



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

**ÇOCUKLUK ÇAĞI LÖSEMİ HASTALIĞI NEDENİYLE TEDAVİ ALAN
HASTALARDA İKİNCİL KANSER VE HASTALIKLARIN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Gülden İNCEOĞLU

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2022



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

ÇOCUKLUK ÇAĞI LÖSEMİ HASTALIĞI NEDENİYLE TEDAVİ ALAN
HASTALARDA İKİNCİL KANSER VE HASTALIKLARIN ARAŞTIRILMASI

Dr. Gülden İNCEOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Adalet Meral GÜNEŞ

BURSA-2022

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş Ve Amaç	1
Gereç Ve Yöntem	30
Bulgular	32
Tartışma Ve Sonuç	45
Kaynaklar	50
Ekler	60
Teşekkür.....	65
Özgeçmiş.....	66

ÖZET

ÇOCUKLUK ÇAĞI LÖSEMİ HASTALIĞI NEDENİYLE TEDAVİ ALAN HASTALARDA İKİNCİL KANSER VE HASTALIKLARIN ARAŞTIRILMASI

Akut lösemi, normal lenfoid ve miyeloid kök hücrelerinin hematopoezinin spesifik bir evresinde durması ve sınırsız çoğalma özelliği kazanması ile karakterize klonal bir hastalıktır (1).

Bu çalışmada, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hematoloji Kliniği'nde 2005-2017 yılları arasında tanı konularak tedavileri yapılan toplam 378 akut lösemi olgusunun bilgileri geriye dönük incelenerek literatür eşliğinde değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada çocukluk çağı lösemi olgularının tedavileri tamamlandıktan en az 5 yıl geçtikten sonra gelişmiş olan ikincil maligniteler araştırılmış olup, ikincil malignitelerle kemoterapi protokolleri arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 378 hastanın %15,3 (n=58)'si AML, %84,3 (n=319)'ü ise ALL tanısı almış hastalardı. ALL ve AML hastalarının relaps oranları karşılaştırıldığında ALL hastalarında relaps oranı %13,2, AML hastalarında %22.4 olup anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0.070>0.05). 378 hastamızın 9'unda ikincil kanser geliştiği görüldü. ALL tanılı hastalarda sekonder malignansi gelişim oranı %2.839, AML tanılı hastalarda ise bu oran %1.724 olarak saptandı. ALL hastalarının mortalite oranı %24,3, AML hastalarının ise %44.8 olup AML hastalarının mortalite oranı istatistiksel olarak daha yüksek olarak saptandı (p=0.001<0.05). ALL/AML tanılı hastaların mortalite sebepleri değerlendirildi ve dirençli ALL (%42.157) ve dirençli AML (%18.627) en yüksek mortalite sebebi olarak saptandı.

Sonuç olarak çalışmamızda verilen tedavi protokollerinden ALL için BFM-2009 ile tedavi alan hastalarda görülen relapsın istatistiksel olarak anlamlı şekilde az görüldüğü, AML hastalarının ise ALL hastalarına göre mortalitesinin yüksek olduğu saptandı.

Anahtar kelimeler: Çocukluk çağı akut lösemileri, kemoterapi protokolleri, relaps, kemik iliği nakli, sekonder malignansi.

SUMMARY

INVESTIGATION OF SECONDARY CANCER AND DISEASES IN PATIENTS RECEIVING TREATMENT FOR CHILDHOOD LEUKEMIA DISEASE

Acute leukemia is a clonal disease characterized by the arrest of normal lymphoid and myeloid stem cells at a specific stage of hematopoiesis and their unlimited proliferation ability (1).

In this study, the information of a total of 378 acute leukemia cases diagnosed and treated between 2005 and 2017 in the Pediatric Hematology Clinic of Uludağ University Medical Faculty Hospital was evaluated retrospectively, considering the literature. Secondary malignancies that occurred at least 5 years after the completion of treatment in childhood leukemia cases were investigated, and whether there was a connection between secondary malignancies and chemotherapy protocols was investigated, or not.

Of the 378 patients included in the study, 15.3% (n=58) were diagnosed with AML and 84.3% (n=319) were diagnosed with ALL. Secondary cancer developed in 9 of our 378 patients. Secondary malignancy development rate is 2.839% in patients with ALL, and this rate is 1.724% in patients with AML. The mortality rate of ALL patients was 24.3%, and AML patients was 44.8% ($p=0.001<0.05$). The causes of mortality in patients diagnosed with ALL/AML were evaluated, and resistant ALL (42.157%) and resistant AML (18.627%) were found to be the highest causes of mortality.

As a result, among the treatment protocols investigated in our study, it was found that the relapse seen in patients treated with BFM-2009 for ALL was statistically significantly less ($p=0.046<0.05$), and the mortality of AML patients was higher than in ALL patients.

Key words: Childhood acute leukemias, chemotherapy protocols, , relapse of childhood leukemias, bone marrow transplantation, secondary malignancy.

GİRİŞ VE AMAÇ

Akut lösemi, normal lenfoid ve miyeloid kök hücrelerinin hematopoezinin spesifik bir evresinde durması ve sınırsız çoğalma özelliği kazanması ile karakterize klonal bir hastalıktır (1). İmmatür hücreler kemik iliğini (Kİ) infiltre ederek Kİ yetmezliğine neden olurken, bu durum tam kan incelemesine anemi, trombositopeni, lökopeni veya lökositoz olarak yansır. Periferik kandaki bu değişiklikler hastalarda solukluk, halsizlik, kanama, ateş ve ciddi enfeksiyon gibi klinik bulgulara neden olabilir (2). Çocukluk çağı kanserlerinin %30'unu oluşturan lösemilerin insidansı 3-5:100.000'dir. Lösemilerin yaklaşık ¾'ünü akut lenfoblastik lösemi (ALL) oluştururken, ikinci sıklıkta akut myeloid lösemi (AML) izlenir (3). Son dönemde lösemilerin tedavisinde risk yönelimli tedavi protokolleri kullanılmakta olup, bununla hem hastalarda olaysız sağ kalım oranları arttırılmaya çalışılmakta hem de verilen tedavilerin toksik etkilerinin azaltılması amaçlanmaktadır.

Hematolojik maligniteli çocuklarda çok modelli terapiler ve kombinasyon kemoterapileri etkin hale gelmiş ve %90 civarında genel iyileşme oranı sağlamıştır. Buna karşılık olarak da tedavilere ikincil gelişen kanser ve hastalıkların (nöroendokrin, kardiyak gibi) görülme sıklığında artış da saptanmıştır (4).

Bugüne kadar yapılmış çalışmalar daha çok çocukluk çağı kanserleri başlığı altında solid tümör tedavi ve sonuçları üzerinedir. Çocukluk çağı lösemilerinin tedavisindeki ilerlemeler ve sağkalımın artması, geç yan etkiler ve tedaviye ikincil kanserlerin görülmesine neden olmuştur. Günümüzde kullanımda olan protokoller uzun dönem yan etkileri önlemek için tedavinin yoğunluğunu azaltmaya çalışırken, sağkalımla ilgili çalışmalarda da yan etkilerin öngörülmesi ve gerekli önlem ve tedavilerin sağlanması konusu irdelenmektedir (5).

Bu çalışmada, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hematoloji Kliniği'nde 2005-2017 yılları arasında tanı konularak tedavileri

yapılan toplam 378 akut lösemi olgusunun bilgileri geriye dönük incelenerek literatür eşliğinde değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada çocukluk çağı lösemi olgularının tedavileri tamamlandıktan en az 5 yıl geçtikten sonra gelişmiş olan ikincil maligniteler araştırılmış olup, ikincil malignitelerle kemoterapi protokolleri arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır.

Bu çalışmanın amacı da uygulanan tedavi sonrası geç dönem yan etkilerden ikincil kanserleri araştırmak ve tedavi modalitelerinin sağkalımı artırırken yan etkilerinin azaltılmasıdır.

I. Akut Lösemiler

Lösemi çocuklarda en yaygın kanser türüdür. Hematopoetik hücrelerin kontrolsüz proliferasyonu nedeniyle gelişen bu kanser türünde semptomlar normal fonksiyon gösteren kemik iliğinin bozulması ve kemik iliği yetmezliğinin gelişmesi nedeniyle görülür. Çocuklarda akut lösemilerin iki alt tipi bulunmaktadır; daha yaygın olarak görülen akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve akut myeloid lösemi (AML). Akut lösemiler çocukluk çağı kanserlerinin %40'ını oluşturmaktadır. Kronik lösemiler ise çocuklardan daha çok erişkinlerde görülmektedir. Juvenil myelomonositik lösemi (JMML) ise kronik ya da akut lösemi sınıflamasının içinde olmayıp daha çok 4 yaş altındaki çocuklarda görülür. JMML myeloid hücrelerden köken alır fakat ne AML kadar hızlı ne de KML kadar yavaş ilerler (6).

II. Epidemiyoloji

Akut lösemi çocuklarda en sık görülen malignitedir. Amerika Birleşik Devletlerinde 15 yaşından küçüklerde ALL görülme sıklığı 3.4/100000'tür (2). ALL'nin Türkiye'de yıllık insidansı 1,5/100.000'dir. ALL iki ile beş yaş arasında pik yapmaktadır. ALL insidansı, beyaz ırkta siyah ırka göre daha sık saptanmaktadır. ALL en sık 2-6 yaşlar arasında izlenirken, AML sıklığı 0-2 yaş ve adölesan yaş grubunda pik yapar.

Çocukluk çağı ALL olgularında erkek/kız oranı 1.2-1.4 olarak bulunmuştur. Cinsiyet dağılımındaki fark puberte döneminde daha da belirginleşmiştir. Bu dönemde erkeklerdeki ALL sıklığı 1.2'den 2'ye kadar yükselir. ALL daha çok 2-6 yaşları arasında pik yaparken AML ise 2 yaşın altında daha sık görülür. 9 yaşına doğru en az görüldüğü döneme girip adölesan ve erişkin dönemin ileri yaşlarında tekrar pik yapar (7–10).

Cinsiyet, prognoz açısından önemlidir; ALL, pubertal dönemde daha belirgin olmakla birlikte, erkeklerde daha yüksek insidanda görülmektedir. Bu fark, T hücreli ALL sıklığının fazla olması ve iyi DNA (deoksi ribonükleik asit) indeksinin az olmasına bağlanmaktadır (11). Çocukluk çağı AML'sinin yıllık insidansı tahmini olarak milyonda 8'dir. AML sıklığı hayatın ilk bir yaşında en üst noktaya ulaşır ve dört yaşa kadar giderek azalır. AML vakalarında kritik ayırım birincil ile ikincil AML vakalarının ayırımıdır. Birincil AML'de hastalar daha gençtir ve tedaviye yanıt daha iyidir. İkincil AML vakaları ise daha önceden myelodisplastik sendrom (MDS) veya kronik myeloproliferatif hastalık gibi hematolojik hastalıkları olan vakalar ya da başka bir hastalık için kemoterapi almış vakalardır. İkincil AML vakaları daha ileri yaşta görülür, tedaviye yanıtı ve prognozu kötüdür (12).

III. Sınıflandırma

Çocukluk çağı lösemilerinde kesin tanı ve sınıflama başarılı tedavinin temelini oluşturur. Lösemiler kabaca akut ve kronik, lenfoid ve miyeloid olarak sınıflandırılabilir. Akut lösemi hızlı tümöral hücre proliferasyonu ve blast hücrelerinin hakimiyeti ile karakterize iken kronik lösemiler myeloproliferatif ve lenfoproliferatif bozukluklar grubunda yer alıp tümör hücreleri blast hücrelerinin çeşitli farklılaşma basamaklarında olabilir. Çocukluk çağında genellikle akut lösemiler görülmektedir. En yaygın alt tipi ise akut lenfoblastik (aynı zamanda lenfositik ya da lenfoid olarak da adlandırılan) lösemi (ALL) olup çocukluk çağı vakalarının %75-80'ini oluşturmaktadır. Akut miyeloid (aynı zamanda myelositik, miyelojenöz ya da non-lenfoblastik olarak adlandırılan) lösemi ise yaklaşık olarak %20 olarak görülmektedir. Buna karşılık olarak kronik miyeloid

lösemi (KML) ile çocukluk çağı lösemilerinin yalnızca %2'sini oluşturmaktadır. Kronik lenfositik lösemi (KLL) ile çocuklarda nadiren bildirilmektedir. Son olarak MDS AML alt gruplarıyla ilişkili klonal hastalıkların heterojenöz grubu olarak değerlendirilmektedir. MDS periferik kanda sitopeniler, normosellüler ya da hipersellüler fakat non-produktif kemik iliği (inefektif hematopoez), hematopetik hücre öncüllerinin dismorfik gelişimi ile karakterizedir. Bu durum AML'ye dönüşmek ya da sitopenik komplikasyonlara bağlı ölümlerle sonuçlanabilir.

Lösemi sınıflamasında morfolojik bulgular, immünofenotip, genetik bulgular ve biyolojik olarak ilişkili hastalıklar ele alınmaktadır (13).

1. Akut Lösemiler (%97)
 - a. Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)
 - i. %75-80
 - ii. Morfoloji: L₁, L₂, L₃
 - iii. İmmünofenotip: B ve T hücreli
 - b. Akut Miyelositer Lösemi (AML)
 - i. %15-20
 - ii. Morfoloji: M₀-M₇
 - c. Akut Andiferansiyel Lösemi (<%0.5)
 - d. Akut karışık lösemi
 - i. ALL + 2 miyeloid antijen (%6)
 - ii. AML + 2 lenfoid antijen (%7)
2. Kronik Lösemiler (%3)
 - a. Philadelphia kromozomu pozitif Kronik Miyelositer Lösemi
 - b. Jüvenil Kronik Miyeloid Lösemi

Şekil-1: Çocukluk çağı lösemilerinde sınıflama.

III.A. Morfolojik Sınıflama

İlk olarak 1976 yılında Fransız, Amerikan ve İngiliz hematologları, ALL olguların periferik yayma ve Kİ aspirasyon yaymalarındaki hücrelerin morfolojik olarak incelemeleriyle FAB klasifikasyonunu oluşturmuşlardır. Bu klasifikasyonda; hücrelerin büyüklüğü, çekirdek şekli, çekirdekçik sayısı,

sitoplazmalarının bazofili derecesi esas alınmış ve 1981 yılında da güncellenmiştir (14).

Tablo-1: Akut lenfoblastik lösemilerde FAB sınıflaması (15).

Sitoloji	L1	L2	L3
Hücre boyutu	Küçük	Büyük, heterojen	Büyük, homojen
Nükleer kromatin	Homojen	Değişken, heterojen	Noktalı, homojen
Nükleus şekli	Düz konturlu, bazen çentikli	İrregüler, sıklıkla çentikli	Düzgün konturlu, oval-yuvarlak
Nükleolus	Görülmez veya silik, küçük	≥ 1, sıklıkla belirgin	Belirgin, ≥ 1, veziküler
Sitoplazma	Dar	Değişken, sıklıkla büyük	Orta derecede büyük
Sitoplazmik bazofili	Hafif veya orta	Değişken	Çok koyu
Sitoplazmik vakuol	Değişken	Değişken	Sıklıkla belirgin

FAB L1: Hücreler homojen ve küçük olup, sitoplazmaları hafif bazofilik ve dardır. Çekirdek sınırları düzenlidir ve çekirdekçik belirsizdir. Sitoplazmada değişik düzeyde vakuolizasyon izlenebilir. L1 morfolojisi çocukluk çağı lösemi vakalarının %80 kadarını oluşturmaktadır.

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

FAB L3: Hücreler homojen ve büyük olup, sitoplazmaları koyu, bazofilik görünümlü ve geniştir. Sitoplazmada belirgin vakuolizasyon vardır. Çekirdek yuvarlak, sınırları düzenlidir. Çekirdekçik bir veya daha fazla sayıda büyük veziküller içerir. Bu hücrelerde mitoz siktir (2).

AML ise morfolojik, sitokimyasal ve immünofenotipik özelliklere göre sınıflandırılabilir. AML'de tanı ve risk sınıflandırması için kromozom sayısı, delesyon, translokasyon ve inversiyon gibi yapısal amplifikasyonların belirlenmesi önemlidir. Bu sebeple tüm hastalarda tanı anında kemik iliği örneğinden sitogenetik inceleme yapılmalıdır. Myeloid malignansilerin Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması ilk olarak 2002 yılında önerilmiştir ve FAB sınıflamasının (tablo 2) yerini almıştır. Bu iki sınıflama arasında bazı önemli farklılıklar da bulunmaktadır. WHO sınıflamasıyla lösemi tanısı koyabilmek için blast oranı %30'dan %20'ye düşürülmüştür. Yapılan çalışmalar WHO sınıflamasının sonuçlarla daha ilişkili olduğunu da göstermiştir. Yapılan güncellemeyle CEPBA (CCAAT/enhancer-binding protein alpha) ve NPM1 (Nucleophosmin) gibi spesifik gen mutasyonları ilk kez sınıflamaya dahil edilmiştir. 2008 yılında güncellenen WHO sınıflaması Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo-2: Akut myeloblastik lösemilerde FAB sınıflaması (12).

Alt Tip	Tanımlama
M0	Minimal farklılaşma gösteren akut miyeloblastik lösemi
M1	Olgunlaşma göstermeyen akut miyeloblastik lösemi
M2	Granülositik olgunlaşma gösteren akut miyeloblastik lösemi
M3	Akut promiyelositer lösemi
M3V	Akut varyant promiyelositer lösemi (mikrogranuler)
M4	Akut miyelomonositer lösemi
M4Eo	Akut eozinofilik miyelomonositer lösemi
M5a	Akut monoblastik lösemi
M5b	Akut monositer lösemi
M6	Akut eritrolösemi
M7	Akut megakaryoblastik lösemi

FAB M0: Farklılaşmamış miyeloblastik lösemi; morfolojik olarak L2 morfolojisine benzemekte ancak akım sitometrik değerlendirmede lenfoid antijenler negatiftir. Sitokimyasal boyanma açısından ise MPO ve Sudan Black boyası ile boyanmazlar. CD13, CD33 ve MPO pozitifliği saptanabilir. AML olgularının %3 kadarını oluşturmaktadır (1,13).

