda tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanımı sağkalımı olumlu yönde etkilemiştir (7),(8).

2.2. Epidemiyoloji

Kanser, dünya genelinde sebebi bilinen ölümler arasında sıklık olarak ikinci sırada yer almaktadır (9). 1-14 yaş grubu çocuklarda görülen ölüm nedenleri arasında lösemiler dünyada 2. ülkemizde 4. sırada yer almaktadır (10). 2001-2010 yılları arası yapılan kapsamlı bir çalışmada 0-14 yaş arası çocuklarda kanser insidansının %11,4 olduğu görülmüştür (11). Ülkemizde de her yıl çocukluk çağında 2500-3000 yeni kanser vakası görülmesi beklenmektedir (12).

Çocukluk çağı kanserleri; uluslararası çocukluk çağı kanser sınıflamasına (ICCC) göre 12 ana başlık altında toplanır (Çizelge 2.1.). Lösemiler çocukluk çağı kanserlerinin en sık (%30) görüleni olup ardından lenfomalar ve santral sinir sistemi tümörleri gelmektedir (13).

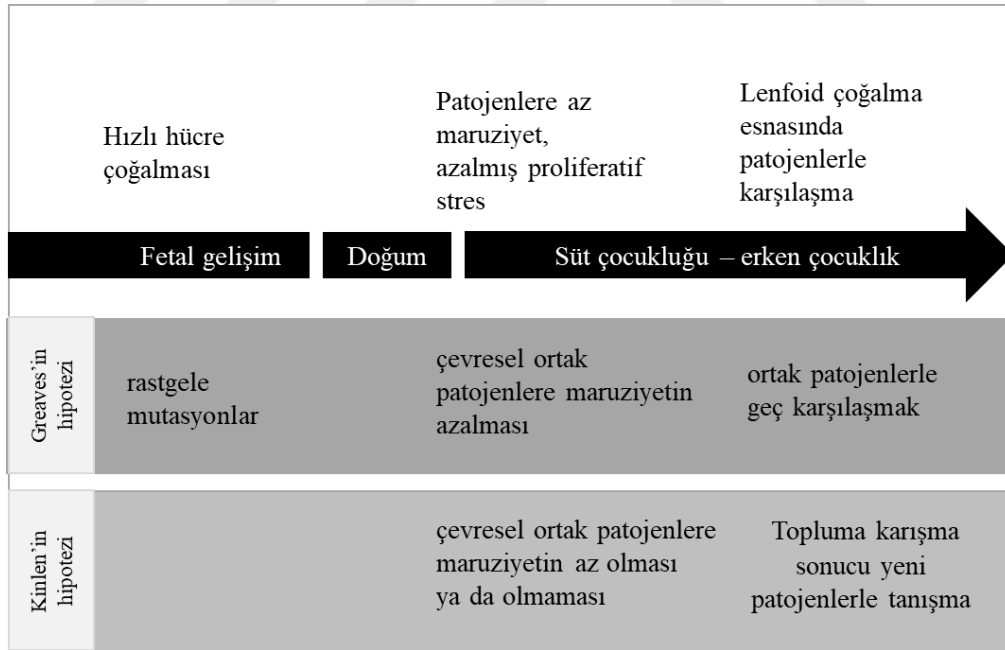
Akut lenfoblastik lösemi insidansı özellikle 2-3 yaşta pik yapmaktadır. Lösemi, 2-3 yaş arası çocuklarda diğerlerine göre 4 kat, adölesanlara göre ise 10 kat daha sık görülmektedir (14). Akut lenfoblastik lösemi erkeklerde daha sık görülür ve literatürde erkek/kız oranı 1:1.1-1:1.4 arasında değişmektedir (14),(15),(16). Ülkemiz kanser istatistiklerine göre ALL görülme oranı (%32,3), erkek/kız oranı (1,2) literatür ile paralellik göstermektedir (12),(17),(18). Yıllar içinde lösemi artış hızı %0,7'ye, akut lenfoblastik lösemi artışı hızı ise %1,4'e ulaşmıştır (18).

Çizelge 2.1. : ICCC'ye göre çocukluk çağı kanserlerinin sınıflaması (13)

-
1. Lösemiler
 2. Lenfomalar
 3. Beyin ve spinal kanal tümörleri
 4. Sempatik sistem tümörleri
 5. Retinoblastoma
 6. Böbrek tümörleri
 7. Karaciğer tümörleri
 8. Kemik tümörleri
 9. Yumuşak doku sarkomları
 10. Gonad ve germ hücreli tümörler
 11. Epitelyal tümörler
 12. Diğer malign neoplazmlar
-

2.3. Etyopatogenez

Günümüzde löseminin nedeni halen net değildir fakat bütün kanser çeşitlerinde olduğu gibi löseminin de DNA hasarı hastalığı olduğu bilinmektedir (18). Hasarın oluşum zamanı (prenatal, postnatal, ileriki yaşlar) ve oluşum sebebi (enfeksiyonlar, kimyasallar, radyasyon vb.) ile ilgili çeşitli hipotezler ve destekleyen bulgular mevcuttur (Şekil 2.1.). En yaygın görüş; bir enfeksiyonun immün sistemi tetiklemesi sonucu oluşan yanıtın lösemiye sebep olduğudur. Smith (19) prenatal ya da doğumdan hemen önceki dönemde, Kinlen (20) postnatal dönemde, Greaves (21) ise hayatın ilk yıllarında özellikli enfeksiyonlara maruz kalınmasıyla oluşan mutasyonların lösemi oluşumunda rol aldığını savunmaktadır. Bugünkü bilgilerimize göre; bazı genetik hazırlayıcı ve çevresel olumsuz faktörler, prelösemik hücrelerin oluşumuna; prelösemik lenfoid veya miyeloid hücrelerdeki genetik bozukluklar da -çeşitli mekanizmaların tetiğini çekerek- kök hücrelerin lösemik hücrelere dönüşmesine sebep olur (22).



Şekil 2.1.: Lösemi oluşum hipotezleri (23)

Proto-onkogenlerin ekspresyon bozuklukları, kinaz enzimlerini aktifleştiren ve transkripsiyon faktörlerini etkileyen gen füzyonlarına yol açan kromozomal translokasyonlar, hiperdiploidi gibi mekanizmalarla hücre maturasyonunda duraksama, kontrolsüz çoğalma ve apoptoza direnç gelişimi ALL oluşumunda rol oynayan temel mekanizmalardır (22),(24).

2.3.1. Genetik faktörler:

Bir germ-line karyotip anomalisi olan Down sendromunda hayatın ilk 10 yılında lösemi gelişme riski 1/95, Bloom sendromunda ilk 30 yılda 1/8, Fankoni anemisinde ilk 16 yılda 1/12'dir (1),(2). Çizelge 2.2.'de lösemi ile ilişkilendirilen genetik bozukluklar yer almaktadır.

Çizelge 2.2.: Lösemi ile ilişkilendirilen genetik bozukluklar (1),(2)

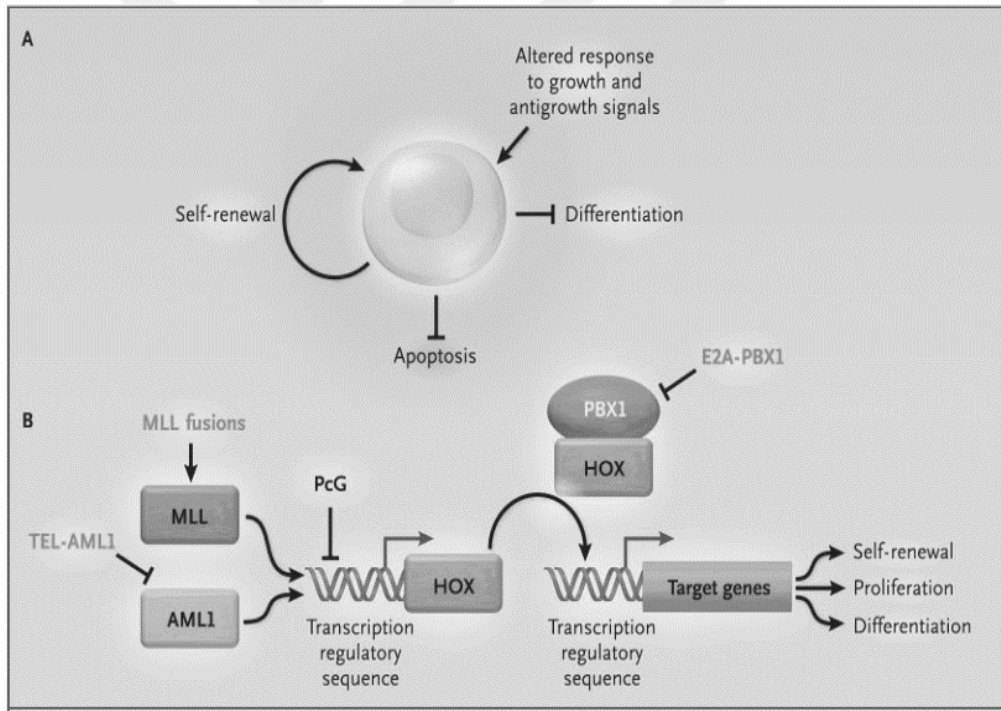
Sendrom	Gen	Lokus	Hastalık
Down Sendromu	-	21q22.13	ALL, AML
Ataksi Telenjektazi	ATM	11q22.3	ALL
Wiskott Aldrich Sendromu (WAS)	WASP		AML
Bloom Sendromu	BLM	15q26.1	ALL, AML
Fanconi Aplastik Anemisi	FANCA-E	16q24.3, 9q22	AML
Kostmann Hastalığı			AML
Nörofibromatozis tip 1	NF1	17q11.2	AML, JMML
Noonan Sendromu	PTPN11	12q24.13	JMML
Konjenital Agammaglobulinemi	-	-	-
Poland Sendromu	-	-	-
Shwachmann- Diamond Sendromu	SBDS	7q11.21	-
Li-Fraumeni Sendromu	TP-53	17p13.1	-
Diamond-Blackfan Anemisi	RPS19,RPL5, RPL11	19q13.2, 1p22.1, 1p35	-
Nijmegen Breakage Sendromu	NBN	8q21.3	-

Akut lenfoblastik lösemi vakalarının yaklaşık 1/3'ünde kromozomlarda sayısal değişiklik görülmektedir. En sık görülen sayısal değişiklik hiperdiploidi (>47 kromozom) ve yüksek hiperdiploididir (>50 kromozom). Trizomiler, hiperdiploidinin en sık görülen formudur. Hiperdiploidinin in vitro apoptozis artırması bu sayede blastları birçok kemoterapiye duyarlı hale getirmesi sebebiyle prognoz üzerine olumlu etkileri mevcuttur (25). Örneğin; trizomi 4-10-17 için 7 yıllık olaysız yaşam hızı (OYH) %90'ın üzerindedir (26). Hipodiploidi durumunda ise prognoz kötüdür. Bir çalışmada, kromozom sayısı 33 olan hastalar için OYH yaklaşık %40, kromozom sayısı <28 olanlar için ise OYH yaklaşık %25 olarak bildirilmiştir (27). Bir diğer mutasyon grubu ise yapısal değişikliklerdir. Sık görülen translokasyonlar Prekürsör B ALL için t(12;21), t(1;19), t(9;22), MLL yeniden düzenlenmesi, T-ALL için TAL1, TLX1, TLX3 ve LYL1'dir (28),(29). Çizelge 2.3.'te ALL'de görülen yapısal ve sayısal kromozomal değişiklikler gösterilmiştir.

Bazı genetik bozukluklar yalnızca tek yolağı, bazıları ise birden fazla yolağı etkiler. Örneğin; ABL tirozin spesifik protein kinaz kodlayan bir proto-onkogendir ve t(9;22) sayesinde BCR-ABL füzyon proteini oluşur. Bu protein, hematopoietik kök hücrelerin çoğalması, yaşaması ve yenilenmesinden sorumludur. Philadelphia kromozomu çocuklarda nadir görülürken (%3-%5) bu oran erişkinlerde (%20) artmaktadır (30),(31). Translokasyon (1;19) ise E2A ve PBX genlerinin füzyonuna sebep olur. Bazı çalışmalarda bu değişiklik prekürsör B ALL sağkalımına olumlu etkileri bildirilmiştir (28),(32). ETV6-RUNX1(TEL-AML1) füzyon proteini t(12;21) (p13.1;q22) sonucu oluşmakta HOX genini inhibe ederek progenitör hücre çoğalması ve yenilenmesinde aşırı artışa sebep olmaktadır (33),(34). MLL geninin yeniden düzenlemeleri de HOX geni transkripsiyonunu aktive etmektedir. MLL ilişkili birçok translokasyon mevcut olup en sık karşılaşılanlar; t(4;11)(q21;q23)(MLLAF4), t(9;11)(p22;q23) (MLLAF9); t(11;19)(q23;p3.3) (MLL-ENL), t(10;11)(p12;q23) (MLL-AF10); t(6;11)(q27;q23) (MLL-AF6)'dir (35). HOX ailesini etkileyen bu iki farklı translokasyondan biri iyi prognoza işaret ederken diğeri kötü prognoz ve yüksek risk grubu etkenidir (24). HOX gen ailesi ve mutasyonları, etki mekanizmaları ile Şekil 2.2.'de sunulmuştur.

Çizelge 2.3.: ALL’de görülen yapısal ve sayısal kromozomal değişiklikler (36)

Prekürsör B yapısal değ.	T hücre yapısal değ.	Sayısal değ.
t(9;22)(q34;q11)	(10;14)(q24;q11)	Hipodiploidi
t(12;21)(p13;q22)	t(7;10)(q35;q24)	Hiperdiploidi (47-49 kromozom)
t(1;19)(q23;p13)	t(1;14)(p15;q11)	Hiperdiploidi (> 50 kromozom)
t(8;14)(q24;q32) varyantları	t(7;9)(q34;q32)	
MLL yeniden düzenlemesi (11q23)	t(11;14)(p15;q11)20p	Near triploidi
t(4;11)(q21;q23)	t(11;14)(p13;q1)	Near tetraploidi
t(6;11)(q27;q23)	t(7;11)(q35;p13)	
t(9;11)(p12;q23)	t(8;14)(q24;q11)	
t(10;11)(p12;q23)		
t(11;19)(q23;p13.3)		



Şekil 2.2.: Hox gen ailesi ve mutasyonları (24)

2.3.2. Genetik dışı faktörler:

Ailesel, genetik (%5-15) ve çevresel faktörlerin (%5-10) etkisi bilinse de lösemi etiyolojisi halen büyük oranda aydınlatılamamıştır (37). Enfeksiyonlar (özellikle viral), radyasyon (iyonize ve noniyonize), hava kirliliği, pestisitler, ilaçlar, yiyecekler çocukluk çağı lösemilerinde risk faktörleri olarak düşünülmektedir (38).

İyonize radyasyon olarak; X ışını ve gama ışınları ile proton, nötron, elektronlar sayılabilir. Bu etkenlere; atom bombaları, nükleer santral kazaları, nükleer tesislere yakın oturma, mesleki maruziyet, ya da mantar (tinea kapitis), kanser tedavileri nedenli maruz kalınmaktadır. İyonize radyasyon; hematopoietik kök hücre DNA'sının çift sarmalinde kırılmalara, delesyon ve translokasyonlara yol açmaktadır (39),(40). Atom bombasına doğumdan sonra ya da erken çocukluk döneminde maruz kalanlarda lösemi gelişme riski artmasına karşın, anne karnında maruz kalan ya da kurtulanların 2. ve 3. kuşak çocuklarında risk gösterilememiştir (41),(42). Radyasyona paternal maruziyetin lösemi riskini arttırdığı düşünülse de (43) aksini gösteren çalışmalar da mevcuttur (44),(45). Prenatal tanısal radyografilere bağlı fetal radyasyonun, çocukluk çağı kanser riskini, her Gray (Gy – radyasyon doz birimi) için yaklaşık olarak %6 arttırdığı tahmin edilmektedir (26). Üçüncü trimesterdeki X-ışını maruziyeti de çocukluk çağı kanser riskinde artışa neden olmaktadır (42).

Genetik dışı kanser ilişkili bir diğer önemli etken ise; enfeksiyöz ajanlardır. EBV (Epstein-barr virüs), HPV (Human papilloma virüs), HBV (Hepatit B virüsü), HCV (Hepatit C virüsü), HIV (İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü), HHV 8 (İnsan herpes virüsü), HTLV-1 (İnsan T hücre lenfotropik virüs) gibi etkenler daha çok suçlanmaktadır. HPV ve HTLV direk mutajenik etki gösteren virüslerdir. HCV, HBV, ise kronik inflamasyona ikincil maligniteye neden olmaktadır. Kinlen; toplumların taşınma, göç gibi nedenlerle karışmalarının ve epidemik etkenlere geniş çaplı maruz kalınmasıyla lösemi oluştuğunu söyler (20). Greaves ise prenatal dönemde prelösemik hücrelere sahip bireylerin, erken çocukluk döneminde hijyenik koşullarda yetişmesi sonrası geç çocuklukta topluma karıştıklarında enfeksiyöz ajanlara maruziyetinin lösemiye neden olduğunu savunmaktadır (21).

İlaçlar da malignite gelişimi açısından risk teşkil etmektedir (46). Children's Oncology Group (COG)'un yaptığı bir çalışmada annenin antihistaminik ve diğer allerji ilaçlarını kullanımının çocukta lösemi riskini arttırdığı gösterilmiştir (47). Ek olarak; kanser tedavisinde kullanılan bazı ajanlar (alkilleyici ajanlar-melfelan, busulfan, siklofosfamid, sisplatin, karboplatin ve topoizomera II inhibitörleri-doksorubisin, etopozid) ilaç ilişkili AML'ye sebep olmaktadır (48). Pestisitler DNA hasarına neden olan ilaçlardır. Erken çocuklukta (ALL), doğum öncesi dönemde (AML) pestisit maruziyetinin lösemi riskini arttırdığı bilinmektedir (49).

Net olmamakla beraber, aşırı kilolu olmanın ve sigara içmenin, anne karnında alkol maruziyetinin lösemi riskini arttırdığı düşünülmektedir (50),(51). Yine trafik ilişkili ve endüstriyel hava kirliliğinin de lösemiyle ilişkilendirilebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (52),(53).

2.4. Klinik ve laboratuvar bulguları

Akut lenfoblastik lösemide belirti ve bulgular kemik iliği infiltrasyonuna bağlı ortaya çıkmaktadır. Lösemiler; ani başlangıçlı hayatı tehdit eden durumlar şeklinde ortaya çıkabileceği gibi sessiz seyirli veya tesadüfi (insidental) olarak da saptanabilmektedir. Dirençli ateş (%61), kemik ağrısı (%23), solukluk ve halsizlik sık görülen yakınmalar olup buna fiziki bakıda lenfadenopati (%50) ve/veya hepatomegali (%63), splenomegali (%68), kanama (%48) bulguları (peteşi, purpura, ekimoz) eşlik edebilir (54),(55). Lösemi; her ne kadar kemik iliği kaynaklı bir durum gibi görünse de lösemik hücrelerin birçok doku ve organda infiltrasyona neden olabileceği öykü ve fizik muayene aşamalarında unutulmamalıdır (56).

Kemik iliği infiltrasyonu kaynaklı bulguların başında anemi gelmektedir. Anemi (%75) en sık ve en erken görülen bulgu olup genellikle normokrom normositerdir. Halsizlik, çabuk yorulma, bayılma, çarpıntı hissi, iştahsızlık gibi yakınmalar anemi nedenlidir. Muayenede mukozalar soluk, bazen cilt görünümü ikteriktir. Bazı ağır anemi vakalarında ciddi kalp yetmezliği de görülür (36).

Sık görülen belirtilerden biri olan ateş primer hastalık nedeniyle veya nötropeniye ikincil gelişen enfeksiyonlara bağlı olabilir. Trombositopeni nedeniyle peteşi, purpura gibi lezyonlar, gastrointestinal, üriner hatta santral sinir sistemi ve

retinal kanamalar görülebilir (57). Çizelge 2.4.'te ALL tanılı hastaların tanı anındaki hemogram bulguları yer almaktadır.

Lenfoid sistemin tutulumuyla; lenfadenopati (%50), hepatomegali, splenomegali (%60) görülmektedir. T hücreli ALL'de LAP %80'e yakın hastada görülmektedir (17),(55). Karaciğer ve dalak infiltrasyonları ise hiperlökositöz durumlarında daha sık görülmektedir. T hücreli lösemide mediastinal tutulum ve nadir de olsa basıya ikincil vena kava süperior sendromuna (öksürük, stridor, dispne, yüzde ödem) rastlanmaktadır (57),(6).

Yaygın kemik ağrısı ALL'de sık görülen (%20-30) bir diğer yakınmadır. Kemik ağrısı ile gelen hastaların bir kısmının hemogramında anormalliğe, periferik yaymasında da blast olmayabilir. Hastaların %20'sinde; metafizde radyolüsens değişiklikleri, osteolitik lezyonlar, diffüz mineralizasyon kaybı (osteopeni) gibi tipik radyolojik bulgulara rastlanır. Ayrıca patolojik kırıklar, vertebral çökme kırıkları ve indüksiyon tedavisi sonrasında steroid tedavisine ikincil osteonekroz sebepleriyle yaygın ağrılar görülebilir (17),(57),(58).

Çizelge 2.4.: ALL tanılı hastaların tanı anındaki hemogram bulguları (1)	
HEMOGRAM BULGULARI	%
Hemoglobin (gr/dl)	
<7	43
7-10,9	45
≥11	12
Lökosit (mm³)	
<10.000	53
10.000-49.000	30
≥50.000	17
Trombosit (mm³)	
<20.000	28
20.000-99.000	47
≥100.000	25

Lösemi düşünölen hastalarda testis palpasyonu önemlidir, şüphelenilen vakalarda testisler USG ile değeriendirilmelidir (59). Lösemik hücreler genellikle interstisyumu infiltre eder. Buna ek olarak priapizm de (sakral sinir köklerinin ve dorsal venin infiltrasyonu) ALL’de bir bulgu olarak karşımıza çıkar (60). Hipertansiyon, hızlanmış hücre döngüsünün sebep olduğu tümör lizis sendromu (TLS) ve buna ikincil böbrek yetmezliğinin de görölebileceğı unutulmamalıdır (61).

Hastaların yaklaşık %5’inde (T ALL’de %11) santral sinir sistemi (SSS) tutulumu bulguları görölmektedir. Baş ağrısı bulantı, kusma, papil ödemi (KİBAS) 3,4,6,7.kafa çiftlerinin tutulumlarına bağı bulgular, hemiparezi, konvülziyonlar (parankimal tutulum), diyabetes insipidus, hücre yükü nedeniyle trombüs, enfarktılar ya da trombositopeni, koagülopatiyeye ikincil kanamalar SSS’nin tutulduğunu gösteren bulgulardır (1),(57),(54),(17).

2.5. Tanı ve sınıflandırma

Lösemi olgularının çoğunluğunda periferik yaymada blastik hücreleri tespit etmek mümkündür. Olguların %10-20’sinin blastları henüz kemik iliğinden periferik çıkmadığı için periferik yaymada görölmeyebilir (alösemik lösemi) (54),(62).

Akut lenfoblastik lösemi tanısı kemik iliğı aspirasyonunda blast sayısının %25’ten büyük olması ile konulur. Kemik iliğinin yoğun infiltre olduğı ya da fibrozise uğradığı durumlarda kemik iliğı aspirasyonundan yeterli miktar materyal gelmemesi sonucu kemik iliğı biyopsisi gerekli olabilir. Akut lenfoblastik ve mikst tip lösemilerin uygun tanı alması ve sınıflandırılabilmesi için çoklu tanı teknikleri gerekmektedir. Bu teknikler;

- Mikroskopi (Morfoloji, sitokimya, histoloji)
- İmmünohistokimya (Akım sitometri, immünohistokimya)
- Genetik (Metafaz karyotipleme, FISH)
- Moleküler genetik olarak sıralanabilir (63).

Temel olarak periferik kan ve kemik iliği yaymaları değerlendiriliyor olsa da hastalık bazen lenf nodları, santral sinir sistemi, cilt ve testiste de tutuluma sebep olacağı için bu dokular için de gerekli duyulduğunda histokimyasal incelemeler gerekebilir.

2.5.1. FAB sınıflaması ve histokimyasal boyalar:

Fransız, Amerikan, İngiliz (FAB) hematologlar tarafından 1976'da bulunan 1981 yılında güncellenen; blastların morfoloji ve sitokimyasal boyama özelliklerine göre oluşturulmuş halen günümüzde de kullanılan uluslararası geçerli bir sınıflamadır. Hücrelerin büyüklüğü, çekirdek şekli, çekirdekçik sayısı, sitoplazmalarının bazofili derecesi esas alınmıştır (64). Kemik iliği aspirasyon yaymasında %5'in üzerinde blast olması lösemiye düşündürse de kesin tanının konabilmesi için minimum %25 blastik hücre görülmesi gereklidir. FAB sınıflamasına göre morfolojik olarak 3 tip blast vardır (Çizelge 2.5.).

Çizelge 2.5.: Akut lenfoblastik lösemi FAB sınıflaması (1),(64),(65)

Özellikler	L1 (%85)	L2 (%14)	L3 (%1)
Büyüklük	küçük	farklı büyüklükte	büyük
Kromatin	yoğun	ince, heterojen	noktalanma
Nükleus şekli	düzgün	düzensiz, yarıklanma	yuvarlak
Nükleolus	yok	var	belirgin
Sitoplazma	dar	genellikle geniş	geniş
Bazofil	az	değişken koyuluk	koyu
Vakuol	değişken	değişken	belirgin

Kemik iliği aspirasyon yaymaları rutin olarak May-Grünwald Giemsa (MGG) veya Wright-Giemsa gibi Romanowski boya ile boyanır. Sitokimyasal boyalar ise; periodik asit schiff (PAS), miyeloperoksidaz (MPO), esteraz ve sudan black boya (SBB). PAS boyası olgunlaşmamış hücrelerin glikojen depolarını boyar. Çoğu ALL vakası PAS pozitifdir (%85) (Çizelge 2.6.). Nonspesifik esterazlar

ise monositik farklılaşmayı gösteren hücrelerin belirlenmesinde kullanılır. Miyeloperoksidaz ve SBB boyaları granülositik farklılaşmayı gösteren hücrelerin belirlenmesinde kullanılır. Üç boya da genellikle ALL olgularında negatifken birçok AML olgusunda pozitifdir (1),(54).

Çizelge 2.6.: Akut lösemilerin histokimyasal sınıflaması (54)

	Prekürsör B-ALL	T-ALL	AML M1-M3 M4-M5 M6-M7		
Miyeloperoksidaz	-	-	+ / ++	+	-
Sudan Black	-	-	+ / ++	+	-
NSE	-	-	-	++	+ (fokal)
PAS	+ (kalın)	-	-	+	+ (ince)
Asit fosfataz	-	+ (fokal)	-	+ (yaygın)	+ (fokal)
PAS: Periyodik Asit Schiff.					

2.5.2. İmmünohistokimya:

Sitomorfoloji gibi immünohistokimya çalışmaları da lösemi tanısı, sınıflandırması ve tedavisini yönlendirme konusunda yol göstericidir. Örnekleme sonrası ilk birkaç saat içinde lösemi tanısı ve alt tipi hakkında hızlı bilgi vermesi nedeniyle başlangıç tedavisi konusunda oldukça yönlendirici olmasının yanında detaylı bir immünohistokimya çalışmasıyla mikst tip lösemileri yakalama konusunda kolaylık sağlamaktadır (63). Ayrıca immünohistokimya, “minimal rezidüel hastalık (MRH)” olarak tanımlanan relaplara neden olan morfolojik analiz ile gösterilme olasılığının olmadığı çok küçük miktarlardaki lösemik hücrelerin saptanmasına izin veren kolay, hızlı uygulanabilir bir yöntemdir (54).

Akım sitometri (AS); hücrelerin yüzey ya da sitoplazmasında bulunan belirleyici antijenlerin floresan boyalı (florokrom) antikorlarla kaplanması ve bu kompleksin lazer ışını altında verdiği floresan sinyallerine göre tanımlanması esasına dayanır. Birçok materyale akım sitometri uygulanabilmektedir(66) Çizelge 2.7.’de akım sitometriye girebilecek örnekler ve hazırlama/saklama koşulları bulunmaktadır.

Çizelge 2.7: Akım sitometri uygulanabilecek örnekler (66)

Örnek şekli	Miktar	Hazırlama-saklama koşulları
Periferik kan	2 ml	(EDTA), heparin (50 U/mL) veya asit sitrat dekstroza (ACD-A)
Kemik iliği aspirasyon	2 ml	(EDTA), heparin (50 U/mL) veya asit sitrat dekstroza (ACD-A)
Kemik iliği biyopsi		Hücreler disaggrege edilip hücre süspansiyonu hazırlanır
BOS	1 ml	RPMI-1640 içeren bir ortama koyularak, steril bir kap içinde 2-8° C de laboratuvara gönderilmesi
Bronkoalveoler lavaj		Hücreler disaggrege edilip hücre süspansiyonu hazırlanır
Mesane irrigasyon	1 ml	RPMI-1640 içeren bir ortama koyularak, steril bir kap içinde 2-8° C de laboratuvara gönderilmesi
Lenf nodu		Hücreler disaggrege edilip hücre süspansiyonu hazırlanır

Lösemik hücre gruplarının belirlenmesi için “Bethesda International Consensus” (67) ve “Euro Flow” (68) sekiz renkli antikor paneli kullanımını önermiştir. Doğru bir analiz için öncelikle CD45 (tüm lökosit işaretleyicisi) ve “side scatter” (SSC) ekspresyonu araştırılmalıdır. Sağlıklı lenfositler CD45’i yüksek, SS’yi az ekspres eder, blastik hücrelerin genellikle hem CD45 hem de SS ekspresyonu düşüktür. Alt tiplendirme konusunda ayırıcı ilk basamak intrasitoplazmik antijenler olan CD3 (T hücre), CD79a (B hücre) ve MPO (miyeloid seri) tayinidir. Bu iki basamağa eklenen tetkiklerle de alt grupların detaylı özellikleri ortaya çıkmaktadır. Sonuçta Avrupa Lösemi İmmünolojik Sınıflama Grubu (European Group for Immunophenotypic characterization of Leukemias, EGIL) kriterlerine göre ALL; prekürsör B (pro-B, erken pre B, pre B ve tranzisyonel-B), matür B ve T ALL olarak sınıflandırılır (69) (Çizelge 2.8.).

