

**T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ ARAŞTIRMA VE UYGULAMA HASTANESİ'NDE  
2001-2014 YILLARI ARASINDA  
AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TANISI ALMIŞ ÇOCUK HASTALARDA  
TEDAVİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. DUYGU KÖSE**

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

**KOCAELİ  
2019**

**T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ ARAŞTIRMA VE UYGULAMA HASTANESİ'NDE  
2001-2014 YILLARI ARASINDA  
AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TANISI ALMIŞ ÇOCUK HASTALARDA  
TEDAVİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. DUYGU KÖSE**

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

**TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. NAZAN SARPER**

**ARAŞTIRMA ETİĞE UYGUNLUK ONAYI NO: KÜ GOKAEK 2018/318**

**KOCAELİ  
2019**

# İÇİNDEKİLER DİZELGESİ

TEŞEKKÜR.....	4
KISALTMALAR DİZELGESİ.....	5
TABLolar DİZELGESİ .....	7
ŞEKİLLER DİZELGESİ .....	8
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	9
2. GENEL BİLGİLER .....	11
2.1. Tanım.....	11
2.2. Tarihçe.....	11
2.3. Epidemiyoloji .....	12
2.4. Etyoloji .....	13
2.5. Patogenez.....	14
2.6. Klinik Bulgular .....	14
2.7. Tanı .....	15
2.8. İmmunfenotip .....	16
2.8.1.B hücreli ALL .....	16
2.8.2. T hücreli ALL .....	17
2.8.3. Hücre Dizisi Belirsiz Akut Lösemiler .....	17
2.9. Sitogenetik.....	18
2.9.1. ALL’de Prognostik Önemi Olan Sayısal Kromozom Anomalileri.....	19
2.9.2. ALL’de Prognostik Önemi Olan Yapısal Kromozom Anomalileri .....	19
2.10. Diğer Prognostik Faktörler .....	21
2.10.1. Yaş .....	21
2.10.2. Lökosit sayısı.....	21
2.10.3. İndüksiyon tedavisine yanıt.....	21
2.10.4. Merkezi sinir sistem (MSS) hastalığı.....	22
2.10.5. Minimal rezidüel hastalık (MRD) .....	22

2.11. Tedavi .....	23
2.11.1. ALL-BFM-70 .....	23
2.11.2. ALL-BFM-76 .....	23
2.11.3. ALL-BFM-79 .....	24
2.11.4. ALL- BFM-81 .....	24
2.11.5. ALL-BFM-83 .....	24
2.11.6. ALL-BFM-86 .....	25
2.11.7. ALL-BFM-90 .....	25
2.11.8. ALL-BFM-95 .....	26
2.11.9. ALL Türkiye BFM-2000 protokolü (TRALL-BFM-2000).....	27
2.11.9.1.Risk grupları sınıflaması .....	27
2.11.9.2. Allojenik kemik iliği nakli endikasyonları.....	28
2.11.10. BFM- ALLIC-2009.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	31
3.1. Hastalar .....	31
3.2 Tanı.....	31
3.3 Risk Grupları.....	32
3.4. Tanımlamalar .....	34
3.5. Tedavi .....	35
3.5.1 BFM-TRALL-2000 protokolü.....	36
3.5.2. BFM-95 protokolü.....	37
3.5.3. BFM-ALLIC-2009 protokolü .....	37
3.6. İstatistiksel Değerlendirme .....	38
4.BULGULAR .....	40
4.1. BFM-TRALL-2000 protokolü.....	42
4.2. BFM-95 protokolü.....	42

4.3. BFM-ALLIC-2009 protokolü .....	45
5. TARTIŞMA .....	65
5.1. Demografik Özellikler .....	65
5.2. Sağ kalımların protokollere göre değerlendirilmesi .....	68
5.3. Risk gruplarının protokollere göre değerlendirilmesi .....	71
5.4. Radyoterapi.....	73
5.5. Tüm hastalarda olaysız sağ kalım, relaps ve ölümlerin değerlendirilmesi .....	75
6. SONUÇLAR .....	78
7. ÖZET .....	80
8. İNGİLİZCE ÖZET .....	82
9. EKLER.....	84
EK 1- Aydınlatılmış Onam, Bilgilendirilmiş Rıza Belgesi.....	84
10. KAYNAKLAR.....	86

## TEŞEKKÜR

Eğitim hakkımı borçlu olduğum, bilimin insanlık için en önemli kılavuz olduğu öğüdünü veren ulu önderimiz Mustafa Kemal Atatürk'ü şükran ve özlemle anıyorum.