FAB M1: Minimal farklılaşmış miyeloblastik lösemi; miyeloblastlar çok az granüositik farklılaşma gösterirken bir miktar miyeloperoksidaz aktivitesi gösterirler. Auer cisimleri bulunabilir. Bazı blastlarda çekirdekçik belirgin ve granül bulunmazken, bazılarında ise 1-6 azurofilik granül bulunabilir. Çekirdekçik/stoplazma oranı düşüktür. MPO ve SB ile boyanır. Akım sitometrik olarak M0 ile benzer özellikleri göstermekle birlikte MPO pozitifleşir. En sık görülen genetik bozukluk t(8;21)'dir. Tüm AML olguları arasındaki sıklığı %10-18 kadardır (1,7,13).

FAB M2: Farklılaşmış miyeloblastik lösemi; miyeloid maturasyon bulguları mevcuttur. Azurofilik granüller ve auer cisimleri vardır. Morfolojik olarak çekirdekçikler belirgindir. MPO, Sudan Black, klorasetat esteraz ile boyanma gösterirler. Çoğu zaman t(8:21) birliktedir. AML olgularının yaklaşık %25-30'unu oluşturur (1,13,16).

FAB M3: Promiyelositik Lösemi; sitoplazmasında çok sayıda azurofilik granüller bulunur. SB, klorasetat esteraz, peroksidazla kuvvetli boyanma gösterir. M3V varyantı mikrogranüler promiyelositik lösemiye ifade eder. Akım sitometrisinde CD11, CD13, CD15 ve CD33 yüzey antijenleri vardır. HLA-DR ve CD34 negatifliği önemli bir bulgudur. Promiyelositik lösemi %90 vakada t(15;17) ile birliktedir. PML-RAR α gen bölgesindeki değişiklik AML-M3 için iyi prognostik bir özellik oluşturmakta olup all trans retinoik asit (ATRA) tedavisine yüksek cevap oranları sağlamaktadır. Tüm AML olgularının %5-10'unu oluşturur (13,17,18).

FAB M4: Miyelomonositik Lösemi; monositik hücreler ve miyeloblastlar birlikte bulunur. Noneritroid seri elemanları sayıldığında, %20-80 oranında monositik konfigürasyonla birlikte %20'yi aşan miyeloblast vardır. SB boyası ve peroksidaz ile boyanabilirler. Miyelositik hücreler M2'ye benzerler. Periferik kanda monositoz olabilir. Ekstramedüller tutulum sıktır. İnfant yaş gruplarında sık görülür ve kötü prognoza sahiptir. M4E0 bu grubun bir varyantı olup kemik iliğinde %5 ve üzerinde eozinofil olması ile karakterizedir. M4Eo varyantı inv (16) kromozomal anomalisi ile birlikte olup iyi prognostik özellik taşımaktadır. Bu grup %16-25 oranında görülür (13,16,18,19).

FAB M5: Monoblastik Lösemi;

M5a:(Farklılaşmamış) Pür monoblastik Lösemi (Monoblast %80'nin üzerinde)

M5b:(Farklılaşmış) Monoblastik kısım %80'nin altında, promonosit ve monosit daha fazla oranda görülür.

Lösemik hücreler monoblast karakterindedir. Kemik iliğinde noneritroid elemanlar sayılırsa monositik konfigürasyon %80'den fazladır. Sitokimyasal boyanma olarak NSE ve PAS boyanırlar. AML M4 ile karışabilirler. İnfantil dönemde başlangıç, ekstremitelerde tutulum ve kemoterapiye sekonder AML'lerle birlikteliği sıktır. Tanı anında diş eti hipertrofisine rastlanabilir. Görülme sıklığı %12-23 arasında değişmektedir. Kötü prognoza sahiptir (1,13,16,18).

FAB M6: Eritrolösemi; Kİ ve periferik kanda bol miktarda atipik, megaloblastik görünümde eritroblastlar hakim görünümdeyken, daha sonra miyeloblastlar ortaya çıkar ve gittikçe artarak sahneye hakim olurlar. Eritroblastlar genellikle şiddetli PAS pozitiflerdir. Eritrolösemi tanısı Kİ'deki hücrelerin %50'den fazlasının eritroblast ve noneritroid hücrelerin %20'den fazlasının miyeloblast olması ile konur. PAS boyası ile boyanır. Sıklıkla infantil dönemde görülüp %1-3 oranında izlenirler. Diguglielmo hastalığı olarak da adlandırılır (13,16,18).

FAB M7: Megakaryoblastik Lösemi; Kİ'de non eritroid seriye ait hücrelerin %20'den fazlasını polimorfik megakaryoblastlar oluşturur. Megakaryoblastlar genellikle miyeloperoksidaz ve SB negatif, PAS pozitiflerdir. Morfolojik görünüm zaman zaman L2 morfolojisi ile karışabilirler. Down sendromlularında görülme sıklığı artmış olup, genellikle bir yaşın altında izlenir. Sıklığı %4-8 oranında değişmektedir (16,18,20).

III.B. İmmünolojik Sınıflama

İmmünolojik sınıflama lenfositlerin yüzeylerinde ve sitoplazmasında bulunan Cluster of Differentiation (CD) olarak adlandırılan lenfoid farklılaşma antijenlerinin flow sitometrik incelenmesine göre yapılır. Her lenfositin yüzey

antijenleri, o lenfositin olgunlaşma evresi hakkında bilgi veren bir kimlik kartı gibidir. B hücre immünofenotipi CD19, CD79a veya sitoplazmik CD22 belirteçlerinden en az ikisinin ekspresyonunun yanında T hücre ve miyeloid hücre belirteçlerinin ekspresyonlarının olmaması ile karakterizedir. CD10 (CALLA: "common leukemia-associated antigen") ALL sınıflamasında önemli bir belirteç olup vakaların %80'inde izlenir. Ayrıca CD20, sitoplazmik μ ve yüzeyel IgM, B hücreli ALL'nin diğer belirteçlerindedir. T hücre immünofenotipi ise CD3, CD7 ve CD2 ekspresyonu ile tanınır (13).

III.B.a. B Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi

Pro B ALL: Tüm B immünofenotipik lösemi grubunun %5'lik kısmını oluşturup, CD10 antijeni negatiftir. İnfant ve yetişkinlerde sıklığı fazla iken tanı anında yüksek beyaz küre sayısı, merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu sıktır. Yüksek lökosit sayısı, düşük yaş ve MSS tutulumları da kötü prognostik özelliklerdir (8). Yaşam beklentisi diğer alt gruplara göre daha azdır (21).

Common ALL: Lenfoblastlar CD10 CALLA antijeni adı verilen membran antijenini taşırlar. Membran ve intrastoplazmik immünglobulinler ile T hücre antijenleri yoktur. Terminal deoksinükleotidil transferaz (TdT) pozitifdir. Çocukluk dönemi ALL'lerinin yaklaşık %65'ini oluşturur. Bu grupta tanı sırasında genellikle lökosit sayısı düşük olup, sitogenetik olarak da hiperdiploidi ile birliktelik gösterir. Bu iyi prognostik özellikler nedeniyle tüm gruplar içerisinde olaysız sağ kalım açısından en iyi oranlara sahip gruptur (18).

Pre-B hücreli ALL: Blastik hücreler intrastoplazmik μ ağır zinciri taşırlar. TdT pozitifler ve çocukluk çağı ALL'lerinin %15- 20'sini oluştururlar. Kİ ve MSS nüks oranı fazlayken sağ kalım süresi kısadır (13,22).

Matür B hücreli ALL: Fenotipik ve genotipik olarak iki çeşit B hücreli lösemi vardır. CD34 ve TdT ise bulunmaz. Morfolojik olarak bu tip L3 morfolojik özelliklerini gösterir. TdT ve CD34 pozitifliği izlenebilir. Çocukluk ve erişkin ALL'lerin %1-2'sini oluştururlar. MSS tutulum insidansı daha yüksektir (20).

III.B.b. T hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi

T lenfositler yüzeylerinde CD3, CD2, CD5 ve CD7 taşıırken nükleer bir enzim olan TdT'yi de taşırlar. Bunların dışında CD1, CD4 ve CD8 de T hücre belirteçidir. CALLA antijeni genellikle negatiftir. Çoğunlukla PAS ile boyanmazlarken asit fosfatazla boyanırlar.

Hem çocukluk hem de erişkin dönem ALL vakalarının %15- 20'sini oluştururlar. 1 Yaşın altında az görülürler. Çoğunlukla erkeklerde ve yüksek lökosit sayısı ile birlikte görülür. Hastaların %50-60'ında mediastinal kitle görülür. SSS tutulumu ve ekstrapredüller tutulum, diğer ALL tiplerinden daha fazla görülür. Olaysız sağkalım oranı diğer alt gruplara göre düşüktür (2).

III.C. Sitogenetik Özellikler:

Akut Lenfoblastik Lösemilerde Sayısal Kromozomal Bozukluklar:

Hiperdiploidiler: Kromozom sayısının 46'nın üzerinde olmasıdır. Kromozom sayısı 47-50 olan hiperdiploidiler %7-16 oranında görülmekte olup, fazla olan kromozomlar genellikle 8, 13 ve 21. kromozomlardır. Bu grubun 5 yıllık yaşam beklentisi %80-90 düzeylerindedir (22,23).

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

IV. Klinik Belirti ve Bulgular

Akut lösemnin başlangıç bulgu ve semptomları çok farklı şekillerde olabilir. Birçok vaka ani başlangıçlı olup bulgular Kİ yetmezliğinin derecesi ve ekstrapredüller tutulumuna göre değişmektedir. (2).

AML'de ise hastalık ALL'deki gibi birden veya daha sinsi başlayabilir. Hastalarda anemi, diğer sitopeniler veya monositoz gibi anormal kan bulguları ile bunlara ilişkin şikayetler, klasik AML tablosunun ortaya çıkmasından aylar öncesinden beri var olabilir (13,17).

Akut lösemili hastalarda anemiye bağlı halsizlik, solukluk, çabuk yorulma, çarpıntı ve efor dispnesi, trombositopeniye bağlı cilt, cilt altı, mukoza ve iç organ kanamaları ve nötropeniye bağlı ateş ve enfeksiyon sıklığında artış görülebilir (2). Mutlak nötrofil sayısının mm^3 'te 500'ün altına düştüğü olgularda enfeksiyon riski artar. Görünürde bir enfeksiyon odağı olmaksızın sepsisemi gelişebilir (24).

Bazı AML alt tiplerinde karakteristik olarak farklı klinik bulgular saptanabilir. Ateş, solukluk, istahsızlık, zayıflama gibi spesifik olmayan bulgular sık görülür. ALL'den farklı olarak ekstramedüller tutulum en sık deri, dişeti, SSS, baş ve boyun bölgesinde olmaktadır (12).

Ateş en sık bulgudur ve indüksiyon tedavisinin başlamasından sonra ilk 72 saatte kaybolur. Kemik ağrısı, özellikle uzun kemiklerde ve sternumda olmakla birlikte, lösemik hücrelerin kemiği ve periostu infiltrasyonuna bağlıdır. Lenfadenopati, hepatomegali ve splenomegali ekstramedüller lösemik tutulumunu göstermektedir. Hepatomegali hastaların %60-70'inde görülür ve semptomsuzdur. Lenfadenopatiler genellikle ağrısız, lokalize veya yaygın olabilir. (11).

Trombositopeniye bağlı kanama deride peteşi, purpura ve ekimoz şeklinde olabilir. Lökostaz varsa SSS ve akciğerlere kanama izlenebilir. Lökostaz daha çok AML'de ve blast sayısının $100000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olduğu durumlarda izlenir. Blastik hücreler beyin, akciğer, penis gibi organların küçük damarlarında birikerek infarkt ve kanamalara yol açabilir. Promiyelositik lösemide ortaya çıkan yaygın damar içi pıhtılaşma (YDP) kanamanın bir diğer nedenidir (1,18,25).

AML hastalarında ise hiperlökositoz ($>100.000/\text{mm}^3$) insidansı %20 olarak saptanmıştır, sıklıkla pulmoner ve nörolojik sistem bulgularıyla

karşımıza çıkar (26,27). Yapılan çalışmalar AML M1, M4, M5, inv16 ve FLT3-ITD pozitif olan hastalarda hiperlökositoz riskinin arttığını göstermiştir (28). Artmış lökosit metabolizması hiperürisemi, hiperkalemi, hiperfosfatemi ve hipokalsemiyle seyreden tümör lizis sendromuna yol açabilir. Hipokalemi, hipofosfatemi, hipokalsemi ve hipoalbüminemi AML M4/M5 ilişkili olabilir (12).

Tanı sırasında SSS tutulumu %5'ten daha az olguda görülür. Tanı sırasında BOS incelemesinde mikrolitrede en az 5 lökosit olması SSS tutulumu lehine değerlendirilir. Hastalar kraniyal sinir paralizi ve intrakraniyal kanama ile gelebilirler. Genellikle hiperlökositoz, T hücreli ALL ve infant lösemilerde SSS tutulumu sıktır (2).

Dişeti hipertrofisi, lösemik kutis ve lenfadenopati, AML hastalarında %10-15 oranında görülmektedir. Myeloid sarkom (granulositik sarkom, kloroma, ekstramedüller myeloid tümör) kemik iliği dışındaki bir noktada olgunlaşmamış myeloid hücreler veya myeloblastlar ile oluşur. Myeloid sarkomlar cilt, kemik, retroorbital, testisler, paraspinal, beyin ve leptomeningeal alanlarda yerleşebilir (29).

IV.A. Laboratuvar Bulguları

Akut lösemilerin karakteristik periferik kan bulguları ileri derecede anemi, trombositopeni ve periferik yaymada blastik hücrelerin varlığıdır. Ancak ilk tanı anında %20 hastada normal periferik kan tablosu saptanabilmektedir. En sık ve en erken görülen bulgu anemidir ve genellikle normokrom normositerdir. Eritrolösemide ise makrositer anemi de görülebilir. Anizositoz, poikilositoz ve polikromazi görülebilir. Trombosit sayısı genellikle başlangıçtan beri düşüktür. Olguların yarısında 50000/mm³'ün altındadır. Akut lösemilerde lökosit sayısı normal, yüksek veya düşük olabilir. Tanı anında yaklaşık %50 olguda artmış, %20 olguda 100000/mm³'ün üzerindedir. Vakaların %20'sinde ise lökopeni bildirilmektedir (7,8,18,25).

Lökosit yüksekliği ALL'de en önemli prognoz belirteçlerinden biridir. Nötropeni (granülosit sayısı <500/mm³) yaygındır ve ciddi enfeksiyonlara sebep olabilir. Anemi (hemoglobin <10 gr/dl) tanı anında hastaların yaklaşık %

80'inde vardır ve genellikle normokrom normositer olup, retikülosit sayısı düşüktür. Trombositopeni, sıklıkla görülmekte olup %75'inde 100000/mm³'den azdır (11,30).

Periferik yaymada ALL'de L1, L2 ve L3 morfolojisinde blastik hücreler değişik oranlarda görülebilir. Çok genç hücrelerle tamamen olgun hücreler bir arada bulunur, dizinin diğer ara hücreleri yoktur. Akut lösemiler periferik yaymada blastik hücre miktarına göre üç şekilde karşımıza çıkarlar; lösemik grupta olanlarda çevre kanında blast oranı çok yüksektir ve lökosit sayısı yüksektir. Sublösemik şekilde lökosit sayısı normal veya düşük, blastik hücre mevcuttur. Alösemik lösemide çevre kanında blastlara rastlanmaz fakat Kİ blastlarla kaplıdır (8,18,22,31).

ALL tanısı için kemik iliği aspirasyon örneğinde blastik hücre popülasyonunun %25'in üzerinde, AML için ise noneritroid hücreler sayıldığında %20'nin üzerinde blastik hücre varlığı tanı koydurucudur. (1,7,8,15).

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

Kardiyak tutulum açısından değerlendirilme ve kemoterapiye bağlı kardiyotoksitenin monitörizasyonu açısından ekokardiyografik inceleme, testis ve batin ultrasonu tanı esnasında ek tutulumlar açısından yapılmalıdır. BOS incelemesi SSS tutulumunun varlığını ortaya koymak için tanı esnasında yapılmalıdır (7,8,25).

İmmüfenotiplendirilme de ise kullanılan kökene özgü antikorlarla önce T veya B lenfoid kökenli olarak ikiye ayrılır. B hücre kökenli ALL'lerde CD19, CD22, CD79a ve HLA-DR'den en az ikisi bulunur. CD 10 (CALLA) antijeni ise %80-85 ALL'de görülüp iyi prognoza işaret eder. Sitoplazmik ve yüzeyel immünglobulin ağır ve hafif zincirlerinin varlığı matür B hücreli ALL tanısını koydurur (Tablo-4) (1,7,8,22).

T hücre kökeniyle ilgili antijenler CD 3 ve CD7'dir. Bunlara ek olarak CD2, CD5 ve CD1a ekspresyonu da T hücreli ALL ile ilişkilidir. CD2

ekspresyonu iyi prognozla ilişkili iken CD7 pozitifliği daha kötü prognostik özelliğe işaret eder (7,32).

AML'de immünolojik belirleyiciler heterojendir. M0 farklılaşma gösteremediği için akım sitometrik belirteçler siliktir. MPO genelde negatifken CD15, CD33 pozitifliği saptanır. Diğer miyeloid belirteçler pozitif ya da negatif olabilir. M3'te tüm miyeloid belirteçler güçlü pozitiftir. HLA-DR ve CD34 ise negatiftir. AML M4'te CD34 ve HLA-DR pozitiftir. Tüm miyeloid belirteçler pozitiftir. CD14 ise pozitif olabilir. M6 CD235a (glikoforin a), M7 ise CD41, 42 ve 61 pozitiflikleri ile tanınır.

Lösemik hücreler invitro immünglobulin sentezini baskılama yeteneğine sahiptirler (33). Akut promiyelositer lösemili hastalarda trombositopeninin yanı sıra hipofibrinojenemi, faktör 5 ve 8 konsantrasyonlarında azalma, protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanında uzama ve fibrin yıkım ürünlerinde (FYÜ) artma ile karakterize YDP bulguları saptanabilir (7,8,13,15).