Çizelge 2.8: Akut lenfobastik lösemide immünofenotiplendirme (69)

Lösemi tipi	CD45	CD19	CD34	CD10	Tdt	CD20	CDc79a	CD22	clgm	CD3	CD7	CD5	CD2	CD1a
Pro B	±	+	+	.	+	.	+	±	.	.	.	.	.	.
Common	±	+	±	+	+	±	+	+	.	.	.	.	.	.
Pre B	±	+	±	±	+	±	+	+	+	.	.	.	.	.
Matur B	+	+	.	.	.	+	+	+	.	.	.	.	.	.
Erken T	±	.	±	±	+	.	.	.	.	+	+	.	.	.
Pro T	+	.	±	±	+	.	.	.	.	+	+	+	+	.
Kortikal timik	+	.	±	±	+	.	.	.	.	+	+	+	+	+
Matur T	+	.	.	.	±	.	.	.	.	+	+	+	+	.

2.5.3. Santral sinir sistemi tutulumu:

Tanı anı SSS tutulumu ALL'lerin %1,5-10'unda ve sıklıkla matür B, T hücreli ALL ile yüksek lökosit sayısı olan vakalarda görülmektedir (16),(36). Blastların aşırı artışı BOS'ta hücre sayısının artmasına (pleositoz) sebep olmaktadır. Lomber ponksiyon (LP) kemoterapinin başlangıcından hemen önce yapılır. 1986 Roma Uluslararası Çalışma Grubu'na (Roma International Workshop) göre lökosit sayısı $>50.000/mm^3$ üzerinde ise lösemik hücre ekimi riski nedeniyle LP ertelenir (70). Tedaviyle $<50.000/mm^3$ olunca tanı ve tedavi amacıyla LP yapılarak alınan BOS'un sitosantrifüjü sonrası May-Grünwald-Giemsa boyası ile hazırlanan preparatın incelemesi ile SSS tutulum durumu belirlenir (36),(71).

SSS-1 (negatif):

BOS incelemesinde hücre yok, BOS yayması ve biyokimyası normal, SSS tutulum bulgusu yok

SSS-2 (şüpheli):

- a. Travmatik olmayan LP'de; eritrosit/lökosit $\leq 100/1$, hücre sayısı $\leq 5/mm^3$ ve BOS yaymasında blastların olması
- b. Travmatik LP'de (kan ile karışmış LP) eritrosit/lökosit $>100/1$, hücre sayısı $\leq 5/mm^3$ ve BOS yaymasında blastların olması

SSS-3 (pozitif):

- a. Travmatik olmayan LP'de hücre sayısı $>5/mm^3$ ve BOS yaymasında blastların olması,
- b. Travmatik LP'de ise eritrosit/lökosit $\leq 100/1$, hücre sayısı $>5/mm^3$ ve BOS yaymasında blastların olması veya BOS blast yüzdesi $>$ Periferik kan blast yüzdesi
- c. BT/MRG beyinde ve/veya meninkslerde yer kaplayan oluşum,
- d. Başka bir nedene bağlı olmayan kraniyal sinir felci, retinal tutulum (BOS hücre olmayabilir ve blast görülmeyebilir. BT/MRG patolojik bir lezyon olmayabilir.)

SSS tutulumu şüphesi klasik yöntemler ile kanıtlanamıyor ise; tanıda immunfenotiplendirmede pozitif olan belirteçler BOS örneğinde akım sitometri ile araştırılabilir (71).

2.5.4. Minimal rezidüel hastalık

Minimal rezidüel hastalık, ALL'de tedaviye yanıt ve klinik seyrin belirlenmesinde önemli bir göstergedir. Minimal rezidüel hastalık ölçümü morfolojik incelemeden daha duyarlı ve özgüldür (72). Kemoterapi sonrası periferik kan ve kemik iliğinde blast hücre erken azalması, in vivo ALL duyarlılığı olarak tanımlanır. Kemoterapi başlangıcından 1-3 hafta sonra lösemik hücrelerin morfolojik olarak yavaş azalması, nüks riskinin daha fazla olmasıyla korele bulunmuştur (73). Akım sitometrisi (AS)(flow cytometry, FC) ya da polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanarak MRH tayini yapılabilmektedir. Bu iki metodun duyarlılıkları birbirinden farklıdır. Flow sitometri ile %0.01 lösemi hücresi saptanabilirken PCR bazlı analizlerde ise lösemi hücresi saptama duyarlılığı 10^4 ila 10^6 oranındadır (74).

2.5.5. Risk grupları

Akut lenfoblastik lösemi tedavisi için merkezlerin tercih ettikleri tedavi protokolleri çeşitlidir. Bu protokollerin risk sınıflamaları için kullandıkları kriterler veya ölçütler ortakken sınır değerler arasında farklılıklar bulunabilmektedir. Risk sınıflamasında yaş, tanı lökosit sayısı, sitogenetik değişiklikler, steroid tedavisi yanıtı, MRH düzeyi (değişen zamanlarda) ve indüksiyon tedavisine yanıt temel alınmaktadır. Merkezlere göre bazı kriterlerin sınırları değişkenlik göstermektedir. Örneğin; COG risk sınıflaması olarak NCI (National Cancer Institute)'nin kriterlerini kullanmaktadır. Yaş sınırı <1 ve ≥ 10 yaş, tanı lökosit sayısı $\geq 50.000/\text{mm}^3$ 'ü sınır olarak kullanmaktadır (75). T ALL grubu için de farklı risk sınıflaması ve tedavi önermektedir (76). St. Jude Children Research Hospital XV (SJCRHXV) çalışma kriterlerinde, yine 1-10 yaş, tanı lökosit sayısı $<50.000/\text{mm}^3$, DNA indeksi ≥ 1.16 , *ETV6-RUNX1* füzyonu olan prekürsör B ALL'ler düşük risk iken, bu özelliklere sahip T ALL'ler orta risk kabul edilmektedir (77). Dana-Farber Kanseri Enstitüsü (DFCI) için yaş sınırını 1-15 yaş olarak belirlemiştir (78). ALL-IC BFM çalışmalarına göre yaş için 1- <6 yaş, tanı anındaki lökosit sayısı için $20.000/\text{mm}^3$ 'sınır olarak tanımlanmaktadır (79),(80),(81),(62).

2.6. Prognostik faktörler

Altmış sene önce lösemi tanısı alan bir hastanın öleceği düşünülürken, geliştirilen tedavi protokolleri ve destek tedavilerindeki ilerlemeler sonucu 5 yıllık OYH %85'i, genel yaşam hızı (GYH) ise %90-95'leri bulmuştur (2). Kanser çalışmaları grupları arasında önemli yeri olan BFM (Almanya, Avusturya, İsviçre) grubunun BFM-95 çalışmasında 5 yıllık GYH %87,0±0,7 ve OYH %79,6±0,9'dur (82). Birleşik Krallık MRC UKALL-2003 çalışmasında; 5 yıllık GYH %91,5±1,2 ve OYH %87,2±1,4 olarak bildirilmiştir (83). Amerika'nın iki büyük araştırma ekibininin 5 yıllık verileri ise; COG için 5 yıllık GYH %90,4±0,5 (84) iken SJCRH XV (St. Jude Children's Research Hospital) GYH %93,5±1,9 ve OYH %85,6±2,9 şeklindedir (85).

Hastanın tanı yaşı ve lökosit sayısı sınır değerleri çeşitli protokollere göre farklılık gösterse de bu iki faktör dünyaca kabul görmüş risk grup ve prognozu etkileyen faktörlerdir. Özellikle prekürsör B ALL'de yaş önemli bir prognostik faktördür. 1 yaş altı ve 10 yaş üstü çocuklar kötü prognoza sahipken bütün ALL gruplarında 2-6 yaş hastalısız geçen süre ve sağkalımlarının daha iyi olduğu bilinmektedir (86). Bir yaşından küçük olgularda; tanıda lökosit sayısı yüksekliği ($>50.000/\text{mm}^3$), SSS tutulumu ve MLL geninin yeniden düzenlenmeleri diğer yaş gruplarına göre daha sık görülür (87), (88). Adölesanlarda ise T hücreli ALL sıklığı daha fazla ve bu hastalarda tanı anında lökosit sayısının yüksek olması, iyi prognoza sahip genetik anomalilerin (hiperdiploidi, ETV6-RUNX1 gen füzyonu) görülme sıklığının daha az olması nedeniyle prognoz kötüdür (89).

Lökosit sayısı, tümör yükünü yansıtan, tedaviye yanıtı ve relaps riskini belirleyen önemli bir etkidir. Başlangıç lökosit sayısının yüksek olmasının ($>50.000/\text{mm}^3$) relaps riskini artırdığı düşünülmektedir (90),(91). Lökosit sayısının $100.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olması hiperlökositoz olarak tanımlanmış ve bu durum enfarktlerin oluşması, tümör lizis sendromu gelişmesinin ve SSS tutulum/relapslarının artmasıyla ilişkili bulunmuştur (92). T ALL'nin daha büyük yaşlarda görülmesi, tanı anı lökosit sayısının yüksek olması nedeniyle geçmiş yıllarda prognozu prekürsör B ALL'ye göre daha kötü olsa da son yıllarda yoğunlaştırılmış kemoterapi uygulamaları ile T-ALL ve matur B hücreli lösemilerin de prognozunu olumlu yönde etkilemeye başlamıştır (36).

Trizomiler (özellikle 4, 10, 17) iyi prognozla ilişkilendirilmiştir (26). Bunun yanında t(12;21) ETV6-RUNX1 gen füzyonuna sahip olma, hiperdiploidinin de hastalıksız sağkalım oranları oldukça yüksektir (93),(94). Ancak MLL geni yeniden düzenlemeleri [t(4;11)], Philadelphia kromozomu [t(9;22)(q34;q11)] pozitifliği hipodiploidi gibi durumlar kötü prognozla ilişkilidir (95),(96),(97),(98).

SSS tutulumu da sağkalımı etkileyen önemli bir faktördür. BOS'ta blastik hücrelerin varlığı, tanı sırasında yapılan lomber ponksiyonun travmatik olması, tanı anı yüksek lökosit sayısına sahip hastalarda SSS relaps ihtimali daha yüksek ve sağkalım oranları daha düşüktür (99).

İndüksiyon tedavi değerlendirmelerinde tedavi yanıtlarının da prognoz üzerine etkileri gösterilmiştir (100). Steroid yanıtı (ilk 8 günlük tedavi) iyi olan hastaların prognozunun daha iyi olduğu ancak özellikle indüksiyon tedavisi sonunda (ilk 33 gün) minimal rezidüel hastalık (MRH) yanıtının $>0,1$ olmasının prognozu olumsuz etkilediği bilinmektedir (101). 8.gün mutlak blast sayısının $>1000/\text{mm}^3$, 15. Gün kemik iliği yanıtının M3 olması ve 33.gün MRH $>0,1$ olması relaps riskini arttırmaktadır (102),(103),(104).

2.7. Tedavi

Akut lenfoblastik lösemide tedavi; risk gruplarına göre yapılmaktadır. Düşük risk gruplarında düşük dozlarda optimum yanıt sağlanırken, yüksek risk gruplarında yoğunlaştırılmış tedavilerle başarı şansı arttırılmaktadır. Bu sayede genel ve hastalıksız sağkalım başarıları yükselmektedir (75).

BFM protokolleri 1970'ten itibaren uygulanmaya başlamış toplam 11 adet (sonuncusu ALL-IC BFM 2009) çok merkezli çalışma yapılmıştır (91),(82),(79),(81),(62). Buna göre yaş, tanıdaki lökosit sayısı, immünofenotip, sitogenetik, steroide cevap, erken kemik iliği yanıtı gibi parametrelerin prognoza etkisi ve MRH tayininin önemi vurgulanmıştır. Minimal rezidüel hastalık bakılamayan ülkeler için 15.gün kemik iliği yanıtına göre (M1, M2, M3) risk değerlendirilmesi getirilmiştir (105) Tüm bu gelişmeler ışığında; AIEOP BFM 2000 protokolüne göre remisyon oranı %98,4, 5 yıllık GYH %89,4 ve OYH %79,4 olarak bildirilmiştir (79).

İndüksiyon tedavisinde; vinkristin, kortikosteroidler (prednizon ya da deksametazon), L-asparajinazlı 3lü tedavi ve intratekal kemoterapi (metotreksat veya sitarabin/metotreksat/hidrokortizon ilaçlarının kombinasyonu) bazı protokollerde de ek olarak antrasiklinli (doksorubisin, daunorubisin) 4'lü tedavi kullanılmaktadır (106). Children's Oncology Group düşük risk grubuna üçlü, yüksek risk grubuna dörtlü tedavi uygulamaktadır (107). Berlin-Frankfurt-Münster grubu, SJCRH, JPLSG (Japan Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group) ise bütün risk gruplarında 4'lü tedaviyi tercih etmektedir (79),(77),(108). Yaklaşık 4-6 haftalık süren bu fazda amaç tam ve hızlı remisyonu sağlamaktır. Tam remisyon; hematolojik remisyon (kemik iliği >%25 selülarite, kemik iliğinde %5'ten daha az blast olması, periferik kanda lenfoblast bulunmaması) ile birlikte lösemi belirti ve bulgularının gerilemesidir (74).

Konsolidasyon tedavisinin bel kemiği BFM çalışmalarıdır. Konsolidasyon tedavisi; erken indüksiyon, yoğunlaştırılmış indüksiyon ve re-indüksiyon aşamalarını içerir. Bu aşamada indüksiyonda kullanılan ilaçlardan etki mekanizmaları açısından farklı birçok ilaç kullanılmaktadır. Genellikle 4-6 ay sürmektedir. Sitarabin, metotreksat, antrasiklinler (daunorubisin, doksorubisin), alkilliyici ajanlar (siklofosamid, ifosfamid) ve epipodofilotoksinler (etoposid, teniposid) konsolidasyon fazında uygulanan temel ilaçlardır ve ilaçların sinerjisini artırmak ve direnç gelişmesini önlemek amacıyla değişik tedavi protokollerine göre kombine edilmektedir (109). BFM çalışmalarında 6-merkaptopurin, sitarabin ve siklofosamid erken konsolidasyon safhasında (protokol 1b) kullanılmakta; takiben kalsiyum folinat (lökovorin) korumasıyla yüksek doz metotreksat eklenmektedir (62),(105). Children's Oncology Group ise yüksek riskli gruplar için erken konsolidasyonu takiben vinkristin ve asparajinaz içeren yoğunlaştırılmış (augmented BFM) tedavi önermektedir (76). Yoğunlaştırılmış tedavinin OYH'yi arttırdığı gösterilmiştir (75). Re-indüksiyon tedavisi OYH'yi arttırmak için eklenmiştir (110). AIEOP- BFM 2000 çalışmasında düşük risk grubuna yoğunluğu azaltılmış re-indüksiyon tedavisi verilmiş ve GYH'nin azaldığı (%92,3→ %89,2) görülmüştür (111).

İdame tedavisine de günlük 6-merkaptopürin ve haftada bir alınan metotreksat ile devam edilir (79),(105),(112). Yaklaşık 2 yıl devam eder. T-ALL veya prekürsör B ALL gibi bazı hastalarda bu temel antimetabolik rejimi güçlendirmek için vinkristin ve prednizon ekleyen gruplar da vardır (80),(113),(114).

Santral sinir sistemine yönelik intratekal kemoterapi bütün çalışma gruplarında önerilmektedir. Bazı gruplar (COG, SJCRH, DFCI) intratekal kemoterapiyi idame sırasında önermekte bazıları (BFM) öncesinde önermektedir (91),(115),(78),(77). On iki Gy kranial radyoterapinin (KRT) SSS relapsını azalttığı gösterilmiş, 1970’li yıllarda KRT ve IT kemoterapi SSS’yi korumak için standart hale getirilmiştir (116) Ancak yan etkilerinden ötürü bu standardizasyon üzerinde yeniden durulmuştur. SJCRH XV (85) ve TPOG-ALL 2002 (Taiwan Pediatric Oncology Group) (117) çalışmalarında profilaktik KRT yerini yoğun IT tedaviye bırakmıştır. ALL IC BFM 2009 çalışmasında, T ALL ve lökosit sayısı 100.000/mm³’ten büyük olan gruba profilaktik KRT; steroid yanıtı, yüksek risk prekürsör B ALL grubuna da idame tedavisi sırasında 6 doz intratekal MTX önerilmektedir (62),(71).

Ayrıca ALL IC BFM 2009 çalışmasına göre ALL tedavisi alan olguların;

33. günde remisyonunda olmama durumu,

8. gün steroid yanıtı kötü t(9;22), t(4;11), pro-B veya T hücre olguları ve/veya,

15. günde M3 kemik iliği olanlar ve/veya,

Lökosit sayısı>100.000 olgularda, steroid yanıtı iyi ancak 33. veya 78. günde MRH pozitif olan t(9;22), t(4;11)’ler ve hipodiploidi (<44) görülen olgularda ilk tam remisyon sonrası allojenik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) endikasyonu vardır (62), (118).

2.8. Relaps:

Gelişmiş ülkelerde ALL sağkalım oranları %85-90’lara ulaşmış olsa da hastaların %10-15’inde relaps görülmektedir (119). Relaps vakalarının %40’ı kemoterapi ve HKHN ile başarılı tedavi edilebilmektedir (120). Löseminin standart tedavisi gibi relaps tedavisi de risk gruplarına göre yapılmaktadır.

İlk tedavi ile relaps arasında geçen süre, relaps yeri ve immünofenotipi; risk sınıflaması ve prognoz açısından önemlidir. Relaps zamanları tanımlamalarında COG ve BFM çalışmaları arasında farklılık mevcuttur. BFM'e göre tanıdan itibaren 18 ay içinde ve tedavi kesiminden sonraki 6 ay içinde görülen relapslar çok erken; tanıdan itibaren 18. aydan sonra ve tedavi kesiminden itibaren 6 ay içinde görülenler erken relaps, tedavi tamamlanmasını takip eden 6 aydan sonra ortaya çıkan relapslar ise geç olarak kabul edilmiştir (62).

İlaç direnci geliştirmesi relaps hücrelerinin temel özellikleridir. Tanı ve relaps zamanı örneklerde tek-nükleotid polimorfizm dizilimindeki kopya sayı değişimleri (KSD) incelendiğinde, relaps olguların %90'ında tanıda olmayan yeni KSD'ler saptanmıştır. Relaps olgulardaki kazanılmış KSD'ler arasında EBF1 ya da IKZF1 delesyonları sıktır (121). Thiopurin, DNA alkilleyici ajan ve glukokortikoid duyarlılığı ile ilişkili olduğu düşünülen MSH6 geninde de relaps olguların %10'unda delesyon gösterilmiştir. Glukokortikoid reseptörlerinin kodlanması ve regülasyonunda görev alan NR3C1 ve BTG1 genlerinde de relaps olgularda glukokortikoid direnci ile sonuçlanan delesyonlar saptanmıştır (122). IKZF1 ve TP3 mutasyonları kötü prognozla, NR3C1 ve BTG1 delesyonları da hastalık progresyonu ile ilişkilendirilmişlerdir (123),(124).

Erken relapslar agresif seyretmekte ve kötü prognozla (GYH<%30-40) ilişkilendirilmektedir Geç relapslarda ise prognoz daha iyidir (GYH>%50). T ALL relapsı, prekürsör B hücreli ALL relapsına göre daha agresif seyretmektedir ve prognozu kötüdür (5 yıllık GYH %10-30) (125). Ek olarak T ALL'li hastalarda relaps da B hücrelilere göre daha erken görülmektedir (126). Children's Oncology Group çalışmalarına göre; izole kemik iliği relapsının (5 yıllık OYH %24) prognozu; kombine kemik iliği relapsı ve izole SSS (5 yıllık OYH %24), izole testis relapsı (5 yıllık OYH %39) ya da diğer izole ekstramedüller relapslara (5 yıllık OYH %59) göre kötüdür (127),(128).

Children Oncology Group (COG) ve BFM çalışmaları kemoterapi ve HKHN endikasyonları açısından relaps hastaları bazı kriterlere göre sınıflamışlardır. BFM relapsları S1, S2 → standart risk, S3, S4 → yüksek risk olarak dörde; COG ise düşük, orta ve yüksek risk olarak üçe ayırmıştır (129). T hücre relapsı BFM

protokolünde yüksek risk kabul edilir ancak tedavisi B hücre relapslarından farklıdır (128). BFM grubu 5 yıllık GYH'leri S1,S2,S3,S4 için sırasıyla; %65-70, %60, %30, %25'tir (128). Bu sınıflamada S2 grubuna dâhil edilen çok erken izole ekstramedüller relapslar, protokol sonuçlarına göre hala devam etmekte olan I-BFM işbirliği çalışma grubu (International Study for Treatment of Relapsed ALL, IntReALL) tarafından tekrar değerlendirilmiş ve yüksek riskli gruba dâhil edilmiştir (112).

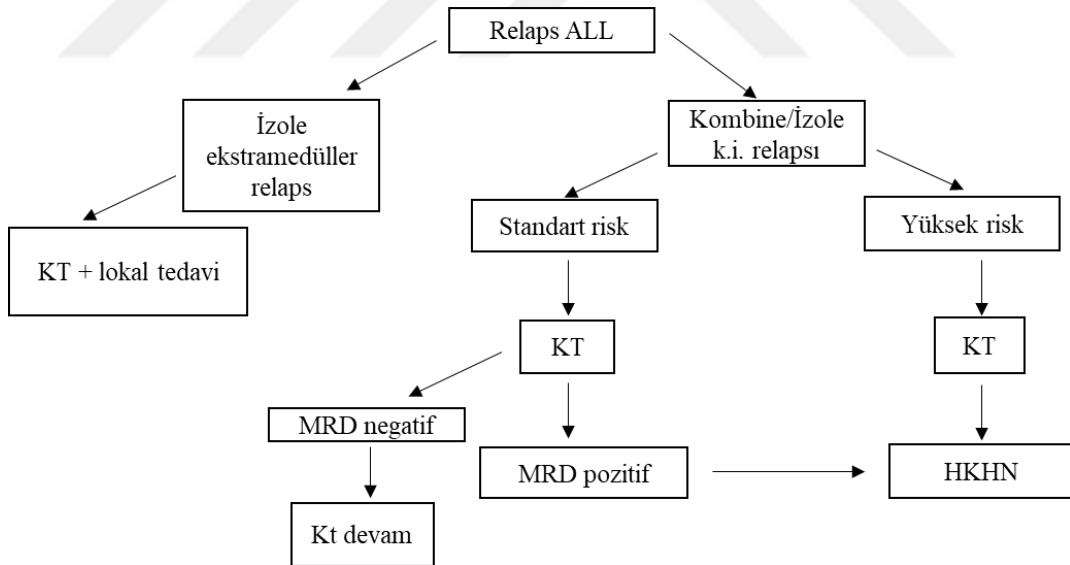
Çizelge 2.9.: Akut lenfoblastik lösemide ilk relaps sınıflaması (54)

	İmmünofenotip: Non-T			İmmünofenotip: T		
	İzole ekstramedüller	Kombine	İzole kemik iliği	İzole ekstramedüller	Kombine	İzole kemik iliği
BFM S sınıflaması						
Çok erken	S2	S4	S4	S2	S4	S4
Erken	S2	S2	S3	S2	S4	S4
Geç	S1	S2	S2	S1	S4	S4
IntReALL sınıflaması						
Çok erken	HR	HR	HR	HR	HR	HR
Erken	SR	SR	HR	SR	HR	HR
Geç	SR	SR	SR	SR	HR	HR

Relaps hastaların takibinde re-indüksiyon tedavisi sonrası MRH değerinin oldukça güvenilir bir belirteç olduğu kabul edilmektedir. ALL-REZ BFM 95/96 çalışmasında S2 kolunda indüksiyon sonrası MRH $<10^{-3}$ olan hastalarda 10 yıllık OYH %76 iken, MRH pozitif olanlarda %18 bulunmuştur (130). ALL-REZ BFM 2002 protokolünde, ikinci tam remisyonda, HKHN kararı re-indüksiyon sonu MRH sonucuna göre verilmiş, MRH pozitif ($>10^{-4}$) olanlarda OYH %64'e yükselmiş; MRH negatif ($<10^{-4}$) olanlarda da %70 bulunmuştur (123). Standart risk relaps ALL'de I-BFM'de yüksek doz metotreksat içeren blok tedavileri şeklindeki re-indüksiyon mevcuttur (81). ALL-R3 çalışmasında standart üç ilaçlı indüksiyon rejimi mitoksantron ya da idarubicin ile kombine edilerek kullanılır (131). Klofarabin, etoposid, siklofosfamid (CVC) ya da clofarabin, topotekan, tiotepa,

vinorelbin (TVTC) ve fludarabin, sitarabin, idarubisin (FLAG-IDA) kemoterapi protokolleri yüksek riskli relaps ALL’de sıkça kullanılmaktadır (81),(119).

Santral sinir sistemine yönelik tedavi ve profilaktik KRT ile SSS relaps insidansı azalmasına rağmen hastaların %3-8’inde SSS relapsı görülür (1). T hücre fenotipi, tanıda yüksek lökosit sayısı, beyin omurilik sıvısında lösemik hücre varlığı ve prognozu kötü etkileyen genetik özelliklerin varlığı SSS relapsı için risk faktörleridir (128). Sistemik deksametazon, PEG-asparaginaz, yüksek doz metotreksat ve yüksek doz sitarabin SSS lösemisi tedavisinde etkili ilaçlardır. ALL-R3 protokolünde geç SSS relapslarında sistemik kemoterapi ve kranial radyoterapi uygulanırken, çok erken ve erken SSS relapslarında kemoterapi sonrası allojenik HKHN önerilmektedir (131). İzole testis relapsı güncel çalışmalarda %2 olarak bildirilmektedir. Standart yaklaşım, lokal tedavi ve sistemik kemoterapidir. (119). Relaps ALL’de hastaların %70’den fazlası HKHN’den yararlanır. Şekil 2.3.’te relaps ALL’de HKHN endikasyonları gösterilmiştir.

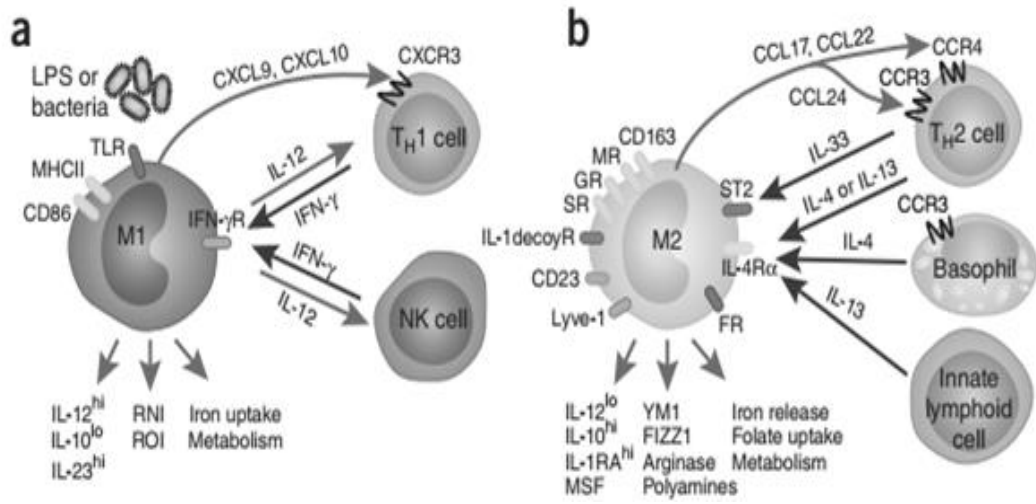


Şekil 2.3.: Çocukluk çağı relaps ALL olgularında IntReALL risk sınıflamasına göre tedavi yaklaşımı (132)

2.9. Monosit ve Makrofajlar

Hematopoezin ana hücresi olan multipotent hematopoietik kök hücre (MHKH) sitokin ve uyarıların etkisi ile unipotent lenfoid (IL-17) ve miyeloid (IL-3, GM-CSF, M-CSF) progenitör hücrelere farklılaşmaktadır. Miyeloid progenitör hücrelerin koloni uyarıcı faktörler ile uyarılması sonucu oluşan monositler; doğal bağışıklıkta önemli rol oynamaktadır (133). Monositler, dolaşımda bulunan ve dokulara göç etme yeteneğine sahip en geniş progenitör hücre havuzudur. Bunun yanında dokularda makrofaj ve dendritik hücrelere farklılaşma potansiyelleri de mevcuttur (134). Monosit ve dokudaki türevlerinin doğal bağışıklığa katkılarının yanı sıra karaciğer fibrozisi, ateroskleroz, multiple skleroz, tümör metastazları gibi hastalıkların da patogenezinde ve progresyonunda rol oynadığı gösterilmiştir (135). Günümüzde bu hücrelerin kemik iliğinde sentezi ya da perifer dokudaki değişimlerinin tümör metastazı ve progresyonuyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (136).

Makrofajlar; kandaki monositik öncül hücrelerin dokuda yerel sinyaller aracılığıyla farklılaşmasıyla (Şekil 2.4.) oluşur. Eksprese ettikleri kemokin reseptörlerine göre memeli monositleri, klasik monosit CD14⁺⁺CD16⁻ (CCR2⁺CX3CR1^{low}/ Ly6Chigh) ve non- klasik monositler CD14⁺CD16⁺ (CCR2⁻CX3CR1⁺/ Ly6Clow) olmak üzere iki ana gruba ayrılır (137). Bu monositler de doku düzeyinde M1 ve M2 makrofajlara dönüşürler (30). IFN γ etkisi ile farklılaşan M1 makrofajlar; iNOS, ROS, IL-6, 12, 23 ve TNF- α üretirler. Makrofajlar, iNOS ve ROS ile NK hücrelerini; IL-12 ile T1 helper hücreleri uyarılırlar (138). M2 makrofajlar ise IL-4,13'le uyarılarak oluşurlar. Hücre yüzeyinde çöpçü reseptör (scavenger receptor) ekspresyonunun artırılmasından, IL-10, IL-1b, VEGF, MMP (matrix metalloproteinaz) üretiminden sorumludurlar. M1 makrofajlar fagositoz ve hedef hücre ölümünden sorumlu proinflamatuvar özellik gösterirken, M2 makrofajlar daha çok yara iyileşmesi, T hücrelerin Th2'ye dönüşmesini uyarak immün yanıtın baskılanması şeklinde antiinflamatuvar özellik gösterirler. Aktive edici sinyallere karşı verdiği farklılaşma yanıtlarıyla makrofajların ara formları (M2-like ve overlapping) da mevcuttur (139).