Çalışmam süresince her türlü yardım ve fedakârlığı sağlayan, bilgi ve tecrübesi ile çalışmama ışık tutan, bilimsel çalışmanın nasıl yapıldığını ve özveri ile çalışmanın ne demek olduğunu öğrendiğim tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Nazan Sarper'e,

Tezimin her aşamasında yanımda olan, desteğini ve emeğini esirgemeyen sevgili hocam Doç. Dr. Emine Zengin ve Dr. Öğr. Üyesi Sema Aylan Gelen'e,

Çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlık eğitimi sürecinde bilgi, birikim, sabır ve özenleri ile yetişmeme katkıda bulunan tüm değerli hocalarıma,

Uzmanlık eğitimine birlikte başladığımız ve bu süreçte sayısız güzel anı biriktirdiğimiz Dr. Şerife Bağcı, Dr. Zeynep Aydoğan, Dr. Gizem Koçak ve aramıza sonradan katılan, birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum Dr. Atahan Kanbur başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, uzman abla ve abilerime, pediatri hemşire ve personellerine,

Meslektaş olmandan onur duyduğum, hekimliği ve karakteri ile her zaman bana örnek olan babama, başarımın ortağı sevgili anneme, her zaman desteklerini hissettiğim kardeşlerim Burak ve Serhan'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