IV.B.Prognostik Faktörler

IV.B.a. ALL İçin Prognostik Faktörler

Klinik çalışmalardan elde edilen retrospektif incelemeler sonucu; riske göre sınıflandırılarak, farklı risk gruplarındaki çocuklara uygulanacak birçok prognostik faktör ortaya konulmuştur. Böylece, relaps riski daha yüksek çocuklar daha yoğun olarak tedavi edilip, relaps riski daha düşük olan olgular ise, kranial radyasyon, antrasiklinler, oksazophorinler ve epipodoflotoksinler gibi daha toksik tedavilerin azaltıldığı veya bu tedavilerin tamamen kaldırıldığı protokollerle tedavi edilmişlerdir (34).

Tanı anındaki lökosit sayısı ve tanı yaşı remisyon ve sağkalım süresi açısından en güvenilir prognostik faktörler olarak kabul edilmiştir (1,7,8,13,15,17,22,25,31). İlk lökosit sayısı ile klinik gidiş arasında lineer bir ilişki söz konusudur. Yüksek lökosit sayısına sahip çocuklarda prognoz daha kötüdür. Lökosit sayısı için değişik protokollerde değişik değerler belirlenmiştir. BFM protokollerinde 20.000/mm³'ün üzeri kötü prognostik faktör olarak ele

alınırken, St-Jude protokollerinde 50.000/mm³'ün üzeri kötü prognostik düzeyler olarak belirlenmiştir (23,35).

Tablo-3: Yeni tanı konmuş ALL tanılı olgularda risk grupları.

<p>1. Standart Risk Grubu (SRG)</p> <ul style="list-style-type: none">• 7 günlük prednizon tedavisinden sonraki 8. günde periferik kanda lösemik hücre sayısı <1000/mm³• Tanıda lökosit <20000/ mm³ ve yaş 1-6 yaş arasında• 33. günde tam remisyon• t(9,22) (BCR/ABL rekombinasyonu) olmaması• t(4,11) (MLL/AF4 rekombinasyonu) olmaması• T immunolojisi dışında olması <p>Kriterlerin tümüne birden uymalıdır.</p>
<p>2. Orta Risk Grubu (ORG)</p> <ul style="list-style-type: none">• 7 günlük prednizon tedavisinden sonraki 8. günde periferik kanda lösemik hücre sayısı <1000/mm³• 33. günde tam remisyon• t(9,22) (BCR/ABL rekombinasyonu) olmaması• t(4,11) (MLL/AF4 rekombinasyonu) olmaması <p>Dört kriterin tümüne birden uymalı, ayrıca aşağıdaki kriterlerden en az biri olmalıdır:</p> <ul style="list-style-type: none">• Tanı lökosit sayısı ≥20000/mm³• Yaş <1 - >6• T hücreli
<p>3. Yüksek Risk Grubu (YRG)</p> <ul style="list-style-type: none">• Tedavinin 8. gününde periferik kanda lösemik hücre sayısı ≥1000/mm³• 33. günde tam remisyon elde edilememiş olması• t(9,22) (BCR/ABL rekombinasyonu) olması• t(4,11) (MLL/AF4 rekombinasyonu) olması <p>Yaş ve lökosit sayısından bağımsız olarak her bir kriterin tek başına varlığı yüksek risk grubunda yer almak için yeterlidir.</p>

Hastaların relaps riskine göre düzenlenen riske göre tedavi modeli güncel klinik çalışmaların temelini oluşturmaktadır.

Tablo-4: Yeni tanı konan ALL'li olgularda prognostik faktörler.

Faktör	İyi prognoz	Kötü prognoz
Yaş	>1 yaş, <6 yaş	<1 yaş (infantta en kötü)
Lökosit sayısı (10 ⁹ /L)	<20	>100
Prednizolon tedavisine 8. gün yanıtı	İyi yanıt	Yavaş yanıt
İndüksiyon tedavisine yanıt	Blast sayısı <%5.	Blast sayısı %5-25 arası, ya da blast sayısı ≥%25.
Kromozom sayısı	>50	<45
DNA indeksi	≥1.16	≤1.16
Kromozomal translokasyon	t(12;21)	t(9;22), t(4;11)
5 yıllık olaysız sağkalım olasılığı	>%80	%10-60

Erken pre B en iyi prognoza sahipken, matür T hücreli ALL yüksek lökosit sayısı ve adölesan dönemde sık görülmesi gibi nedenlerden dolayı kötü prognozludur. Matür B hücreli ALL önceleri kötü prognozlu olarak bilinirken son tedavi yaklaşımları ile yaşam beklentisi artırılmıştır (36,37).

DNA indeksinin 1.16 oranının altında olması hipodiploidiye işaret etmekte olup kötü prognozludur. 1.16 oranının üzerindeki değerler hiperdiploidi anlamı taşımaktadır. Bu durum artmış hücre apoptozu ve kemoterapötiklere duyarlılıkla birlikte olup iyi prognoz göstergesidir (13,35,37).

Trizomi 4, 10, 17 gibi hiperdiploid durumlar çok iyi prognozludur. Hipodiploidi, MLL gen yeniden düzenlenmesi ve philedelphia kromozomu varlığıysa kötü prognoza işaret eder (13,37).

Tanı anında SSS tutulumu varlığı yoğun tedavi protokollerine rağmen kötü prognostik özellik taşır (37).

Hızlı remisyona girme ve indüksiyon tedavisinin on dördüncü günü yapılan kemik iliği değerlendirmesinde remisyon bulguları saptanması iyi prognostik bir anlam ifade eder (37,38).

PCR veya flowsitometri ile tedavinin erken döneminde minimal rezidüel hastalık (MRD) değerlendirmesi bağımsız bir risk faktörü olarak

belirlenmiştir. MRD pozitif hastalarda tedavi cevabı ve prognoz daha kötüdür (2).

IV.B.b. Minimal Rezidüel Hastalık

Lösemi hücrelerine spesifik DNA, RNA ya da antijenlerin taranması ile morfolojik olarak saptanamayan blastların belirlenişi ile minimal rezidüel hastalık (MRD) kavramı doğmuştur (39). Tedavi süresince MRD düzeylerinde düzenli düşüş iyi prognozla ilişkili olduğu gibi yüksek seyreden MRD düzeyleri de klinik nüksün habercisidir (40).

Remisyon indüksiyon tedavisinden sonra tam remisyon sağlanan hastalarda rezidüel hastalık %0.01'den daha düşük ise prognozun çok iyi olacağı öngörülebilir. Ancak remisyon indüksiyon sonunda %1'den daha yüksek veya tedavinin sonraki herhangi bir döneminde %0,1'den daha yüksek MRD'de relaps riski oldukça yüksektir. Pui ve ark. (13) remisyon indüksiyon tedavisinden 6 hafta sonraki herhangi bir dönemde blast oranı %0.01'den yüksek ise yoğun kemoterapi önermekte ve bu tedavi değişiminin tedavi başarısını artırdığını bildirmektedir.

IV.B.c. AML İçin Prognostik Faktörler

Yaş, cinsiyet, ırk ve hastanın yapısal özellikleri AML'de prognozu etkileyen önemli faktörlerdir.

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

Auer rod ile birlikte olan M1, inv(16) ile birlikte olan M4eo, t(15:17) ile birlikte olan M3, t(8:21) ile birlikte olan M2 ve down sendromlu olgular iyi prognostik özellik göstermektedir (1,7).

Çeşitli çalışmalarda M4, M5 alt tipi, tanı yaşının iki yaşının altında olması, santral sinir sistemi dışında ekstrameduller lösemi varlığı, remisyona girme süresinin uzun olması, splenomegali varlığı, t(11q23) varlığı, M0 ve auer rod olmadan M1 morfolojisinin bulunmasını olumsuz prognostik özellik olarak

değerlendiren kaynaklar vardır (7). Çoklu ilaç direncinin (MDR) görüldüğü olgular kötü prognoza sahiptir (13,21).

Tablo-5: Akut Miyeloblastik Lösemide Prognostik Faktörler (41).

Kategori	İyi Prognoz	Orta Prognoz	Kötü Prognoz
Yaş			>10 yaş
Beyaz Küre			> 50bin/mm ³
Morfoloji	M3, M4eo	M1,M2,M5	M0,M6,M7
Sitogenetik	Down sendromu İnv(16),t(8:21),t(15:17)		Monozomi 5 ve 7
Hasta Özelliği			Sekonder AML
Tedavi Yanıtı			İndüksiyon tedavisi sonrası Kİ blast>%15
Sinyal ileti mutasyonu			FLT-ITD (+)
Minimal rezidüel hastalık			Akım sitometri ile (+)

Tanı anındaki beyaz küre yüksekliği önemli prognostik göstergedir. Yapılan çalışmalarda beyaz küre değerinin <100.000/mm³, 100.000-200.000/mm³ ve ≥400.000/mm³ olan hastalarda indüksiyon tedavisi esnasından ölüm oranının sırasıyla %1.3, 3.4 ve 10.5 olduğu saptanmıştır (26).

Yeni tanı AML hastalarında SSS tutulumunun olması, prognoz açısından önemli etkide bulunmamaktadır. Ancak; SSS ve orbital koloroma varlığı iyi prognozla ilişkiliyken kutanöz hastalıkta sağkalım azalmaktadır (42).

Sitogenetik anormallikler AML hastalarında önemlidir. Sitogenetik anormallikler %70-80 oranında ve kromozomal anormallikler ise %80 oranında tespit edilmiştir. t(15;17) pozitifliği yüksek nüks riski, ancak, tedaviye iyi yanıtı gösterir (12). Spesifik MLL alt gruplarından t(10;11) ve t(6;11) çok kötü prognoz göstermektedir (43). Inv (16) ve t(8;21) en yaygın iki translokasyondur. 11q23 MLL gen anomalisi AML hastalarının %20'sinde ve özellikle 2 yaş altında sık görülen gen anomalisidir (44). AML'li hastalarda

FLT3/ITD aktivasyon mutasyonları kötü prognoz ile birliktelik göstermektedir (45). Hem erişkin hem çocuk için yapılan çalışmalar tedaviye dirençli, relaps oranı yüksek ve sağ kalımların düşük olduğunu göstermiştir. Tedaviye yanıt önemlidir. İndüksiyon tedavisi sonrasında kemik iliğinde %15'ten fazla blast saptanan hastalarda sağkalım düşüktür. Ölçülebilir rezidüel hastalık saptanan hastalar da relaps oranının 5 kat, hastalığa bağlı ölüm oranının ise 3 kat arttığı gösterilmiştir (46).

V. Lösemi Tedavisi

ALL heterojen bir hastalık olup prognostik faktörler belirlenip risk gruplarına göre tedavi protokolleri geliştirilmiştir. ALL günümüzde başarılı bir şekilde tedavi edilmektedir. Bu dikkate değer başarı 1940'lı yılların sonunda antineoplastik ajanların bulunmasıyla başlamıştır. 1960'lı yıllarda kombine kemoterapi uygulanması ve SSS lösemisinin tedavisi 1970'li yıllarda klinik ve laboratuvar özelliklerine göre risk yönelimli tedavilerin seçilmesi bu başarıyı arttırmıştır (1,7,17).

ALL'deki prognozun bu kadar değişmesi, normal hematopoetik kök hücreleri ve immün sistemi ciddi baskılayan yoğun kemoterapilerin en önemli başarısıdır (1,47). 5 yıllık yaşam süresi %80'lere ulaşmıştır. Bu gelişmede, çoklu ajanla kemoterapinin yanı sıra destek tedavilerinin, SSS profilaksisi ve riske yönelik tedavi uygulamalarının büyük yardımı olmuştur (34).

ALL tedavisinde temel hedef erken dönemde en yüksek lösemik hücre ölümüdür. Nüks beklenen hastaları daha yoğun tedavi etmek, düşük risk grubundaki hastaları ise tedavinin geç yan etkilerinden korumak amacıyla farklı protokoller uygulanmaktadır. Yüksek riskli hastaların tedavisinde daha fazla ajan daha yüksek dozlarda ve daha uzun süre verilmektedir (11,30) .

AML tedavisinde ise amaç hastaya verilen en az toksisite ile tam remisyon ve bu remisyonun devamını sağlamaktır. AML tedavisindeki gelişmeler ile tam remisyon oranları %80-90'lara yükselmiş olup, dünya

çapında genel sağ kalım %65'tir (12). Bu gelişme; yapılan klinik çalışmalar, doz yoğunlaştırılması ve destekleyici tedaviler ile sağlanmıştır. Buna rağmen; kür sağlanmasında, tedavi başarısızlığına bağlı nükse ve tedaviye bağlı mortalite nedeniyle AML, ALL'nin gerisinde kalmaktadır. Lösemiye bağlı ölümlerin 1/3'ü AML'ye bağlanabilir (43).

V.A. Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi

ALL heterojen bir hastalıktır ve prognostik faktörler belirlenmiştir bundan dolayı risk gruplarına göre tedavi protokolleri geliştirilmiştir. Bütün ALL kemoterapi protokollerinde öncelikle remisyon indüksiyonu, sonrasında rezidüel lösemiye yok etmek için konsolidasyon, MSS eradikasyonu ve idame tedavi şemaları bazı farklılıklarla uygulanmaktadır (48).

Yüksek riskli hastaların tedavisinde daha fazla ajan daha yüksek dozlarda ve daha uzun süre verilmektedir (30). Günümüzde düşük riskli hastalarda tedavi; remisyon indüksiyonu, SSS koruyucu tedavisi/konsolidasyon ve idame tedavi olarak 3 bölüme ayrılır. Ancak; yüksek riskli hastalarda uygulanan yoğunlaştırılmış protokoller ara idame ve reindüksiyon-rekonsolidasyon (geciktirmeli yoğunlaştırma) fazlarını da içermektedir. Uygun vakalarda kök hücre nakli yapılmaktadır (30). Lösemik hücrelerin biyolojik özelliklerine göre düzenlenen tedavi protokolleri, çocukluk çağı ALL'sinde prognozunu iyileştirilmesini sağlayan en önemli faktörlerden biridir (11,49,50).

Yüksek riskli; özellikle t(9;22), t(4;11), hipodiploidisi olan, 15. ve 33. gün MRD'si yüksek olan ALL olgularında remisyon sağlanır sağlanmaz allojenik KİT önerilmekle birlikte, diğer ALL olgularında ilk tedavi seçeneği olarak kemoterapi yerini korumaktadır. Son zamanlarda, geç komplikasyonların artması nedeniyle standart riskli hastalarda daha az yoğunlukta kemoterapi protokolü verilmesi fikri benimsenmektedir. Tedavi protokolleri ve hastanın lösemik özellikleri yanı sıra, ilaçların metabolizmasını düzenleyen enzimlerin genetik polimorfizmi de hastanın prognozu, tedaviye yanıtı ve gelişebilecek yan etkiler açısından büyük önem taşımaktadır (51,52).

Tüm modern tedavi şemaları 5 ana bölüm içermektedir:

- Remisyon indüksiyonu (Blastların hızla ortadan kaldırılması)
- Konsolidasyon (Rezidüel lösemi ve MSS lösemisinin ortadan kaldırılması)
- İntensifikasyon (Dirençli ve rezidüel blastların ortadan kaldırılması özellikle yüksek risklilerde)
- Remisyon idamesi (Eradike edilmiş lösemnin yinelenmesinin önlenmesi)
- Destekleyici tedavi (Tromboz tanı ve tedavisi, nötropenik ateş tedavisi, kan ürünü transfüzyonu)

V.A.a. Remisyon İndüksiyonu

Remisyon indüksiyonunun amacı laboratuvar değerlerinin ve kemik iliğindeki lösemik bulguların düzelmesi, hepatosplenomegalinin azalması veya kaybolmasıdır (11).

Tüm risk grubundaki hastalar, BFM protokolünde remisyon indüksiyonu tedavisinin ilk 15 gününde ortak ilaçları alır. Tedavinin başlangıç fazının amacı, lösemik hücre yükünü klinik ve hematolojik olarak saptanamayan düzeye düşürmektir. Tam remisyon, kemik iliğinde blast oranının <%5 olması, kan değerlerinin normale dönmesi, hastalığın tüm klinik bulgu ve belirtilerinin kaybolmasıdır.

Remisyon tedavisinde ikili ilaç kombinasyonu (glukokortikoidler ve vinkristin) ile %85 remisyon sağlanmışken, güncel tedavi protokollerinde L-asparaginaz, antrasiklin ya da her ikisinin eklenmesi ile %95 remisyon sağlanabilmektedir (11). Yüksek riskli hastalarda 4'lü ilaç kombinasyonu verilmesiyle tam remisyon süresinin arttırıldığı gösterilmiştir. Tedavide deksametazonun, prednizon veya prednizolondan kemik iliği remisyonunun indüklenmesi ve SSS tedavisi açısından daha etkili olduğu gösterilmiştir (53).

L-asparaginaz tedavisinin eklenmesi indüksiyon yanıtını arttırdığı gibi remisyon süresini de belirgin olarak uzatmıştır. Ancak, L-asparaginaza karşı

alerjik reaksiyon ve sessiz inaktivasyon gelişebilmesi, ayrıca L-asparaginazın deksametazonun metabolizmasını etkilemesi nedeniyle relaps riski artmaktadır (54).

Remisyon-indüksiyon tedavisi sonunda remisyona sokulamayan hastaların yaşam süreleri kısa ve relaps oranları ise artmıştır. Bu nedenle bu tedavi sonunda remisyona sokulamayan hastalarda hematopoetik kök hücre nakli önerilmektedir (48,55,56).

5.A.b. Merkezi Sinir Sistemi Koruma Tedavisi

Ekstramedüller relapsların en sık SSS'de olması ve ALL tedavisinde verilen sistemik antilösemik ilaçların kan beyin bariyerinden geçememesi profilaktik tedavi ihtiyacı doğurmuştur. SSS profilaksisi için intratekal (IT) metotreksat ve 1800 cGy kraniyal radyoterapi ya da yüksek doz sistemik ajanlarla sağlanabilir (11). Tanı anındaki lökosit yüksekliği, infant ALL, T-hücreli ALL, t(1,19) olmasının SSS lösemisiyle ilişkisi olduğu bilinmektedir (57).

SSS profilaksisinde tedavi bu risk faktörlerini taşıma durumuna göre değişiklik göstermektedir. İyi prognostik faktöre sahip olanlarda tekli IT-MTX tedavisi yeterli olabilmektedir (11). Güncel SSS profilaksi tedavisi ile SSS relapsları %10'un altına, kötü risk faktörü taşımayanlarda ise %5'in altına düşürülmüştür (58). MSS relapsı varsa, üçlü IT tedaviye (metotreksat, sitosin arabinosid ve prednizolon) ek olarak 2400 cGy kraniyal ve 1200-1500 cGy spinal radyoterapi uygulanmaktadır. Bu tedavi yaklaşımı genel sağ kalım oranını artırmıştır (30).