Şekil 2.4.: M1 ve M2 makrofajların aktivasyonu ve farklılaşması (140)

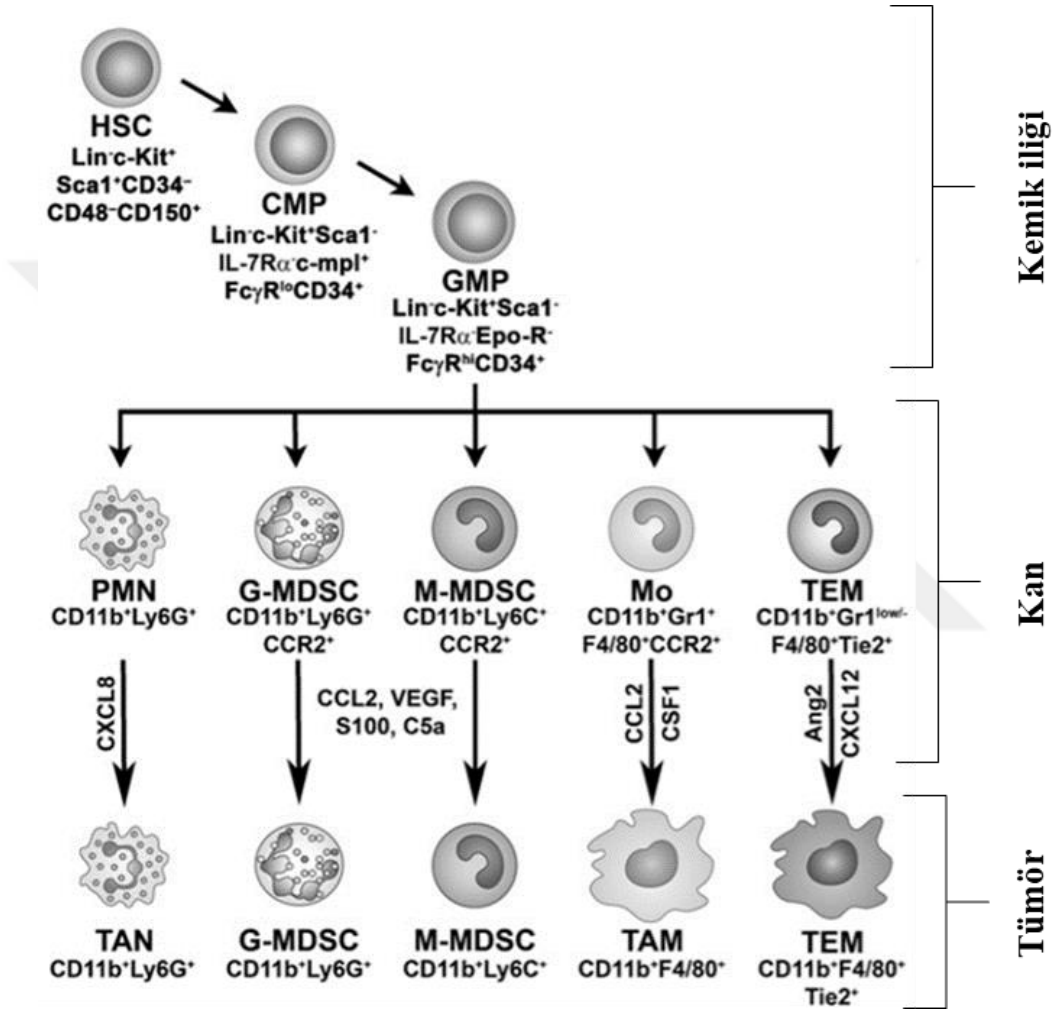
Yeni bilgiler ışığında, enflamasyon ilişkili patolojilerin birçok basamağıyla ilişkilendirilen monositlerin karsinogenez ve tümör metastazlarında da kritik rol oynadığı düşünülmektedir (141),(142). Bu hücrelerin sepsis ve obezitede dâhil varlığı gösterilmiş, monosit/makrofajların heterojenitesi ve plastisitesi bir kez daha gözler önüne serilmiştir (143).

Kanser denildiğinde öncelikle zemin hazırlayıcı bir inflamatuvar mikroçevre (yüksek interstisyel basınç, düşük glukoz, asidoz vb. durumlar) akla gelmelidir (144). Mikroçevre kavramının oluşumunda karşımıza tümör ilişkili miyeloid hücreler (Tumor Associated Myeloid Cells- TAMCs) çıkmaktadır. Tümör ilişkili miyeloid hücreler, miyeloid öncül hücre (CMP- common myeloid progenitor) kökenli; genetik değişim, yeniden düzenleme, apoptoz, anjiyogenez, lenfanjiyogenez, dokuda bölgesel immünsüpresyon, ekstraselüler matriksin yeniden düzenlenmesi (remodelling), invazyon ve metastaz gibi karsinogenezin hemen her basamağını etkileyen hücre grubudur (140). Bu grubu;

1. Dokudaki inflamasyon, çevresel immünsüpresyonda rol oynayan tümör ilişkili makrofajlar (TAMs – Tumor associated macrophages)
2. Anjiyogenezde anahtar görev gören tunika internal endotelial kinaz 2 (Tie2) üreten anjiyogenik monositler (TEM – Tie2 expressing monocytes)

3. T hücreleri baskılayan miyeloid kökenli baskılayıcı hücreler (MDSCs – Myeloid derived suppressor cells)

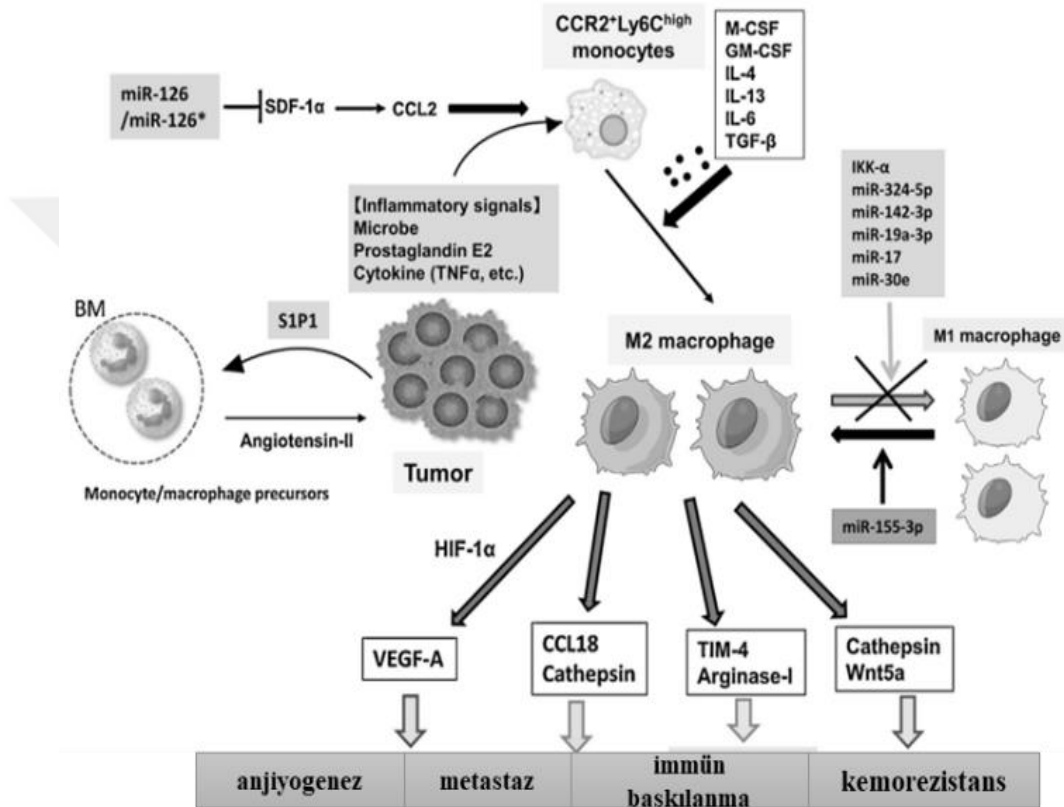
4. Tümör büyümesine anjiyogenezi destekleyerek katkıda bulunan tümör ilişkili nötrofiller (TANs – Tumor associated neutrophils) oluşturmaktadır. Tümör ilişkili miyeloid hücrelerin sentezi ve farklılaşması Şekil 2.5.'te gösterilmiştir.



Şekil 2.5.: Tümör ilişkili miyeloid hücrelerin (TAMCs) oluşumu ve farklılaşması (136)

Tümör mikroçevresinde; fibroblastlar, endotel hücreleri, inflamatuvar hücreler ve ekstraselüler matriks elemanları gibi değişime uğramamış birbiri ve tümör hücreleri ile etkileşime giren hücreler bulunmaktadır. Tümör ilişkili makrofajların dokuya dâhil olması bu hücrelerden salınan kemokin, sitokin ve büyüme hormon sinyalleri sayesinde olmaktadır. İnflamatuvar tümöral dokuda PDE2 ve $\text{TNF-}\alpha$ artışı olur.

Diğer yandan; miRNA-126 kompleksi, CCL-2 (monosit kemotaktik protein-1/ MCP-1) artışını kontrol eden SCF-1 α miRNA'yı inhibe eder (145),(146). Bunlara ikincil CCL-2 ekspresyonu gerçekleşir ve monositler inflamasyon alanına göç ederler. CCL-2 + monositlerin varlığı ile IL-4, 6, 13 ve TGF- β üretimi uyarılarak monositlerin M2 makrofajlara dönüşümü gerçekleşir (Şekil 2.6.) (136),(147),(138).



Şekil 2.6.: Tümör ilişkili makrofajların pro-tümöral fonksiyonları (105)

M2 makrofajlar mikroçevredeki laktik asidozun etkisi ile EMAP-2 (endotelyal monosit aktive edici polipeptid) ve CSF-1 (koloni stimulan faktör) üretimine sebep olur. Bu sayede monosit/makrofajlar o bölgeye yönelerek sayıca artmaya başlarlar. Yine MMP9-12 ve TAM ilişkili onkofetal fibronektin salınımı ile monosit migrasyonu uyarılır ayrıca tümör invazyonunun da artışına neden olur. Yapılan çalışmalarda özellikle solid tümörlerin hipoksik bölgelerde baş gösterdiği ve makrofajların bu alanlara yoğunlaştığı gösterilmiştir. Hipoksida VEGF-A,

endotelin-2 salınımı, M2 makrofajların bölgede sayıca artışı gerçekleşir, bu durum vaskülarizasyonun uyarılmasıyla sonuçlanır (148),(149). CD8 + T hücreler, doğal öldürücüler (NK) ve M1 makrofajlar sayesinde tümöral hücre eliminasyonu sağlanmaktadır (138). Ancak mikroçevrenin etkisi ile devreye giren TAM; regülatör T hücrelerin tümör dokuya göçünden sorumlu CCL22/CCR 4 aksını inhibe ederek ve direk T hücre proliferasyonunu durdurarak (PD-L1) (programlanmış ölüm ligandı aksını uyararak) immün cevabın azalmasına ve tümör progresyonuna yol açmaktadır (150),(151). Bunun yanında IL-10 ve TGF- β salınımını uyararak M1 makrofajların M2'ye dönüşümünü artırır (152),(153).

Makrofajlar ilk kez 1882'de immünoloji alanında çalışmalar yapan zoolog Ilya Ilyich Mechnikov (Élie Metchnikoff) tarafından tanımlanmıştır (154). Birçok organda kolonize olan makrofajlar bulundukları bölgelere göre Kupffer hücresi (karaciğer), mikroglia (sinir dokusu), osteoklast (kemik) olarak isimlendirilmişlerdir (155). Bu hücrelerin doku homeostazını sağlamak, fagositoz, büyüme hormonu üretimi, anjiyogenez gibi bazı özel görevleri mevcuttur (156). Makrofajların kanser patogenezinde üzerinde durulan özellikleri; inflamatuvar mikroçevrede yer alması, pro/anti-inflamatuvar rolleri, anjiyogenez ve invazyon süreçlerine katkılarıdır (141),(157). Yapılan bazı erişkin çalışmalarında; TAM'ların solid tümörlerin progresyonuna neden olduğu bildirilmiştir (158),(159). Bu sebeple TAM'lar bazı kanser türlerinde sayıca artmaları kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (160),(161),(162). Makrofaj yoğunluğunun dokuda arttığı bazı durumlarda da sağkalımın süresinin uzadığına dair çalışmalar da literatürde mevcuttur (163),(164).

Zhang ve arkadaşlarının (165) yaptığı bir meta-analizde mide, meme, mesane, over, tiroid ve oral kavite malignitelerinde TAM'ların dokuda sayıca yüksek olmasının GYH ve TNM evrelemelerini olumsuz etkilediği bulunmuştur. Bu meta-analizde TAM yoğunluğunun tümöral dokuda yüksek olmasının kolorektal kanserlerde GYH'yi olumsuz etkilediği OYH'yi ise tüm kanser türlerinde etkilemediği gösterilmiştir. Majzner ve arkadaşlarının (166) yaptığı 451 vakalık pediatrik solid tümör (nöroblastom, osteosarkom, rabdomyosarkom, Ewing sarkom, SSS tümörleri) çalışmasında, doku örneklerinin % 92'sinde (% 72 lenfosit, %20 makrofaj) tümör ilişkili immün hücrelere rastlanmıştır. Çalışmada

dokuda PD-L1 (programlanmış ölüm ligandı aksı) pozitifliğinin GYH'yi kötü yönde etkilediği sonucuna varılmış, bu dokularda da makrofaj yoğunluğunun lenfositlere baskın olduğu görülmüştür.

Hematolojik malignitelerde de kemik iliği ana hücrelerinin (osteoblast, osteoklast, stromal hücreler, bağışıklık hücreleri) yanında malignite ilişkili hücreler (lösemi ilişkili makrofaj- leukemia associated macrophages- LAM) gösterilmiştir (167),(168). Son zamanlarda LAM'ların ALL, AML, KLL'deki önemi vurgulanmıştır. Hohtari ve arkadaşları (169) erişkin tip prekürsör B ALL'lerin kemik iliği örneklerinde M2 tip makrofajların ve miyeloid kökenli kök hücrelerin sayıca arttığını gözlemlemişlerdir. Elli sekiz T ALL vakasının kemik iliği örneklerinin histopatolojik ve akım sitometride incelendiği bir çalışmada; CD 68 (pan-makrofaj işaretleyicisi) ve CD 163 (M2-makrofaj işaretleyicisi) pozitif hücrelerin sayıca artmasının kötü prognoza işaret ettiği, çok değişkenli analizde de CD 163'ün bağımsız prognostik faktör olduğu bulunmuştur (170).

Tanı anında periferik kanda absolü monosit sayısının (AMS) prognoza etkisini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Örneğin; Çin'de yapılan, kolorektal kanserli hastaları (3826 vaka) içeren bir meta-analizde; yüksek AMS'nin GYH'yi (1.7 kat), OYH'yi (1.8 kat) ve kanser spesifik yaşam hızını (1,55 kat) kötü etkilediği gösterilmiştir (171). İtalya ve İsrail'in 40 merkez, 1450 hastalık ortak çalışmasında; Klasik Hodgkin Lenfoma'da (Nodüler sklerozan tipi) AMS'nin bağımsız olarak 10 yıllık GYH'ye etkili olduğu; yüksek AMS'nin OYH'yi de olumsuz etkilediği bulunmuştur (172). Pádua Covas Lage ve arkadaşları (173) Nodal periferik T hücreli lenfomada, Koh ve arkadaşları (174) ise Mantle hücreli lenfomalarda yüksek AMS'yi kötü prognozla (daha düşük GYH ve OYH) ilişkilendirmişlerdir. Mide kanseri hastalarında yapılan büyük bir çalışmada (3243 hasta) düşük lenfosit ve yüksek monosit sayıları prognozu kötü etkilediği bildirilmiştir (175). Farklı bir bakış açısıyla Nitta ve arkadaşları (176) diffüz büyük b hücreli lenfomalı (DLBCL) hasta grubunda tanıdaki yüksek AMS'nin SSS relapsı riskini arttırdığını (HR 2.46; 95% CI 1,05-5,75) göstermişlerdir.

Lenfositler immün sistemin önemli hücresel elemanlarıdır. Tümör mikroçevresinin lenfositler tarafından infiltrasyonu antitümöral bağışıklığı gösterir ve birçok solid tümörde lenfositlerin hastalık seyrini yavaşlattığı/durdurduğu belirlenmiştir (175). Hodgkin lenfoma tanılı hastalarda periferik kanda lenfosit/monosit oranının (LMO) prognostik rolü ilk kez Poratta ve ark. tarafından gösterilmiştir (177). Tanı anında LMO'nun düşük olması pek çok solid tümörde GYH'yi olumsuz etkilemektedir (178), (179). Bir meta-analizde küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinde düşük LMO'ya sahip hastaların daha kötü GYH'ye sahip oldukları bildirilmiştir (180). Diffüz büyük b hücreli lenfomalı erişkin hastalarda yapılan bir meta-analizde; tanı anı LMO'nun düşük olmasının GYH, OYH'yi kötü yönde etkilediği sonucuna varılmıştır (181). T lenfoblastik lenfomalı hastalarda yapılan bir başka çalışmada da yine düşük LMO düşük genel ve olaysız yaşam hızı ile ilişkilendirilmiştir (182).

Solid tümörlü erişkin hastalarda monosit/makrofajların hastalık seyrindeki rolü, AMS ve/veya LMO'nun hastalık prognozuyla ilişkisini inceleyen çeşitli çalışmalar yapılmıştır ancak hematolojik maligniteler için henüz bilgiler kısıtlıdır. Ayrıca çocukluk çağı kanserlerinde de AMS ve/veya LMO'nun prognoz üzerine etkisini araştıran çalışmalar literatürde nadirdir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü'nde, 1 Aralık 2014-31 Aralık 2019 tarihleri arasında ALL tanısı alarak tedavi edilen 1-18 yaş arası hastaların onkoloji dosya kayıt bilgileri geriye dönük olarak incelendi.

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri olarak;

1. Tanı yaşı 1-18 yaş arası olması ve,
2. ALL tanısının yeni alması ve merkezimizde konulması
3. İmmün sisteme ait ek hastalığın bulunmaması kabul edildi.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1. Başka merkezde tanı alıp tedavisi devam ederken başvuran hastalar (n=5)
2. Bir yaşından küçük olmak
3. Daha önceden merkezimizde tanı alıp bu dönemde relaps olan hastalar (n=20)
4. İzlemde tanı değişikliği olanlar (AML, lenfoma vb) (n=7)
5. Tanı konulduktan sonra başka merkeze giden hastalar (n=6)
6. Çalışma için kullanılması planlanan verilerine ulaşılamayan hastalar (n=65)
7. İmmün yetmezliği olan hastalar (n=1) olarak belirlendi.

Hastaların bilgilerine çocuk hematoloji onkoloji dosyalarından, hastane elektronik ve arşiv dosyalarından geriye dönük tarama yapılarak ulaşıldı. Hastaların demografik özellikleri; tanı anı ve tedavi sürecindeki klinik ve laboratuvar bulguları, tedavi protokolü ile ilgili bilgiler, tedavi sürecinde ve tedavi bitiminden sonra izlemde gelişen olaylar veri toplama formuna (**Bkz: EK-1**) kaydedildi. Çalışma için 200 hastanın verileri incelendi ancak dâhil edilme ölçütlerine uymayan hastaların verileri kullanılmadı.

3.1. Tedavi yanıtı ve risk değerlendirmesi

Hastalar ALL IC BFM 2009 çalışma protokolüne göre tedavi edildi.

Bu protokole göre 8. gün periferik kanda steroid yanıtı, 15. ve 33. gün kemik iliğindeki blast yanıtı ve akım sitometride MRH ölçümü ve genetik özelliklere göre risk grupları belirlendi.

Standart risk grubu (SRG):

Sekizinci gün steroid yanıtı değerlendirmesinde periferik kan yaymasında mutlak blast sayısının $1000/\text{mm}^3$ 'ün altında

ve tanıda ≥ 1 yaş - < 6 yaş olmak

ve tanı anı lökosit sayısının $< 20.000/\text{mm}^3$ olması

ve 15 gün kemik iliği yanıtının M1/M2 veya yapılabiliyorsa akım sitometri ile ölçümde MRH'nin $< \%0,1$ olması

ve 33. gün kemik iliği değerlendirmesinin M1 olması

Bu kriterlerin hepsini birden sağlayan hastalar SRG olarak kabul edildi.

Orta risk grubu (ORG):

Tanı yaşı < 1 yaş veya ≥ 6 yaş ya da lökosit sayısının $\geq 20.000/\text{mm}^3$ ve 8. gün periferik kanda mutlak blast sayısının $< 1000/\text{mm}^3$ olması

Orta risk grubu olup 15.gün kemik iliği yanıtının M1/M2 veya MRH $\geq \%0,01 - \leq \%10$ olması

Orta risk grubu olup 33. gün kemik iliği yanıtının M1 olması

Standart risk grubu 15.gün kemik iliği yanıtının M3 veya MRH $\geq \%0,01 - \leq \%10$ olması

Özetle SRG ve YRG'ye girmeyen tüm hastalar ORG olarak değerlendirildi.

Yüksek risk grubu (YRG): Aşağıdaki kriterlerden en az birini sağlayan hastalar bu gruba dâhil edildi.

8. Gün steroid yanıtı değerlendirmesinde periferik kan yaymasında mutlak blast sayısının $\geq 1000/\text{mm}^3$ olması

veya SRG ve 15. gün MRH $> \%10$ olması

veya ORG 15.gün kemik iliği yanıtı M3 veya MRH $> \%10$ olması

veya tanıda hipodiploidi (< 44 kromozom) bulunması

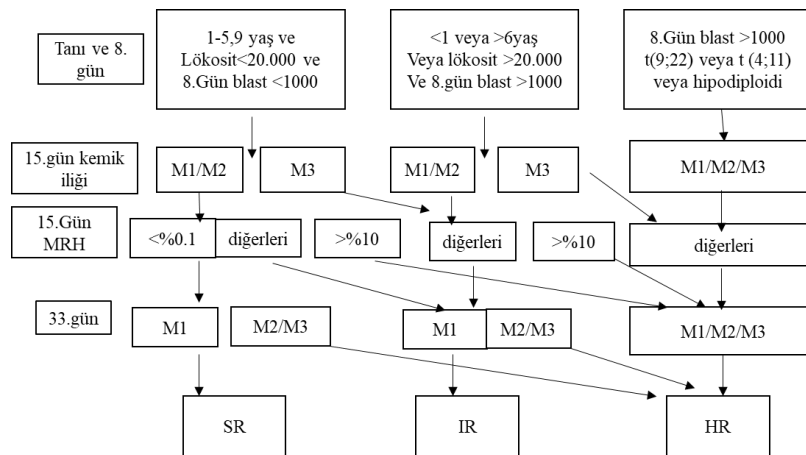
veya t(9;22) (BCR/ABL) ya da t(4;11)(MLL/AF4) olması,

veya 33.gün kemik iliği yanıtı M2 veya M3 olması, MRH $> \%0,1$

8. gün steroide yanıt durumu için; hemogram ve periferik yayma değerlendirmeleri incelendi. Yaymada mutlak blast sayısının $<1000/\text{mm}^3$ olanlar steroid yanıtı iyi kabul edildi. Mutlak blast sayısı $\geq 1000/\text{mm}^3$ olan hastalar ise steroide kötü yanıtı olarak kabul edilip YRG'ye dâhil edilerek protokole göre gerekli tedavi değişikliği yapıldı.

15. gün için tedavi yanıtı değerlendirme için kemik iliği yayması (M1, M2, M3 yanıt) ve akım sitometri MRH düzeyine bakıldı. Kemik iliği aspirasyonunda blast sayısının $<5\%$ olması M1 yanıt, $5\%-24\%$ blast olması ve/veya hematopoezin tam olarak sağlanamaması M2 yanıt olarak, blast sayısının $\geq 25\%$ ise M3 yanıt olarak değerlendirildi. MRH $<0,01$ olması yanıtı, $>10\%$ olması yanıtı kabul edildi. Bu değerlendirmeler sonrası tedavi şemasına göre gereken risk grubu değişiklikleri yapıldı.

33. günde kemik iliği yayması, MRH, BOS incelemesi ve tutulum olan alanlarının tedavi yanıtı değerlendirilmesi yapıldı. Kemik iliği aspirasyonunda blast sayısının $<5\%$ ve MRH <0.01 olması, periferik yaymada ve BOS'ta blast saptanmaması ve tanı anı tutulum olan bölgelerde hastalık bulgularının kaybolması remisyon olarak kabul edildi. Şekil 3.1.'de hastaların tanı anı ve izlemde tedavi yanıtlarına göre risk gruplamasındaki değişiklikleri gösteren algoritma görülmektedir.



Şekil 3.1.: ALLIC BFM 2009 risk sınıflaması (62)

ALL IC BFM 2009 Kemoterapi Şeması

ALL IC BFM 2009 protokolü çeşitli randomizasyon kollarından oluşmaktadır. Ülkemizde merkezlerin koşulları, geçmiş ALL BFM protokolü deneyimleri ve sonuçları göz önüne alınarak merkezlerin ortak kararı olarak aşağıdaki şema benimsenmiş ve merkezlerin benimsenen bu protokol akışını kullanmaları kararlaştırılmıştır. Buna göre;

Standart risk grubu: SRG'de koruyucu kraniyal radyoterapi yok

T ALL için:

IA+IB + protokol M (5 g/m² MTX) + protokol II + idame (6 doz IT MTX)

B ALL için:

IA+IB +protokol M (2 g/m² MTX) +protokol II+ idame (4 doz IT MTX)

Orta risk grubu:

T-ALL için:

IA+augmented IB +protokol M (MTX 5 g/m²)+protokol II+idame

Koruyucu kraniyal radyoterapi 12 Gy sadece T-ALL olup tanı WBC >100.000 olanlara verildi, kraniyal radyoterapi almayanlara idamede 4 hafta ara ile 6 doz IT MTX uygulandı.

B-ALL için:

IA+IB +protokol M (MTX 5 g/m²)+protokol II+idame

Kraniyal radyoterapi almayanlara idamenin 1.ayından başlayarak 4 hafta ara ile 4 doz IT MTX uygulandı.

Yüksek risk grubu :

T-ALL için

IA+Augmented IB kolu, takiben 6 HR blok (5 g/m² MTX) protokol II ve İdame. Koruyucu kraniyal radyoterapi verildi.

B-ALL için;

IA+ IB kolu, takiben 6 HR blok (5 g/m² MTX) protokol II ve İdame ve koruyucu kraniyal radyoterapi uygulandı. Koruyucu kraniyal radyoterapiyi YRG'ye sadece 8.gün steroid cevabı kötü olduğu için girenler almadı. Bunlara idamede 6 doz IT MTX verildi.

Nakil yapılacak hastalara nakilde tüm vücut ışınlaması olacağı için profilaktik kraniyal radyoterapi uygulanmadı. Koruyucu radyoterapi alacak tüm hastalar radyoterapi sırasında >2 yaş idi. MSS tutulumu olanlar 1-2 yaş arası 12 Gy, >2 yaş 18 Gy RT aldı. Kemik iliği nakline gidecek hastalara 3 HR blok sonrası nakil yapıldı.

3.2. Relaps kriterleri:

İzlemde kemik iliğinde %25'ten fazla blast olması veya herhangi bir bölgede lösemik infiltrasyon ortaya çıkması relaps olarak değerlendirildi. Relaps zaman ve yerine göre tanımlamalar aşağıdaki gibidir.

Çok erken: Tanıdan itibaren 18 ay içinde, tedavi kesiminden itibaren 6 aydan önce görülen relapslar,

Erken: Tanıdan itibaren 18 aydan sonra ve tedavi kesiminden itibaren 6 aydan kısa sürede görülen relapslar,

Geç: Tedavi tamamlanıp 6. aydan sonra görülen relapslardır

İzole kemik iliği relapsı: Remisyon sağlandıktan sonraki herhangi bir dönemde, merkezi sinir sistemi veya testis tutulumu olmaksızın, tek bir kemik iliği aspirasyonu/biyopsisinde %25'den fazla blast (M3 kemik iliği) saptanması,

İzole MSS relapsı: Beyin omurilik sıvısında lökosit $>5/\text{mm}^3$ hücre saptanması (sitomorfolojisinin pozitif olması) ve/veya fasiyal sinir paralizi, beyin/göz tutulumu ya da hipotalamik sendrom gibi merkezi sinir sistemi lösemisinin klinik bulgularının olmasıdır. BOS'ta $0-4,5/\text{mm}^3$ sayıda hücre saptanırsa, 2-4 hafta sonra beyin omurilik sıvısı tekrar değerlendirilmelidir.

İzole testis relapsı: Testis biyopsisi ile testiste lösemik infiltrasyonun gösterilmesi,

Kombine relaps: Remisyon sağlandıktan sonraki herhangi bir dönemde, merkezi sinir sistemi ve/veya testis tutulumu ile birlikte kemik iliği aspirasyon/biyopsisinde M2 (kemik iliğinde %5-25 blast) veya M3 yanıt saptanmasıdır.

3.3. Absolü monosit sayısı, monosit yüzdesi ve lenfosit/monosit oranı:

Çalışmaya alınan hastaların SYSMEX XN-100 cihazıyla bakılan hemogram değerlerinden tanı anındaki, 8. gün ve 33. gün periferik kan monosit ve lenfosit sayıları geriye dönük incelenerek kayıt edildi. Absolü monosit sayısı ($AMS = \text{lökosit sayısı} \times \% \text{ monosit} \times 100$), absolü lenfosit sayısı ($ALS = \text{lökosit sayısı} \times 1000 \times \% \text{ lenfosit}$), lenfosit/monosit oranı ($LMO = ALS/AMS$) olarak hesaplandı.

3.4. Yaşam Hızları

Genel yaşam süresi; tanı anından itibaren yaşayan veya izlem dışı olgular için son kontrol tarihine, eksitus olan olgular için ölüm tarihine kadar geçen süre olarak değerlendirildi. Olaysız yaşam süresi ise relaps olan veya ölen hastalar için tanı tarihinden bu tarihe kadar olan süre, diğerleri için ise son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak kabul edildi. Hastanın her hangi bir nedenle ölmesi veya relaps yapması olay olarak tanımlandı. Bu tanımlara göre de GYH ve OYH hesaplandı

3.5. Verilerin değerlendirilmesi

Tanımlayıcı istatistikler; sürekli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma (SS) ve ortanca biçiminde gösterildi, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve % olarak verildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare veya Fisher's exact test kullanıldı. Bağımsız grup karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi, bağımlı grup karşılaştırılması için Paired t testi ve Kruskal Wallis testi yapıldı. Demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin GYH ve OYH üzerine olan etkileri Kaplan-Meier sağ kalım analizinde Log-Rank testi kullanılarak analiz edildi. Verilerin analizleri SPSS 23.0 programı ile yapıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

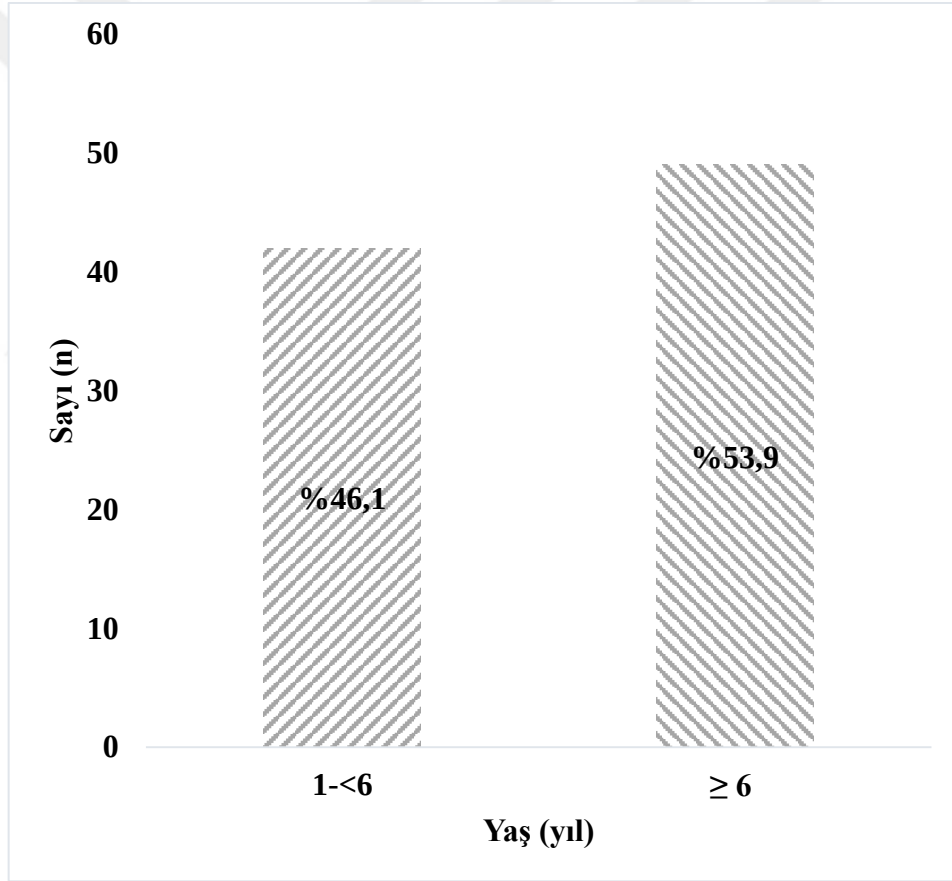
İzinler

Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 26.08.2020 tarihli 665 numaralı kararı ile onay alınmıştır (Bkz: EK-2)

4. BULGULAR

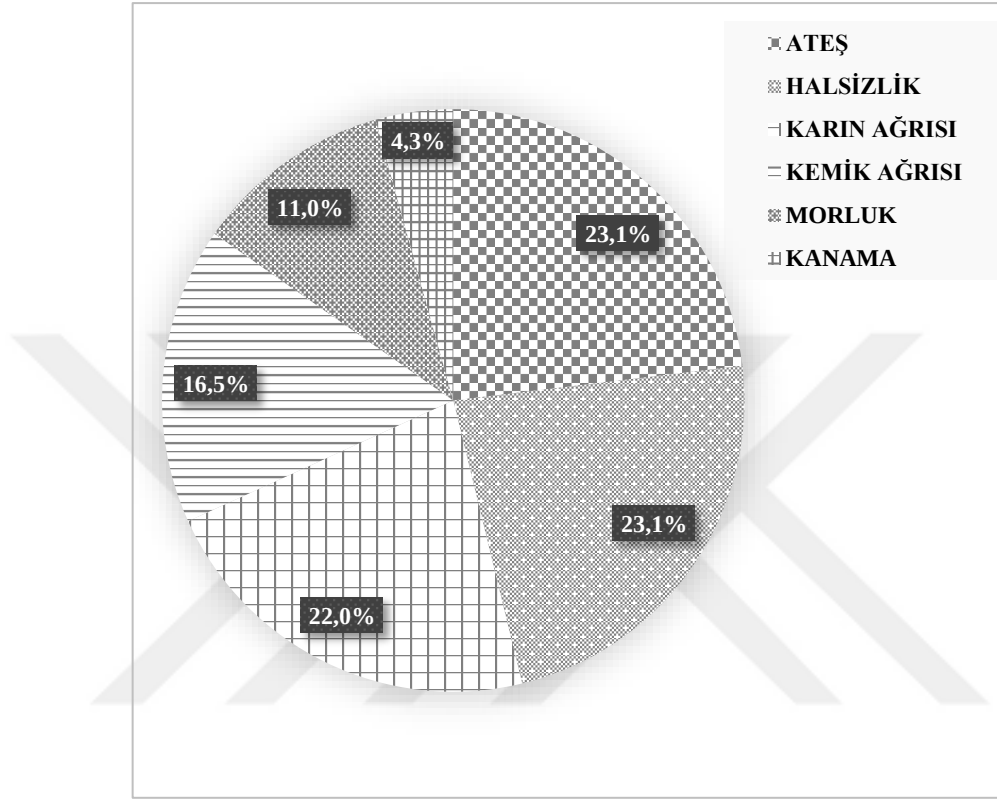
4.1. Tanımlayıcı Demografik Veriler:

Çalışmaya dâhil edilen 91 hastanın yaş, cinsiyet ve başvuru şikâyetleri değerlendirildi. Hastaların 53'ü (%58,2) erkek, 38'i (%41,8) kız olup erkek/kız oranı 1,39 olarak bulundu. Tanı yaşı ortalaması $7,98 \pm 4,88$ yıl, ortancası ise 6,74 yaşı (1,2 ay-17,6 yıl). Kız ve erkek hastalar arasında ortalama tanı yaşı açısından fark yoktu (sırasıyla $7,33 \pm 5,00$ ve $8,45 \pm 4,78$, $p=0,243$). Hastaların yaş gruplarına göre dağılımları; 1-<6 yaş arası 42 kişi, 6 yaş ve üzeri ise 49 kişi şeklindeydi. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı Şekil 4.1.'de görülmektedir.



Şekil 4.1.: ALL tanılı hastaların yaş gruplarının dağılımı

Hastalarımızın 21'sinin (%23,1) ateş, 21'sinin (%23,1) halsizlik, 20'sinin (%22) karın ağrısı, 15'inin (%16,5) kemik-eklem ağrısı, 10'nun (%11) vücutta morluk ve dördünün (%4,3) kanama şikayetleriyle hastaneye başvurdıkları görüldü (Şekil 4.2.).



Şekil 4.2.: ALL tanılı hastaların başvuru şikayetlerinin dağılımı

4.2. Laboratuar Verileri:

Hastaların tanıdaki ortalama hemoglobin düzeyi $8,27 \pm 2,45$ gr/dl, ortalama hemoglobin düzeyi ise 8,2 gr/dl gr/dl (3-15 gr/dl) idi. Yirmidokuz (%31,9) hastada hemoglobin 7 gr/dl'nin altında saptandı. Ortalama trombosit sayısı $88.934 \pm 107.804/\text{mm}^3$, ortalama trombosit sayısı ise $62.000/\text{mm}^3$ (6000-712.000) bulundu. Altmış sekiz hastanın (%74,7) tanıda trombosit sayısı $100.000/\text{mm}^3$ 'ten düşüktü. Başvuruda ortalama lökosit sayısı $42.239 \pm 84.401/\text{mm}^3$, ortalama lökosit sayısı ise $11.570/\text{mm}^3$ ($890-477600/\text{mm}^3$) olarak saptandı. Çizelge 4.1.'de hastaların başvuru hemogram değerleri görülmektedir. Dokuz hastada (%9,8)

lökosit sayısı $>100.000/\text{mm}^3$ (hiperlökositoz) saptandı Hiperlökositoz olgularının %55,5'ine (n=5) lökaferez işlemi uygulandı.

Çizelge 4.1.: ALL tanılı hastaların başvurusundaki hemogram özellikleri

	Olgu sayısı (n,%)	Ortalama$\pm$SS	Ortanca (dağılım)
Hemoglobin (gr/dl)	91 (%100)	8,27 $\pm$ 2,45	8,2 (3-15)
<7	29 (%31,9)	5,53 $\pm$ 0,93	5,6 (3-6,8)
7-<10	37 (%40,7)	8,35 $\pm$ 0,80	8,4 (7-9,9)
≥ 10	25 (%27,4)	11,33 $\pm$ 1,32	10,9 (10-15)
Trombosit (/mm³)	91 (%100)	88.934 $\pm$ 107.804	62.000(6000-712000)
<20000	18 (%19,8)	14277 $\pm$ 3892	15500 (6-19 x10 ³)
20.000-<100.000	50 (%54,9)	56880 $\pm$ 22029	52500 (21-99 x10 ³)
≥ 100.000	23 (%25,3)	217043 $\pm$ 149659	180000(103-712 x10 ³)
Lökosit (/mm³)	91 (%100)	42.239 $\pm$ 84.401	11.570 (890-477600)
<20.000	56 (%61,5)	6726 $\pm$ 5084	4645 (890-18500)
20.000-<50.000	16 (%17,6)	29959 $\pm$ 10459	24170 (20150-48430)
50.000-<100.000	10 (%11)	72574 $\pm$ 14130	71800 (52910-99160)
≥ 100.000	9 (%9,9)	251333 $\pm$ 141662	252000 (10900-477600)

İmmüfenotiplendirme için hastaların kemik iliği örnekleri akım sitometri yöntemi ile değerlendirildi. Buna göre olguların 80'inde (%87,9) prekürsör B ALL, 11'inde (%12,1) T ALL saptandı. Prekürsör B ALL grubunun ortalama tanı yaşı 7,68 $\pm$ 4,83 yıl, T ALL grubunun ise 10,19 $\pm$ 4,88 yıl bulundu, yaş ortalamaları arasındaki fark anlamlı değildi (p=0,144). Prekürsör B ALL tanılı hastaların 46'sı (%57,5) erkek, 34'ü (% 42,5) kız, T ALL'li hastaların ise 7'si (%63,64) erkek, 4'ü (%36,36) kızdı. İki grup arasında cinsiyet açısından da anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,752).

Doksan bir hastanın kemik iliği örneklerinin sitogenetik incelemesinde; 25 hastada (%27,5) herhangi bir genetik anormalliğe rastlanmadı. Altmış altı (%72,5) hastada ise konvansiyonel sitogenetik, PCR ve FISH ile bazı genetik değişiklikler saptandı. Çizelge 4.2.'de hastaların kemik iliği örneklerinde tespit edilen genetik değişiklikler yer almaktadır.

Çizelge 4.2.: ALL tanılı hastaların kemik iliği örneklerinde saptanan genetik değişikliklerin dağılımı

Genetik	n	%
Normal	25	27,5
t(12:21)	17	18,7
t(1:19)	4	4,4
Hiperdiploidi	5	5,5
Trizomiler	19	20,9
t(9:22)	1	1,1
t(4:11)	1	1,1
MLL yeniden düz.	6	6,6
Hipodiploidi	1	1,1
del(9p21)/CDKN2A	12	13,1

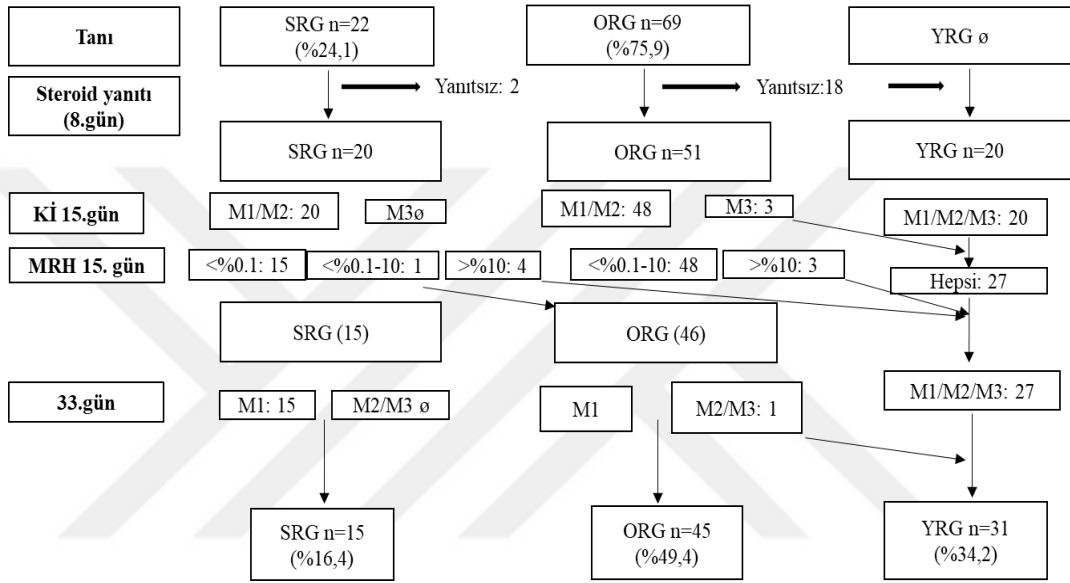
Trizomiler, hiperdiploidi ve t(12:21)'in hastalık seyrini olumlu etkileyen genetik değişiklikler, t(9:22), t(4:11), MLL geninin yeniden düzenlenmeleri ve hipodiploidinin ise prognozu kötü etkileyen genetik değişiklikler olduğu bilinmektedir (1),(2),(62),(16). Buna göre 91 hastanın 41'i (%45,1) iyi, 9'u (%9,8) ise kötü prognoza neden olan genetik değişikliklere sahipti.

Tanı sırasındaki BOS örneklerinin sitolojik incelenmesinde 65 (%71,4) hastanın BOS'unda lenfoblast saptanmadı (SSS-1). BOS örneğinde lenfoblast sayısı $<5/\text{mm}^3$ olan 15 (%16,5) hasta SSS-2, $>5/\text{mm}^3$ olan 1 (%1) hasta da SSS-3 olarak değerlendirildi. BOS'unda eritrosit hâkimiyeti olan 10 (%11) hastanın örneği ise travmatik kabul edildi. Tanı sırasında 19 (%20,8) hastanın lökosit sayısı $\geq 50.000/\text{mm}^3$ olduğu için bu hastalara lomber ponksiyon geç yapıldı.

1 Aralık 2014-1 Aralık 2019 tarihleri arasında merkezimizde tanı alan 1 yaşından büyük bütün hastalara ALLIC BFM 2009 protokolü uygulandı. Hastalar bu protokole göre; tanı yaşı ve lökosit sayılarına bakılarak risk gruplarına ayrıldı. Bu ölçütlere göre; 22 hasta (%24,1) SRG, 69 hasta (%75,9) tanıda ORG idi. Hastaların risk grupları; 8.gün steroide yanıt, 15 ve 33.günlerde ise kemik iliği aspirasyon yayması ve MRH yanıtlarına göre değiştirildi.

Sekizinci gün steroid yanıtına göre değerlendirildiğinde 71 (%78) hasta yanıtızsız, 20 (%22) hasta yanıtı olarak kabul edildi. Steroid yanıtızsız 20 hasta YRG'ye dâhil edildi. Onbeşinci gün kemik iliği değerlendirmesinde; 65 (%71,4) hastada M1 yanıt, 15 (%16,6) hastada M2 yanıt ve 11(%12) hastada M3 yanıt tespit edildi.

Yanıtı M3 olan ve daha önce ORG’de yer alan üç hasta YRG’ye alındı. On beşinci gün 61 hastanın MRH’si <0.1 , 1 hastanın MRH’si $0.1-10$ ve 29 hastanın MRH’si ≥ 10 idi. MRH’ı $0.1-10$ olan bir hastanın (SRG) grubu ORG olarak; ≥ 10 olan 7 hastanın (SRG, n=4, ORG, n=3) risk grupları YRG olarak değişti. Hastaların 15’i (%16,4) SRG, 45’i (%49,4) ORG ve 31’i (%34,2) YRG olarak indüksiyon tedavisini tamamladı (Şekil 4.3.).



Şekil 4.3.: ALL-IC BFM 2009 protokolüne göre tedavi alan hastaların risk grupları dağılımı ve değişimleri

İndüksiyon kemoterapisi sonunda; 88 (%96.7) hasta tedavi yanıtı, üç (%3,3) hasta ise tedaviye yanıtı bulundu. Bu hastaların ikisi 8.gün steroid yanıtlarının kötü olması nedeniyle YRG’de yer almıştı ve 15.gün MRH’leri yanıtıydı (>10). Ayrıca hastaların birinde t (9;22) pozitifliği mevcuttu. Bir hasta (ORG) ise tedavi sonu kemik iliği yanıtı M3 ve MRH’ı ≥ 10 olduğu için YRG kabul edildi. İndüksiyon tedavisi yanıtı üç hastaya allojenik HKHN yapıldı.

İzlemde hastaların sekizinde (%8,7) relaps saptandı. Ortalama relaps zamanı $22,9 \pm 11,9$ ay, ortanca relaps zamanı 21,6 ay (2,7-43,5ay) olarak bulundu. Relaps hastaların ortalama yaşam süresi $42,2 \pm 22,1$ ay, ortanca yaşam süresi 45 aydı (6,6-72,5 ay). Relaps olan hastaların 6’sı (%75) erkek, 2’si (%25) kızdı ($p= 0,462$). Relaps zamanlarına göre değerlendirildiğinde; 4 hasta (%50) çok erken, 2 hasta

(%25) erken, 2 hasta da (%25) geç relaps kabul edildi. Standart risk grubunda yer alan hastalarda relaps gözlenmezken, ORG 3 hasta, YRG 5 hastada relaps tespit edildi, ancak gruplar arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0,162$). Prekürsör B ALL (7/85) ve T ALL (1/11) tanılı hastalar arasında da relaps oranı açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p= 1,000$). Relaps hastalara REZ BFM 2002 relaps protokolü başlandı. Relaps olan hastalardan yalnızca üçüne allojenik HKHN yapıldı (biri çok erken izole kemik iliği relapsı, ikisi relaps KT protokolü sonrası MRH yanıtısızlığı nedeniyle). Bu hastalardan birine allojenik HKHN sonrası ilk yılında yeniden relaps olduğu için ikinci kez HKHN yapıldı. Çalışmaya dâhil edilen 91 hastanın 6'sına (%6,5) tedavi yanıtısızlığı ya da relaps nedenleriyle allojenik HKHN yapıldı. Çizelge 4.3. ve 4.4.'te relaps olan ve allojenik HKHN olan hastaların özellikleri yer almaktadır.

Çizelge 4.3.: Relaps ALL hastalarının demografik ve klinik özellikleri, uygulanan tedaviler ve son durumları

Hasta	Yaş (yıl)	Alt tip	Genetik	Steroid yanıtı	Kİ, MRD (15)	Risk	Relaps zamanı	Relaps yeri	Tedavi	Son durum
1, E	8,4	Pre. B	MLL	var	M1, <%0,1	ORG	14,1 ay	Kİ dışı kombine*	KT,RT	59.ay, H.İ.
2, E	5,4	Pre. B	trizomi	yok	M1, <%0,1	YRG	43,5 ay	izole Kİ	KT	57.ay, H.İ.
3, E	10,9	Pre. B	yok	yok	M2, %12	YRG	2,7 ay	izole Kİ	KT	7.ay, H.E.
4, E	7,9	Pre. B	t(12;21)	var	M1, <%0,1	ORG	36,3 ay	SSS	KT,RT	73.ay, H.İ.
5, K	16,9	Pre.B	del(9;21)	yok	M2, %12	YRG	21 ay	izole Kİ	KT	29.ay, H.İ.
6, K	10,1	Pre. B	del(9;21)	var	M1, <%0,1	ORG	17,6 ay	izole Kİ	KT,KİT	24.ay, H.E.
7, E	8,0	T hücre	yok	var	M1, <%0,1	YRG	26,3 ay	Kİ dahil kombine**	KT,KİT	35.ay, H.İ.
8, E	14,4	Pre. B	t(9;22)	var	M3, %39	YRG	22,1 ay	İzole Kİ	KT,KİT	56.ay, H.İ.

*SSS+testis, ** Kİ +testis, RT= radyoterapi, Kİ=kemik iliği, KT= kemoterapi, ALL-REZBFM2002 protokolü, H.İ. = Hastalıklı, H.E. = Hastalıklı

Çizelge 4.4.: Allojenik hematopoetik kök hücre nakli olan hastaların demografik, klinik özellikleri ve son durumları

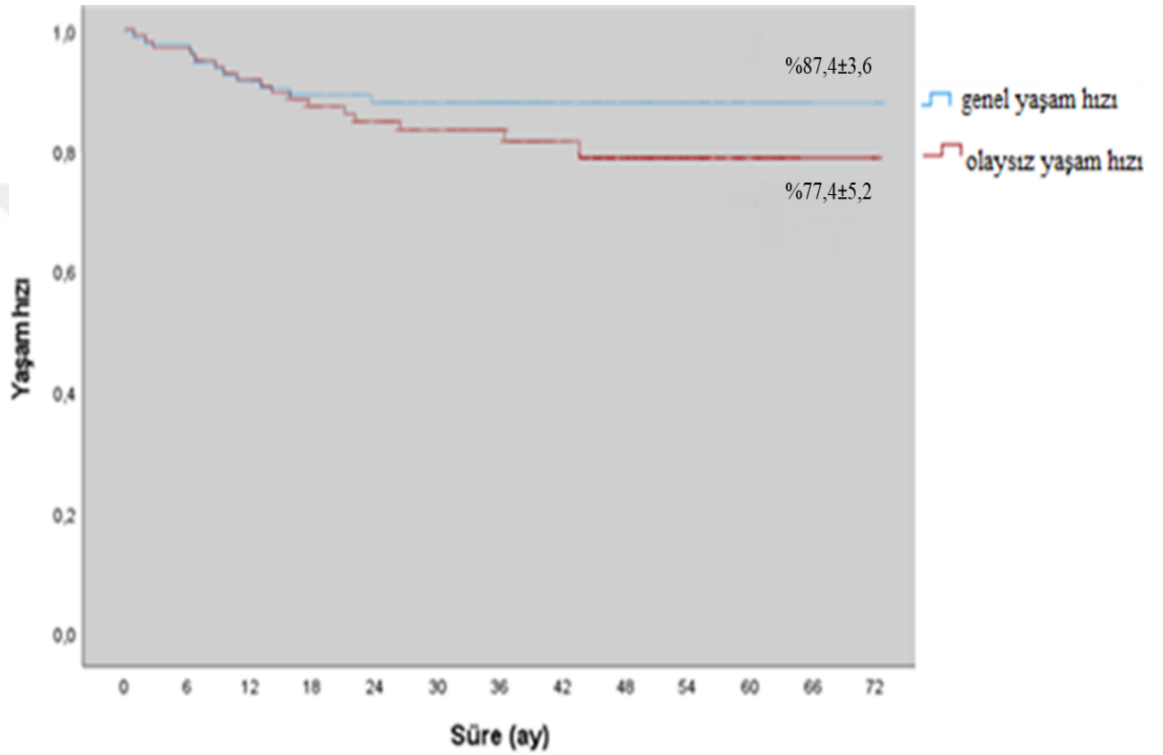
Hasta	Yaş(yıl)	Alt tip	Steroid yanıtı	KİY.,MRH(15)	MRH(33)	Relaps	Nakil tipi, uyum	Son durum
1, E	8,3	T hücre	yok	M3, %94	%60	yok	MSD (10/10)	40. ay, H.İ.
2, E	16,9	Prekürsör B	yok	M3, %36	<%0.01	yok	MFD (10/10)	14. ay, H.E.
3, E	11,8	Prekürsör B	yok	M3, %79	%26	yok	MMUD (9/10)	13 ay, H.E.
4, K	10,1	Prekürsör B	var	M2, <%0.1	<%0.01	var	MMUD (9/10)	24. ay, H.E.
5, E	8	T hücre	var	M1, <%0.1	<%0.01	var	MFD (10/10)	35. ay, H.İ.
6, E*	14,4	Prekürsör B	var	M3, %39	%25	var	MUD PBSC (10/10), MMUD (9/10)	56. ay, H.İ.

KİY.=kemik iliği yanıtı, H.İ.=hastaliksiz izlem, H.E= hastalıklı ex, MSD= matched sibling donor, MFD= matched family donor, MMUD= mismatched unrelated donor, PBSC= peripheral blood stem cell

** Hasta ilk naklini tedavi yanıtı sızlığı nedeniyle, 2. naklini relaps nedeniyle almıştır.*

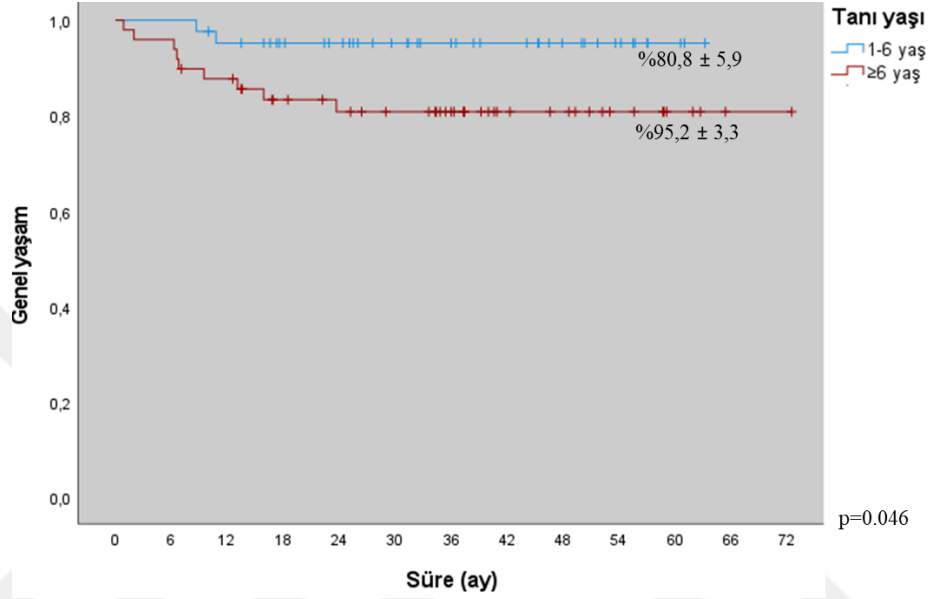
4.3. Yaşam Hızları

Olguların ortalama izlem süresi $35 \pm 17,6$ ay, ortanca izlem süresi ise 36 ay (1-72,5 ay) olarak bulundu. Beş yıllık genel yaşam hızı $\%87,4 \pm 3,6$, olaysız yaşam hızı ise $\%77,4 \pm 5,2$ idi. Şekil 4.4.'te ALL tanılı hastaların genel ve olaysız yaşam hızlarını gösteren grafik yer almaktadır.

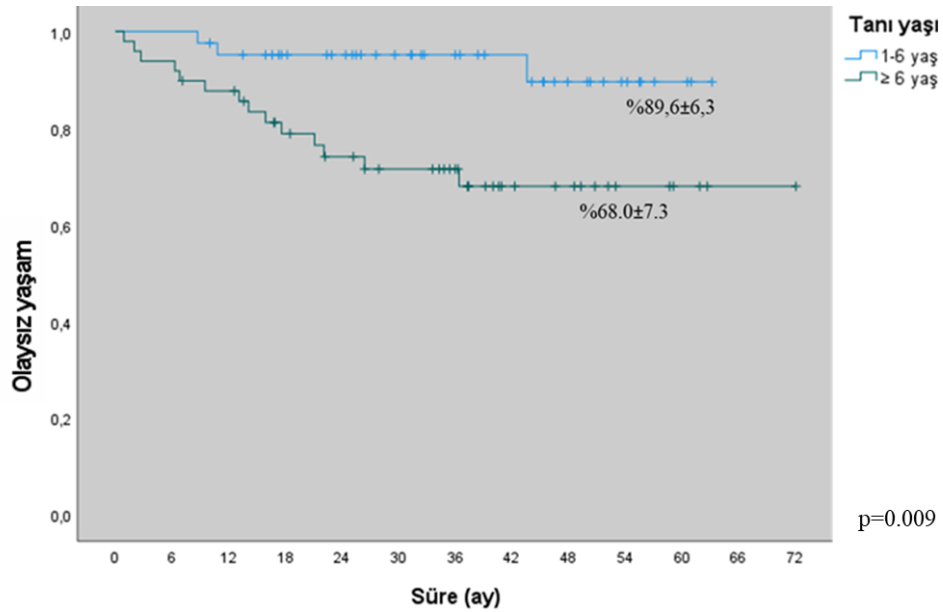


Şekil 4.4. ALL tanılı hastaların genel ve olaysız yaşam hızları

Tanı yaşı ≥ 6 yaş olan hastaların 5 yıllık GYH $\%80,8 \pm 5,9$; 1- <6 yaş arasındaki hastaların ise $\%95,2 \pm 3,3$ idi. Yaş gruplarının GYH'leri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,046$). Tanı yaşı ≥ 6 yaş olanların 5 yıllık OYH 1- <6 yaş olanlara göre daha düşük bulundu (sırasıyla $\%68,0 \pm 7,3$ ve $\%89,6 \pm 6,3$) ($p=0,009$) (Şekil 4.5. ve 4.6.)