Günümüzde kraniyospinal radyoterapi yerine kraniyal radyoterapi uygulanmakta ve 1800 cGy dozunda verilmektedir. Konsolidasyonda ya da remisyonun 6 veya 12. ayında uygulanmaktadır. Radyoterapi bir yaşın altındaki hastalara önerilmemektedir (55,56).

V.A.c. Konsolidasyon ve İdame Tedavisi

Postindüksiyon tedavisi, tam remisyon elde edildikten sonra verilen tedavidir. Tam remisyon sağlanan hastalarda teorik olarak yaklaşık 1×10^{10}

lösemik hücre yükü mevcuttur. Bu sebeple ek tedaviler ile lösemik hücrelerden tam eradikasyonu gereklidir. Postindüksiyon tedavi; 1-2 aylık konsolidasyon, 2-6 aylık yoğunlaştırılmış tedavi ve 2-3 yıllık idame tedavilerinden oluşur (11). Tam remisyon sağlansa bile hastaların lösemik hücreye sahip oldukları düşünülmektedir. Bu nedenle erken intensifikasyon remisyon-indüksiyon tedavisinden hemen sonra, geç intensifikasyon ise değişik protokollerde değişiklik zamanlarda olmak üzere genelde idamenin 16-20. haftalarında yapılmaktadır.

Konsolidasyon tedavisi remisyon indüksiyonun hemen ardından yoğunlaştırılmış bir tedavi periyodunun uygulanmasıdır. Konsolidasyon tedavisiyle saklı kalan blastların temizlenmesi ve remisyonun desteklenmesi amaçlayan yoğun bir tedavidir. Birçok tedavi protokolünün birleşeni olup, özellikle yüksek riskli hastalarda önemlidir. Tedavide IT tedavi ve yüksek doz kemoterapi uygulanır. Tedavide uygulanan kemoterapötikler hastanın risk grubu ve tedavi protokolüne göre değişir (11). Sıklıkla kullanılan stratejiler yüksek doz metotreksat ve merkaptopurini içerir, reindüksiyon tedavisi başlangıçta kullanılan ilaçlarla yapılır, 20-30 hafta süre ile vinkristin, kortikosteroid ve yüksek doz asparaginazın sık tekrarlayan pulse tedavileri uygulanır (59–61). Güçlendirilmiş rejim ise reindüksiyon tedavisi ve miyelosupresyon dönemlerinde vinkristin, asparaginaz ve intravenöz metotreksat içerir. Lökovorin ile kurtarma her ne kadar yüksek doz metotreksat tedavisinden sonra gerekli olsa da çok erken veya çok yüksek verilmemelidir çünkü metotreksatın antilösemik etkileri ile etkileşebilir (62–64).

İdame fazı bu tedavinin tamamlanmasından sonra, aktif ajanların nüksü engellemek için kullanılmasıdır. Tüm kanser türleri içerisinde uzun süreli idame tedavisi sadece ALL'de gereklidir (65). Bundan dolayı tüm hastalar 2-2,5 yıl tedavi alırlar (61). İdame tedavisinin amacı relapsı önlemektir. İdame tedavi de günlük 50 mg/m² 'den 6-merkaptopürin, haftada bir gün de 20 mg/m² 'den metotreksat (MTX) oral olarak verilirken, hastaların lökosit sayısı 2000-3000/mm³ arasında tutulmaya çalışılır (11). Özellikle yüksek risk grubundaki hastalara verilmekle birlikte tüm tedavi rejimlerinde yer almaktadır. Bu uygulama ile yüksek riskli hastalarda; BFM grubu %70, Children's Cancer

Group (CCG) ise %60'lar dolayında hastaliksız sağkalım oranları bildirmişlerdir. Devam tedavisi çoğu merkezde 2.5- 3 yılı bulmaktadır (56,66).

Yüksek risk gruplu hastalarda sitarabin ve epipodofilotoksin diğer ilaçlara ek olarak kullanılmaktadır (56,66).

V.A.d. Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), morbidite ve mortalitesi yüksek olduğundan bilinen diğer tedavi yöntemlerine yanıtız hastalarda uygulanmaktadır. Akut lenfoblastik lösemi tedavisinde kök hücre nakli, indüksiyon sonrasında kemik iliğinde blast oranı %25'in üzerinde olan, steroide cevap vermeyen, yüksek riskli olgularda, erken nüks görülen olgularda yapılır (11,67). Uzun yıllar boyunca Philadelphia kromozomu pozitif olan hastalara ilk remisyondan sonra kök hücre nakli yapılmıştır, ancak tirozin kinaz inhibitörlerinin tedavide sağladığı faydalar bu uygulamayı sonlandırmıştır (11,68).

Akut lenfoblastik lösemili hastalarda ilk remisyonda kemik iliği transplantasyonu endikasyonlar (41):

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

V.A.e. Akut Lenfoblastik Lösemide Relaps

Akut lenfoblastik lösemide %20-25 oranlarında relaps izlenmektedir. Relaps ALL'de ikinci remisyondan sonra sağ kalım %14-56 oranlarındayken ikinci relapstan sonra bu oran %8'in altına düşmektedir. Relaps ALL'de prognozu etkileyen en önemli faktör ilk remisyondan süresidir. Relaps yeri, immünofenotip, kromozomal yeniden düzenlenmeler, relaps sırasındaki lökosit sayısı, tedavi yanıtı ve minimal rezidüel hastalık düzeyi diğer prognostik faktörlerdir (56,66,69,70).

Genel olarak erken kemik iliği relapsı tedavi altında veya tedavi sonrası ilk 6 ay içinde hastalık tekrarını ifade ederken, çeşitli kemoterapi protokollerinde relaps zamanı için farklı tanımlamalar vardır. REZ BFM protokollerinde ise çok erken relaps tanıdan itibaren ilk 18 ay içinde olan relaps olarak tanımlanırken, tanıdan itibaren 18. aydan sonra olan relapslar erken ve tedavi bitiminden 6 ay sonra görülen relapslar ise geç relaps olarak tanımlanmıştır. Bu sınıflamalara göre relaps protokollerinin yoğunluğuna karar verilmektedir (56,69,70).

Erken izole SSS relapsı tedavinin ilk 18 ayı içinde hastalığın tekrarlaması olarak tanımlanır. İzole SSS relapsı ALL nedeni ile tedavi görmüş olguların %3-8'inde gelişebilmektedir. SSS relapsında T hücre immünofenotipi, hiperlökositoz, yüksek riskle giden sitogenetik anomali varlığı ve tanı sırasında özellikle SSS tutulumu olması önemli risk faktörleri olarak değerlendirilir. Yoğun kemoterapi, sık intratekal metotreksat tedavisi ve kranial radyoterapi (15-18 Gy) ile tedavi başarısı artmıştır (48,66).

Etkin kemoterapi ile testis relapsı %10-15'ten %2-3 düzeylerine çekilmiştir. Testis relapsında genel yaklaşım sistemik kemoterapi, orşiektomi ve lokal radyoterapidir. Testis relapsının geç dönemde olması ve Kİ tutulumunun olmaması prognozu olumlu yönde etkilemektedir (41,56,66,69,70).

V.B. Akut Myeloblastik Lösemi Tedavisi

AML için tedavi stratejileri, ALL'nin tedavi prensiplerine dayanmaktadır ve yoğun indüksiyon, kranial radyoterapi, yoğun ve uzun idame tedavisinden oluşmaktadır. Remisyon sağlandıktan sonra tedaviye risk grubuna göre kemoterapi veya kemik iliği nakli ile devam edilir (12,43).

Kuvvetli indüksiyon tedavisi; remisyonu arttırması açısından ve genel sağ kalım açısından önemlidir. İndüksiyon tedavisinin amacı, kemik iliğinde blast oranı %5'ten aza indirmektir. İndüksiyon kemoterapisi sonrasında periferel kan sayımı normal sınırlarda ve kemik iliği blast oranı %5 ile %20 arasında olduğu durumda parsiyel remisyon olarak değerlendirilir. Eğer ilk indüksiyon tedavisi ile parsiyel remisyon sağlanırsa hastalara ikinci kez aynı tedavi verilebilir (12,30).

Remisyon sonrasında yüksek doz sitarabin tedavisi pediatrik AML vakalarında standart yaklaşım olmuştur. Nüks etmiş AML hastaların reindüksiyon tedavisine vereceği yanıtın en önemli göstergeleri; yaş, karyotip, ilk remisyon süresi ve daha önce kök hücre nakli yapılmış olmasıdır (12).

AML'de kranial ışınlamanın yeri ortaya konmamıştır. Aynı zamanda SSS tutulumunun prognostik öneme sahip olmadığı bilinmektedir. SSS profilaksisinde kranial radyoterapi yerine intratekal sitarabin tedavisi tercih edilmektedir. Tanı anında %5 ila 15 arasında SSS tutulumu rastlanan hastalar için intratekal tedavi BOS lösemik hücrelerden temizlenene kadar haftada iki (4-6 tedavi) gündür. SSS profilaktik tedavisi hakkında yeterli çalışma olmamakla birlikte, her indüksiyon tedavisi öncesinde IT sitarabin önerilmektedir (12,43). Bu strateji kullanılarak relaps %5'ten aza indirilmiştir (71). Kranial radyoterapi nörokognitif etkileri ve uzun zamanlı sekeller nedeniyle profilakside artık önerilmemektedir (72).

Bunun dışında AML M3 tedavisinde All Trans retinoik asit kullanımı ile yaşam oranları %85 oranlarına ulaşmıştır (13,35,55).

VI.Lösemi Tedavisi Yan Etkileri

VI.A. Lösemi Tedavisi Erken Dönem Yan Etkileri

Erken yan etkilerin ortaya çıkmasında hasta ve hastalığa bağlı özellikler önemlidir. Bunlar arasında yaş, klinik bulguların başlamasından tanıya kadar geçen süre, hastalığın yayılımı, lösemnin tipi, organ disfonksiyonlarının varlığı, hastanın kemoterapi hassasiyetini arttırabilen genetik polimorfizmlerin varlığı ve hastanın beslenme durumu sayılabilir (73).

Tümör lizis sendromu, kanama, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozulma, enfeksiyon, bulantı, kusma, tromboz, alerjik reaksiyonlar, cilt döküntüleri, mukozit, saç dökülmesi, tiflitis, hipertansiyon, hiperglisemi, konvülsiyonlar, nöropatiler, kardiyomiyopati, pankreatit, ensefalopati, psikişik bozukluklar, ALL tedavisinde görülebilecek erken komplikasyonlardır (74).

VI.B. Lösemi Tedavisi Geç Dönem Yan Etkileri

Hastanın yaşına, kanser tipine, takip süresine, genetik yatkınlığa ve kullanılan tedavi protokollerine göre geç yan etkiler de değişkenlik gösterebilmektedir. Bunlar arasında endokrin sisteme ait sorunlar (büyüme geriliği, gonadal yetmezlik, tiroide ait bozukluklar), karaciğere ait sorunlar (karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, hepatit B ve C enfeksiyonu olanlarda kronik karaciğer hastalığı), kardiyak problemler, böbrek problemleri (tübülopati, elektrolit bozuklukları), kemik problemleri (osteoporoz ve osteonekroz), metabolik problemler, santral sinir sistemine ait problemler (öğrenme güçlükleri, IQ'da azalma, psikomotor yeteneklerde azalma, psikolojik sorunlar) ve sekonder malignite gelişmesi sayılabilir. ALL tedavisinde kullanılan birçok kemoterapötikten ancak birkaçı geç yan etkilerden sorumlu tutulmaktadır. Bunlar, antrasiklinler (örn. doksorubisin, daunorubicin), alkilleyici ajanlar (örn. siklofosfamid), kortikosteroidler (örn. prednizon, deksametazon) ve yüksek doz MTX'dir (74–76). Kemoterapi metabolizması ile ilgili bazı genlerdeki polimorfizmler de (örn. tiopürin metiltransferaz) kemoterapi ilaçlarının (örn. 6-merkaptopürinin) oluşturduğu yan etki duyarlılığında önemlidir (74,77,78).

VI.B.a. İkincil Maligniteler

İkincil kanserler, kanser tedavisinin geç ve nadir yan etkilerinden en önemlisidir. İkincil kanser riski genelde küçük yaşta tedavi alan, kız cinsiyette ve ilk tanı Hodgkin lenfoma ya da yumuşak doku kanserlerinden biri ise daha yüksektir. Çocukluk çağında kanser tedavisi alanlarda 20 yılda ikincil tümör riski %3-12 olarak verilmektedir (79).

5 yaş altında ALL tedavisi almış olanlarda sekonder malignite gelişme riski daha fazladır. 10 yıllık toplam insidansa bakıldığında ALL tedavisi sonrası yaşayan hastalarda malignansi gelişme riskinin genel popülasyona göre iki kat daha fazla olduğu görülür. İkincil kanserlerin gelişmesinde RT en büyük riski oluşturmaktadır (74,80,81). Sekonder tümörlerden en çok beyin tümörlerine rastlanır (78,82).

Sekonder malignite sıklığı ve tipinin, ilk tanı sırasında uygulanan kemoterapi (özellikle alkilleyiciler, topoizomeraz inhibitörlerinin kümülatif dozları) ilaçları ve dozları, RT doz ve alanın genişliği ve genetik özelliklerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (79,83). RT sonrasında tiroid ve paratiroid tümörlerine de rastlanabilmektedir. KT olarak kullanılan epipodofillotoksinlerin özellikle tedavi ilişkili sekonder AML gelişmesine neden olabilecekleri bilinmektedir (74). ALL tedavisinde epipodofillotoksilere ikincil olarak gelişen AML genellikle 2-5 yıl (ortalama 33 ay) içinde ortaya çıkar. AML türü olarak çoğu monoblastik veya myelomonoblastik tipte olup, genellikle MLL genini içine alan 11q23 yeniden düzenlenmesi ile birliktedir (74,78). Kranial RT uygulanmasına bağlı gelişenler ise (yüksek evreli glioma, glioblastoma, malign astrositoma, bazal hücreli karsinoma, meningioma, diğer beyin tümörleri ve lenfomalar) genellikle 10-15 yıl sonra oluşurlar. Özellikle RT almış hastalar bu açıdan dikkatli takip edilmelidir (15).

Çocuklarda ALL tedavisinde kullanılan, etkinliği ve başarısı kanıtlanmış pek çok farklı protokol vardır. Temel olarak kullanılan ilaçlar ve tedaviler aynı veya benzer olsa da ilaçların dozlarının, kullanım zamanlarının birlikte kullanımlarının, RT dozu ve kullanımının protokoller arasında değişmesi tedavi sonrası yıllar içinde saptanan sekonder malignitelerin

insidanslarının, latent dönemlerinin, türlerinin de farklı olmasında rol alır (79). Children's Cancer Study Group (CGSG) protokollerinin uygulandığı 9720 hastanın değerlendirildi retrospektif çalışmada %0,4 sekonder malignansi saptanmıştır. Tanıdan sonraki 15 yıl için kümülatif risk %2,5 saptanmıştır (80).

Curtis ve ark. (84) HKHN sonrası zamanla solid malignite gelişme riskinin arttığı, 15 yılda bu riskin %6,7 olduğunu bildirmiştir. Akut lösemi nedeniyle KİT yapılan, 10 yaş altında olan ve nakil öncesi tüm vücut ışınlaması yapılan olgularda riskin en yüksek olduğu gösterilmiştir (84). Borgman ve ark. (81) 1376 nüks ALL hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında ikincil malign neoplazi gelişiminin bağımsız olarak etoposid ve siklofosfomid ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. HKHN ile ikincil malignite gelişimi arasındaki ilişkinin kısmen hazırlık rejiminde bu ajanların yüksek dozda kullanımına bağlı olduğunu belirtmişlerdir (81).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız 01.01.2005 – 31.12.2017 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda akut lösemi tanısı alıp tedavisinin tamamlanmasının üzerinden en az 5 yıl geçen hastalar ve bu süre içinde lösemi nedeniyle hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılan hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir. Tedavisi henüz tamamlanmamış, tedavisi tamamlanmış ama tedavinin tamamlanmasının üzerinden en az 5 yıl geçmemiş hastalar ve kronik myelositik lösemi tanısı alanlar ise çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışma; Uludağ Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 19.01.2022 tarih ve 2022-2/31 nolu kararı ile başvuru onayı alındıktan sonra başlatıldı. Retrospektif olarak 378 hasta değerlendirildi.

Araştırmaya dahil edilen hastalar ve klinik veriler mia-med veri tabanından retrospektif olarak değerlendirildi.

1. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- Tedavisi henüz tamamlanmamış hastalar
- Tedavisinin tamamlanmasının üzerinden en az 5 yıl geçmemiş hastalar
- Kronik myelositik lösemiler

2. Hastalar ile İlgili Klinik ve Laboratuvar Verilerin Toplanması

Hastaların dosyaları retrospektif olarak taranarak, akut lösemilerde lösemi alt tipi, cinsiyet, tanı yaşı, uygulanan kemoterapi protokolü, akut lösemi risk grubu, tedavi kesimindeki yaşı, relaps olanlar, radyoterapi alanlar, kök hücre nakli yapılanlar, ikincil kanser gelişenler ve ölenler kaydedildi.

3. İstatistiksel Analiz:

Çalışmada derlenen veriler IBM SPSS Statistics 25 programı ile analiz edildi. Nicel değişkenler minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri ile özetlendi. Nitel değişkenler ise yüzde ve frekans ile özetlendi. Elde

edilen verilerin normalliği Kolmogorov-Smirnov (KS) testi ile incelendi. KS testi sonucunda verilerin normal dağılmadığı grld. Bu nedenle parametrik olmayan istatistiksel yöntemler kullanıldı. Bağımsız iki grubun karđılařtırılmasında bağımsız örneklem t-testi uygulandı. İki kategorik değişken arasındaki ilişki ki-kare analizi ile incelendi. Hastaların yaşam süreleri, yaşam sürelerini etkileyen faktörler Kaplan-Meier analizi ile incelendi. Yapılan tüm hesaplamalarda anlamlılık düzeyi 0.05 kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalında, 2005-2017 yılları arasındaki 12 yıllık süreçte akut lösemi tanısı konularak tedavisi tamamlanmış ve üzerinden en az 5 yıl geçmiş 319 ALL ve 59 AML tanılı hasta dahil edildi. Hastaların verileri hastane bilgi yönetim sistemi kayıtlarından elde edildi.