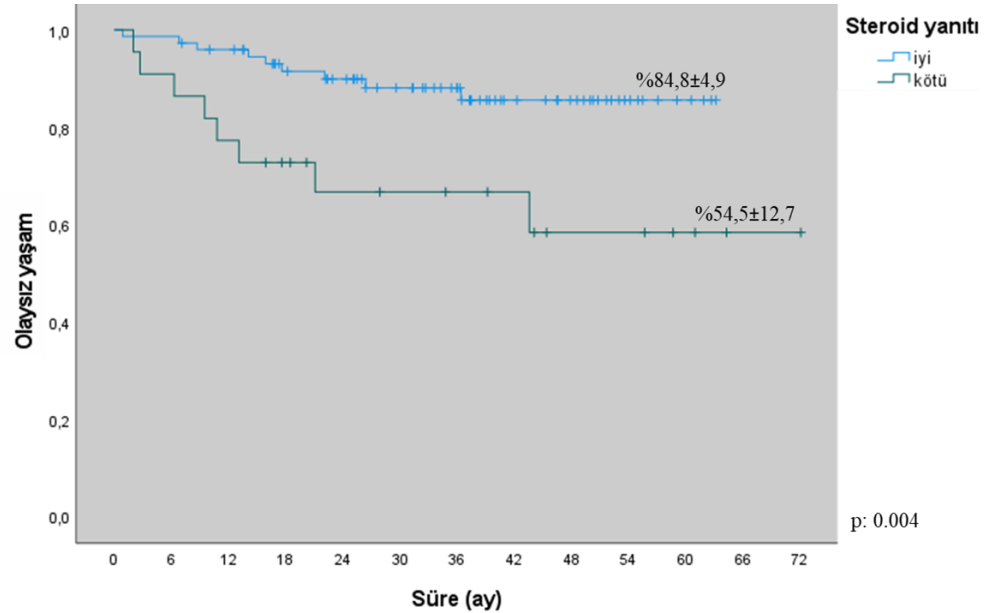
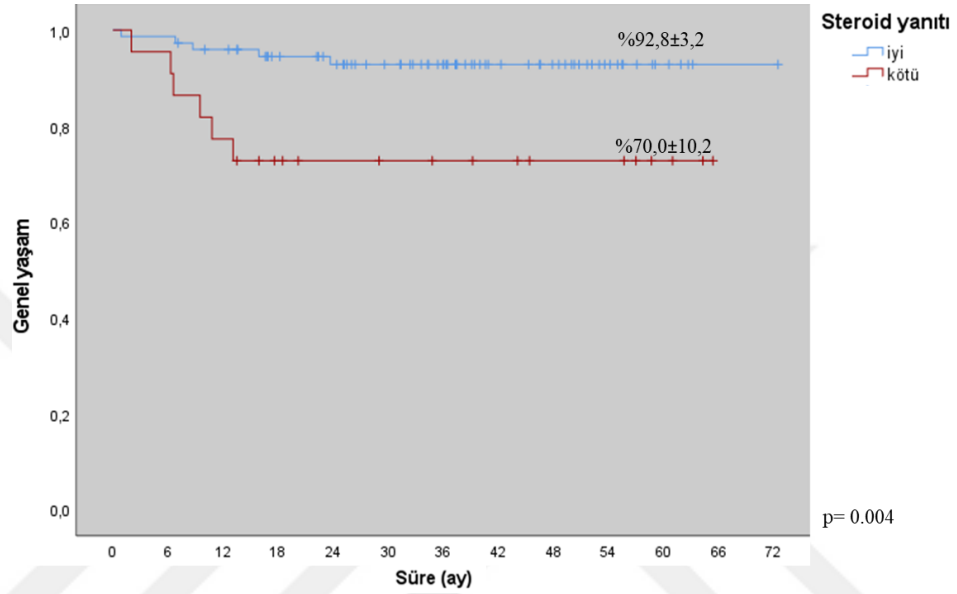


Şekil 4.5: Hastaların yaş gruplarına göre genel yaşam hızları

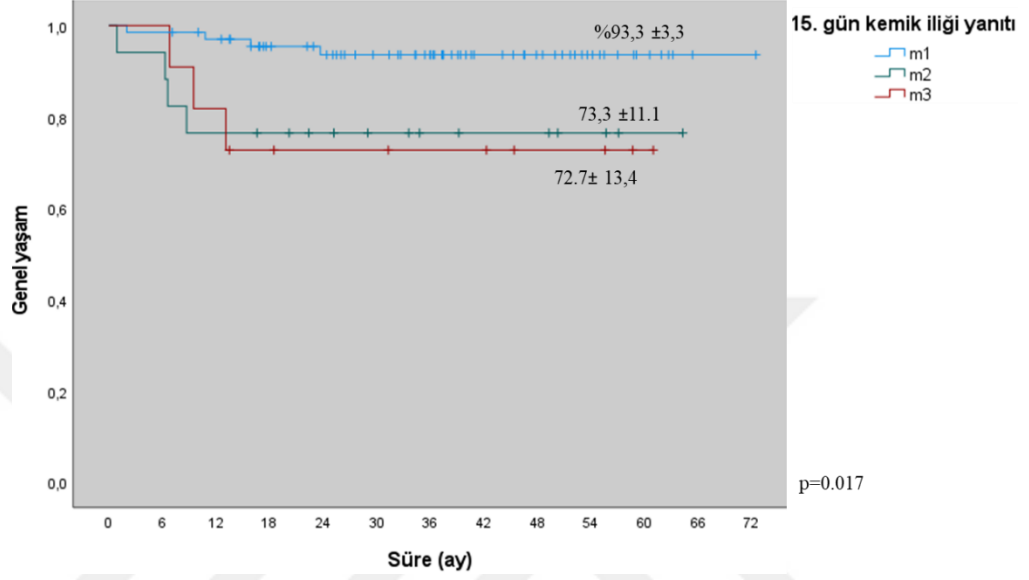


Şekil 4.6: Hastaların yaş gruplarına göre olaysız yaşam hızları

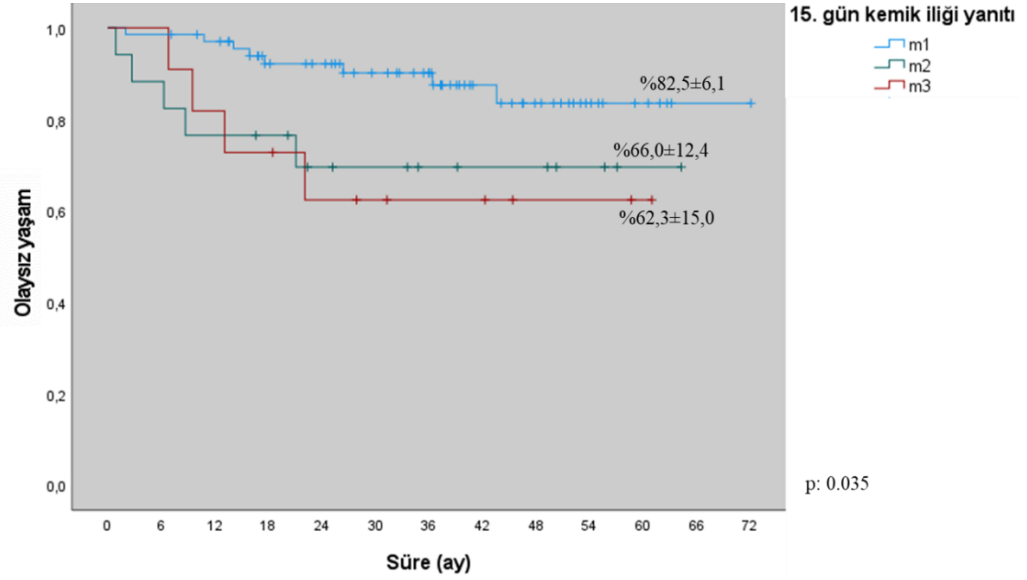
Steroid yanıtı iyi olan hastalarda 5 yıllık GYH'nin ($92,8 \pm 3,2$) steroid yanıtı kötü olanlara ($70,0 \pm 10,2$) göre daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,004$). Beş yıllık OYH steroid yanıtı iyi olanlarda, steroid yanıtı kötü olanlara göre daha yüksekti (sırasıyla $84,8 \pm 4,9$ ve $54,5 \pm 12,7$) ($p=0,004$). Şekil 4.7.ve Şekil 4.8.'de steroid yanıtına göre hastaların GYH ve OYH grafikleri yer almaktadır.



Onbeşinci gün kemik iliği yayması M1 yanıtı hastaların beş yıllık GYH ve OYH'leri M2 ve M3 yanıtı hasta grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,021$ ve $p=0,041$) (Şekil 4.9. ve 4.10.).

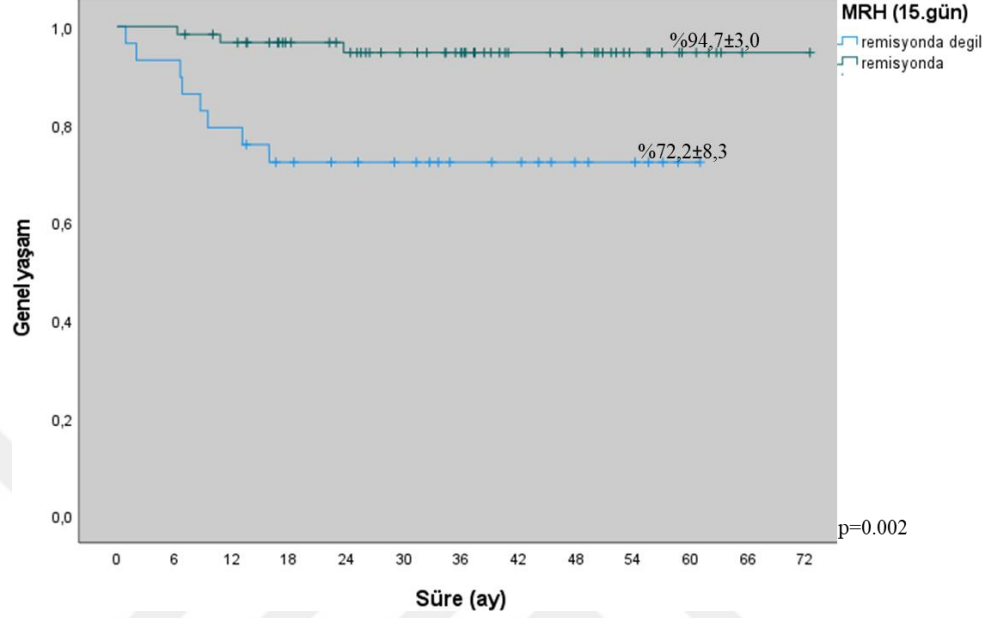


Şekil 4.9: Hastaların 15.gün kemik iliği yanıtlarına göre genel yaşam hızları

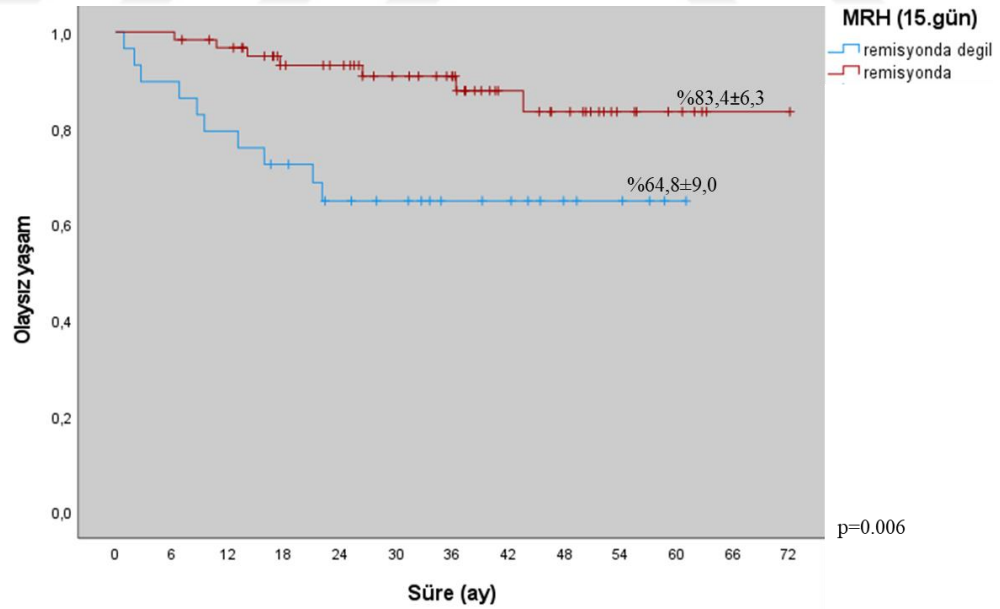


Şekil 4.10: Hastaların 15.gün kemik iliği yanıtlarına göre olaysız yaşam hızları

Hastalar 15.gün MRH'lerine göre değerlendirildiğinde; remisyonda olan hastaların GYH ve OYH'leri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla $p=0,002$ ve $p=0,006$) (Şekil 4.11. ve 4.12.)

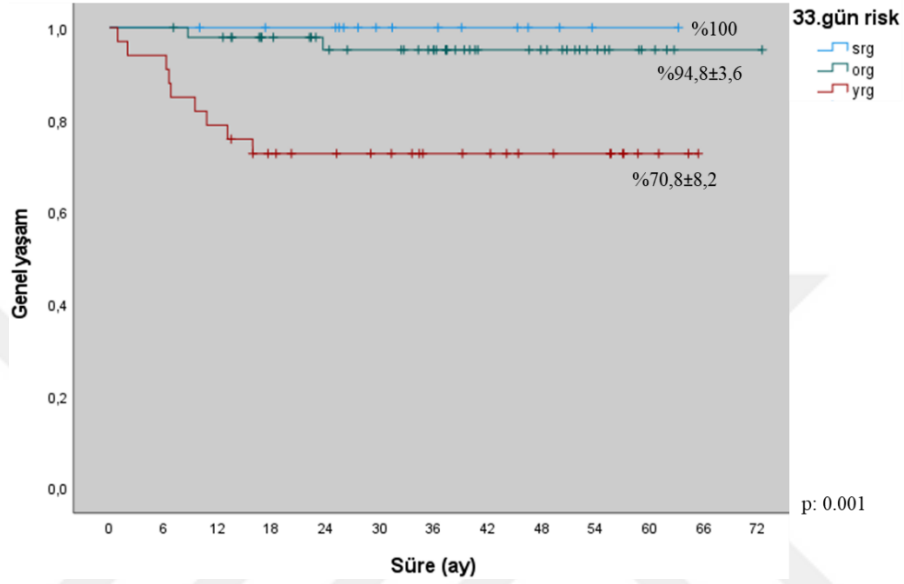


Şekil 4.11.: Hastaların 15.gün MRH'lerine göre genel yaşam hızları

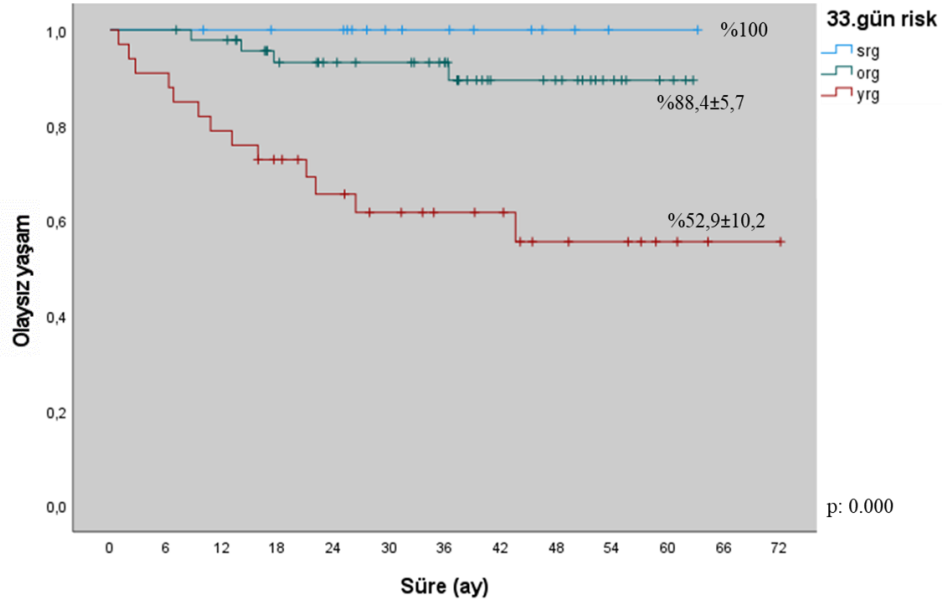


Şekil 4.12.: Hastaların 15.gün MRH'lerine göre olaysız yaşam hızları

Beş yıllık GYH'nin, SRG hastalarda %100, ORG hastalarda %94,8±3,6, YRG hastalarda ise %70,8±8,2 olduğu görüldü, aradaki fark da istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001). Beş yıllık OYH ise YRG'deki hastalarda daha düşük bulundu (SRG %100, ORG %88,4±5,7 ve YRG %52,9±10,2) (p<0,001). Hastaların risk gruplarına göre GYH ve OYH grafikleri Şekil 4.13. ve Şekil 4.14.'te gösterilmiştir.



Şekil 4.13.: Hastaların risk gruplarına göre genel yaşam hızları



Şekil 4.14.: Hastaların risk gruplarına göre olaysız yaşam hızları

Hastaların 5 yıllık GYH ve OYH'leri arasında cinsiyet, tanı lökosit sayısı, immünofenotiplendirme ve genetik özelliklere göre anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Çizelge 4.5.).

Çizelge 4.5. Hastaların bazı klinik ve laboratuvar bulgularına göre GYH ve OYH

	5 yıllık GYH	p	5 yıllık OYH	p
Cinsiyet		0,375		0,983
Kız	%83,3±6,3		%80,2±6,8	
Erkek	%90,4±4,1		%75,1±7,6	
Tanı Lökosit		0,256		0,185
<20.000/mm ³	%90,6±4,0		%80,3±7,1	
≥20.000/mm ³	%82,4±6,5		%71,8±8,1	
Yaş		0,016		0,009
1-<6	%80,8±5,9		%89,9±6,3	
≥6	%95,2±3,3		%68,0±7,3	
Genetik		0,343		0,546
İyi	%90,1±4,7		%79,9±8,0	
Kötü	%100		%76,2±14,8	
İmmünofenotip		0,079		0,082
Prekürsör B	%89,5±3,5		%79,7±5,5	
T ALL	%72,7±13,4		%60,6±15,7	
Steroid yanıtı		0,004		0,004
İyi	%92,8±3,2		%84,8±4,9	
Kötü	%70,0±10,2		%54,5±12,7	
Kİ (15.gün)		0,017		0,035
M1	%93,3±3,3		%82,5±6,1	
M2	%73,3±11,1		%66,0±12,4	
M3	%72,7±13,4		%62,3±15,0	
MRH (15.gün)		0,002		0,006
Remisyonunda	%94,7±3,0		%83,4±6,3	
Remisyonunda değil	%72,2±8,3		%64,8±9,0	
Risk grupları		0,001		0,000
SRG	%100		%100	
ORG	%94,8±3,6		%88,4±5,7	
YRG	%70,8±8,2		%52,9±10,2	

4.4. Absolü Monosit Sayısı (AMS), Monosit Yüzdesi (MY), Lenfosit/Monosit Oranı (LMO) ve Etkiledikleri Faktörler

Hastaların tanı anındaki ortalama AMS $769,345 \pm 1910,38/\text{mm}^3$, ortalama MY $\%1,94 \pm 1,64$, ortalama LMO ise $112,39 \pm 165,24$ idi. Absolü monosit sayısı, MY ve LMO için ROC analizine göre eşik değerler (cut off) belirlendi. Bu değerler; AMS için $190/\text{mm}^3$ [AUC = 0,65; %95 (CI), 0,48-0,72] sensitivitesi %58,8 spesifisitesi %57, MY için %1,265 [AUC = 0,63; %95 (CI), 0,46-0,80] sensitivite %81,8 spesifisite % 46,9) bulundu. Lenfosit/monosit oranı için eşik değer 46,625 [AUC = 0,40; %95 (CI), 0,19-0,59] sensitivite %27,3 spesifisite %45,3 olarak hesaplandı. Hastalar elde edilen eşik değerlere göre düşük /yüksek AMS, MY ve LMO'ya sahip olarak gruplandırıldı (Çizelge 4.6.).

Çizelge 4.6.: Hastaların AMS, MY, LMO cut-off değerlerine göre dağılımı

Gruplar	Sayı (n)	%
AMS(/mm³)		
Düşük AMS (<190)	51	56
Yüksek AMS (≥ 190)	40	44
MY (%)		
Düşük MY (<1,265)	38	41,8
Yüksek MY ($\geq 1,265$)	53	58,2
LMO		
Düşük LMO (<46,625)	43	47,3
Yüksek LMO ($\geq 46,625$)	48	52,7
Toplam	91	100

Absolü monosit sayısı düşük hastalarda kötü seyirli genetik değişiklik oranı %9 iken, AMS yüksek olan grupta bu oran %33,3 bulundu ($p=0,047$). Diğer klinik özellikler ve tedavi yanıtları açısından AMS, MY ve LMO grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Hastaların klinik özellikleri ve tedavi yanıtlarının AMS, MY ve LMO eşik değerlerine göre dağılımı Çizelge 4.7.'de görülmektedir.

Çizelge 4.7.: Hastaların klinik özelliklikleri ve tedavi yanıtlarının AMS, MY ve LMO cut-off değerlerine göre dağılımı

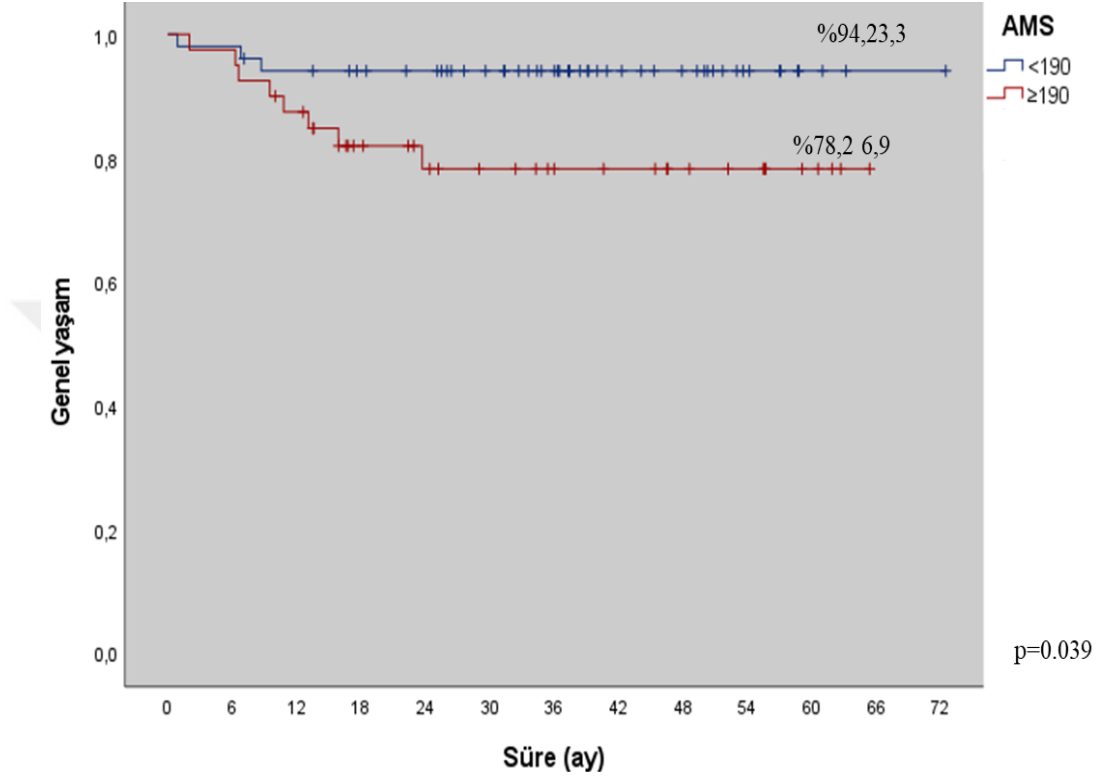
	AMS (/mm ³)		p	MY (%)		p	LMO		p
	<190	≥190		<1,265	≥1,265		<46,625	≥46,625	
Cinsiyet			0.899			0.708			0.657
Kız	21(%41,1)	17(%42,5)		15(%39,4)	23(%43,3)		19(%44,1)	19(%39,5)	
Erkek	30 (%58,9)	23(%57,5)		23(%60,6)	30(%56,7)		24(%55,9)	29(%60,5)	
Yaş (ortalama,yıl)	7,5±4,6	8,5±5,2	0.315	7,5±4,5	8,2±5,1	0.521	8,6±5,0	7,4±4,7	0.242
Yaş aralık			0,297			0.533			0.437
1-5,9	26(%50,9)	16(%40)		19(%50)	23(%43,3)		18(%41,8)	24(%50)	
≥6	25(%49,1)	24(%60)		19(%50)	30(%56,7)		25(%58,2)	24(%50)	
Alt tip			0.161			0.091			0.071
Prekürsör B	47(%92,1)	33(%82,5)		36(%94,7)	44(%83,0)		35(%81,3)	45(%93,7)	
T	4(%7,9)	7(%17,5)		2(%5,3)	9(%17)		8(%18,7)	3(%6,3)	
Genetik			0.047			0.479			0.481
İyi	30(%90,9)	11(%64,7)		20(%86,9)	21(%77,7)		17(%77,2)	24(%85,7)	
Kötü	3(%9,1)	6(%35,3)		3(%13,1)	6(%22,3)		5(%22,8)	4(%14,3)	
Steroid yanıtı			0.102			0.431			0.781
Var	43(%84,3)	28(%70)		29(%76,3)	42(%79,2)		33(%76,7)	38(%79,1)	
Yok	8(%15,7)	12(%30)		9(%23,7)	11(%20,8)		10(%23,3)	10(%20,9)	
15.gün iyileşme			0.963			0.261			0.687
M1	37(%73)	28(%68,1)		26(%65,8)	39(%74,5)		31(%72,7)	34(%69,2)	
M2	8(%15,3)	7(%20,4)		5(%17,1)	10(%18,1)		8(%18,1)	7(%17,3)	
M3	6(%11,7)	5(%11,5)		7(%17,1)	4(%7,4)		4(%9,2)	7(%13,5)	
MRH(33.gün)			0.580			0.374			1.000
Remisyonunda	50(%97,8)	38(%95)		36(%94,7)	52(%98,1)		42(%97,6)	46(%95,8)	
Remisyonunda değil	1(%2,2)	2(%5)		2(%5,3)	1(%1,9)		1(%2,4)	2(%4,2)	
Risk(33.gün)			0.123			0.590			0.556
SR	12(%23)	3(%7,5)		5(%13,1)	10(%18,8)		9(%20,9)	6(%12,5)	
IR	23(%45)	22(%55)		18(%47,3)	27(%50,9)		20(%46,5)	25(%52)	
HR	16(%32)	15(%37,5)		15(%39,6)	16(%30,3)		14(%32,6)	17(%35,5)	
Relaps			0.718			0.064			0.062
Var	4(%7,8)	4 (%10)		6 (%15,7)	2 (%3,7)		1 (%2,3)	7 (%14,5)	
Yok	47(%92,2)	36(%90)		32 (%84,3)	51 (%96,3)		42 (%97,7)	41 (%85,5)	

Hastaların tanı anındaki ortalama AMS'si ($769,34 \pm 1910,38$), tedavinin 33.günü yanıt değerlendirmesinde ölçülen ortalama AMS'den ($78,24 \pm 131,46$) anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,001$). Relaps olan hastalarda ortalama AMS'de tedavinin 33.gününe göre anlamlı bir artış saptandı ($42,50 \pm 37,70$ ve 1080 ± 1816) ($p=0,012$). Tedavinin 33 günü ölçülen LMO, tanı anına göre daha düşük saptanırken MY yüksekti. Relaps anındaki LMO ve MY'de 33. güne göre anlamlı artış tespit edildi. ($p>0,05$). Çizelge 4.8.'de hastaların tanı, 33.gün ve relaps zamanı AMS, MY ve LMO değerleri yer almaktadır.

Çizelge 4.8. Hastaların tanı, 33. gün ve relaps zamanı AMS, MY ve LMO değerleri

	Toplam Hasta (n:91)	p	Relaps Hasta (n:8)	p
Ortalama AMS/mm³		0.001		0.012
Tanı anında	$769,34 \pm 1910,38$		-	
Tedavinin 33.günü	$78,24 \pm 131,46$		$42,50 \pm 37,70$	
Relaps zamanı	-		$1080,00 \pm 816,70$	
Ortalama MY (%)		0.000		0.069
Tanı anında	$1,94 \pm 1,64$		-	
Tedavinin 33.günü	$4,28 \pm 3,92$		$3,39 \pm 2,90$	
Relaps zamanı	-		$8,82 \pm 11,16$	
Ortalama LMO		0.000		0.017
Tanı anında	$113,71 \pm 167,46$		-	
Tedavinin 33.günü	$22,50 \pm 24,13$		$28,48 \pm 19,50$	
Relaps zamanı	-		$8,07 \pm 6,67$	

Beş yıllık GYH düşük AMS'li grupta $94,2 \pm 3,3$, yüksek AMS'li grupta ise $78,2 \pm 6,9$ 'du ($p=0,039$). Her iki grubun beş yıllık OYH'leri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($80,9 \pm 7,2$ ve $72,3 \pm 7,6$) ($p=0,120$) (Şekil 4.15.).



Şekil 4.15.: Hastaların absolü monosit sayısı gruplarına göre genel yaşam hızları

Hastaların 38'inin (%41,8) düşük MY ($\%<1,265$), 53'ünün (%58,2) ise yüksek MY ($\geq 1,265$) grubunda yer aldığı görüldü. Her iki grubun 5 yıllık GYH'leri ve OYH'leri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,075$ ve $p=0,940$).

Hastaların 43'ü (%47,3) düşük LMO'lu ($<46,625$) grupta, 48'i (%52,7) ise yüksek LMO'lu grupta yer almaktaydı. Düşük LMO'ya sahip hastaların 5 yıllık GYH, yüksek LMO'ya sahip hastalara göre daha düşük bulundu ancak aradaki fark anlamlı değildi (sırasıyla $\%81,1\pm 6,0$ ve $\%93,3\pm 8,7$) ($p=0,053$). Her iki grubun beş yıllık OYH'leri arasındaki fark anlamlı saptanmadı ($p=0,759$). Çizelge 4.9.'da AMS, MY, LMO'ya göre yaşam hızları özetlenmiştir.

Çizelge 4.9.: Hastaların AMS, MY ve LMO gruplarına göre GYH ve OYH

	5 yıllık GYH	p	5 yıllık OYH	p
AMS		0,039		0,120
Düşük	$\%94,1 \pm 3,3$		$\%80,9 \pm 7,2$	
Yüksek	$\%78,2 \pm 6,9$		$\%72,3 \pm 7,6$	
MY		0,075		0,940
Düşük	$\%94,7 \pm 3,7$		$\%73,5 \pm 8,6$	
Yüksek	$\%82,4 \pm 5,4$		$\%81,9 \pm 5,5$	
LMO		0,053		0,759
Düşük	$\%81,1 \pm 6,0$		$\%81,1 \pm 6,0$	
Yüksek	$\%93,3 \pm 3,7$		$\%75,2 \pm 7,8$	

5. TARTIŞMA

Akut lenfoblastik lösemi çocuklarda en sık görülen malignitedir. Hastaların yaşam hızı 1940'lı yıllarda %10'nun altında iken geliştirilen kemoterapi ilaçları, risk gruplarına göre tedavi protokollerinin belirlenmesi, antimikrobiyolojik tedavi ve kan ürünleri transfüzyonu gibi destek tedavideki gelişmeler sonucu günümüzdeki yaşam hızı %90'lara ulaşmıştır. Farklı ülkelerden, çok sayıda merkezin katıldığı ve geniş hasta serilerinde yapılan çalışmalarda yaşam hızı ve bunu etkileyen prognostik faktörler belirlenmekte, tedavi protokolleri yan etkilerin azaltılarak yaşam hızını artırmak amacıyla yeniden düzenlenmektedir. Büyük çalışma grupları tarafından geliştirilen tedavi protokolleri ülkelerin ve merkezlerin koşulları ve kendi tecrübelerine göre değişiklikler gösterebilmektedir. Merkezimizde BFM temelli kemoterapi protokolleri takip edilerek uygulanmaktadır. Bu çalışmada ALL tanılı hastalarımızın klinik ve laboratuvar özellikleri, uygulanan ALL IC 2009 protokolünün tedavi sonuçları ve buna etki edebileceğini düşündüğümüz tanı anı AMS, MY ve LMO değerleri ve diğer faktörler incelenmiştir.

Aralık 2014-2019 dönemini kapsayan bu çalışmadaki hastalarda erkek cinsiyet hâkim olup erkek/kız oranı 1,39 olarak bulundu. Literatürde bildirilen erkek/kız oranı da 1,1-1,4 arasında değişkenlik göstermektedir (1),(2),(16),(183). Akut lenfoblastik lösemi görülme sıklığının 2-5 yaş arasında en üst düzeye ulaştığı bilinmektedir (1),(2),(6). 2010 yılında merkezimizde ALL'lerin tedavileri ve sonuçlarını etkileyen faktörlerin araştırıldığı çalışmada ortalama tanı yaşı 4,3, ALL BFM 95 çalışmasında ise 5 yaş olarak bulunmuştur (184),(86). Çalışmamızda ise hastaların ortalama tanı yaşı 6,74 idi. Yaş gruplarına göre hastaların dağılımına bakıldığında; %46,1'inin 1-<6 yaş grubunda, %53,9'unun ise 6 yaş ve üzeri grupta yer aldığı görüldü. ALL IC BFM 2002 çalışmasında (15 farklı ülkeden 5060 hasta) ise hastaların %51'i 1-<6 yaş grubunda iken çalışmamızda hastaların çoğunluğu 6 yaş ve üzeri grupta yer almaktaydı. Bu da daha tanı anında SRG olan hasta sayımızın daha az olmasına neden olmuştur.

BFM çalışmaları için hiperlökositoz sınırı 100.000/mm³ ve üzeri, SJCRH için ise 200.000/mm³ ve üzeridir. ALL IC BFM 2002 çalışmasında %11,2, SJCRH'nin çalışmalarında ise (15,16) %7,8 olarak bildirilmiştir (105),(185). Bu çalışmada ise hastaların 9'unda (%9,8) lökosit sayısı 100.000/mm³ üzerindeydi.

Çocukluk çağı ALL'lerinin çoğunluğu B hücre öncüllerinden kaynaklanmaktadır. Hastalarımızın %87,9'unda prekürsör B-ALL, %12,1'inde T ALL saptandı. ALL IC BFM 2002 çalışmasında vakaların %83,3'ünün prekürsör B, %12,7'sinin T immüfenotipinde olduğu bildirilmiştir (105). Literatürdeki diğer çalışmalarda prekürsör B ALL sıklığı AEIOP-BFM 2000'de (%86,8), CoALL-07-03'te (%87,1), DFCI-05'te (%87) ve MRC UKALL 2003'te (%88) olup çalışmamızla benzerlik göstermektedir (79),(78), (83),(186). Yapılan birçok büyük çalışmada da T ALL sıklığının erkeklerde daha fazla olduğu bildirilmiştir (187),(188),(189). Bu çalışmada her ne kadar prekürsör B ve T ALL arasında cinsiyet açısından bulunan fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da T ALL'li hastaların %63'ü erkekti.

Akut lenfoblastik lösemi hastalarında pek çok genetik anormallik tanımlanmıştır ancak bunların sadece bir kısmı prognostik öneme sahiptir ve tedavi protokollerinin risk sınıflamasında yer almaktadır. ALL IC BFM 2009 tedavi protokolünün risk sınıflamasında bu genetik anormalliklerden sadece t(9;22), t(4;11) ve hipodiploidi kullanılmaktadır (62). Bu çalışmadaki hastalarda t(9;22), t(4;11) ve hipodiploid pozitiflik oranları %1'dir. ALL-BFM-95 çalışmasında t(9;22) %1,98, t(4;11) %1.19 oranında pozitif, ALL IC BFM 2002 çalışmasında ise bu oranlar sırasıyla %2,8 ve %1 olarak bulunmuştur (86),(105). Ülkemizde Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nin çalışmasında t(9;22) pozitifliği %3'tür (190). Literatür ile çalışmamızdaki genetik anormallik oranları benzerdir, aradaki küçük farklar hasta sayılarından kaynaklanmaktadır.

Steroid yanıtının ALL'li hastalarda prognostik faktör olduğu ilk olarak ALL-BFM 83 çalışmasıyla gösterilmiştir (82). Hastaların %8'inde steroid yanıtı kötü olup bu hastalarda 10 yıllık OYH %39, steroid yanıtılılarda ise %66 olarak bildirilmiştir. Steroid yanıtı kötü olan hastalarda lökosit sayısının yüksekliği, T ALL, tanı anında SSS tutulumu gibi prognozu olumsuz etkileyen diğer faktörlerin

birlikteliği de sıktır (1),(2),(16). Steroid yanıtızsızlığı tüm protokollerde risk sınıflamasında ve relapsı öngörmede kullanılmaktadır. Çalışmamızda hastaların %78'inin steroid yanıtı iyi iken %22'sinin steroid yanıtı kötü bulundu. Ülkemizde yapılan başka çalışmalarda steroid cevabı %85,5 ile %96,3 arasında değişmektedir (184)(191)(192). ALL-BFM 86, 90 ve 95 çalışmalarında steroid yanıtızsızlık oranı %8,4 - 9,6 arasında olup GYH ve OYH'leri steroid yanıtı grubu göre daha düşük olarak bulunmuştur (112),(82),(80). ALL IC BFM 2002 çalışmasında ise steroide cevabı kötü olanların oranı %9,8'dir. Bu hastaların 5 yıllık OYH %59, steroid cevabı iyi olanların ise %79 olarak rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda steroid yanıtızsızlık oranı literatürden daha yüksekti. Bunun tanı anındaki lökosit sayısı ile ilişkisi incelendiğinde ALL IC BFM 2002 çalışmasında tanı anındaki lökosit sayısı $\geq 50.000/mm^3$ olan hasta oranı %20,3, $\geq 200.000/mm^3$ olan hasta oranı %5,5 olup çalışmamızla benzerdi (sırasıyla %20,9 ve %5,5). Bu nedenle steroid yanıtızsızlık oranımızın yüksekliği tanı anındaki hiperlökositoz oranımız ile açıklanamadı. Çok merkezli BFM-TRALL-2000 çalışmasında steroid yanıtı hastalarda 5 yıllık OYH $73,2 \pm 1,1$, steroid yanıtızsız hastalarda $44,6 \pm 3,2$ 'dir (193). Literatürde bildirildiği gibi çalışmamızda da steroid yanıtı olan hastaların 5 yıllık GYH ve OYH'leri, steroid yanıtızsız olanlarınkine göre daha yüksekti (sırasıyla %92,8 ,%84,8 ve %70,0, %54,5).

ALL-BFM 90 çalışmasından itibaren 15. gün kemik iliği yanıt değerlendirilmesi rutin olarak yapılmaya başlanılmış ve 15.gün kemik iliği yanıtının M3 olmasının relaps oranını artırdığı, bu hastalarda OYH'nin daha düşük olduğu (6 yıllık OYH %44) bulunmuştur (80). ALL IC BFM 2002 çalışmasında da 15. gün kemik iliği yanıt oranları M1 %66,5, M2 %23,9 ve M3 %9,6 olarak bildirilmektedir (105). Bizim çalışmamız da ise 15.gün kemik iliği yanıt değerlendirmesinde; M1 %71,4, M2 %16,5 ve M3 %12.1 olarak bulundu. Hastalarımızda 15.gün kemik iliği yanıtı M3 olanların oranının daha yüksek olmasının nedeni steroid yanıtızsız hasta oranımızın yüksekliği ile açıklanabilir. 15.gün kemik iliği yayması yanıtı ve akım sitometri (MRH) değerlendirmeleri sonucunda 11 hastanın (SRG;5, ORG;6) risk grupları değişti. Kemik iliği yanıtı M1/M2 olan hastaların 5 yıllık OYH, M3 olan hastalardan daha yüksektir (%83 ve %62).

Çalışmadaki 91 hastanın; 5 yıllık genel ve olaysız yaşam analizlerine bakıldığında; GYH %87,4 ve OYH %77,4 olarak bulundu. Farklı çalışmalarda GYH oranları %93,5 -87,0 arasında; OYH oranları ise %87,2 -79,6 arasında değişmektedir (191),(77),(76),(83),(194),(195). Ülkemizde İzmir ekibinden BFM çalışması için bildirilen 5 yıllık GYH %73,1 idi (7). BFM-TRALL-2000 çalışmasına göre GYH %75,9±1,0 ve OYH ise 69,3±1,1'dir (193). ALL IC 2002 15 farklı ülke ve 5060 hastayı kapsayan çalışmasında 5 yıllık OYH %74, GYH %82 olarak rapor edilmiştir. Hastalarımızın GYH'si ve OYH'si steroid yanıtsız hasta oranımızın yüksek olmasına rağmen literatür ile benzer veya daha iyidir. Hastalarımızı tedavi ederken kullandığımız ALL IC BFM 2009 protokolü, ALL IC BFM 2002 protokolünden sonra düzenlenmiş ve sonuçları henüz yayınlanmamıştır.

Genel ve olaysız yaşam hızları yaş gruplarına göre analiz edildiğinde 1-<6 yaş grubunun en iyi yaşam hızlarına sahip olduğu görüldü. Bu grup literatürde de tedavi yanıtı en iyi olan grup olarak kabul edilmekte ve bu yaş grubundaki hastalar SRG'de yer alarak daha az yoğunlukta kemoterapi almaktadırlar (2),(62),(77),(105),(196). Çalışmamızda ≥6 yaş grubundaki hastaların (n=49) çoğunluğunu 10 yaş ve üzeri hastaların (n=29,%59,1) oluşturmasının prognozu olumsuz etkilediği düşünülmektedir.

Çalışmada prekürsör B ALL için 5 yıllık GYH %89,5±5,5 iken T ALL için %72,7±13,4 olarak bulundu. Olaysız yaşam hızları ise sırasıyla %79,7±5,5 ve %60,6±15,7 idi. Her ne kadar prekürsör B ALL'de sonuçlar daha iyi görünse de aradaki fark anlamlı değildi. AIEOP-BFM 2000, COG, DFCI, MRC-UKALL 2003, NOPHO2008, SJCRH çalışmalarında ise; prekürsör B ALL için GYH %89,6-94,6, OYH %80,4-88,4; T ALL için ise GYH %80,7-91, OYH %74-81,2 arasında değişmektedir (79),(84),(83),(195),(77),(197). Prekürsör B ALL hastalarımızın yaşam hızı sonuçları diğer çalışmalarla benzerdir. T ALL hastalarımızın GYH ve OYH'leri ise literatüre göre düşüktür. Çalışmamıza en yakın sonuçlar; oldukça geniş hasta sayısını içeren ve tedavi şeması olarak da ALL IC BFM 2009 protokolüne benzeyen ALLIC-BFM 2002 çalışmasından bildirilmiştir (Prekürsör B ALL için OYH %75, T ALL için ise %69) (197).

ALL IC BFM 2002 çalışmasında hastaların %30,8'i SRG, %52,3'ü ORG, %16,7'si YRG'de yer almıştır. Risk gruplarına göre 5 yıllık OYH YRG hastalarda daha düşük olarak bildirilmiştir (%81, %75 ve %55) (105). Bizim çalışmamızdaki hastaların %16,4'ü SRG, %49,4'ü ORG ve %34,2'si YRG'de yer almaktaydı. Yüksek risk grubundaki hasta oranımızın literatüre göre daha yüksek olması, çalışmamızdaki steroid yanıtı oranının ve tanı yaşı ≥ 6 olan hasta sayısının daha yüksek olmasıyla açıklanabilir. Ülkemizden Koçak ve ark. (192) yaptığı çalışmada 5 yıllık OYH; SRG'de %90,6, ORG'de %79,8 ve YRG'de %58,3 olarak bildirilmiştir. Literatürde olduğu gibi çalışmamızda YRG hastaların GYH ve OYH'leri SRG ve ORG'deki hastalara göre daha düşüktü. 5 yıllık GYH ve OYH sonuçlarımız sırasıyla SRG için %100; ORG'de %95,2 ve %89,4, YRG'de ise %72,6 ve %55,4 şeklindeydi.

AIEOP-BFM ALL 2000 çalışmasında 33.gün MRH yanıtı %0.01'den küçük olan hastaların 5 yıllık GYH %92,3 $\pm$ 0,9'dur (79). Borowitz ve ark. (103) yaptığı COG çalışmasında 29.gün MRH yanıtı pozitif (%0,01-%0,1 arası) olan grubun 5 yıllık OYH, negatif gruba göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (sırasıyla; %59 $\pm$ 5,0, %88 $\pm$ 1,0). Zhou ve ark. (102) (DFCI Consortium Protocol 95-01) çalışmasında 30.gün MRH pozitifliği relaps riskini bağımsız olarak 10,6 kat (%95 CI; 6,05-18,55) arttırdığı gösterilmiştir. Merkezimizde daha önce yapılan Hazar ve ark. çalışmasında üç faktörün (steroid yanıtı, 15.gün kemik iliği yanıtı, 33.gün MRH) 5 yıllık OYH üzerine etkisinin olduğu gösterilmiştir (184). Yine ülkemizden Güneş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; 8.gün steroid yanıtı ve 33.gün risk grubu GYH ve OYH'yi anlamlı olarak etkilemektedir (191). Bu çalışmada da steroid yanıtı ve 15.gün kemik iliği yanıtının yanı sıra 33.gün MRH durumunun da yaşam hızları üzerine etkisi olduğu tespit edildi. Otuz üçüncü gün MRH $\leq$ % 0.01 olan hastaların GYH %90,1, OYH %80,3 idi. Otuz üçüncü gün MRH yanıtı olmayan sadece üç hasta vardı. Allojenik HKHN yapılan bu hastalardan biri eks oldu, diğer iki hasta (39 ay ve 55 ay) hastalıksız olarak takip edilmektedir.

Günümüzde hastaların tanı ve tedavi yöntemleri giderek gelişmekte; hastalığa neden olan hücreler ve bu hücrelerin çevre ile ilişkisi hayvan modelleri ve doku kültürleri ile yakından incelenmektedir. Tümöral mikroçevre kavramı aydınlatılmaya başlanmış, doğal bağışıklıkta önemli rol alan monositlerin doku düzeyinde farklılaşmasıyla ortaya çıkan makrofaj türlerinin proinflatuar ve antiinflatuar dengeyi etkilediği ve bu dengenin bir tarafa kaymasının kanser dâhil birçok hastalığın patogeneğinde önemli rol oynadığı kanısına varılmıştır. Tümör mikroçevresini yansıttığı düşünülen periferik AMS ve LMO'nun farklı tümörlerde prognostik etkisinin olduğu gösterilmiştir (198),(199),(179). Ancak bilgimize göre çocukluk çağı kanserlerinde bu konuda yapılmış çalışma sayısı kısıtlıdır.

Bu çalışmada ayrıca çocukluk çağı ALL vakalarında tanı anındaki AMS ve LMO'nun (tümör mikroçevresi ve konakçı bağışıklığının yerine geçen biyobelirteçleri) tedavi yanıtı ve prognoz üzerine olan etkisi değerlendirildi. Tümör ilişkili makrofajlar (TAM) periferik kan monositlerinin farklılaşmasıyla oluşurlar. Yapılan çalışmalarda AMS ile TAM'lar arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (173),(200). Tümöral dokuda TAM'ların sayıca artması sağkalımı olumsuz etkilemektedir (201). Tanı anında yüksek AMS'nin, AML, DLBCL, multipl miyelom, ve Hodgkin lenfoma dâhil olmak üzere çeşitli hematolojik maligniteleri olan hastalarda olumsuz prognostik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (202),(181),(203). Kesin mekanizma hala belirsiz olsa da, monositlerin tümör oluşumu ve anjiyogenezi desteklediği ve sistemik immünosupresyona katkıda bulunduğu iyi bilinmektedir (138).

Çalışmamızda yüksek AMS'ye sahip hastaların 5 yıllık GYH'si düşük AMS'ye sahip hastalarinkine göre daha yüksek bulundu (%94,1 ve %78,2). Witkowski ve ark. (204); çocuk B ALL hastalarında genel ve relapssız yaşam hızlarının tanı anında AMS yüksek olan grupta ($AMS > 1000/uL$) düşük olan gruba ($AMS > 1000/uL$) göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Non-klasik monositlerin; löseminin dokuda neden olduğu inflamasyonu baskıladığı bu sayede blastların immün yanıtı kaçıktıkları düşünülmektedir (205),(206). Ayrıca Shi ve ark. (207) da yaptıkları çalışmada; prekürsör B ALL'li hastaların relaps sırasındaki

normal AMS değerlerinin kurtarma tedavisine (salvage therapy) yanıtı arttırdığını bildirmişlerdir.

Hastalarımızın tanı anı AMS ile beraber MY de değerlendirildi. Periferik kanda monosit yüzdesinin normal değer aralığı %2-8'dir (1). Çalışmada bulunan eşik değerin (%1,265) sağlıklı birey için saptanandan daha düşük bulunması kemik iliğinin blastlarca infiltrasyonundan veya lösemili hastalarda tanı anında lökosit sayısı yüksek olduğu için MY'nin göreceli olarak düşük olmasından kaynaklanmış olabilir. Monosit yüzdesi düşük olan hastaların yaşam hızları MY yüksek olan hastalara göre anlamlı olmasa da daha yüksek idi. Literatürde kanserli hastalarda MY'nin hastalık seyri ve prognoza etkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Solid tümörlerde yapılacak çalışmalarda AMS yanı sıra MY değerlendirilmesi bu konuya açıklık getirmesi açısından önemlidir. Hastalarımızın tedavi sonrası 33.gün remisyon değerlendirmesinde bakılan periferik kan ortalama AMS azalırken, ilginç olarak MY tanı anına göre artmış bulundu. Bu remisyon sağlanan hastalarda lökosit sayısının normale dönmesine bağlı olarak MY'nin rölatif artışı ya da nonklasik monositlerin artışından kaynaklanmış olabilir. Ancak monosit alt gruplarına yönelik bir inceleme yapmadığımız için artan monositlerin tipi hakkında yorum yapmamız mümkün olmamıştır. Nitekim Lima ve ark.(208) yaptığı 15 hastalık bir çalışmada; indüksiyon tedavisi sonrası yapılan değerlendirmede 9 hastanın periferik kan ve kemik iliği örneğinde immünsüpresif monositlerin (CD14+/HLA-DR-) sayıca arttıkları gözlemlenmiştir. İmmünsüpresif monositlerin, immün aktivite ve tümör hücreleri arasındaki dengeden sorumlu olduğu ve IL-10 salınımını arttırarak ve regülatör T hücrelerini baskılayarak immün yanıtı azalttığı bilinmektedir (209). Bizim çalışmamızda da relaps gelişen sekiz hastanın relaps sırasındaki MY'sinin 33.güne göre anlamlı olmasa da arttığı görüldü. Monosit yüzdesinin ALL'lerdeki seyrini ve prognoz üzerine olan etkisini değerlendirebilmek için daha çok sayıda hastayı kapsayan, relaps hasta sayısının da daha fazla olduğu ve monosit alt tiplerinin de araştırılacağı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde LMO ile ilgili çalışmalar solid tümör ve lenfomaları kapsamakta ve erişkin hasta gruplarından oluşmaktadır. Lenfosit/monosit oranının solid tümörlerde prognoza etkisini bildiren çalışmaları içeren bir meta-analizde,

kolorektal, üretelyal karsinom, nazofarinks karsinomu, akciğer ve pankreatik kanser, yumuşak doku sarkomunda düşük LMO kötü prognoz ve düşük yaşam hızları (genel, hastalıksız ve kanser spesifik) ile ilişkilendirilmiştir (210). Nishijima ve ark. (211) yaptığı 25 solid tümör çalışmasını (9716 hasta) içeren bir başka meta-analizde; kolorektal, üretelyal karsinom, nazofarinks karsinomu ve pankreas kanseri yanı sıra; akciğer küçük hücreli dışı kanserleri, özofagus kanseri, renal hücreli karsinomda düşük LMO'nun GYH'yi 1,73 kat (95% CI, 1,55–1,93), OYH'yi 1,56 kat (95% CI, 1,31–1,86) azalttığı gösterilmiştir. Bir başka meta-analizde Lin ve ark.(181); DLBCL hastalarda düşük LMO'nun GYH'yi 2 kat (95% CI: 1.71–2.35), OYH'yi 2,31 kat (95% CI: 1.77–3.01) azalttığını bildirmiştir. Çocukluk çağı tümölerinden osteosarkom ve Ewing sarkomda LMO'nun prognoza etkisini gösteren kısıtlı çalışmalar mevcuttur (199),(212). Ancak ALL'li hastalarda tanı anında LMO'yu değerlendiren çalışmaya literatürde rastlanılmamıştır. Çalışmamızda tanı anında LMO yüksek hastaların 5 yıllık GYH'si, LMO düşük hastalarinkine göre aradaki fark anlamlı olmasa da yüksek bulundu (%93,3 ve %81,1). Lenfosit monosit oranının ALL'li hastalarda prognoza olan etkisini değerlendirmek için daha fazla hasta sayısını içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürdeki AMS ve LMO ile ilgili çalışmalarda tanı anındaki AMS ve LMO'nun prognoza etkisi incelenmiştir. Bu çalışmalarda tedavi yanıtı sonrası AMS ve LMO'nun seyri hakkında bir değerlendirme yapılmamıştır. Bilgilerimize göre çalışmamız tanı anı ve remisyonadaki AMS ve LMO'nun prognoza etkisi ve seyrini değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmamızda hastaların tanı anındaki ortalama AMS ($769,34 \pm 1910,38$), 33.gün remisyon değerlendirmesindeki ortalama AMS'den ($78,24 \pm 131,46$) anlamlı olarak daha yüksekti. Hastaların remisyona girmesi ile AMS'de azalma saptandı ve ilginç olarak relaps olan hastalarda da ortalama AMS'nin 33.gün remisyon haline göre de arttığı görüldü ($42,50 \pm 37,70$ ve 1080 ± 1816). Tümör ilişkili makrofajlar periferik (TAM) kan monositlerinden oluşur ve TAM ile periferik kan monosit sayısı arasında pozitif bir korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar vardır (174),(213). Tümör ilişkili makrofajların anjiyogenezisi, metastazı, immün baskılanmayı ve kemoterapi direncini teşvik ettiği düşünülmektedir (147),(214),(215). Bu bilgiler ışığında ve yüksek AMS'nin prognoz üzerine olan olumsuz etkisi göz önüne alındığında remisyon halindeki

hastalarda AMS'nin azalması ve relaps sırasında artması beklenebilir bir durumdur. Çalışmamızdaki hastaların tedavinin 33.gün bakılan LMO'sunda da tanı anındakine göre belirgin bir azalma saptandı. Tanı anında yüksek LMO'nun prognoza olumlu etkisi bilindiğinden ve tedavi ile AMS de azaldığından, LMO'daki bu azalma şaşırtıcıdır. Absolü lenfosit sayısının (ALS) kemik iliği ve immün fonksiyonların iyileşmesini gösterdiği düşünülmektedir (216). Kemoterapi sonrası lenfosit sayılarının normale geç dönmesi daha önceden var olan immün yetmezlik ya da tümör mikroçevresi tarafından salınan sitokinlerin T hücreleri baskılaması nedeni olduğu bilinmektedir (138). Çalışmamızda indüksiyon tedavisi sonrası LMO'daki azalmanın nedeni kemoterapi sonrası lenfosit sayılarının normale geç dönmesi olabilir. Rabin ve ark. (217) yaptığı 171 hastalık çalışmada; 33.gün MRH yanıtı <0.1 ve ALS'si (absolü lökosit sayısı) $>1500/mm^3$ olan hastaların 6 yıllık OYH %85, GYH %98,1 olarak bulunmuştur. Hatta indüksiyon tedavisi sonrası MRH ile ALS'nin beraber değerlendirilmesinin risk sınıflamasında sensitivite ve spesifisiteyi arttırabileceğini öne sürmüşlerdir. Absolü monosit ve lenfosit sayısı ile ilgili yapılan çalışmalardan yola çıkarak; tanı ve değerlendirme zamanlarında absolü lenfosit sayısının yüksek, monosit sayısının düşük olmasının dolayısıyla yüksek LMO'nun, iyi prognoza ve iyileşmeye işaret edeceği düşünülebilir. Tam tersi tedavi yanıtınlığı veya relaps gibi durumlarda ise lenfositlerin ve LMO'nun düşük, monositlerin de sayıca yüksek olmasını beklemek şaşırtıcı değildir.

Sonuç olarak; ALL tanılı hastalarımızın klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları literatür ile benzerdir. ALL IC BFM 2009 protokolü tedavi sonuçlarımız da bir önceki protokol ALL IC BFM 2002 ile karşılaştırılabilir düzeydedir. Yüksek riskli hasta grubunda yaşam hızlarını arttıracak yeni tedavilere ihtiyaç devam etmektedir. Çalışmamızda tanı anında yüksek AMS'nin ALL hastalarda genel yaşam hızını olumsuz etkilediği bulundu. İndüksiyon sonunda AMS'de azalma ve relaps sırasında da tekrar artış tespit edildi. Tanı anında LMO yüksek olan hastaların genel yaşam hızları anlamlı olmasa da daha yüksek bulundu. Ancak hasta sayımızın az olması nedeni ile sonuçlarımızın başka çalışmalar ile de desteklenmesi gerekmektedir. Akut lenfoblastik lösemi tanılı hastalarda tanı anı AMS, LMO, MY ve monosit alt gruplarını ve tedavi sonrası değişimlerini geniş hasta serilerinde araştırarak çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Çalışmaya alınan 91 hastanın 53'ü (%58,2) erkek, 38'i (%41,8) kızdı. Erkek/kız oranı 1,39 olarak bulundu.
2. Hastaların ortalama tanı yaşı $7,98 \pm 4,88$ yıl, ortanca tanı yaşı 6,74 (1,2-17,5 yıl) saptandı. Yaş gruplarına göre hastaların dağılımı incelendiğinde; 1-<6 yaş arası 42 (%46,1) hasta, 6 yaş ve üzeri 49 (%53,9) hasta olduğu görüldü.
3. Başvuruda, hastaların en sık ateş (%23,1), halsizlik (%23,1) ve karın ağrısı (%22) yakınmaları mevcuttu. Diğer yakınmalar sırasıyla; kemik-eklem ağrısı (%16,5), vücutta morluk (%10) ve kanamayı (%4,3).
4. Olguların tanıda ortalama hemoglobin değeri $8,27 \pm 2,45$ gr/dl, lökosit sayısı $42.239 \pm 84.401/\text{mm}^3$, trombosit sayısı $88.934 \pm 107.804/\text{mm}^3$ tü. Yirmi dokuz hastanın (%32,3) hemoglobin değeri <7 gr/dl, 18 hastanın (%19,8) trombosit değeri $<20.000/\text{mm}^3$ olarak saptandı. Tanıda 9 hastada (%9,8) hiperlökositoza rastlandı. Hiperlökositoz olgularının %55,5'ine (n=5) lökaferez işlemi uygulandı.
5. Tanı sırasında SSS durumu; %71,4 SSS-1, %16,5 SSS-2 ve %1 SSS-3 olarak dağılım göstermiştir. Hastaların %11'inin BOS örneğinde eritrosit hâkimiyeti mevcut olup bu grup travmatik kabul edilmiştir. On dokuz hastanın lökosit sayısı $\geq 50.000/\text{mm}^3$ olduğu için bu hastalara tanı/tedavi amacıyla lomber ponksiyon geç yapılmıştır.
6. Hastaların %87,9'unun prekürsör B ALL, %12,1'inin ise T ALL olduğu görüldü. İmmünofenotipe göre alt gruplar arasında tanı yaşı ve cinsiyet açısından farklar anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,144$, $p=0,752$).
7. Kemik iliği örneklerinin sitogenetik incelenmesinde saptanan genetik değişikliklere bakıldığında 25 (%27,5) hastada herhangi bir değişikliğe rastlanmadığı görüldü. İyi genetik belirteçlerin oranı sırasıyla; $t(12;21)$ %18,7, hiperdiploidi %5,5, trizomiler %20,9 olarak bulundu. Ayrıca % 9,8 oranında kötü genetik belirteçlere [$t(9;22)$, $t(4;11)$, MLL yeniden düzenlemesi, hipodiploidi] rastlandı.

8. Tanı sırasında yaş ve lökosit sayısına göre 22 (%24,1) hasta SRG, 69 (%75,9) hasta ise orta risk kabul edildi.
9. Sekizinci gün değerlendirmesinde 71 (%78) hasta steroid yanıtı, 20 (%22) hasta steroid yanıtıydı. Bu nedenle 20 hasta YRG'ye alındı.
10. On beşinci gün kemik iliği yanıtı M3 olan 11 (%12) hasta mevcuttu. Hastaların 29'unun da (%31,8) 15.gün MRH'si remisyonda değildi.
11. Protokol sonunda 15 ve 33.gün kemik iliği, MRH yanıtlarına bakılarak toplam 11 hastanın (SRG, n=5, ORG, n=6) risk grupları değişti. On beş (%16,4) hasta SRG , 45 (%49,4) hasta ORG, 31 (%34,2) hasta YRG olarak indüksiyon tedavisini tamamladı.
12. İndüksiyon tedavisi sonunda üç hastanın kemik iliği M3 yanıtı ve MRH'si >%10 saptandı. Bu hastalardan ikisine akrabalarından, birine de akraba dışı vericiden allojenik HKHN yapıldı.
13. Hastalarımızın sekizinde (%8,7) relaps saptandı. Ortalama relaps zamanı $22,9 \pm 11,9$ ay, ortancası 21,6 ay (2,7-43,5ay) olarak bulundu. Relaps zamanlarına bakıldığında 2 (%25) hastanın çok erken, 4 (%50) hastanın erken ve 2 (%25) hastanın da geç relaps olduğu görüldü.
14. Cinsiyet, risk grupları, immünofenotiplendirmeye göre relaps oranları arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,462$, $p=0,162$, $p=1,000$).
15. Çalışmaya dâhil edilen 91 hastanın 6'sına (%6,5) tedavi yanıtı ya da relaps nedeniyle allojenik HKHN yapıldı.
16. Olguların ortalama izlem süresi $35 \pm 17,6$ ay, ortancası 36 ay (1-72,5 ay) olarak bulundu. Beş yıllık genel yaşam hızı %87,4 $\pm$ 3,6, olaysız yaşam hızı %77,4 $\pm$ 5,2 idi.
17. Cinsiyet, tanıdaki lökosit ($<20.000/\text{mm}^3$ ve $\geq 20.000/\text{mm}^3$), genetik (iyi,kötü) immünofenotipe göre 5 yıllık GYH ve OYH'ler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$)
18. Tanı yaşı altı yaş ve üzeri hastaların 5 yıllık GYH'si %80,8 $\pm$ 5,9 iken 1-<6 yaş hastalarinki %95,2 $\pm$ 3,3'tü ve aradaki fark anlamlı bulundu ($p=0,046$). Yine iki grup arasında 5 yıllık OYH'ler (sırasıyla %68,0 $\pm$ 7,3 ve %89,6 $\pm$ 6,3) arasındaki fark da anlamlıydı ($p=0,009$).