Çalışmaya dahil edilen 378 hastanın %15,6 (n=59)'ü AML, %84,3 (n=319)'ü ise ALL tanısı almış hastalardı.

Tablo 6'da hastaların demografik verileri verilmiştir. Ortalama tanı yaşı 7.124±5.002 olarak saptandı. Akut lösemi tanısı alan hastaların cinsiyet dağılımı verilmiştir. Hastaların %62'si erkek yaklaşık %38'i ise kadındır.

Tablo-6: Hastaların demografik bilgileri

	ALL (n=319)	AML (n=59)	P-değeri
Cinsiyet			
Erkek	204 (%64)	32 (%55.2)	0.199
Kadın	115 (%36)	27 (%44,8)	
Yaş (yıl)			
Medyan (min-max)			
Tanı Anındaki Yaş (yıl)	4.88 (0.52-17.78)	8,60 (0.28-.17.81)	0.243
Tedavi Kesim Anındaki Yaş (yıl)	6.80 (0.40-19.80)	10.50 (0.60-20.10)	0.287
Tedavi Süresi (yıl)	2.20 (0.60-4.10)	1.40 (0.10-2.60)	<0.001
Güncel Yaş (yıl)	17.60 (7.20-33.30)	18.45 (6.10-30.30)	0.943

Veriler n% ve medyan (minimum: maksimum) olarak ifade edilmiştir.

ALL hastalarının %64.04'ü, AML hastalarının ise %55.17'si erkek hastalardır. ALL ve AML gruplarında cinsiyeti dağılımı bakımından farklılık anlamlı saptanmadı ($p=0.199$).

Tablo 6'da ALL ve AML hastalarının tanı anındaki, tedavi kesimindeki yaşları ile tedavi süreleri ve güncel yaşlarının dağılımı gösterilmiştir. ALL grubunda medyan tanı yaşı 4,8 yıl, AML medyan tanı yaşı 8,60 yıl saptanmış olup AML'de tanı yaşı daha yüksek saptanmıştır. ALL tanılı hastalarda medyan tedavi süresi 2,20 yıl, AML tanılı hastalarda medyan tedavi süresi 1,40 yıl saptanmış olup ALL tedavi süresi daha uzun saptanmıştır.

ALL ve AML tanılı hastalar cinsiyet, tanı anındaki yaş, tedavi kesimindeki yaş ve tedavi süreleri açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.

ALL ve AML hastaları için tedavi süreleri arasındaki farklılık incelendi. ALL tanılı hastalarda kız hastaların tedavi süreleri 2.170 ± 0.239 yıl, erkek hastaların tedavi süreleri 2.245 ± 0.394 yıldır. ALL hastaları için cinsiyete göre ortalama tedavi süreleri arasında fark saptanmadı ($p=0.301>0.05$). AML tanılı hastalarda kız hastaların tedavi süreleri 0.876 ± 0.815 yıl, erkek hastaların tedavi süreleri 1.428 ± 0.734 yıldır. Kız ve erkek hastalar arasında tedavi süreleri arasında fark saptanmadı. AML hastaları için de cinsiyete göre ortalama tedavi süreleri arasında fark saptanmadı ($p=0.052>0.05$).

Toplam 12 yıllık süre değerlendirilmiş olup toplam 378 hastanın 66'sında relaps görülmüştür. Bu hastaların %63,6'sı ALL tanılı, %21,2'si AML tanısıyla takip edilmektedir.

Tablo 7'de tanıdan sonra geçen süre ve son kontrol yaşları ALL ve AML hastaları için karşılaştırıldı. ALL hastalarında tanıdan sonra geçen süre AML hastalarına göre daha uzun olarak saptandı ($p=0.001<0.05$). Son kontrol yaşları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.874>0.05$).

Tablo-7: ALL/AML tanılı hastaların tanıdan itibaren ne kadar süreyle takibe geldiği, en son kaç yaşında kontrole geldiğinin değerlendirilmesi.

Primer	Tanıdan Sonra Geçen Süre (ortalama±standart sapma)	Son Kontrol Yaşı (ortalama±standart sapma)
ALL (n=319)	8.997±3.193	15.661±5.271
AML (n=59)	6.994±2.751	15.728±6.712
p-değeri	0.001	0.874

Tablo 8’de ALL ve AML hastalarındaki risk grupları dağılımı değerlendirilmiştir. ALL hastaları içerisinde orta risk grubu oranı AML hastalarından daha yüksektir. AML hastaların ise standart risk grubu oranı daha yüksektir. Akut lösemi tanısı almış toplam 378 hastamızdan 20’si risk grubu belirlenmeden hayatını kaybetmiştir.

Tablo-8: ALL ve AML hastalarının risk grubu dağılımı.

Risk Grubu	ALL(n=319)	AML (n=59)
Standart	32(%10.0)	21(%35.5)
Orta	166(%52.1)	12(%20.3)
Yüksek	108(%33.8)	19(%32.2)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

ALL tanılı hastaların aldıkları kemoterapi protokolleri incelendiğinde %22,8’i BFM-1995, %47.64’ü BFM-2000, %27.58’i BFM-2009 protokollerini aldığı görüldü. 2 hastamızda ise Philedelphia kromozom varlığı nedeniyle BFM-EsPHALL kemoterapi protokolü uygulanmıştır.

AML tanılı hastaların aldıkları kemoterapi protokolleri incelendiğinde ise %51.724'ü United Kingdom Medical Research Council (UK-MRC) protokolü, %27.118'i ise BFM-2013 protokolü aldığı görüldü. Geri kalan hastalar ise değişik oranlarda BFM bazlı kemoterapi protokolleri ile tedavi edilmiştir. 2 hastamızda ise Down Sendromu tanısı nedeniyle özel Down Sendromu protokolü uygulanmıştır.

Tablo 9'da ALL ve AML hastalarının radyoterapi bölgeleri bakımından farklılıkları incelendi. ALL ve AML hastalarının RT-Kranial alma oranları bakımından farklılığı anlamlı değildir ($p=0.190>0.05$). ALL ve AML hastalarının RT-Testis alma oranları bakımından farklılığı anlamlı değildir ($p=0.362>0.05$).

Tablo-9: ALL/AML hastalarının radyoterapi bölgeleri.

RT-Kranial		ALL (n=319)	AML (n=59)	p-değeri
Alan	n(%)	80(%25.07)	10(%16.94)	0.190
Almayan	n(%)	239(%74.92)	49(%83.05)	
RT- Batın				
Alan	n(%)	0(%0)	0(%0)	0.845
Almayan	n(%)	319(%100)	59(%100)	
RT-Testis				
Alan	n(%)	7(%2.19)	0(%0)	0.362
Almayan	n(%)	312(%97.80)	59(%100)	

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

ALL BFM-1995 ve BFM-2000 protokollerinde profilaktik kranial radyoterapi dozu 1200 Cgy, SSS tutulumu olan hastalarda ≥ 1 -<2 yaş ise 1200 Cgy, >2 yaş ise 1800 Cgy, testis tutulumu olan hastalarda ise 1800 Cgy verilmesi önerilmiştir.

Tablo 10'da ALL ve AML hastalarının relaps oranları karşılaştırıldı. ALL hastalarında relaps oranı %13.2, AML hastalarında %22.4 olup 12 yıllık izlem

süresince 378 hastanın 66'sında (%17,4) relaps saptanmıştır. ALL/AML tanılı hastalarda relapsın geliştiği tarih ile tanı tarihi arasındaki süre değerlendirildi. Bu süre ALL hastaları için 2.660 yıl, AML için 1.262 yıl olup ALL hastaları için geçen süresinin daha yüksek olduğu saptandı ($p=0.001<0.05$).

Tablo-10: ALL/AML tanılı hastalarda gelişen relaps oranı, relaps tarihi ile tanı tarihi arasındaki süre.

	ALL (n=319)	AML (n=59)	P değeri
Relaps durumu			
Evet	42 (%13.2)	14 (%23.7)	
Hayır	275 (%86.8)	45 (%76.2)	
Relaps tarihi ile tanı tarihi arasındaki süre (yıl) medyan (min-max)	2.660 (0.817-4.503)	1.262 (0.159-2.365)	0.001

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Tablo 11'de ALL/AML tanılı hastaların risk gruplarına göre relaps oranları karşılaştırıldı. Standart risk grubunda relaps oranı %14,8, orta risk grubunda %42,6, yüksek risk grubunda %42,6 saptandı. Risk gruplarına göre relaps oranları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0.551>0.05$).

Tablo-11: ALL/AML tanılı hastalarda risk gruplarına göre relaps oranlarının karşılaştırılması.

Risk Grubu	Relaps Durumu		p-değeri
	Evet	Hayır	
Standart	8 (%14.8)	45 (%14.9)	0.442
Orta	23 (%42.6)	155 (%51.2)	
Yüksek	23 (%42.6)	103 (%34.0)	

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Relaps saptanan 42 ALL tanılı hastanın %71.42'si BFM-1995 ve BFM 2000 protokolleri ile tedavi edilmiştir. %26,1'i ise BFM-2009 protokolü almıştır.

Tablo 12'de ALL ve AML hastalarında relaps gelişim bölgelerinin farklılık gösterip göstermediği incelenmiştir. ALL ve AML hastalarında relaps-ki gelişim oranları ve relaps-sss gelişim oranları arasındaki fark anlamlı değildir ($p=0.086>0.05$, $p=0.395>0.05$). ALL hastalarında relaps-Kİ %20,8, relaps-SSS %6, relaps-testis %4,6 saptanmıştır. AML hastalarında ise hastalarında relaps-Kİ %31, relaps-SSS %8,6, relaps-testis %0 saptanmıştır. Toplam 15 hastamızda 2 kez relaps, 1 hastamızda ise 3 kez relaps görülmüştür.

Tablo-12: ALL/AML tanılı hastalarda gelişen relapsın bölgelere göre dağılımı.

	ALL	AML	p-değeri
Relaps - Kİ	66 (%20.8)	18 (%31)	0.086
Relaps- SSS	19 (%6)	5 (%8.6)	0.395
Relaps-Testis	15 (%4.7)	0 (%0)	0.141

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

AML tanılı hastalardan relaps olanların %38.5'i AML BFM-2013, %38.5'i ise UK-MRC protokolü almıştır. Ayrıca AML tanılı hastalarda relaps-testis görülmemiştir.

Tablo 13'ta kemik iliği nakli yapılmış hastalarda ALL/AML tanı dağılımı değerlendirilmiştir. 12 yıllık izlem süresince 378 hastanın 66'sına (%17,4) HKHN yapılmış olup hastaların %74,242'sinde ALL, %24.757'sinde AML tanısı mevcuttur.

Tablo-13: Hematopetik kök hücre nakli yapılmış olan hastaların lösemi türü.

Primer	n (%)
ALL	49 (%74.242)
AML	17 (%24.757)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

HKHN yapılmış olan hastaların HKHN yapıldığındaki yaşı ve güncel yaşı değerlendirildiğinde HKHN yapılan en küçük hasta 9,5 aylıkken HKHN ortalama yaşı 10.3 ± 5.4 saptanmıştır.

Tablo 14'te HKHN uygulanmış hastaların hazırlama rejimleri belirtilmiş olup TBI bazlı hazırlama rejimi hastaların %36,36'sına, busulfan bazlı hazırlama rejimi ise hastaların %65,15'ine verilmiştir. Ayrıca 3 hastaya boost olarak profilaktik kranial RT uygulanmıştır.

Tablo-14: Hematopetik kök hücre nakli yapılmış olan hastaların hazırlama rejimleri.

	n (%)
TBI bazlı hazırlama rejimi	24 (%36,36)
Busulfan bazlı hazırlama rejimi	43 (%65,15)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Tablo 15'te HKHN yapılmış olan hastalarda gelişen relaps değerlendirilmiştir. HKHN yapılmış olan 66 hastanın %33,33'ünde relaps geliştiği saptanmıştır.

Tablo-15: Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda relaps oranı.

Relaps Durumu	n (%)
Hayır	44 (%66.667)
Evet	22 (%33.333)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Tablo 16'da ALL tanılı hastalarda sekonder hastalık gelişim oranı verilmiş olup bu oran %2.839 olarak saptandı. AML tanılı herhangi bir hastada sekonder malignansi saptanmamıştır.

Tablo-16: ALL tanılı hastalarda sekonder hastalık gelişim oranı.

Sekonder Malignite	n (%)
Yok	309 (%97.161)
Var	9 (%2.839)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Tablo 17’de ALL tanılı hastalarda gelişen sekonder malignansilerin tanıdan ve tedaviden ne kadar süre sonra geliştiği değerlendirilmiştir. Sekonder malignansi gelişen hastalar içinde HKHN uygulanmış veya relaps olmuş hasta bulunmamaktadır.

Tablo-17: ALL tanılı hastalarda gelişen sekonder malignansilerin tanıdan ve tedaviden geçen sürelerin değerlendirilmesi.

	Tanı	Tedavi
ALL (yıl)	7.121±4.104	5.232±3.964
ALL (yıl)	7.121 (0.844-13.675)	5.232 (1.611-11.675)
Medyan (min-max)		

378 hastamızın 9’unda ikincil kanser gelişmiş olup tablo 18’de belirtilmiştir. 9 hastanın hepsinin primer tanısı ALL olup 8 hastar yaşamlarına devam etmektedirler. B hücreli lenfoma saptanan hasta ise hayatını kaybetmiştir. 2 hastada B hücreli lenfoma gelişmiş olup diğer hastalarda klasik Hodgkin lenfoma, non ossifiye fibrom, papiller tiroid kanseri ve osteokondrom, osteokondrom, overde dermoid kist, mukoepidermoid kist, osteosarkom saptanmıştır.

Tablo-18: İkincil kanser gelişen hastaların tanı yılı, cinsiyet, risk grubu, aldıkları protokol ve radyoterapileri, ikincil kanser tanı tarihleri ve tedavileri.

	1 ^o Tanı Yılı	K/E	Yaş	RG	Protokol	RT	2 ^o malignite tanı yılı	Tanı	Tedavi
1	2005	E	4,5	MRG	BFM-95	-	2009	B hcli lenfoma	Eksizyon
2	2007	E	4,5	SRG	BFM-95	+	2018- 2021	Papiller tiroid ca- osteokondrom	Tiroidektomi – Tedavisiz izlem
3	2008	E	9,5	MRG	BFM-00	-	2009	Osteokondrom	Tedavisiz izlem
4	2009	E	3	MRG	BFM-95	-	2021	Non ossifiye fibrom	Tedavisiz izlem
5	2009	E	4,5	MRG	BFM-00	-	2015	B hcli lenfoma	KT
6	2009	K	8,5	SRG	BFM-00	-	2015	Overde dermoid kist	Eksizyon
7	2010	K	2	MRG	BFM-00	-	2015	Klasik Hodgkin Lenfoma	KT + RT
8	2010	K	13	YRG	BFM-00	-	2017	Osteosarkom	Eksizyon + KT
9	2012	K	9,5	YRG	BFM-00	+	2022	Mukoepidermoid karsinom	Eksizyon

Tablo 19’da ALL hastaları için risk gruplarına göre sekonder malignansi gelişim zamanı ile tanı tarihi arasındaki farkın incelenmesine ilişkin sonuçlar verilmiştir. Risk gruplarına göre ilgili tarihteki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.852>0.05$).

Tablo-19: ALL hastalarının risk gruplarına göre sekonder gelişim zamanı ile tanı tarihi arasındaki farkın incelenmesi.

Risk Grubu	Sekonder Malignansi Gelişim Zamanı ile Tanı Tarihi Arasındaki Fark		p-değeri
	Medyan (yıl) (Min-max)	Ortalama (yıl)	
Standart	8.199 (6.231-10.167)	8.199±2.783	0.852
Orta	6.974 (0.844-13.675)	7.117±6.128	
Yüksek	59.864 (4.758-4.758)	4.758±0	

Tablo 20’de ALL hastaları için sekonder malignansi gelişim tarihi ile tanı tarihi arasındaki fark ile tanı anındaki yaş arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu iki değişken arasında ters yönlü %67.9’luk bir ilişki vardır. İlişki %10 anlamlılık düzeyinde istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.094<0.010$). Hastanın tanı anındaki yaşı küçüldükçe sekonder malignansi gelişim riskinin arttığı saptanmıştır.

Tablo-20: ALL hastaları için sekonder malignansi gelişim tarihi ile tanı tarihi arasındaki fark ve tanı anındaki yaş arasındaki ilişki.

	Tanı anındaki yaşı	
Sekonder Malignansi Gelişim Tarihi ile Tanı Tarihi Arasındaki Fark	Korelasyon	-0.679
	p-değeri	0.094

Tablo 21’de sekonder malignansi gelişmiş olan ALL hastalarının aldıkları protokoller gösterilmiştir. Sekonder malignansi saptanan 9 hastanın 5’i ALL BFM-2000 protokolü uygulanarak tedavi edilmiştir.

Tablo-21: Sekonder malignansi gelişen ALL hastalarının aldıkları protokoller.

Protokol	n (%)
ALL BFM-2000	5 (%55,5)
ALL BFM-1995	3 (%33,3)
ALL BFM- 1995 - EsPHALL	1 (%11,1)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Tablo 22’de ALL/AML hastalarının mortalite oranları verilmiştir. 12 yıllık süre içinde ALL hastalarının mortalite oranı %24.3, AML hastalarının ise %44.8 olup AML hastalarının mortalite oranı istatistiksel olarak daha yüksek olarak saptandı ($p=0.001<0.05$).

Tablo-22: ALL/AML tanılı hastaların mortalite oranı.

Primer	Mortalite Durumu			p-değeri
		Ex	Sağ	
ALL	n (%)	77 (%24.3)	240 (%75.7)	0.001
AML	n (%)	26 (%44.8)	32 (%55.2)	

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Ölen 103 hastanın 26’sı (%25,2) HKHN sonrası hayatını kaybetmiştir.

Tablo 23’te ALL ve AML hastalarının yaşam süreleri karşılaştırıldı. ALL hastalarının yaşam süresi AML hastalarına göre daha yüksek saptandı ($p<0.001$).

Tablo-23: ALL/AML tanılı ex olan hastaların ex olunan tarih ile tanı anından itibaren geçen süre.

Primer	Ortalama	Std. Sapma	p-değeri
ALL (n=75)	7.894	7.191	<0.001
AML (n=28)	4.315	3.650	

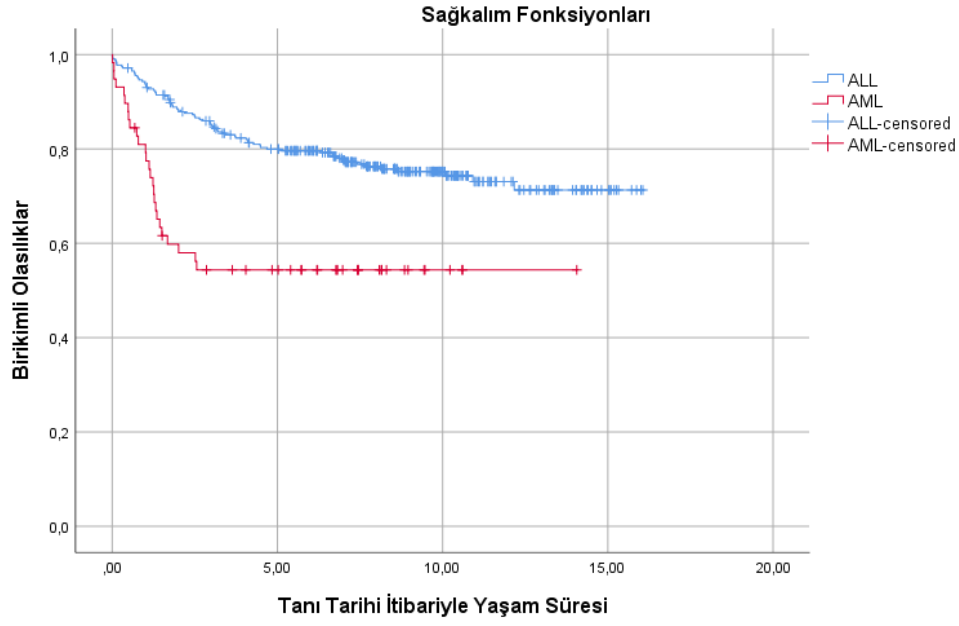
Tablo 24'te ALL/AML hastalarının mortalite sebepleri verildi. Dirençli ALL (%42.157) ve dirençli AML (%18.627) en yüksek mortalite sebebi olarak saptandı. HKHN yapılan hastaların %48,1'i dirençli ALL, %25.9'u ise dirençli AML nedeniyle hayatını kaybetmiştir.

Tablo-24: ALL/AML tanılı hastalarının mortalite sebepleri.

Mortalite Nedenleri	Akut Lösemi (n=80)	HKHN (n=27)
Dirençli ALL	33 (%41.25)	13 (%48.1)
Nötropenik sepsis	29 (%36.25)	6 (%22.2)
Dirençli AML	13 (%16.25)	7 (%25.9)
Tedavisiz izlem	3 (%3.75)	0 (%0)
Sekonder malignansi	1 (%1.25)	0 (%0)

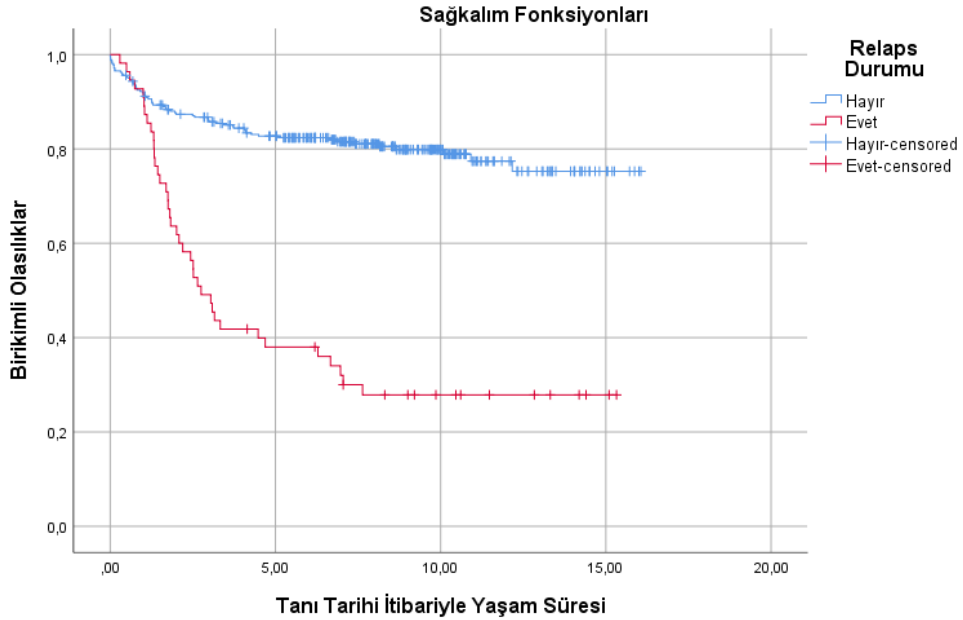
Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Kaplan-Meier analizi ile ALL ve AML hastalarının yaşam süreleri (tanı anından mortaliteye kadar geçen süre) analiz edilmiştir. ALL ve AML hastaları arasındaki yaşam süreleri farkından anlamlı olup olmadığını değerlendirmek için log-rank testi uygulanmıştır. ALL ve AML hastaların sağkalım fonksiyonları Şekil 2'de verilmiştir. ALL hastaların AML hastalarına göre 10 yıllık yaşam süreleri daha uzundur ($p=0.001<0.05$).



Şekil-2: ALL/AML hastalarının yaşam süresinin karşılaştırılması.

Relaps olma durumuna göre hastaların yaşam süreleri değerlendirilmiş olup sonuçlar Şekil 3'te verilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre relaps olan hastaların olmayan hastalara göre yaşam süreleri anlamlı ölçüde daha kısa olarak saptandı ($p=0.001<0.05$).



Şekil-3: ALL/AML hastalarının yaşam süresinin relaps durumuna göre karşılaştırılması.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada akut lösemi tanısı alıp tedavisinin tamamlanmasının üzerinden en az 5 yıl geçen hastalarda ikincil kanser gelişimini ve bu durumun kemoterapi, radyoterapi protokolleriyle ilişkisini araştırarak ikincil kanser gelişiminin engellenmesini amaçladık.

Çocukluk çağı kanserlerinin %30-40'ını lösemiler oluşturur. Ülkemizde ise çocukluk çağı kanser kayıtlarında sıklık %31,3 olarak bildirilmektedir (85). Türk Pediatrik Hematoloji Derneği ve Türk Pediatrik Onkoloji Grubu'nun 2009-2012 yılları arasındaki kayıtları incelendiğinde %29.34 ile Türkiye'de lösemilerin çocukluk çağı kanserleri arasında ilk sırada yer aldığı görülmektedir (86). Celkan ve ark. (22) 2007 yılındaki çalışmasında çocukluk çağı lösemilerinin %75-85'ini ALL, %15-25'ini AML'nin oluşturduğu ve ALL'nin AML'den daha sık izlendiği görülmektedir. Çalışmamızdaki akut lösemi tanılı 378 hastamızın da literatür ile benzer olarak %84.3'ü ALL, %15.3'ü AML tanısı almıştır.

AML erişkinlerde daha sık görülmekle birlikte infant ve adölesan dönemde sıklığında artışlar izlenmektedir. ALL ise daha çok 2-6 yaşları arasında pik yapmaktadır. Ratei ve ark.'nın (87) 2013 yılında 3268 ALL hastası ile yaptıkları çalışmada tüm çocuklar değerlendirildiğinde 1-5 yaş arası tanı alanların pik yaptığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda ALL için median tanı yaşı 6.87 olup literatürden farklı saptanmıştır. AML içinse median tanı yaşı 8.75 olduğu görülmüştür.

ALL erkek cinsiyette daha sık görülmekte olup E/K oranı 1,3-1,5 arasında değişmektedir. Bizim çalışmamızda ALL tanısı alan hastalarda erkek %64 kadın %36 olup E/K oranı:1,7 saptanmış olup literatüre göre daha yüksek oran saptanmıştır. AML için genelde cinsiyet farkı bildirilmemiş olup bizim çalışmamızda erkek: %55.1 kadın: %44.9 olarak literatürle benzer olarak saptanmıştır.

Risk grupları değerlendirildiğinde ALL tanılı hastalarda standart risk grubu (SRG) %10.5, orta risk grubu (MRG) %54.2, yüksek risk grubu (YRG)

%35.3; AML tanılı hastalarda SRG %41.2, MRG %23.5 YRG: %35.3 saptanmıştır. Yaklaşık olarak 12 yıllık bir süre değerlendirildiğinden hastaların aldıkları kemoterapi protokolleri de yıllar içinde değişim göstermiştir. ALL tanılı hastalarımızın çoğu (%47.319) BFM-2000 kemoterapi protokolü ile tedavi edilmiştir. AML tanılı hastalarda ise MRC kemoterapi protokolü %51.724 oranında kullanılmıştır.

Tedavi süreleri boyunca ALL hastalarından %25.07'si kranial, %2.19'u testis radyoterapisi almıştır. Radyoterapi alan hastaların bazıları YRG değerlendirilmesi, bazıları ise KİT yapılma planı olması ve geri kalanları ise relaps görülmesi nedeniyle radyoterapi almıştır. Toplam 3 hastamızda relapsa bağlı testis ve kranial radyoterapi olacak şekilde 2 bölgeye radyoterapi uygulanmıştır. AML tanılı hastalarda ise hastaların %17.24'ü kranial radyoterapi almış olup testis ve batin bölgesine radyoterapi alan hasta olmamıştır.

ALL tanısıyla takip ve tedavi edilen 317 hastamızın %13.2'sinde relaps görülmüş olup relaps görülen hastaların SRG'de %14.8, MRG'de %42.6 ve YRG'de %42.6 olduğu saptanmıştır. Risk gruplarına göre relaps oranları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0.551>0.05$). Relaps olan hastaların protokolleri incelendiğinde BFM-1995 ve BFM-2000 protokolleri ile tedavi edilen hastaların %35.714'ünde relaps geliştiği saptandı. Çalışmamızda ise ALL hastaları için relaps ortalama olarak 2.660 yıl, AML için 1.262 yıl olduğu görüldü. ALL hastalarında Kİ relapsı %20, SSS relapsı %6, testis relapsı %4.7 saptandı. Gayn on ve ark.(88) 6 yıllık süreci araştırdıkları çalışmalarında izole Kİ relapsı %20, izole SSS relapsı %48 ve izole testis relapsı %70 saptamıştır. Bu süreçte gelişmiş sekonder malignansi ise saptanmamış olup oldukça nadir olduğu belirtilmiştir. Kİ relaps literatürle benzer saptanmış olmasına rağmen testis relapsı literatürden belirgin olarak düşük saptanmıştır. Bu durum zaman içinde gelişen tedavi modalitelerinin etkinliğiyle ilişkili olabilir. Literatür değerlendirildiğinde ise Cooper ve Patrick'in (89) yaptığı çalışmada MRG'daki hastalarda YRG'daki hastalara göre relaps görülmesi halinde yaşam şansının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Pui ve ark.(90) yaptığı çalışmada çocukluk çağı ALL tedavisinde efektif kemoterapi

ve profilaktik radyoterapinin izole SSS relaps riskini azalttığı saptanmıştır. Bu durum yapılan çalışmalar ışığında kemoterapi protokollerinin daha az yan etki ve daha etkin olacak şekilde düzenlenmesinin sonucu olabilir. Tedavide kullanılan BFM protokollerinin içerik ve dozlamalarının ayrıntılı olarak araştırılması bu durumun aydınlatılmasına olanak sağlayabilir.

378 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmamızda ALL hastalarının %14.7'sine, AML hastalarının %32.1'ine HKHN yapılmıştır. HKHN uygulanan en küçük hasta 10 aylık olup HKHN yapılan hastaların %62.121'i yüksek, %27.273'ü orta, %9.091'i ise standart risk olarak değerlendirilmiştir. 1 hastada da KİT uygulanması planlanmış olup risk değerlendirilmesi yapılamadan hasta kaybedilmiştir. Uygulanan en sık HKHN hazırlama rejimi busulfan bazlı olup %65.15 saptanmıştır. Thakar ve ark. (91) yaptığı çalışmada ALL ve AML hastaları için risk grubu değerlendirilmesi ile uygulanan HKHN protokolü ile MRG ve YRG'daki hastalarda daha iyi yanıt alındığı saptanmıştır. Aynı zamanda MRD saptanan ve relaps görülen hastalarda HKHN'nin en etkin tedavi olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda HKHN uygulanmış olan 66 hastanın %22'sinde relaps görülmüş olup Thakar ve ark. (91) yaptığı çalışmada da belirtildiği gibi HKHN öncesi araştırılan MRD, HKHN sonrası dönemde relapsı açıklamada faydası olabilir fakat prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

İkincil kanserler, kanser tedavisinin geç ve nadir yan etkilerinden en önemlisidir. İkincil kanser riski genelde küçük yaşta tedavi alan, kız cinsiyette ve ilk tanı Hodgkin lenfoma ya da yumuşak doku kanserlerinden biri ise daha yüksektir. Çocukluk çağında kanser tedavisi alanlarda 20 yılda ikincil tümör riski %3-12 olarak verilmektedir (79). Bizim çalışmamızda tedavi bitiminden en az 5 yıl geçmiş hastalar değerlendirilmiştir. 378 hastanın 9'unda sekonder malignansi görülmüştür. Bu hastalarımızın 1'i hayatını kaybetmiş olup nedeni B hücreli lenfoma'dır. Literatürde ise genellikle çocukluk çağı kanser tedavisi alanlar değerlendirilmiş olup 20 yılda ikincil tümör riski %3-12 olarak saptanmıştır (83). Lösemi tedavisi sonrasında en sık cilt kanserleri (%43) ve beyin tümörleri (%31) saptanırken, cilt tümörlerinin çoğu bazal hücreli kanser, beyin tümörlerinin çoğu ise meningeomdur (79). 9 hastamızın ikisinde

osteokondrom, diğ er 2 hastada B hücreli lenfoma, diğ er hastalarda sırasıyla papiller tiroid kanseri, non osseöz fibrom, overde dermoid kist, klasik Hodgkin lenfoma, mukoeypidermoid karsinom ve osteosarkom görülmüştür. Neglia ve ark. (80) yaptığı çalışmada ikincil kanser riski ALL hastalarında 4 kat, AML hastalarında 8 kat yüksek bulunmuş olup, en sık ikincil kanserlerin SSS ve tiroid bezi tümörleri olduğu, her ikisinde de tanı yaşının küçük olmasının en önemli risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ikincil kanser gelişen hastaların tanı yaşları 8 ay ile 13 yaş arasında değişmektedir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde tanı yaşı küçüldükçe sekonder malignansi gelişme riskinin arttığı saptanmış olup istatistiksel olarak ters yönlü %67,9'luk ilişki saptanmıştır. Curtis ve ark. (84) HKHN sonrası solid kanser gelişme riskinin arttığını bildirmiş olup akut lösemi nedeniyle HKHN yapılan ve nakil öncesi tüm vücut ışınlaması yapılan olgularda riskin en yüksek olduğu gösterilmiştir. Yapılan bu retrospektif çalışmada herhangi bir HKHN hastasında ikincil kanser görülmemiştir, bunun nedeni HKHN sonrası ikincil kanser gelişimi için gereken sürenin çalışmanın planlanıldığı süreden uzun olmasından kaynaklanabilir.

Ülkemizde çocukluk çağı kanser tedavisi almış ve yaşayan çocuklarda gelişen sekonder malignansiler konusunda 2 yayın mevcut olup Hacettepe Üniversitesinin 1971-2000 yılları arasında 1511 hastada yaptıkları çalışmada %1.7; İstanbul Onkoloji Enstitüsü'nde 1989-2005 yılları arasında 1300 çocuk olguda ise ikincil malignansiler %0.6 saptanmıştır (93,94). Fakat bu iki çalışmada da lösemili hastalar çalışma dahilinde değildir. Celkan ve ark.(79) 1995-2015 tarihleri arasında ALL tanısı ile BFM protokolü uygulanan 304 hastanın değerlendirildiği çalışmada sekonder malignite oranı %2 olarak saptanmıştır. Ortalama takip süreleri ise 133.5 ay, ortanca değer 128 ay olduğu görülmüştür (79). Bizim çalışmamızda da ise 2005-2017 yılları arasında akut lösemi tanısı alan 378 hasta değerlendirilmiş olup 9 hastada sekonder malignite saptanmış olup ortalama takip süresi ALL için 9 yıl, AML için 7 yıl saptanmıştır.

Tedavileri tamamlanan sağ ve sağlıklı olan hastalarda son kontrol başvurdukları yaşları ALL ve AML için 15.5 yaştır. Ortalama olarak ALL tanılı hastalar 9 yıl, AML tanılı hastalar ise 7 yıl izlemde kalmaktadırlar.

HKHN yapılan hastalarımızda sekonder malignansi saptanmamış olup bu durumun nedeninin ilk KİT uygulanan hastanın 2008 yılında olması nedeniyle yeterince gözlem süresinin olmaması olduğu düşünöldü.

Prucker ve ark. (92) 896 ALL tanılı hasta ile yaptığı çalışmada BFM protokolüyle tedavi edilen hastalarda multifaktöryel nedenler de olmak üzere ölüm oranlarını %6-10 arasında saptamıştır. Bizim alışmamızda ise ALL tanılı hastaların %24.3'ü, AML tanılı hastaların %44.8'i kaybedilmiştir. ALL tanılı hastalar tanıdan ortalama 7.894 yıl sonra, AML tanılı hastalar 4.315 yıl sonra kaybedilmiştir. En sık mortalite sebebi dirençli ALL (%42.157) ve dirençli AML (%18.627) saptandı. HKHN uygulanmış hastaların ölüm nedenleri araştırıldığında ise en sık nedenin %48.1 ile dirençli ALL olduğu göröldü.