19. Steroid yanıtı hastaların 5 yıllık GYH $92,8 \pm 3,2$, steroid yanıtı olmayan hastaların ise $70,0 \pm 10,2$ bulundu ($p=0,004$). Beş yıllık OYH ise steroid yanıtı olanlarda $84,8 \pm 4,9$, steroid yanıtı olmayanlarda $54,5 \pm 12,7$ saptandı ($p=0,004$).
20. On beşinci gün kemik iliği yanıtı M1 olan hastaların GYH $93,3 \pm 3,3$, M2 olanların $73,3 \pm 11,1$ ve M3 olan hastaların ise $72,7 \pm 13,4$ saptandı ($p=0,017$). Olaysız yaşam hızları ise M1 için $82,5 \pm 6$, M2 için $66,0 \pm 12,4$ ve M3 için $62,3 \pm 15,0$ olarak bulundu ($p=0,035$).
21. On beşinci gün MRH'lerine bakıldığında; remisyonda olan hastaların GYH $94,7 \pm 3,0$, remisyonda olmayan hastaların ise $72,2 \pm 8,3$ 'tü ($p=0,002$). Olaysız yaşam hızları ise remisyonda olanların $83,4 \pm 6,3$, remisyonda olmayanların $64,8 \pm 9,0$ olarak bulundu ($p=0,006$).
22. Risk gruplarına göre 5 yıllık GYH yüksek risk grubunda daha düşük ($70,8 \pm 8,2$) bulundu (SRG 100 , ORG $94,8 \pm 3,6$) ($p=0,001$). Aynı şekilde YRG'nin OYH'si de diğer gruplara göre düşüktü (SRG 100 , ORG $88,4 \pm 5,7$, YRG $52,9 \pm 10,2$) ($p<0,001$).
23. Absolü monosit sayısı, MY ve LMO için ROC analizine göre pozitif eşik değerleri (cut off) belirlendi (sırasıyla $190/\text{mm}^3$, $1,265$, $46,625$). Hastalar pozitif eşik değerlerine göre düşük/yüksek olarak gruplandırıldı ve hasta grupları arasında demografik, klinik ve tedavi yanıtı özellikleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Yalnızca AMS'si yüksek olan grubun kötü genetik özellikler taşıdığı görüldü ($p=0,047$).
24. Hastaların tanı anı ortalama AMS'si ($769,34 \pm 1910,38/\text{mm}^3$) 33.gün değerlendirmede ölçülen AMS'den ($78,24 \pm 131,46/\text{mm}^3$) anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,001$). Relaps olan hastalarda da ortalama AMS'de ($1080,00 \pm 816,70/\text{mm}^3$) 33.gününe ($42,50 \pm 37,70/\text{mm}^3$) göre anlamlı bir artış saptandı ($p=0,012$).
25. İndüksiyon sonu değerlendirmede LMO ($22,50 \pm 24,13$) tanı anına ($113,71 \pm 167,46$) göre daha düşük saptandı ($p<0,05$). Relaps anında ($8,07 \pm 6,67$) LMO'nun 33.güne ($3,39 \pm 2,90$) göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,017$). Yine 33.gün MY ($4,28 \pm 3,92$) tanı anına ($1,94 \pm 1,64$) göre daha yüksekti ($p<0,05$). Relaps hastaların

MY'sinin 33.gün MY'lerine göre yüksek olduğu saptandı ancak istatistiksel anlamlı değildi ($p=0,069$)

26. Beş yıllık GYH düşük AMS'li grupta $94,2 \pm 3,3$, yüksek AMS'li grupta ise $78,2 \pm 6,9$ 'du ($p=0,039$). Beş yıllık OYH'lere bakıldığında AMS düşük grupla ($80,9 \pm 7,2$) yüksek grup ($72,3 \pm 7,6$) arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,120$).
27. Beş yıllık GYH; MY düşük grupta $94,7 \pm 3,7$, yüksek grupta $82,4 \pm 5,4$ bulundu. Olaysız yaşam hızları ise MY düşük grupta $73,5 \pm 8,6$ ve MY yüksek grupta $81,9 \pm 5,5$ saptandı. Her iki grup arasında GYH ve OYH açısından fark anlamlı değildi ($p>0,05$).
28. Beş yıllık GYH; LMO düşük grupta $81,1 \pm 6,0$, yüksek grupta $93,3 \pm 3,7$ bulundu. Olaysız yaşam hızları ise LMO düşük grupta $81,1 \pm 6,0$ ve LMO yüksek grupta $75,2 \pm 7,8$ saptandı. Gruplar arası GYH ve OYH açısından fark anlamlı değildi ($p>0,05$).

7. ÖZET

Kanser gelişimi ve ilerlemesinde tümör mikroçevresi (tumor microenviroment) ve tümör ilişkili immün hücreler (Tumor associated immune cells- TAICs) önemli rol oynamaktadır. Özellikle lenfositlerin bölgesel immün yanıt oluşturduğu bazı makrofaj türlerinin de yanıtı baskılayarak invazyon ve metastazı kolaylaştırdığı bilinmektedir.

Çalışmamızda Aralık 2014- Aralık 2019 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji- Onkoloji Bölümü'nde takip ve tedavi edilen akut lenfoblastik lösemi tanılı 91 hastanın klinik özellikleri, tedavi sonuçları ve tanıdaki absolü monosit sayısı, monosit yüzdesi, lenfosit/monosit oranlarının tedavi yanıtı ve yaşam hızları üzerine etkisinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışma grubumuzun ortalama tanı yaşı $7,98 \pm 4,88$, erkek/kız oranı 1,39 bulundu. Hastalarımızın %53,9'u tanıda 6 yaşından büyüktü. T ALL sıklığı % 12,1 olarak saptandı. Genetik değişikliklerden t(12;21) sıklığı %18,7 iken t(9;22), t(4;11), hipodiploidi sıklığı %1 olarak bulundu. Ayrıca tanıda SSS tutulumu-3 olan hasta oranı %1'di. Çalışmaya dâhil edilen hastalarımıza ALL IC BFM 2009 kemoterapi protokolü uygulandı. Steroid yanıt oranı %78, 15.gün MRH yanıtı %70, 15. gün kemik iliği yanıtı M1-M2 %88, 33.gün tedavi yanıtı oranı %96,9 saptandı. Altı hastaya (%6,5) tedavi yanıtısızlığı ya da relaps nedeniyle HKHN yapıldı. Olguların ortalama takip süresi $35 \pm 17,6$ ay ortanca takip süresi 36 ay (1-72,5 ay) olarak bulundu. Genel ve olaysız yaşam hızları sırasıyla %87,4 $\pm$ 3,6 ve %77,4 $\pm$ 5,2'ydi. Relaps oranı %8,7 olarak bulundu ve ortalama relaps süresi 22,9 $\pm$ 11,9 aydı. Çalışmamızda 1-<6 yaş olmak ($p_{GYH}=0,046$, $p_{OYH}=0,009$), steroide iyi yanıtı ($p_{GYH}=0,004$, $p_{OYH}=0,004$) 15.gün kemik iliği M1 yanıtı ($p_{GYH}=0,017$, $p_{OYH}=0,035$) ve 33.gün risk grubu SRG olmanın ($p_{GYH}=0,001$, $p_{OYH}= <0,001$) GYH ve OYH'yi olumlu etkilediği görüldü.

Hastalar AMS ($<190/mm^3$ ve $\geq 190/mm^3$), MY (% $<1,265$ ve $\geq 1,265$) ve LMO'larına ($<46,625$ ve $\geq 46,625$) bakılarak ikiye ayrıldı. Eşik değerlere göre hasta grupları arasında demografik, klinik ve tedavi yanıtı özellikleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Yalnızca AMS'si yüksek olan grubun kötü genetik özellikler taşıdığı görüldü ($p=0.047$). Hastaların tanıdaki ortalama AMS'si

(769,34±1910,38/mm³) ve LMO'su (113,71 ±167,46) 33.günlerine göre (sırasıyla AMS₃₃= 78,24±131,46/mm³ ve LMO₃₃= 22,50±24,13) daha yüksekti (p<0,05). Aksine hastaların tanıdaki ortalama MY'si (%1,94±1,64), 33.günlerine (%4,28±3,92) göre anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,001). Relaps olan hastaların AMS ortalamasının (1080,00±816,70/mm³) 33.gün AMS ortalamalarına (42,50±37,70/mm³) göre arttığı saptandı (p=0,012). Yine bu hastaların relapstaki LMO ortalamaları (8,07±6,67), 33.gün LMO ortalamalarından (28,48±19,50) daha düşük bulundu (p=0,017). Ayrıca relaps hastaların; indüksiyon sonu MY ortalaması (%3,39±2,90) relaps zamanındaki MY ortalamalarından (%8,82±11,16) daha düşük bulundu ancak fark anlamlı değildi (p=0,069). Beş yıllık GYH düşük AMS'li grupta %94,2±3,3, yüksek AMS'li grupta ise %78,2±6,9 'du (p=0,039). Beş yıllık OYH'leri arasında da anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,120). Monosit yüzdesi ve LMO yüksek/düşük gruplar arasında GYH ve OYH açısından anlamlı farka rastlanmadı (p>0,05).

Sonuç olarak; ALL tanılı hastalarımızın klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları literatür ile benzerdir. ALL IC BFM 2009 protokolü tedavi sonuçlarımız bir önceki protokol ALL IC BFM 2002 sonuçları ile karşılaştırılabilir düzeydedir. Ancak yüksek riskli hasta grubunda yaşam hızlarını artıracak yeni tedavilere ihtiyaç devam etmektedir. Çalışmamızda tanı anında yüksek AMS'nin ALL hastalarda genel yaşam hızını olumsuz etkilediği bulundu. İndüksiyon sonunda AMS'de azalma ve relaps sırasında da tekrar artış tespit edildi. Tanı anında LMO yüksek olan hastaların genel yaşam hızı da anlamlı olmasa da daha yüksekti. Ancak hasta sayımızın az olması nedeni ile sonuçlarımızın başka çalışmalar ile de desteklenmesi gerekmektedir. Akut lenfoblastik lösemi tanılı hastalarda tanı anı AMS, LMO, MY ve monosit alt gruplarını ve tedavi sonrası değişimlerini geniş hasta serilerinde araştırarak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, absolü monosit sayısı (AMS), lenfosit/monosit oranı (LMO)

8. ABSTRACT

To evaluate the effects of absolute monocyte counts (AMC) and lymphocyte to monocyte ratio (LMR) at the time of diagnosis and end of induction therapy to prognosis and therapy response in patients with acute lymphoblastic leukemia

Tumor associated immune cells (TAICs) and the tumor microenvironment play an important role in cancer development and progression. Lymphocytes are known to provide a local immune response, some macrophage types suppress this response; facilitate the invasion and metastasis of tumors.

The study's objective was to retrospectively evaluate the clinical features, treatment outcomes, absolute monocyte count (AMC), monocyte percentage (MP), lymphocyte to monocyte ratio (LMR) at diagnosis and their effect on the response to therapy and survival. It included 91 acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients that recieved treatment at Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Hematology-Oncology between December of 2014-December of 2019.

The mean age of the patients at diagnosis was 7.98 ± 4.88 years, 53% were older than 6 years. Male-to-female ratio was 1.39. T ALL frequency was 12.1 percent. As for genetic change t(12;21) frequency was 18.7%, t(9;22), t(4;11) and hypodiploidy were at 1% each. At diagnosis 1% of patients had CNS-3 (Central Nervous System-3) involvement. Patients were treated with the ALL IC-BFM 2009 chemotherapy protocol. Response to steroids was 78%, MRD response at the 15th day was 70%, 15th day bone marrow M1-M2 response was 88%, response to treatment at 33rd day was 96.9%. Six patients underwent HSCT (Haematopoietic Stem Cell Transplantation) due to relapse or inadequate response to therapy. The mean follow-up duration was 35 ± 17.6 months, median follow up was 36 months (27 days-72.5 months). Overall survival (OS) and event-free survival (EFS) were 87.4 ± 3.6 and 77.4 ± 5.2 percent respectively. Relapse ratio was 8.7%, mean relapse duration was 22.9 ± 11.9 months. In our study being 1-<6 years old (pOS=0.046, pEFH=0.009), being responsive to steroids (pOS =0.004, pEFS=0.004), having an M1 response at the 15th day (pOS= 0.017, pEFS=0.035) and being in the SR group at the 33rd day (pOS=0.001, pEFS= <0.001) positively impacted OS and EFS.

Patients were divided into two groups based on cut-off values as for AMC (<190/mm³ and ≥190/mm³), MP (<1,265% and ≥1,265%) and LMR (<46.625 and ≥46.625). Based on these cut-off values the two groups weren't different in regards to demographics, clinical features and response to therapy (p>0.05).

The group with the higher AMC had worse genetic features (p=0.047). At diagnosis AMC (769.34±1910.38 /mm³) and LMR (113.71 ± 167.46) were higher than their respective values (AMC₃₃= 78.24±131.46/mm³ and LMR₃₃= 22.50±24.13) at the 33rd day (p<0.05). In contrast MP at diagnosis (1.94±1.64 %) was lower than MP at the 33rd day (4.28±3.92 %)(p=<0.001). Patients with relapse had a significantly higher AMC at diagnosis (1080.00±816.70/mm³) than at their 33rd day (42.50±37.70/mm³) (p=0.012). These patients had a significantly lower LMR at time of relapse (8,07±6,67) than at their 33rd day LMR (28.48±19.50) (p=0.017). The patients with relapse had lower MP values at the end of induction therapy (3.39±2.9%) compared to their MP at the time of relapse (8.82 ± 11.16 %), but this difference wasn't significant (p=0.069). Five year OS was 94.2 ± 3.3 % at the low AMC group and 78.2±6.9% at the high AMC group (p=0.039). Five year EFS wasn't significantly different (p=0.120). When the high/low MP and LMR groups were compared OS and EFS weren't significantly different (p>0.05).

In conclusion; the clinical features and laboratory findings of our ALL patients are similar to literature. The results of ALL IC BFM 2009 protocol are similar to the previous All IC BFM 2002 protocol but there is a need for treatments that improve OS in high risk patients. In our study we found high AMC at diagnosis worsened the OS of our ALL patients. A decrease in AMC at induction and increase at relapse was documented. The OS of patients with high LMR was non significantly higher, this could be due to the low number of participants in our study and our results should supported with other studies. Studies on a larger scale are required to investigate AMC, LMR, MP, monocyte subgroups and their progress after treatment in ALL patients.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, absolute monocyte count (AMC), lymphocyte to monocyte ratio (LMR)

9. KAYNAKLAR

1. Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 6th ed. Elsevier Inc.; 2016.p367-389
2. Hunger SP, Teachey DT, Grupp S, Aplenc R. Childhood Leukemia. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE, editors. Abeloff's Clinical Oncology 6th ed. Elsevier Inc.; 2004.p1748-1764
3. Kampen KR. The discovery and early understanding of leukemia. Leukemia Research 2012;36(1):6–13.
4. Cullen P. Case of splenitis acutus, in which the serum of the blood drawn from the arm had the appearance of milk. Edinburgh Med Surg J. 1811;7:169–71.
5. Virchow RLK. Weises Blut (1845), Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen medicin. Frankfurt: Meidinger Sohn & comp.;1856;p.190-212.
6. Pui CH. Childhood Leukemias. Cambridge University Press;1999.p3-18
7. Pui CH, Evans WE. A 50-Year Journey to Cure Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Semin Hematol. 2013;50(3):185–96.
8. Heikamp EB, Pui CH. Next-Generation Evaluation and Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. The Journal of Pediatrics. 2018;203:14-24.e2.
9. WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 2020.
10. Kutluk T. Çocukluk Çağı Kanserlerinin Epidemiyolojisi. Klin. Gelişim. 2007;20:5–12.
11. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. Lancet Oncology. 2017;18:719–31.
12. Kara F, Keskinçilic B. Türkiye Kanseri İstatistikleri 2016. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Ankara 2019.
13. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, Third Edition. Cancer. 2005;103(7):1457–67.
14. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017, National Cancer Institute.

Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/, based on November 2019 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2020.

15. Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, Bieber CA. The International Incidence of Childhood Cancer. *Int J Cancer*. 1988;42(4):511–20.
16. Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 8th ed. Saunders: Philadelphia; 2015. p.1527–1554
17. Celkan T. Çocukluk Çağı Lenfoblastik Lösemisi. *Klin Gelişim*. 2007;20(2):14–25.
18. Wartenberg D, Groves FD, Adelman AS. Acute Lymphoblastic Leukemia: Epidemiology and Etiology. In: Estey EH, Faderl SH, Kantarjian H. editors. *Acute Leukemias*. Springer: Berlin, Heidelberg; 2008. p.77-93.
19. Smith M. Considerations on a Possible Viral Etiology for B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia of Childhood. *J Immunotherapy*. 1997;20(2):89–100.
20. Kinlen LJ. Epidemiological Evidence for an Infective Basis in Childhood Leukaemia. *British Journal of Cancer*. 1995;71(6):1–5.
21. Greaves MF, Alexander FE. An Infectious Etiology for Common Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood? *Leukemia*. 1993;7(3):349–60.
22. Fiegl M. Epidemiology, Pathogenesis and Etiology of Acute Leukemia. In: Hiddeman W. ed. *Handbook of Acute Leukemia*. Adis, Cham; 2016; 3–13.
23. Pui CH, Robison L, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2008;371:1030–43.
24. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Eng J Med*. 2004;350:1535–48.
25. Trueworth R, Shuster J, Look T, Crist W, Borowitz M, Carroll A, et al. Ploidy of Lymphoblasts Is the Strongest Predictor of Treatment Outcome in B-Progenitor Cell Acute Lymphoblastic Leukemia of Childhood: A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 1992;10(4):606–13.
26. Heerema NA, Sather HN, Sensel MG, Zhang T, Hutchinson RJ, Nachman JB et al. Prognostic Impact of Trisomies of Chromosomes 10, 17, and 5 Among Children With Acute Lymphoblastic Leukemia and High Hyperdiploidy (> 50 Chromosomes). *J Clin Oncol*. 2000;18(9):1876–87.
27. Carroll WL, Bhojwani D, Min D-J, Raetz E, Relling M, Davies S, Downing JR et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Am Soc Hematol Educ Progr*. 2003;102–31.
28. Moorman AV, Ensor HM, Richards SM, Chilton L, Schwab C, Kinsey SE, et al. Prognostic Effect of Chromosomal Abnormalities in Childhood B-cell

- precursor Acute Lymphoblastic Leukaemia: Results from the UK Medical Research Council ALL97/99 Randomised Trial. *Lancet Oncology*. 2010;11(5):429–38.
29. Belkov VM, Krynetski EY, Schuetz JD, Yanishevski Y, Masson E, Mathew S, et al. Reduced Folate Carrier Expression in Acute Lymphoblastic Leukemia: A Mechanism for Ploidy but not Lineage Differences in Methotrexate Accumulation. *Blood*. 1999;93(5):1643–50.
 30. Pane F, Intrieri M, Quintarelli C, Izzo B. BCR/ABL Genes and Leukemic Phenotype: from Molecular Mechanisms to Clinical Correlations. *Oncogene*. 2002;21:8652–67.
 31. Kang ZJ, Liu YF, Xu LZ, Long ZJ, Huang D, Yang Y, et al. The Philadelphia chromosome in leukemogenesis. *Chin J Cancer*. 2016;1–15.
 32. Yilmaz M, Devendra KC, Akosile MA, Khoury JD, Short NJ, Cortes JE, et al. The Prognostic Significance of Translocation (1;19) in Adult Patients (Pts) with B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *Blood*. 2017;130(Supplement 1):2712.
 33. Buske C, Humphries RK. Homeobox genes in leukemogenesis. *Int J Hematol*. 2000 Jun;71(4):301–8.
 34. Lorschach RB, Downing JR. The Role of the AML1 Transcription Factor in Leukemogenesis. *Int J Hematol*. 2001;74:258–65.
 35. Krivtsov AV, Armstrong SA. MLL translocations, histone modifications and leukaemia stem-cell development. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(november):823–33.
 36. Smith OP, Hann IM. Clinical features and therapy of lymphoblastic leukemia. In: Arceci RJ, Hann IM, Smith OP editors. *Pediatric Hematology* 3th ed. Blackwell; 2006;450–81.
 37. Buka I, Koranteng S, Vargas OAR. Trends in Childhood Cancer Incidence: Review of Environmental Linkages. *Pediatr Clin North Am*. 2007;54(1):177–203.
 38. Linet MS, Wacholder S, Zahm SH. Interpreting epidemiologic research: Lessons from studies of childhood cancer. *Pediatrics*. 2003;112(1):218–32.
 39. Bizzozero OJ Jr, Johnson KG CA. Radiation-Related Leukemia in Hiroshima and Nagasaki, 1946-1964. *N Engl J Med*. 1992;274(20):1095–101.
 40. Shuryak I, Sachs RK, Hlatky L, Little MP, Hahnfeldt P, Brenner DJ. Radiation-induced leukemia at doses relevant to radiation therapy: Modeling mechanisms and estimating risks. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(24):1794–806.
 41. Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M, Izumi S, Ron E, Kuramoto A, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma

- and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res.* 1994 Feb;137(2 Suppl):p.68-97.
42. Boice Jr. JD, Miller RW. Childhood and adult cancer after intrauterine exposure to ionizing radiation. *Teratology.* 1999 Apr 1;59(4):227–33.
 43. Gardner MJ, Snee MP, Hall AJ, Powell CA, Downes S, Terrell JD. Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *British Med J.* 1990 Feb;300(6722):423–9.
 44. McKinney PA, Fear NT, Stockton D, Investigators UKCCS. Parental Occupation at Periconception: Findings from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *Occup Environ Med [Internet].* 2003 Nov 5;60(12):901–9.
 45. Sorahan T, Haylock R, Muirhead C, Bunch K, Kinlen L, Little M, et al. Cancer in the offspring of radiation workers: An investigation of employment timing and a reanalysis using updated dose information. *British Journal of Cancer.* 2003 Nov 1;89:1215–20.
 46. McFarlane MJ, Feinstein AR, Horwitz RI. Diethylstilbestrol and clear cell vaginal carcinoma.Reappraisal of the epidemiologic evidence.*Am J Med.*1986 Nov;81(5):855–63.
 47. Wen W, Shu XO, Potter JD, Severson RK, Buckley JD, Reaman GH, et al. Parental medication use and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2002 Oct;95(8):1786–94.
 48. Vardiman JW, Arber DA, Brunning RD et al. Therapy-related myeloid neoplasms. In: *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* Swerdlow SH, Campo E, Harris NL ed. Lyon IARC Press. 2008;127–9.
 49. Bailey HD, Fritschi L, Infante-Rivard C, Glass DC, Miligi L, Dockerty JD, et al. Parental occupational pesticide exposure and the risk of childhood leukemia in the offspring: findings from the childhood leukemia international consortium. *International Journal of Cancer.* 2014 Nov;135(9):2157–72.
 50. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 2003 Apr;348(17):1625–38.
 51. Pogoda JM, Preston-Martin S, Nichols PW, Ross RK. Smoking and risk of acute myeloid leukemia: results from a Los Angeles County case-control study. *American Journal of Epidemiology* 2002 Mar;155(6):546–53.
 52. Savitz DA, Feingold L. Association of childhood cancer with residential traffic density. *Scandinavian Journal of Work Environment Health.*1989 Nov 5;15(5):360–3.

53. Steffen C, Auclerc MF, Auvrignon A, Baruchel A, Kebaili K, Lambilliotte A, et al. Acute childhood leukaemia and environmental exposure to potential sources of benzene and other hydrocarbons; a case-control study. *Journal of Occupational Environmental Medicine*. 2004 Sep;61(9):773–8.
54. Demir AM, Nalçacı M, Celkan TT. Akut Lösemiler. *Hematolog. Türk Hematoloji Derneği*; 2016;6(2).
55. Chiaretti S, Vitale A, Cazzaniga G, Orlando SM, Silvestri D, Fazi P, et al. Clinico-biological features of 5202 patients with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the Italian AIEOP and GIMEMA protocols and stratified in age cohorts. *Haematologica*. 2013;98(11).
56. Clarke RT, Bruel A Van Den, Bankhead C, Mitchell CD, Phillips B, Thompson MJ. Clinical presentation of childhood leukaemia : a systematic review and meta-analysis. *BMJ, Arch Dis Child*. 2016;101:894–901.
57. Yümlü K. Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemileri. *Kocatepe Med J*. 2015;16:83–9.
58. Jonsson OG. Bone pain as an initial symptom of childhood acute lymphoblastic leukemia : Association with nearly normal hematologic indexes. *J Pediatr*. 1990;117:233–7.
59. Osho PO, Adesuwa M, Ojo O, Osho ES, Odunlade OC, Oni OI. Acute Lymphoblastic Leukemia with Primary Testicular Involvement in a Pre-pubertal Male : A Case Report. *Cancer Res J*. 2020;8(2):42–4.
60. More S, Kotru M, Sikka M, Pathak R. Priapism in Childhood B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Rare Presentation. *Indian J Hematol Blood Transfusion*. 2020;36(1):215–6.
61. Truong TH, Beyene J, Hitzler J, Abba O. Features at Presentation Predict Children With Acute Lymphoblastic Leukemia at Low Risk for Tumor Lysis Syndrome. *Cancer*. 2007;110(August):1832–9.
62. Campbell M, Castillo L, Ricchieri C, Janic D et. al. ALL IC-BFM 2009 A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia. 2009.
63. Porwit A, Béné M. Acute lymphoblastic leukemia/lymphoma and mixed phenotype acute leukemias. 2nd ed. *Blood and Bone Marrow Pathology*. Elsevier Ltd; 2011.p.289–301
64. Bennet JM. Proposals for the Classification of the Acute Leukaemias. *British Journal of Haematology*. 1976;33:451-58.
65. Ladines-Castro W, Barragan-Ibanez G, Luna-Perez MA. Morphology of leukaemias. *Rev Med Hosp Gen Mex*. 2016;79(2):107–13.
66. Dalva K, Gülbaş Z. Akim sitometri uygulamaları. *Türk Hematoloji Derneği: Moleküler Hematoloji Kursu*. 2008:44–52.

67. Wood BL, Arroz M, Barnett D, DiGiuseppe J, Greig B, Kussick SJ, et al. 2006 Bethesda International Consensus recommendations on the immunophenotypic analysis of hematolymphoid neoplasia by flow cytometry: Optimal reagents and reporting for the flow cytometric diagnosis of hematopoietic neoplasia. *Cytom Part B - Clin Cytom*. 2007;72(SUPPL. 1):14–22.
68. Kalina T, Flores-Montero J, Van Der Velden VHJ, Martin-Ayuso M, Böttcher S, Ritgen M, et al. EuroFlow standardization of flow cytometer instrument settings and immunophenotyping protocols. *Leukemia*. 2012;26(9):1986–2010.
69. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia*. 1995;9:1783-1786.
70. Mastrangelo R, Poplack D, Bleyer A, Riccardi R, Sather H. Report and Recommendations of the Rome Workshop Concerning Poor-Prognosis Acute Lymphoblastic Leukemia in Children: Biologic Bases for Staging, Stratification, and Treatment. *Med Pediatr Oncol*. 1986;14:191–4.
71. Türk Hematoloji Derneği. Çocuk ve Ergenlerde Akut Lenfoblastik Lösemide Tanı ve İzlem Ölçütleri. Ulusal Tedavi Kılavuzu. 2011;1–11.
72. Basso G, Veltroni M, Valsecchi MG, Dworzak MN, Ratei R, Silvestri D, et al. Risk of Relapse of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Is Predicted By Flow Cytometric Measurement of Residual Disease on Day 15 Bone Marrow. *J Clin Oncol*. 2009;27(31):5175–89.
73. Campana D. Minimal Residual Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematology*. 2010;7–12.
74. Pui CH, Campana D. New definition of remission in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2000;14(January):783–5.
75. Hunger SP, Loh ML, Whitlock JA, Winick NJ, Carroll WL, Devidas, Raetz EA. Children's Oncology Group's 2013 Blueprint for Research: Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(6):957–63.
76. Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, Shuster JJ, Devidas M, Borowitz MJ, et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood*. 2007 Feb;109(3):926–35.
77. Pui CH, Relling M V, Sandlund JT, Downing JR, Campana D, Evans WE. Rationale and design of Total Therapy Study XV for newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol*. 2004;83 Suppl

1:S124-6.

78. Silverman LB, Stevenson KE, O'Brien JE, Asselin BL, Barr RD, Clavell L, et al. Long-term results of Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985-2000). *Leukemia*. 2010 Feb;24(2):320–34.
79. Conter V, Valsecchi MG, Aricò M, Rizzari C, Parasole R, Messina C, et al. Results of the AIEOP-BFM ALL 2000 Study for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia IN AIEOP High Risk Patients. *Blood*. 2009 Nov20;114(22):319.
80. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, Harbott J, Zimmermann M, Hiddemann W, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. *Blood*. 2000 Jun;95(11):3310–22.
81. Henze G, Stackelberg A V., Eckert C. ALL-REZ BFM - The consecutive trials for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Klin Padiatr*. 2013;225(SUPPL1):73–8.
82. A. Möricke, M Zimmermann, A Reiter, G Henze, A Schrauder, H Gadner et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia*. 2010;24:265–84.
83. Vora A, Goulden N, Wade R, Mitchell C, Hancock J, Hough R, et al. Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): A randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(3):199–209.
84. Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ, et al. Improved Survival for Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia Between 1990 and 2005 : A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2012;30(14):1663–9.
85. Pui CH, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste CS, Ribeiro RC et al. Treating Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia without Cranial Irradiation. *N Engl J Med*. 2009;360(26):2730–41.
86. A. Möricke M. Zimmermann A. Reiter H. Gadner E. Odenwald J. Harbott W.-D. Ludwig H. Riehm M. Schrappe. Prognostic Impact of Age in Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia : Data from the Trials ALL-BFM 86,90 and 95. *Klin Padiatr*. 2005;217:310–20.
87. Chen CS, Sorensen PH, Domer PH, Reaman GH, Korsmeyer SJ, Heerema NA, et al. Molecular rearrangements on chromosome 11q23 predominate in infant acute lymphoblastic leukemia and are associated with specific biologic variables and poor outcome. *Blood*. 1993;81(9):2386–93.