KAYNAKLAR

1. Belmore J. Supportive care of children with cancer. Lanzkowsky's Manual Of Pediatric Hematology and Oncology. 2016. 1–655.
2. YÜMLÜ K. Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemileri. Kocatepe Tıp Derg. 2015;16(1):83–9.
3. Töret E, Kar YD, Turhan AB. Çocukluk Çağı Akut Lösemilerinin Tanı ve Laboratuvar Özellikleri. Osmangazi J Med. 2020;42(3):296–300.
4. EKER İ, GÜRSEL O, KÜREKÇİ AE. Nutritional Support in Pediatric Hematological Malignancies. Turkish J Pediatr Dis. 2014.
5. Kızılocak H, Okcu F. Late Effects of Therapy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors. Vol. 36, Turkish journal of haematology : official journal of Turkish Society of Haematology. 2019. 1–11.
6. Seth R, Singh A. Leukemias in Children. Indian J Pediatr. 2015;82(9):817–24.
7. Elmas SA, Yetgin S, Kuşkonmaz B ÇM. Akut Lösemi. Katkı Dergisi 2004;1:372- 403.
8. Poplack DG MJ. Poplack DG, Margolin JF .Management of common cancers of childhood in: Poplack, editors. Principles and Practice of Pediatric Onkology I. Philedelphia Saunders, 1997:409-504.
9. N Y. Yarış N. Adölesan kanserlerin epidemiyolojisi. Güncel Pediatri 2007;5:105-10.
10. MT D. Dorak MT. Lösemilerde Cinsiyet Farklılığı.XXXI. Ulusal Hematoloji Kongresi Eylül 2004:58-62.
11. Erbey F, Kömür M, Bayram I, Tanyeli A. Çocukluk Çağında Akut Lenfoblastik Lösemi. Sendrom. 2007;19(2):37–43.

12. Yöntem A, Bayram İ. Çocukluk Çağında Akut Myeloid Lösemi. Arşiv Kaynak Tarama Derg. 2018;27(2):127–35.
13. Pui CH. Childhood leukemias, second edition. Childhood Leukemias, Second Edition. 2006. 1–960.
14. Bennet JM, Catovsky D DM. Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT. Proposals for the classification of the acute leukemias. Br J Haematol 1976;33(4):451-8.
15. Orkin SH, Fisher DE, Look AT, Lux SE, Ginsburg D ND. Acute Lymphoblastic and Myeloblastic Leukemia. İn: Nathan DG (ed). Hematology of Infancy and Childhood. 7th edition. Philadelphia: Saunders; 2009. 298-374.
16. Robins LS, Cotran RS KVBPIÇU. Robins LS, Cotran RS, Kumar V. Basic Patholgy. İn: Çevikbaş U. Hemapoetik Sistem. 1995;333-84.
17. Lichtman MA, Beutler E, Selishon U, Kaushanasky K KT. Acute Lymphoblastic leukemia and Acute Myeloid Leukemia. Williams Hematology 7th Edit 2007:87-91.
18. Owen PS IM. Owen PS, Ian MH. Clinical features and thrapy of lymphoblastic leukemia. Pediatric Hematology. 3th Edition, 2006;20:450-87.
19. Voute PA, Barret A, Michell CG CH. Cancer and Children 5th ed.2005:138-68.
20. Kantarjian HM, Wolff RA, Koller CA. The MD Anderson Manual of Medical Oncology. 2007:192-3.
21. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Mechanism of disease: Acute lymphoblastic leukemia. N Eng J Med 2004; 350: 1535-48.
22. T. C. Celkan T. Akut lösemiler. Klinik Gelisim Dergisi 2007;20(2):14-32.
23. T. F. Fıratlı T. Akut lösemi etiyopatogenezi: Sitogenetik. XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi 2006:119-26.

24. Kinney MC, Lukens JN. Classification and differentiation of the acute leukemias. In: Lee G, Foerster J, Lukens J (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*. 12th edition. Philadelphia: Williams and Wilkins Comp; 2007. 2209-24.
25. Tubergen DG, Bleyer A. The Leukemias. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson UB, Editors *Nelson Textbook of Pediatrics* of 18th edit. Philadelphia W.B Saunders Company;2004:1694-98.
26. Sung L, Aplenc R, Alonzo TA, Gerbing RB, Gamis AS. Predictors and short-term outcomes of hyperleukocytosis in children with acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Haematologica*.2012;97:1770–3.
27. Ganzel C, Becker J, Mintz PD, Lazarus HM, Rowe JM. Hyperleukocytosis, leukostasis and leukapheresis: practice management. *Blood Rev*.2012;26:117–22.
28. Park JH, Chang YS, Sung S, Ahn SY, Park WS. Trends in Overall Mortality, and Timing and Cause of Death among Extremely Preterm Infants near the Limit of Viability. *PLoS One*. 2017 Jan;12(1):170-220.
29. Johansson B, Fioretos T, Kullendorff CM et al. Granulocytic sarcomas in body cavities in childhood acute myeloid leukemias with 11q23/MLL rearrangements. *Genes Chromosomes Cancer*.2000;27:136-42.
30. Rabin KR, Gramatges MM, Margolin JF, Poplack DG. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 7th ed. (Eds PA Pizzo, DG DG):463-97. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2015.
31. Hauser K, Longo B, Jameson F. Malignancy of lymphoid cells. *Harrison's Principles of internal Medicine* McGraw- Hill Companies 16. edit. 2005 Philadelphia:Saunders, 2005:631-47.
32. Raimondi SC, Behm FG, Roberson PK et al. Cytogenetics of T cell Leukemia.*Blood* 1988;72:1560-6.

33. Leikin S, Miller D, Sather H. Immunologic evaluation in the prognosis of acute lymphoblastic leukemia. A report from children's cancer study group. *Blood* 1981;58:501-4.
34. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: Results of Trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. *Blood* 2000; 95: 3310.
35. Kale G, Coskun T, Yurdakök M. Pediatric tanı ve tedavi Hacettepe uygulamaları. 2009:486-93.
36. HN. S. Sather HN. Statical evaluation of prognostic faktors in ALL and treatment result. *Med. Pediatric Oncology* 1986;14:158-165.
37. DR. M. Miller DR. Clinical and biologic features of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1986;68:227.
38. MD. C-HP. Ching-Hon Pui MD. Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Clinics of North America* 1997;44:831-41.
39. Szczepanski T, Orfao A, van der Velden V et al. Minimal residual disease in leukaemia patients. *Lancet Oncol* 2001;2: 409–17.
40. Smith OP, Han IM. Clinical features and therapy of lymphoblastic leukemia.. IN: Arceci RJ, Hann IM, Smith OP editors, *Pediatric Hematology*. 3rd edition. Blackwell Publishing; 2006, 450-82.
41. Castello BE, Lösemilerde transplantasyon yönetimi, *Türk Çocuk Hematoloji Dergisi*, 2009;3:128-37.
42. Johnston DL, Alonzo TA, Gerbing RB et al. Outcome of pediatric patients with acute myeloid leukemia (AML) and -5/5q-abnormalities from five pediatric AML treatment protocols: a report from the Children's Oncology Group.
43. Arceci RJ, Meshinchi S. Acute myeloid leukemia, myeloproliferative and myelodysplastic disorders. In *Principles and Practice of Pediatric*

- Oncology, 7th ed. (Eds PA Pizzo PA, DG Poplack): DG, Eds. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.2015:498-544.
44. Harrison CJ, Hills RK, Moorman AV et al. Cytogenetics of childhood acute myeloid leukemia: United Kingdom Medical Research Council Treatment trials AML 10 and 12. *J Clin Oncol.*2010;28:2674–81.
 45. Port M, Böttcher M, Thol F et al. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication, nucleophosmin 1, and CEBPA gene mutations for acute myeloid leukemia patients with normal karyotype and younger than 60 years.
 46. Sievers EL, Lange BJ, Alonzo TA et al. Immunophenotypic evidence of leukemia after induction therapy predicts relapse: results from a prospective Children’s Cancer Group study of 252 patients with acute myeloid leukemia.
 47. Pui CH, Crist WM. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pui CH (ed). *Childhood Leukemias*. 2nd edition. UK: Cambridge University Press; 1999. 288-312.
 48. Pui CH, Evans WE. Drug therapy: Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 1998;339:605.
 49. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet.* 2013;381:1943-55.
 50. Moorman AV, Ensor HM, Richards SM 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.
 51. Aric M, Schrappe M, Harbott J, et al. Prednisone good response (PGR) identifies a subset of t(9;22) childhood acute lymphoblastic leukemia at lower risk for early leukemia relapse. *Blood* 1997; 90: 2494-8.
 52. Y. R. Ravindranath Y. Recent advances in pediatric acute lymphoblastic and myeloid leukemia. *Curr Opin Oncol.* 2003; 15: 23-35.

53. Teuffel O, Kuster SP, Hunger SP et al. Dexamethasone versus prednisone for induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia*.2011;25:1232–8.
54. Kawedia JD, Liu C, Pei D et al. Dexamethasone exposure and asparaginase antibodies affect relapse risk in acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2012;119:1658–64.
55. Rubnitz J.E, Pui C-H. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *The Oncologist* 1997;2:374-80.
56. Soycan LY. BFM ALL Protokolleri. 6. Ulusal Hematoloji Kongresi 2007;12:77-86.
57. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer*.2010;10:337.
58. Pui CH, Campana D, Pei D et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med*.2009;360:2730–41.
59. Nachman JB, Sather HN, Sensel MG, et al. Augmented post-induction therapy for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy. *N Engl J Med* 1998;338:1663-71.
60. Bürger B, Zimmermann M, Mann G, et al. Diagnostic cerebrospinal fluid examination in children with acute lymphoblastic leukemia: significance of low leukocyte counts with blasts or traumatic lumbar puncture. *J Clin Oncol* 2003;21:179-81.
61. Aksu Uzunhan T, Karakaş Z. Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemisi Derleme Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemisi. *Çocuk Derg* [Internet]. 2012;12(1):6–15.
62. Pui CH, Relling MV, Evans WE. Is mega dose of methotrexate beneficial to patients with acute lymphoblastic leukemia? *Leuk*

Lymphoma 2006;47:2431-2.

63. Nathan PC, Whitcomb T, Wolters PL, et al. Very high-dose methotrexate (33.6 g/m²) as central nervous system preventive therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of National Cancer Institute/Children's Cancer Group trials CCG-191P, CCG-1.
64. Skärby TV, Anderson H, Heldrup J, et al. High leucovorin doses during high-dose methotrexate treatment may reduce the cure rate in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2006;20:1955-62.
65. Toyoda Y, Manabe A, Tsuchida M, et al. Six months of maintenance chemotherapy after intensified treatment for acute lymphoblastic leukemia of childhood. *J Clin Oncol* 2000;18:1508-16.
66. H. Ö. Ören H. Akut Lenfoblastik Lösemi Berlin-Frankfurt-Münster 95 Protokolü Sonuçları. 6. Ulusal Hematoloji Kongresi 2007;10:59-70.
67. Mehta PA and Davies SM. Allogeneic transplantation for childhood ALL. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41:133-9.
68. Schultz KR, Carroll A, Heerema NA, Bowman WP, Aledo A, Slayton WB et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group Study AALL0031. *Leukemia*.2014;28:1467–71.
69. Carrol WL, Bhojwani D, Min D-J, Raetz E, Relling M, Davies S. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *American Society of Hematology* 2003:102-30.
70. Aytaç S. Rölaps ve rezistan ALL tedavisinde ST Jude tedavi protokolleri. *Türk Çocuk Hematoloji Dergisi*, 2009;3:152-9.
71. Abbott BL, Rubnitz JE, Tong X et al. Clinical significance of central nervous system involvement at diagnosis of pediatric acute myeloid leukemia: a single institution's experience. *Leukemia*.2003;17:2090–6.
72. Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin JP et al. CNS irradiation in

- pediatric acute myleoid leukemia: equal results by 12 or 18 Gy in studies AML-BFM98 and 2004. *Pediatr Blood Cancer*.2011;57:986–92.
73. Ünal S, Gümrük F. Lösemiler. *Katkı Pediatri Dergisi* 2004;26: 438-52.
 74. AKYAY A, OLCAY L. Early and Late Side Effects of Acute Lymphoblastic Leukemia Therapy in Children. *Turkish J Pediatr Dis*. 2014;8(1):46–54.
 75. Belgaumi AF, Al-Bakrah M, Al-Mahr M et al. Dexamethasone-associated toxicity during induction chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia is augmented by concurrent use of daunomycin. *Cancer* 2003;97:2898-903.
 76. Pakakasama S, Veerakul G, Sosothikul D et al. Late effects of childhood acute lymphoblastic leukemia: A study from Thai Pediatric Oncology Group. *Int J Hematol* 2010;91:850-4.
 77. Kager L, Evans WE. Pharmacogenomics of acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Hematol* 2006;13:260-5.
 78. Hijiya N, Hudson MM, Lensing S et al. Cumulative incidence of secondary neoplasms as a first event after childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Am Med Assoc*. 2007;297(11):1207–15.
 79. Celkan T, Çiftçi Sunamak E. Çocukluk çağı lösemileri sonrasında gelişen ikincil maligniteler. Patıroğlu T, editör. *Çocukluk Çağı Lösemilerinin Geç Komplikasyonları*. 1. Baskı Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019.50-8.
 80. Neglia JP, Meadows AT, Robison LL et al. Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med*. 1991;(325(19)):1330–6.
 81. Borgmann A, Zinn C, Hartmann R et al. Secondary malignant neoplasms after intensive treatment of relapsed acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Eur J Cancer*. 2008;44(2):257–68.
 82. Banerjee J, Pääkkö E, Harila M et al. Radiation-induced meningiomas: a shadow in the success story of childhood leukemia. *Neuro Oncol*

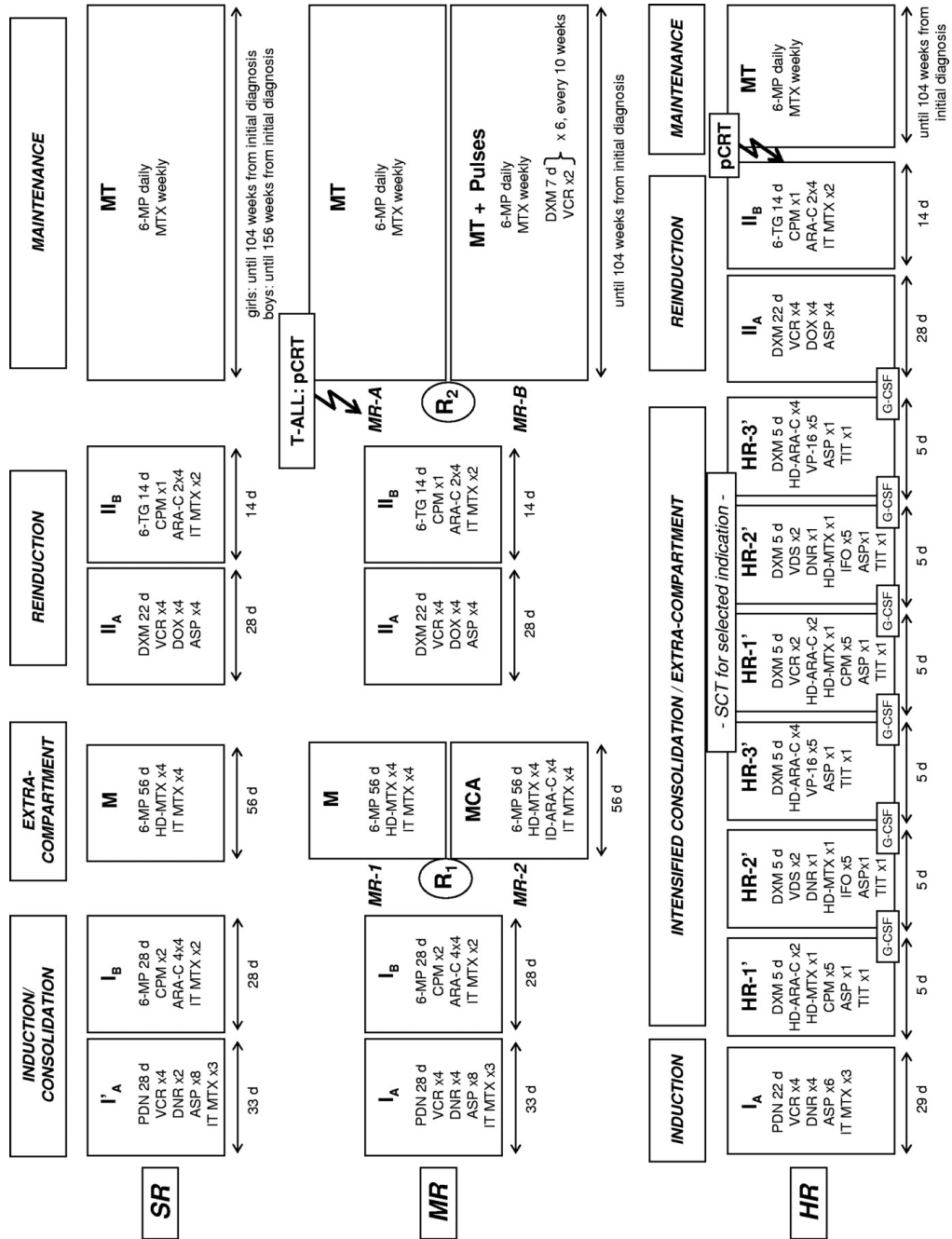
2009;11:543-9.

83. Krystal J FJ. Evaluation, investigations and management of late effects of childhood cancer In: Lanskowsky P, Lipton JM, Fish JD, eds. In: Lanzkowsky's Manual Of Pediatric Hematology and Oncology 6th ed London:Elsevier;2016.p656-76. 2016. p. 656–76.
84. Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. N Engl J Med. 1997;(336 (13)):897–904.
85. Kutluk T, Yeşilipek A. Turkish National Pediatric cancer registry 2002-2008 (Turkish Pediatric oncology Group and Turkish Pediatric Hematology Society). Pediatric Blood Cancer. 2009;53-85.
86. Yeşilipek MA. Türk Pediatrik Onkoloji (TPOG) Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD) Pediatrik Tümör Kayıtları Lösemi verileri 2002-2012.
87. Ratei R, Schabath R, Karawajew L, et al. Lineage classification of childhood acute lymphoblastic leukemia according to the EGIL recommendations: results of the ALL-BFM 2000 trial. Klinische Pädiatrie.
88. Gaynon PS, Qu RP, Chappell RJ 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;82(7):1387–95.
89. Stacy L. Cooper, MD and Patrick A. Brown M. Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. Pediatr Clin North Am. 2015;62(1):61–73.
90. Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: An update. J Clin Oncol. 2011;29(5):551–65.
91. Thakar MS, Talano JAM, Tower RL, Kelly ME, Burke MJ. Indications for transplantation in childhood acute leukemia and the impact of minimal residual disease on relapse: A review. Clin Pract. 2014;11(1):79–90.

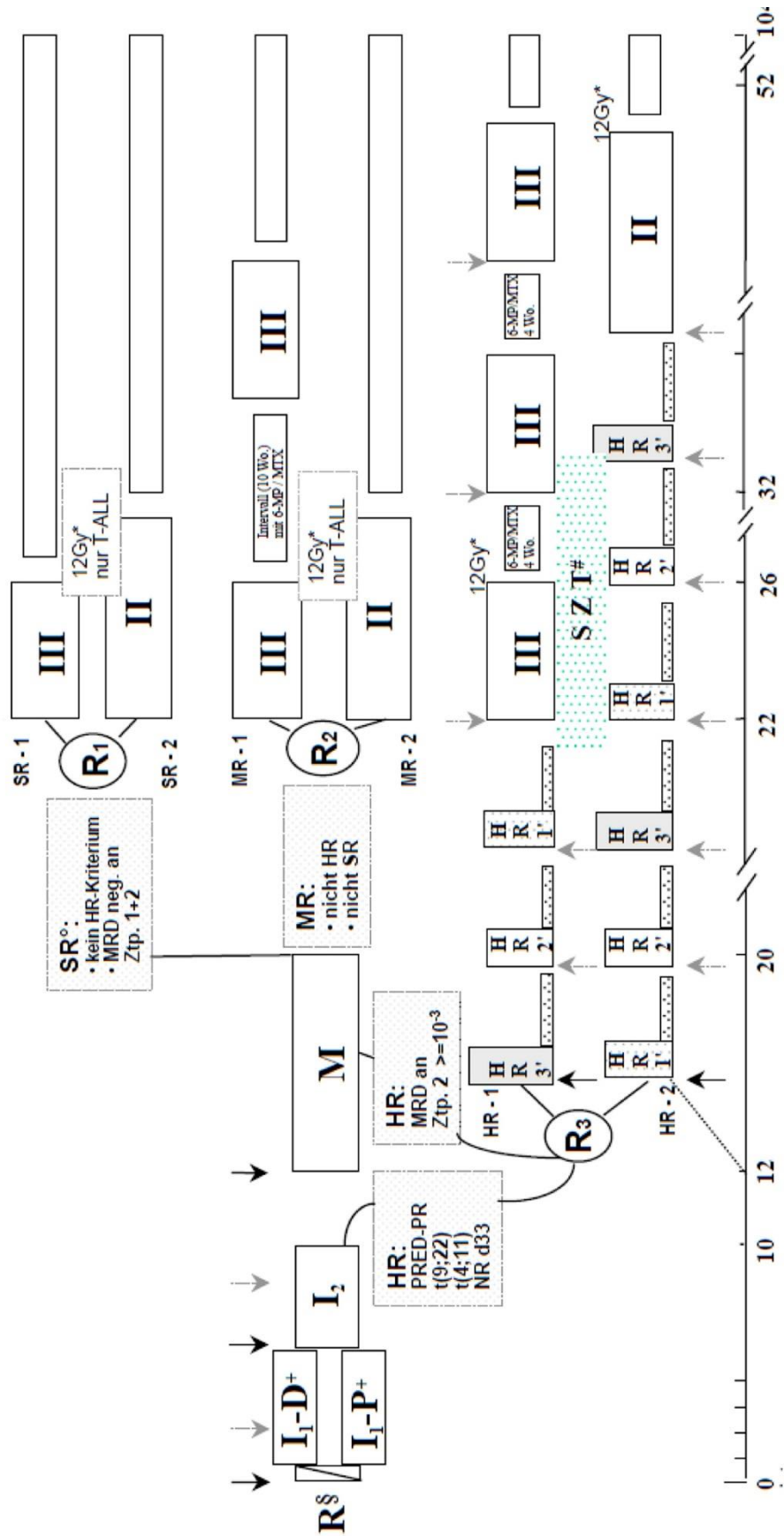
92. Prucker C, Attarbaschi A, Peters C, Dworzak MN, Pötschger U, Urban C, et al. Induction death and treatment-related mortality in first remission of children with acute lymphoblastic leukemia: A population-based analysis of the Austrian Berlin-Frankfurt-Münster study group. *Leukemia*. 2009;23(7):1264–9.
93. Çağlar Ç, Varan A, Akyüz C et al. Second neoplasms in pediatric patients treated for cancer: a center's 30 year experience. *J pediatr hematol oncol*. 2006;(28):374–8.
94. Kebudi R, Ayan İ, Görgün Ö et al. Second malignant tumors in childhood cancer survivors. *Pediatr blood cancer*. 2007;(49):553.

EKLER

EK-1: ALL BFM-95

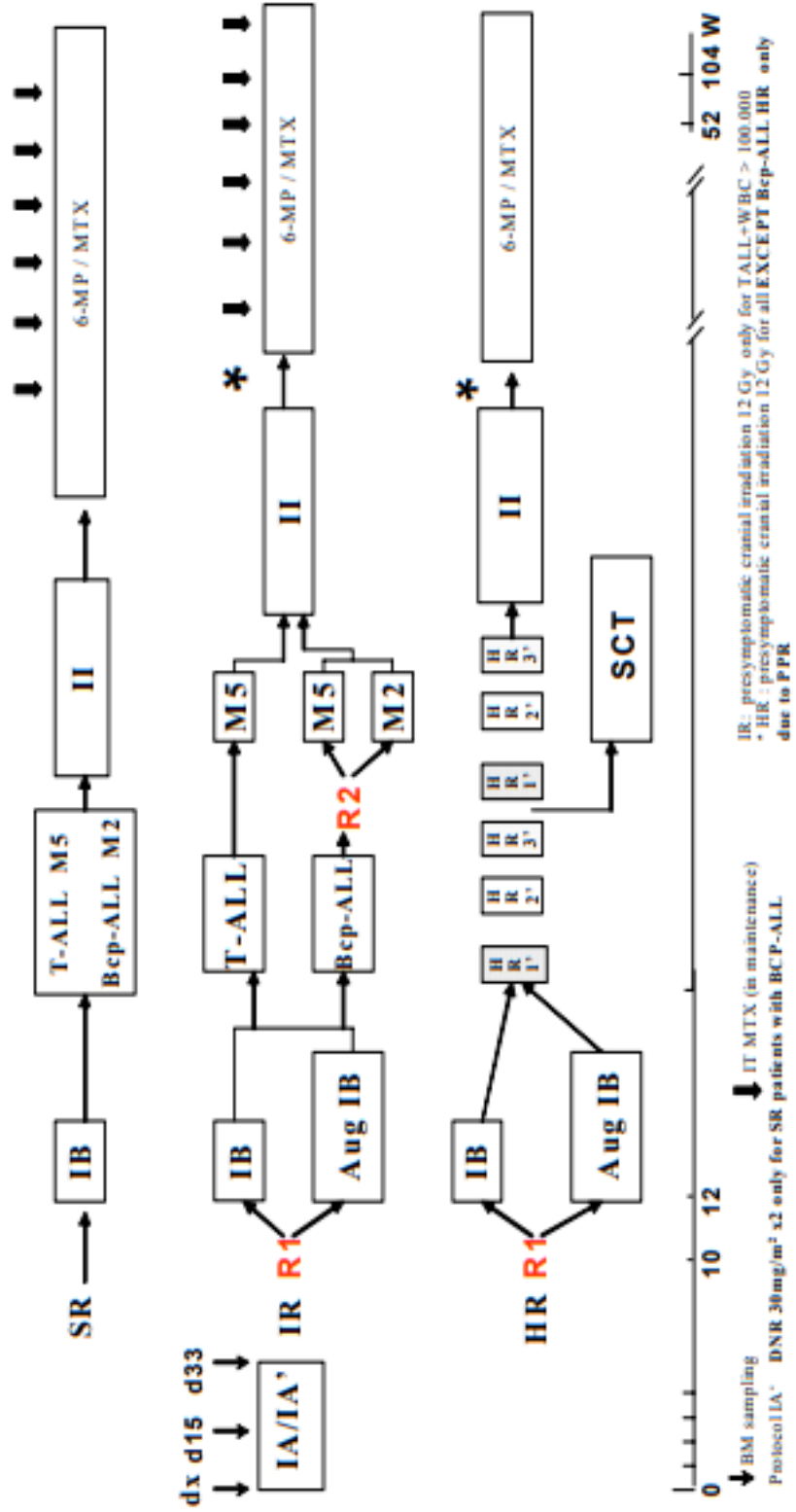


ALL - BFM 2000

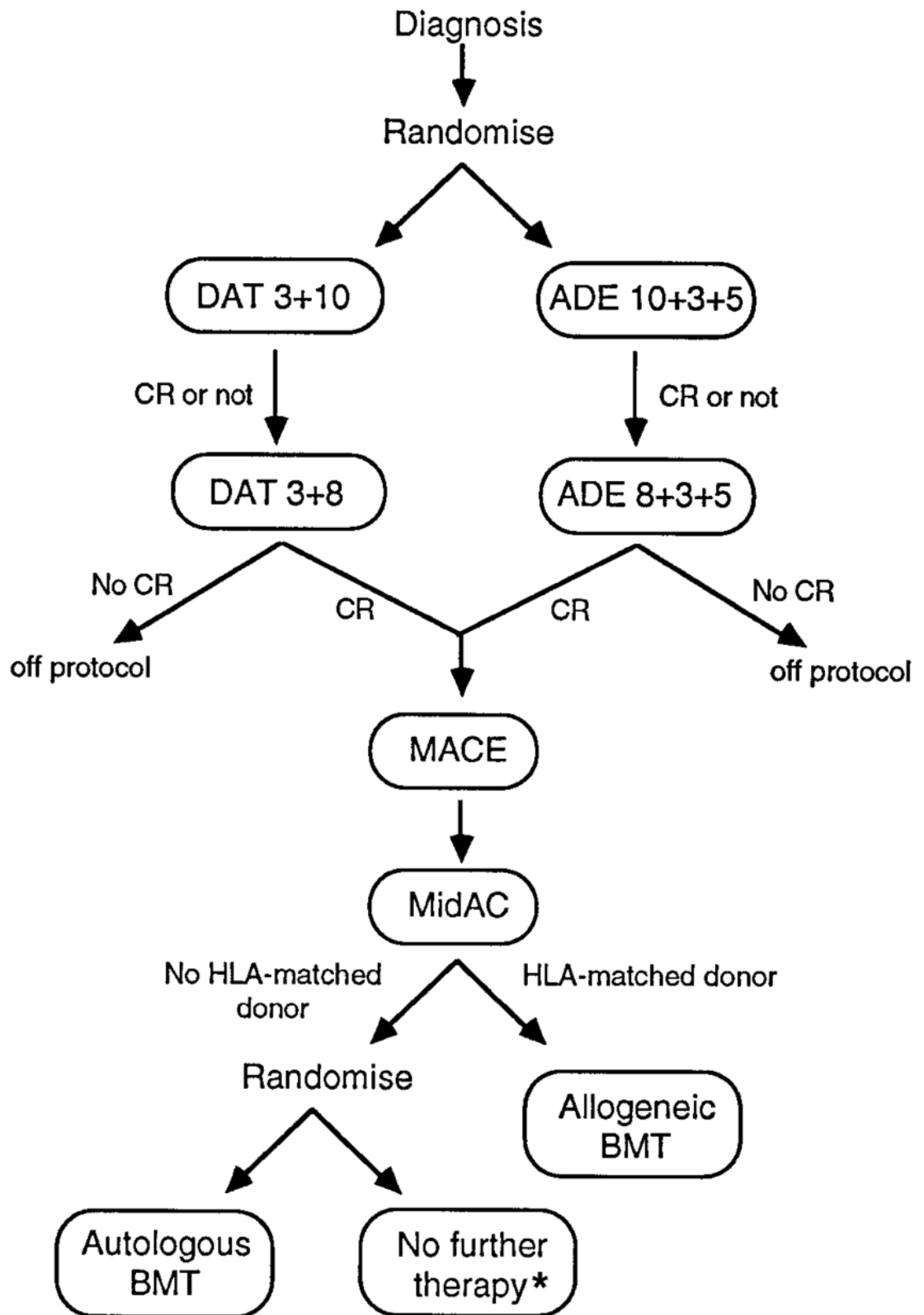


ALL IC-BFM 2009 : TREATMENT

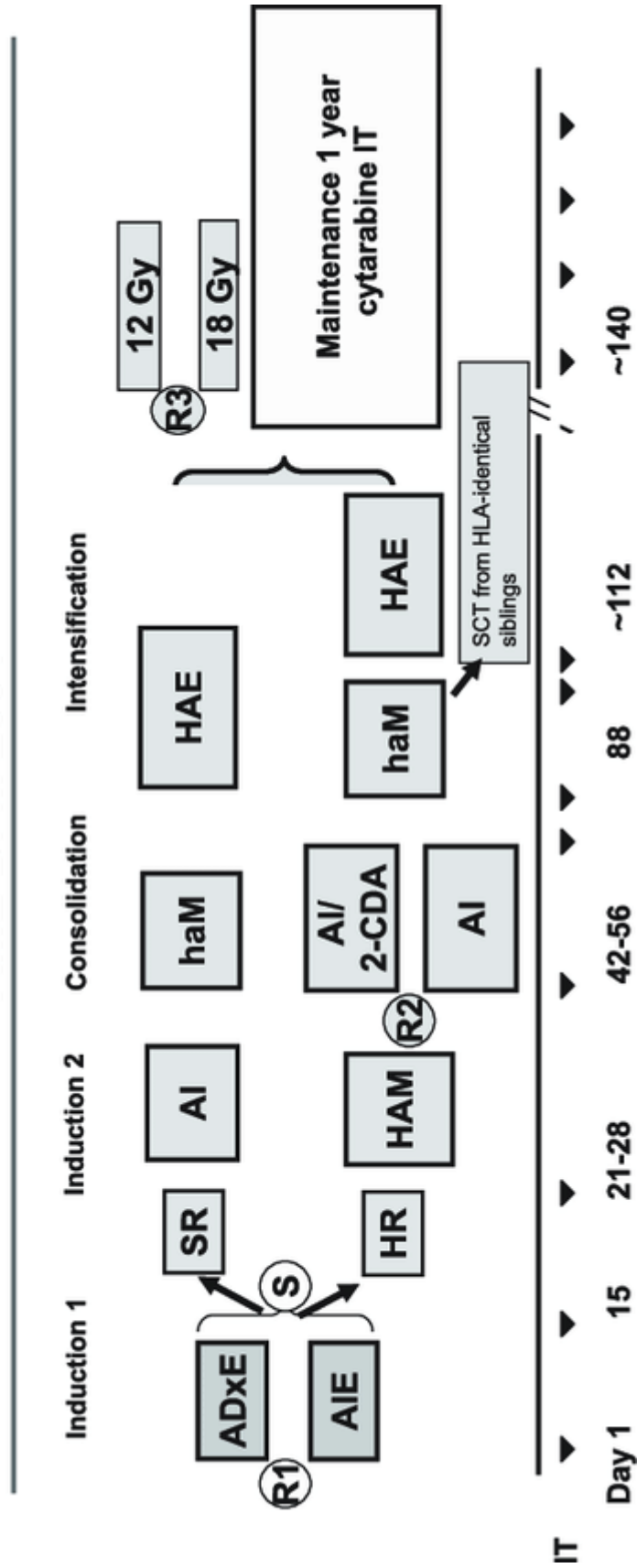
Version approved after Bergamo on August 2009



EK 4: AML MRC PROTOKOLÜ



AML-BFM 2004



TEŞEKKÜR

Öncelikle asistanlık sürecim ve tez yazım aşamamda bilgi ve tecrübeleri ile her zaman yanımda olan ve bana her konuda ışık tutan, tez danışman hocam sayın Prof. Dr. Adalet Meral Güneş'e, her kapısını çaldığımda sabırla desteğini esirgemeyen sayın hocam Doç. Dr. Melike Sezgin Evim'e

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgisini, desteğini, hoşgörüsünü eksik etmeyen başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı hocam sayın Prof. Dr. Fatma Nilgün Köksal olmak üzere tüm hocalarıma

Her konuda örnek aldığım onun kadar iyi bir doktor olmayı dilediğim sayın Uzm. Dr. Kevser ÜSTÜN ELMAS'a

Her zorlu anımda yanımda olan kendimden çok kendisine güvendiğim güler yüzlü canım arkadaşım Uzm. Dr. Berna ÖZCAN'a

İhtisas sürem boyunca bana destek olan, zorlu çalışma koşullarını ekip çalışması içinde beraberce daha kolay aşmama yardımcı olan öncelikle eşkıdemlerim Uzm. Dr. İrfan ÖZ, Uzm. Dr. Burak TULA, Uzm. Dr. Fevzi AYDOĞDU, Dr. Hatice Kübra ERZAN olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personelimize teşekkür ederim.

Hayatım boyunca desteklerini, sevgi ve şefkatlerini hep yanımda hissettiğim başta annem olmak üzere, babam, kardeşim Esin ve sevgili biricik eşim Mehmet'e bu zorlu asistanlık sürecinde sonsuz sabır ve destekleri için teşekkür ederim.

Ve doğumuyla hayatımın merkezini değiştiren biricik oğlum Ege'ye bana yaşattığı tarifsiz duygular için teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1991 yılında Bursa'da doğdum. İlkokulu Koç İlköğretim Okulu'nda okudum. Lise öğrenimimi Milli Piyango Lisesi'nde tamamladım ve 2009 yılında mezun oldum. 2015 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum ve devlet hizmet yükümlüsü olarak Bursa Mustafa Kemal Paşa Devlet Hastanesi'ne atandım. Üç ay süreyle pratisyen hekim olarak görev yaptım. Önce Eskişehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Ana Bilim Dalı'nda pediatri asistanlığına başlayıp 5 ay çalıştıktan sonra tıpta uzmanlık sınavının tekrar değerlendirilmesi ile Ekim 2017'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalışmaya başladım. 2019'dan beri evliyim. Bir çocuk sahibiyim.