88. Pui CH, Behm FG, Downing JR, Hancock ML, Shurtleff SA, Ribeiro RC, et al. 11q23/MLL Rearrangement Confers a Poor Prognosis in Infants With Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol.* 1994;12(5):909–15.
89. Barry E, Deangelo DJ, Neuberg D, Stevenson K, Loh ML, Asselin BL, et al. Favorable Outcome for Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated on Dana-Farber Cancer Institute Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Protocols. *J Clin Oncol.* 2015;25(7):813–9.
90. Smith BM, Arthur D, Camitta B, Carroll AJ, Crist W, Gaynon P, et al. Uniform Approach to Risk Classification and Treatment Assignment for Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol.* 1996;14(1):18–24.
91. Riehm H, Gadner H, Henze G, Kornhuber B, Lampert F, Niethammer D. Results and Significance of Six Randomized Trials in Four Consecutive ALL-BFM Studies. *Haematol Blood Transfusions.* 1990;33:439–40.
92. Pui C, Pei D, Campana D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, et al. Improved Prognosis for Older Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia. 2011;29(4).
93. Raimondi SC, Pui CH, Hancock ML, Behm FG, Filatov L, Rivera GK. Heterogeneity of hyperdiploid (51-67) childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 1996 Feb;10(2):213–24.
94. Gandemer V, Chevret S, Petit A, Vermeylen C, Leblanc T, Michel G, et al. Excellent prognosis of late relapses of ETV6/RUNX1-positive childhood acute lymphoblastic leukemia: lessons from the FRALLE 93 protocol Virginie. *Haematologica.* 2012;97(11):1743–50.
95. Johansson B, Moorman A V, Haas OA, Watmore AE, Cheung KL, Swanton S, et al. Hematologic malignancies with t(4;11)(q21;q23) a cytogenetic, morphologic, immunophenotypic and clinical study of 183 cases. *Leukemia.* 1998;12:779–87.
96. Crist W, Carroll A, Shuster J, Jackson J, Head D, Borowitz M, et al. Philadelphia chromosome positive childhood acute lymphoblastic leukemia: clinical and cytogenetic characteristics and treatment outcome. A Pediatric Oncology Group study. *Blood.* 1990 Aug;76(3):489–94.
97. Ribeiro RC, Broniscer A, Rivera GK, Hancock ML, Raimondi SC, Sandlund JT, et al. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in children : durable responses to chemotherapy associated with low initial white blood cell counts. *Leukemia.* 1997;11:1493–6.
98. Pui CH, Rebora P, Schrappe M, Attarbaschi A, Baruchel A. Outcome of Children With Hypodiploid Acute Lymphoblastic Leukemia: A Retrospective Multinational Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(10):770–9.
99. Pui CH, Thiel E. Central Nervous System Disease in Hematologic

Malignancies: Historical Perspective and Practical Applications. *Semin Oncol* [Internet]. 2009;36(SUPPL. 2):S2–16.

100. Coustan-Smith E, Sancho J, Behm FG, Hancock ML, Razzouk BI, Raul C, Ribeiro et al. Prognostic importance of measuring early clearance of leukemic cells by flow cytometry in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2002;100(1):52–9.
101. Panzer-Grümayer ER, Schneider M, Panzer S, Fasching K, Gadner H. Rapid molecular response during early induction chemotherapy predicts a good outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2000;95(3):790–4.
102. Zhou J, Goldwasser MA, Li A, Dahlberg SE, Neuberg D, Wang H, et al. Quantitative analysis of minimal residual disease predicts relapse in children with B-lineage acute lymphoblastic leukemia in DFCI ALL Consortium Protocol 95-01. *Blood*. 2007;110(5):1607–12.
103. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, Bowman WP, Carroll AJ, Carroll WL, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors : a Children's Oncology Group study. *Blood*. 2008;111(12):5477–86.
104. Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, Schrauder A, Möricke A, Aricò M, et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia : results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study CME article Molecular response to treatment redefine. *Blood*. 2010;115(16):3206–14.
105. Stary J, Zimmermann M, Campbell M, Castillo L, Dibar E, Donska S, et al. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: Results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002. *J Clin Oncol*. 2014;32(3):174–84.
106. Pediatric Treatment Editorial Board. NIH/National Cancer Institute website. PDQ Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute Updated August 13,2020. Available at: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq>. Accessed November 3,2020.
107. Tubergen DG, Gilchrist GS, O'Brien RT, Coccia PF, Sather HN, Waskerwitz MJ, et al. Improved outcome with delayed intensification for children with acute lymphoblastic leukemia and intermediate presenting features: a Childrens Cancer Group phase III trial. *J Clin Oncol*. 1993;11(3):527—537.
108. Takahashi H, Kajiwara R, Kato M, Hasegawa D, Tomizawa D, Noguchi Y, et al. Treatment outcome of children with acute lymphoblastic leukemia: the Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) Study L04-16. *Int J Hematol*. 2018 Jul;108(1):98–108.

109. Lauer SJ, Shuster JJ, Mahoney DHJ, Winick N, Toledano S, Munoz L, et al. A comparison of early intensive methotrexate/mercaptopurine with early intensive alternating combination chemotherapy for high-risk B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group phase III randomized trial. *Leukemia*. 2001 Jul;15(7):1038–45.
110. Gaynon PS, Trigg ME, Heerema NA, Sensel MG, Sather HN, Hammond GD, et al. Children's Cancer Group trials in childhood acute lymphoblastic leukemia: 1983–1995. *Leukemia*. 2000;14(12):2223–33.
111. Schrappe M, Bleckmann K, Zimmermann M, Biondi A, Möricke A, Locatelli F, et al. Reduced-Intensity Delayed Intensification in Standard-Risk Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Defined by Undetectable Minimal Residual Disease: Results of an International Randomized Trial (AIEOP-BFM ALL 2000). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018 Jan;36(3):244–53.
112. Reismüller B, Attarbaschi A, Peters C, Dworzak MN, Pötschger U, Urban C, et al. Long-term outcome of initially homogenously treated and relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia in Austria--a population-based report of the Austrian Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) Study Group. *Br J Haematol*. 2009 Feb;144(4):559–70.
113. Möricke A, Reiter A, Zimmermann M, Gadner H, Stanulla M, Dördelmann N et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood*. 2008;111(9):4477–89.
114. Richards S, Gray R, Peto R, Gaynon P, Masera G, Pession A, et al. Duration and intensity of maintenance chemotherapy in acute lymphoblastic leukaemia: Overview of 42 trials involving 12,000 randomised children. *Lancet*. 1996;347(9018):1783–8.
115. Pullen BJ, Boyett J, Shuster J, Crist W, Land V, Frankel L, et al. Extended Triple Intrathecal Chemotherapy Trial for Prevention of CNS Relapse in Good-Risk and Poor-Risk Patients With B-Progenitor Acute Lymphoblastic Leukemia: A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 1993;11(5):839–49.
116. Aur RJ, Simone J V, Hustu HO, Verzosa MS. A comparative study of central nervous system irradiation and intensive chemotherapy early in remission of childhood acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 1972 Feb;29(2):381–91.
117. Yeh TC, Liang DC, Hou JY, Jaing TH, Lin DT, Yang CP, et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia with delayed first intrathecal therapy and omission of prophylactic cranial irradiation: Results of the

- TPOG-ALL-2002 study. *Cancer*. 2018;124(23):4538–47.
118. Pulsipher MA, Peters C, Pui C-H. High-risk pediatric acute lymphoblastic leukemia: to transplant or not to transplant? *Biol blood marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2011 Jan;17(1 Suppl):S137-48.
 119. Tallen G, Ratei R, Mann G, Kaspers G, Niggli F, Karachunsky A, et al. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: Results of trial ALL-REZ BFM 90. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2339–47.
 120. Krance RA. Transplantation for children with acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42:25–7.
 121. Goto H. Childhood relapsed acute lymphoblastic leukemia: Biology and recent treatment progress. *Pediatr Int [Internet]*. 2015 Dec 1;57(6):1059–66.
 122. Yang JJ, Bhojwani D, Yang W, Cai X, Stocco G, Crews K, et al. Genome-wide copy number profiling reveals molecular evolution from diagnosis to relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2008 Nov 15;112(10):4178–83.
 123. Krentz S, Hof J, Mendioroz A, Vaggopoulou R, Dörge P, Lottaz C, et al. Prognostic value of genetic alterations in children with first bone marrow relapse of childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2013 Feb;27(2):295–304.
 124. Irving JAE, Enshaei A, Parker CA, Sutton R, Kuiper RP, Erhorn A, et al. Integration of genetic and clinical risk factors improves prognostication in relapsed childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2016 Aug 18;128(7):911–22.
 125. Bailey LC, Lange BJ, Rheingold SR, Bunin NJ. Bone-marrow relapse in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol*. 2008 Sep;9(9):873–83.
 126. Gaynon PS, Qu RP, Chappell RJ, Willoughby ML, Tubergen DG, Steinherz PG, et al. Survival after relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: impact of site and time to first relapse--the Children's Cancer Group Experience. *Cancer*. 1998 Apr;82(7):1387–95.
 127. Einsiedel HG, von Stackelberg A, Hartmann R, Fengler R, Schrappe M, Janka-Schaub G, et al. Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Münster Group 87. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Nov;23(31):7942–50.
 128. Nguyen K, Devidas M, Cheng S-C, La M, Raetz EA, Carroll WL, et al.

Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Leukemia*. 2008 Dec;22(12):2142–50.

129. Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME, Rutella S. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2012 Oct;120(14):2807–16.
130. Eckert C, von Stackelberg A, Seeger K, Groeneveld TWL, Peters C, Klingebiel T, et al. Minimal residual disease after induction is the strongest predictor of prognosis in intermediate risk relapsed acute lymphoblastic leukaemia - long-term results of trial ALL-REZ BFM P95/96. *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49(6):1346–55.
131. Parker C, Waters R, Leighton C, Hancock J, Sutton R, Moorman A V, et al. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2010 Dec;376(9757):2009–17.
132. Locatelli F, Moretta F, Rutella S. Management of relapsed acute lymphoblastic leukemia in childhood with conventional and innovative approaches. *Curr Opin Oncol*. 2013;25(6).
133. Yona S, Jung S. Monocytes: Subsets, origins, fates and functions. *Curr Opin Hematol*. 2010;17(1):53–9.
134. Shantsila E, Wrigley B, Tapp L, Apostolakis S, Montoro-Garcia S, Drayson MT, et al. Immunophenotypic characterization of human monocyte subsets: Possible implications for cardiovascular disease pathophysiology. *J Thromb Haemost*. 2011;9(5):1056–66.
135. Karlmark KR, Tacke F, Dunay IR. Monocytes in Health and Disease. *European Journal of Microbiology and Immunology*. 2012;2:97–102.
136. Sica A, Porta C, Morlacchi S, Banfi S, Strauss L, et al. Origin and Functions of Tumor-Associated Myeloid Cells (TAMCs). *Cancer Microenvironment*. 2012;5:133–49.
137. Geissmann F, Jung S, Littman DR. Blood Monocytes Consist of Two Principal Subsets with Distinct Migratory Properties. *Immunity*. 2003;19:71–82.
138. Chanmee T, Ontong P, Konno K, Itano N. Tumor-Associated Macrophages as Major Players in the Tumor Microenvironment. *Cancers*. 2014;1670–90.
139. Heusinkveld M, Van der Burg SH. Identification and manipulation of tumor associated macrophages in human cancers. *J Transl Med*. 2011;9(1):216.
140. Biswas SK, Mantovani A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: Cancer as a paradigm. *Nat Immunol*. 2010;11(10):889–96.

141. Richards DM, Hettinger J, Feuerer M. Monocytes and macrophages in cancer: Development and functions. *Cancer Microenviron.* 2013;6(2):179–91.
142. Biswas SK, Sica A, Lewis CE, Alerts E. Plasticity of Macrophage Function during Tumor Progression: Regulation by Distinct. *J Immunol.* 2008;180:2011–7.
143. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest.* 2007;117(1):175–84.
144. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature.* 2008;454:436–444
145. Qian B, Li J, Zhang H, Kitamura T, Zhang J, Liang R, et al. CCL2 recruits inflammatory monocytes to facilitate breast tumor metastasis. *Nature.* 2012;475(7355):222–5.
146. Squadrito ML, Pucci F, Magri L, Moi D, Gilfillan GD, Ranghetti A, et al. MiR-511-3p Modulates Genetic Programs of Tumor-Associated Macrophages. *Cell Rep.* 2012;1(2):141–54.
147. Jinushi M, Komohara Y. Tumor-associated macrophages as an emerging target against tumors: Creating a new path from bench to bedside. *Biochim Biophys Acta - Rev Cancer.* 2015;1855(2):123–30.
148. Murdoch C, Giannoudis A, Lewis CE. Mechanisms regulating the recruitment of macrophages into hypoxic areas of tumors and other ischemic tissues. *Blood.* 2004;104(8):2224–34.
149. Solinas G, Germano G, Mantovani A, Allavena P. Tumor-associated macrophages (TAM) as major players of the cancer-related inflammation. *J Leukoc Biol.* 2009;86(5):1065–73.
150. Bates GJ, Fox SB, Han C, Leek RD, Garcia JF, Harris AL, et al. Quantification of regulatory T cells enables the identification of high-risk breast cancer patients and those at risk of late relapse. *J Clin Oncol.* 2006 Dec;24(34):5373–80.
151. Ishida T, Ishii T, Inagaki A, Yano H, Komatsu H, Iida S, et al. Specific recruitment of CC chemokine receptor 4-positive regulatory T cells in Hodgkin lymphoma fosters immune privilege. *Cancer Res.* 2006 Jun;66(11):5716–22.
152. Iellem A, Mariani M, Lang R, Recalde H, Panina-Bordignon P, Sinigaglia F, et al. Unique chemotactic response profile and specific expression of chemokine receptors CCR4 and CCR8 by CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells. *J Exp Med.* 2001;194(6):847–53.
153. Curiel TJ, Coukos G, Zou L, Alvarez X, Cheng P, Mottram P, et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune

- privilege and predicts reduced survival. 2004;10(9):942–9.
154. Metchnikoff E. Untersuchungen über die mesodermalen Phagocyten einiger Wirbeltiere. *Biol Cent.* 1883;3:560–5.
 155. Pollard JW. Trophic macrophages in development and disease. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2009;9(4):259–70.
 156. Schäfer M, Werner S. Cancer as an overhealing wound: an old hypothesis revisited. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008 Aug;9(8):628–38.
 157. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature.* 2002;420(December):860–7.
 158. Bingle L, Brown NJ, Lewis CE. The role of tumour-associated macrophages in tumour progression : Implications for new anticancer therapies. *J Pathol.* 2002;196:254–65.
 159. Chen JJW, Lin Y, Yao P, Yuan A, Chen H, Shun C. Tumor-Associated Macrophages : The Double-Edged Sword in Cancer Progression. *J Clin Oncol.* 2005;23(5):953–64.
 160. Koide N, Nishio A, Hiraguri M, Kishimoto K, Nakamura T, Adachi W, et al. Differences and relationships of thymidine phosphorylase expression in tumor-associated macrophages and cancer cells in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Diseases of Esophagus.* 2002;15(1):67–73.
 161. Tan S-Y, Fan Y, Luo H-S, Shen Z-X, Guo Y, Zhao L-J. Prognostic significance of cell infiltrations of immunosurveillance in colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2005 Feb;11(8):1210–4.
 162. Welsh TJ, Green RH, Richardson D, Waller DA, O’Byrne KJ, Bradding P. Macrophage and mast-cell invasion of tumor cell islets confers a marked survival advantage in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Dec;23(35):8959–67.
 163. Ohno S, Ohno Y, Suzuki N, Kamei T, Koike K, Inagawa H, et al. Correlation of histological localization of tumor-associated macrophages with clinicopathological features in endometrial cancer. *Anticancer Res.* 2004;24(5C):3335–42.
 164. Guo S-J, Lin D-M, Li J, Liu R-Z, Zhou C-X, Wang D-M, et al. Tumor-associated macrophages and CD3-zeta expression of tumor-infiltrating lymphocytes in human esophageal squamous-cell carcinoma. *Dis Esophagus.* 2007;20(2):107–16.
 165. Zhang Q, Liu L, Gong C, Shi H, Zeng Y, Wang X. Prognostic Significance of Tumor-Associated Macrophages in Solid Tumor : A Meta-Analysis of the Literature. *PLoS One.* 2012;7(12):1–14.
 166. Majzner RG, Simon JS, Grosso JF, Martinez D, Pawel BR. Assessment of Programmed Death-Ligand 1 Expression and Tumor-Associated Immune

Cells in Pediatric Cancer Tissues. *Cancer*. 2017;(October):3807–15.

167. Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell*. 2012 Mar;21(3):309–22.
168. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol*. 2008 Dec;8(12):958–69.
169. Hohtari H, Brück O, Blom S, Turkki R, Sinisalo M, Kovanen PE, et al. Immune cell constitution in bone marrow microenvironment predicts outcome in adult ALL. *Leukemia*. 2019 Jul;33(7):1570–82.
170. Komohara Y, Niino D, Saito Y, Ohnishi K, Horlad H, Ohshima K, et al. Clinical significance of CD163⁺ tumor-associated macrophages in patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Sci*. 2013 Jul;104(7):945–51.
171. Wen S, Chen N, Peng J, Ling W, Fang Q, Yin SF, et al. Peripheral monocyte counts predict the clinical outcome for patients with colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31(11):1313–21.
172. Tadmor T, Bari A, Marcheselli L, Sacchi S, Aviv A, Baldini L, et al. Absolute Monocyte Count and Lymphocyte-Monocyte Ratio Predict Outcome in Nodular Sclerosis Hodgkin Lymphoma: Evaluation Based on Data From 1450 Patients. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(6):756–64.
173. Pádua Covas Lage LA, Hamasaki DT, Moreira FR, Rocha V, Zerbini MCN, Pereira J. Absolute monocyte count is a predictor of overall survival and progression-free survival in nodal peripheral T cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2019;98:2097–102.
174. Young Wha Koh, Su-Jin Shin, Chansik Park, Dok Hyun Yoon CS and JH. Absolute monocyte count predicts overall survival in mantle cell lymphomas: correlation with tumour- associated macrophages. *Hematol Oncol*. 2013;
175. Feng F, Zheng G, Wang Q, Liu S, Liu Z, Xu G, et al. Low lymphocyte count and high monocyte count predicts poor prognosis of gastric cancer. *BMC Gastroenterol*. 2018;18(1):1–7.
176. Nitta H, Terui Y, Yokoyama M, Mishima Y, Nishimura N, Ueda K, et al. Absolute peripheral monocyte count at diagnosis predicts central nervous system relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2015;100(1):87–90.
177. Porrata LF, Ristow K, Colgan JP, Habermann TM, Witzig TE, Inwards DJ, et al. Peripheral blood lymphocyte / monocyte ratio at diagnosis and survival in classical Hodgkin ' s lymphoma. *Haematologica*. 2012;97(2):262–9.
178. Li J, Jiang R, Liu WS, Liu Q, Xu M, Feng QS, et al. A large cohort study

reveals the association of elevated peripheral blood lymphocyte-to-monocyte ratio with favorable prognosis in nasopharyngeal carcinoma. *PLoS One*. 2013;8(12):4–13.

179. Huang Y, Feng J-F. Low preoperative lymphocyte to monocyte ratio predicts poor cancer-specific survival in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Onco Targets Ther*. 2015;8:137–45.
180. Wang Y, Huang D, Xu W-Y, Wang Y-W, Che G-W. Prognostic Value of Pretreatment Lymphocyte-to-Monocyte Ratio in Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Oncol Res Treat*. 2019;42(10):523–31.
181. Lin B, Chen C, Qian Y, Feng J, Lin B, Chen C, et al. Prognostic role of peripheral blood lymphocyte/ monocyte ratio at diagnosis in diffuse large B-cell lymphoma: a meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(9):2563–8.
182. Feng X, Li L, Wu J, Zhang L, Sun Z, Li X, et al. Complete Blood Count Score Model Integrating Reduced Lymphocyte-Monocyte Ratio, Elevated Neutrophil-Lymphocyte Ratio, and Elevated Platelet-Lymphocyte Ratio Predicts Inferior Clinical Outcomes in Adult T-Lymphoblastic Lymphoma. *Oncologist*. 2019;24(11).
183. Kato M. *Pediatric acute lymphoblastic leukemia*. Springer Nature Singapore, 2019.p:1–175.
184. Hazar V, Karasu GT, Uygun V, Akcan M, Küpesiz A, Yesilipek A. Childhood acute lymphoblastic leukemia in Turkey: Factors influencing treatment and outcome: A single center experience. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010;32(8):e317–22.
185. Nguyen R, Jeha S, Zhou Y, Cao X, Cheng Cheng, Bhojwani D, Patrick Campbell et al. The Role of Leukapheresis in the Current Management of Hyperleukocytosis in Newly Diagnosed Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(9):1546–51.
186. Schramm F, zur Stadt U, Zimmermann M, Jorch N, Pekrun A, Borkhardt A, et al. Results of CoALL 07-03 study childhood ALL based on combined risk assessment by in vivo and in vitro pharmacosensitivity. *Blood Adv*. 2019;3(22):3688–99.
187. Pui C, Boyett JM, Relling M V, Harrison PL, Rivera GK, Behm FG, et al. Sex Differences in Prognosis for Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 1999;17(3):818–24.
188. Holmes L, Hossain J, desVignes-Kendrick M, Opara F. Sex Variability in Pediatric Leukemia Survival: Large Cohort Evidence. *ISRN Oncol*. 2012;2012:1–9.
189. Shuster JJ, Wacker P, Pullen J, Humbert J, Land VJ, Mahoney DH, et al. Prognostic significance of sex in childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: A pediatric oncology group study. *J Clin Oncol*. 1998;16(8):2854–

63.

190. Koka A, Saygin C, Uzunaslari D, Ozdemir N, Apak H, Celkan T. A 17-year experience with ALL-BFM protocol in acute lymphoblastic leukemia: Prognostic predictors and interruptions during protocol. *Leuk Res.* 2014;38(6):699–705.
191. Güneş AM, Oren H, Baytan B, Bengoa SY, Evim MS, Gözmen S, et al. The long-term results of childhood acute lymphoblastic leukemia at two centers from Turkey: 15 years of experience with the ALL-BFM 95 protocol. *Ann Hematol.* 2014;93(10):1677–84.
192. Kocak U, Gursel T, Kaya Z, Aral YZ, Albayrak M, Keskin EY, et al. ALL-BFM 95 treatment in Turkish children with acute lymphoblastic leukemia experience of a single center. *Pediatr Hematol Oncol.* 2012;29(2):130–40.
193. Soycan LY. BFM ALL protokolleri. In: Devecioğlu Ö. editors. *Türk Çocuk Hematol Dergisi.* 2007;1:77–86.
194. Yamaji K, Okamoto T, Yokota S, Watanabe A, Horikoshi Y, Asami K, Kikuta A et al. Minimal Residual Disease-Based Augmented Therapy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From The Japanese Childhood Cancer and Leukemia Study Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;55:1287–95.
195. Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, Griškevičius L, Hallböök H, Heyman M, et al. Results of NOPHO ALL2008 treatment for patients aged 1-45 years with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2018;32(3):606–15.
196. Pui C, Yang JJ, Bhakta N, Rodriguez-galindo C. Global efforts toward the cure of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Lancet Child Adolesc Heal.* 2019;2(6):440–54.
197. Teachey DT, Pui CH. Comparative features and outcomes between paediatric T-cell and B-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol.* 2019;20(3):e142–54.
198. Wilcox RA, Ristow K, Habermann TM, Inwards DJ, Micallef INM, Johnston PB, et al. The absolute monocyte count is associated with overall survival in patients newly diagnosed with follicular lymphoma The absolute monocyte count is associated with overall survival in patients newly diagnosed with follicular lymphoma. 2012;8194.
199. Lee JA, Oh HL, Kim DH, Lim JS. Lymphocyte-monocyte ratio at day 14 of first cisplatin-doxorubicin chemotherapy is associated with treatment outcome of pediatric patients with localized osteosarcoma. *Korean J Pediatr.* 2019;62(2):62–7.
200. Li Z, Xu Z, Huang Y, Zhao R, Cui Y, Zhou Y, et al. The predictive value

- and the correlation of peripheral absolute monocyte count, tumor-associated macrophage and microvessel density in patients with colon cancer. *Med (United States)*. 2018;97(21):14–6.
201. Gatell JM, D P, Rockstroh JK, Katlama C, Yeni P, Lazzarin A, et al. Tumor-Associated Macrophages and Survival in Classic Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2008;362(10):339–54.
 202. De Angulo G, Yuen C, Palla SL, Anderson PM, Zweidler-McKay PA. Absolute Lymphocyte Count Is a Novel Prognostic Indicator in ALL and AML. *Cancer*. 2008;112(2):407–15.
 203. Petty AJ. Tumor-Associated Macrophages in Hematologic Malignancies: New Insights and Targeted Therapies. *Cells*. 2019;8(1526):1–15.
 204. Witkowski MT, Dolgalev I, Evensen NA, Ma C, Chambers T, Roberts KG, et al. Extensive Remodeling of the Immune Microenvironment in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Cell*. 2020;37(6):867–882.e12.
 205. Wong KL, Yeap WH, Tai YJJ, Ong MS, Dang MT, Wong CS. The three human monocyte subsets : implications for health and disease. *Immunologic Research*. 2012;53:41–57.
 206. Passaro D, Irigoyen M, Catherinet C, Gachet S, Da Costa De Jesus C, Lasgi C, et al. CXCR4 Is Required for Leukemia-Initiating Cell Activity in T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Cell*. 2015;27(6):769–79.
 207. Shi YF, Wang N, Huang ZY, Chen RR, Huang YS, Zhu YY, et al. Normal absolute monocyte count at the time of relapse is associated with improved survival after first salvage therapy in adult patients with early relapsed b-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Manag Res*. 2020;12:7097–105.
 208. Lima DS, Lemes RPG, Matos DM. Immunosuppressive monocytes (CD14+/HLA-DRlow/-) increase in childhood precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia after induction chemotherapy. *Med Oncol*. 2018;35(3):36.
 209. Marvel D, Gabrilovich DI. Myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment: expect the unexpected. *J Clin Invest*. 2015;125(9):3356–64.
 210. Liangyou Gu, Hongzhao Li, Luyao Chen, Xin Ma , Xintao Li , Yu Gao, Yu Zhang, Yongpeng Xie ZX. Prognostic role of lymphocyte to monocyte ratio for patients with cancer: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7(22):31926–42.
 211. Nishijima TF, Muss HB, Shachar SS, Tamura K, Takamatsu Y. Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(10):971–8.

212. DuBois SG, Elterman K, Grier HE. Early lymphocyte recovery in Ewing sarcoma. Vol. 29, *J Ped Hematol Oncol*. 2007(May);29(5):351–2.
213. Mantovani A, Sica A, Locati M. New vistas on macrophage differentiation and activation. *Eur J Immunol*. 2007 Jan;37(1):14–6.
214. Kitamura T, Qian BZ, Pollard JW. Immune cell promotion of metastasis. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(2):73–86.
215. Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. The Yin-Yang of tumor-associated macrophages in neoplastic progression and immune surveillance. *Immunol Rev*. 2008 Apr;222:155–61.
216. Oki Y, Yamamoto K, Kato H, Kuwatsuka Y, Taji H, Kagami Y, et al. Low absolute lymphocyte count is a poor prognostic marker in patients with diffuse large B-cell lymphoma and suggests patients' survival benefit from rituximab. *Eur J Haematol*. 2008 Dec;81(6):448–53.
217. Rabin KR, Gramatges MM, Borowitz MJ. Absolute Lymphocyte Counts Refine Minimal Residual Disease- Based Risk Stratification in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;59(3):468–74.

10. EKLER

EK -1. : VERİ TOPLAMA FORMU:

Adı-Soyadı: Doğum Tarihi: Tanı yaşı (ay):
Cinsiyet: Tanı tarihi:
Şikayeti:
Hb: Lökosit: Trombosit:
Nötrofil: Lenfosit: *absolu monosit sayısı:*
%
Absolu blast %
FAB sınıflaması: ALL alt tipi:
Risk grubu:
Flow sitometri:
Biyopsi:
Kromozom analizi:
Sitogenetik:
BOS biyokimya: BOS sitoloji:
Tedavi başlama tarihi:
Tedavi protokolü:
LÖKAFEREZ: Diyaliz: YB yatışı:

DEĞERLENDİRME:

8.gün:

Hb: Lökosit: Trombosit:
Nötrofil: Lenfosit: *absolu monosit sayısı:*
%
Absolu blast% Steroid yanıtı:
Risk grubu:

15. gün:

Hb: Lökosit: Trombosit:
Nötrofil: Lenfosit: *absolu monosit sayısı:*
%
Kemik iliği aspirasyon sonucu Minimal Rezidüel Hastalık:
Risk grubu:

33. gün:

Hb: Lökosit: Trombosit:
Nötrofil: Lenfosit: *absolu monosit sayısı:*
%
Kemik iliği aspirasyon sonucu Minimal Rezidüel Hastalık:
Sitogenetik: Risk grubu:

Konsolidasyon öncesi:

Hb: Lökosit: Trombosit:
Nötrofil: Lenfosit: Monosit:
Kemik iliği aspirasyon sonucu Minimal Rezidüel Hastalık:

İdame bitimi:

Hb: Lökosit: Trombosit:
Nötrofil: Lenfosit: Monosit:
Kemik iliği aspirasyon sonucu Minimal Rezidüel Hastalık:

Varsa;

Relaps tarihi: Relaps yaşı tanıdan ne kadar sonra?
Relaps zamanı: çok erken: erken: geç:
Relaps yeri:
İzole Kİ:

Ekstramedüller: 1) CNS: 2) Testis: 3)Kombine
Relaps:

Hb: Lökosit: Trombosit:
Nötrofil: Lenfosit: *absolu monosit sayısı:*
%

KİA: Sitogenetik:

KİT: var /yok yaşı: Nakil tipi: Nakil protokolü *absolu monosit sayısı:*

Son kontrol tarihi:

Son durumu:1) Hastalısız izlem 2) Hastalısız terk 3)Hastalıklı eks 4)Hastalıklı terk
5)Hastalıklı başka merkeze gitti 6) Hastalısız başka merkeze gitti

OS süresi: OS durumu: eks yaşıyor bilinmiyor

EFS süresi: **EFS durumu:** eks/relaps yaşıyor bilinmiyor

EK- 2: ETİK KURUL ONAYI

**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

2020

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI		Prof.Dr.Elif GÜLER
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Akut Lenfoblastik Lösemili Hastalarda Tanı Anı ve Değerlendirme Zamanlarındaki Monosit Değerlerinin ve Lenfosit/Monosit Oranlarının Hastalığın Prognozu ve Tedavi Yanıtı Üzerine Etkisinin Araştırılması
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:KAEK- 665	Tarih: 26.08.2020
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir	

Prof.Dr. Ayşe TAŞATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Dr.Öğr.Üyesi M. Levent ÖZGÖNÜL
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr.Murat CANPOLAT
Üye

Prof.Dr.Dilara İNAN
Üye

Prof.Dr.Özlem ÖZGE BAYSAL
Üye

Prof.Dr.Bülent KARSLI
Üye

Prof.Dr.Öğuz DURSUN
Üye

Prof.Dr.Dijle KIPŞEN KORGUN
Üye

Doç.Dr.Banu NUR
Üye (İznil)

Doç.Dr. Mehmet TÜRKAY
Üye (İznil)

Dr.Öğr.Üyesi Nusret YILMAZ
Üye

Dr.Ünal HÜLÖR
Üye (İznil)

Turgut ALTUN
Üye (İznil)

Av.Mustafa AÇIK
Üye