## KISALTMALAR DİZELGESİ

**ALL:** Akut lenfoblastik lösemi

**AML:** Akut myeloblastik lösemi

**ANLL:** Akut nonlenfositik lösemi

**BFM:** Berlin, Frankfurt, Münster

**COG:** *Children Oncology Group*

**CRLF2:** *Genomic rearrangements of the cytokine receptor-like factor 2*

**EFS:** Olaysız sağ kalım (*Event-free survival*)

**EGIL:** *European group for the immunologic characterization leukemias*

**FAB:** *French, American, British*

**FISH:** *Floresan in situ hibridizasyon*

**HR:** Yüksek risk (*High risk*)

**IT:** İntratekal

**IV:** İntravenöz

**JAK:** Janus Kinaz

**KLL:** Kronik lenfositer lösemi

**KML:** Kronik myeloid lösemi

**MLPA:** *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*

**MPO:** Myeloperoksidaz

**MR:** Orta risk (*Medium risk*)

**MRD:** Minimal rezidüel hastalık

**MSS:** Merkezi sinir sistemi

**NSE:** Non-spesifik esteraz

**OS:** Genel sağ kalım (*Overall survival*)

**PAS:** *Periyodik asit schiff*

**PCR:** *Polymerase Chain Reaction*

**RF:** Risk faktörü

**RFS:** Relaps dışı sağ kalım (*relaps-free survival*)

**RT:** Radyoterapi

**SBB:** *Sudan Black B*

**sIgM:** İntrastoplazmik immunglobulin

**SR:** Standart risk

**VOD:** Veno okluziv hastalık

**yIg:** Yüzey immunglobulini





## TABLolar DİZELGESİ

Tablo 1- Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri .....	41
Tablo 2- Tedavi özellikleri .....	43
Tablo 3- Cinsiyete göre olaysız sağ kalım yüzdeleri .....	50
Tablo 4- Yaşlara göre olaysız sağ kalım yüzdeleri .....	50
Tablo 5- Tanıdaki beyaz küre sayısına göre olaysız sağ kalım yüzdeleri .....	51
Tablo 6- İmmunfenotipe göre olaysız sağ kalım yüzdeleri .....	52
Tablo 7- Prednizolon yanıtına göre olaysız sağ kalım yüzdeleri .....	53
Tablo 8- 15.gün kemik iliğine göre olaysız sağ kalım yüzdeleri .....	54
Tablo 9- 33.gün kemik iliğine göre olaysız sağ kalım yüzdeleri .....	55
Tablo 10- Metotreksat dozlarına göre olaysız sağ kalım yüzdeleri (tüm hastalar) .....	56
Tablo 11- Metotreksat dozlarına göre genel sağ kalım yüzdeleri (tüm hastalar) .....	56
Tablo 12- Cinsiyete göre genel sağ kalım yüzdeleri .....	58
Tablo 13- Yaşlara göre genel sağ kalım yüzdeleri .....	58
Tablo 14- Tanıdaki beyaz küre sayısına göre genel sağ kalım yüzdeleri .....	59
Tablo 15- İmmünfenotiplere göre genel sağ kalım yüzdeleri .....	60
Tablo 16- Prednizolon yanıtına göre genel sağ kalım yüzdeleri .....	61
Tablo 17- 15.gün kemik iliğine göre olaysız sağ kalım yüzdeleri .....	62
Tablo 18- 33.gün kemik iliğine göre genel sağ kalım yüzdeleri .....	63
Tablo 19- Protokollere göre relaps dışı sağ kalım yüzdeleri .....	64
Tablo 20- Türkiye'deki Çocuk Hematoloji Merkezlerinin ALL tedavi sonuçları .....	74

## ŞEKİLLER DİZELGESİ

Şekil 1- İmmünolojik alt tipe göre klinik özellikler (28) .....	18
Şekil 2- BFM-ALLIC-2009 risk sınıflaması .....	39
Şekil 3- BFM-ALLIC-2009 tedavi protokolü .....	39
Şekil 4- Lösemili hastaların akış şeması .....	44
Şekil 5- Protokollere göre risk grupları .....	46
Şekil 6- Protokollere göre olaysız sağ kalım .....	47
Şekil 7- Protokollere göre genel sağ kalım .....	47
Şekil 8- Risk gruplarına göre olaysız sağ kalım (n=207) .....	48
Şekil 9- Risk gruplarına göre genel sağ kalım (n=207) .....	48
Şekil 10- TRALL-2000 protokolü risk gruplarına göre olaysız sağ kalım .....	49
Şekil 11- BFM-95 protokolü risk gruplarına göre olaysız sağ kalım .....	49
Şekil 12- ALLIC-2009 protokolü risk gruplarına göre olaysız sağ kalım .....	49
Şekil 13- Tanıdaki beyaz küre sayılarına göre olaysız sağ kalım .....	51
Şekil 14- İmmünfenotipe göre olaysız sağ kalım .....	52
Şekil 15- Prednizolon yanıtına göre olaysız sağ kalım .....	53
Şekil 16- 15.gün kemik iliğine göre olaysız sağ kalım .....	54
Şekil 17- 33.gün kemik iliğine göre olaysız sağ kalım .....	55
Şekil 18- TRALL-2000 protokolü risk gruplarına göre genel sağ kalım .....	57
Şekil 19- BFM-95 protokolü risk gruplarına göre genel sağ kalım .....	57
Şekil 20- ALLIC-2009 protokolü risk gruplarına göre genel sağ kalım .....	57
Şekil 21- Tanıdaki beyaz küre sayılarına göre genel sağ kalım .....	59
Şekil 22- İmmünfenotipe göre genel sağ kalım .....	60
Şekil 23- Prednizolon yanıtına göre genel sağ kalım .....	61
Şekil 24- 15.gün kemik iliğine göre genel sağ kalım .....	62
Şekil 25- 33.gün kemik iliğine göre genel sağ kalım .....	63
Şekil 26- Protokollere göre relaps dışı sağ kalım .....	64

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağı kanserlerinin insidansı ABD’de 15 yaş ve altındaki çocuklarda 1/7000 oranında bildirilmekte ve nadir hastalıklardan kabul edilmektedir. Solid tümörlerin daha sık görüldüğü erişkin popülasyonun aksine, çocukluk çağı kanserlerinin çoğunu hematolojik maligniteler (lösemi, lenfoma) oluşturur (1). Akut lösemi, çocukluk çağı malignitelerinin yaklaşık %30’unu oluşturur ve çocuklarda en sık görülen malignite türüdür (2). Akut lösemiler arasında akut lenfoblastik lösemi (ALL) %70-80 oranla en sık görülür (1,3).

Akut lenfoblastik lösemi heterojen bir grup hastalıktır ve hastalığın risk grubuna, fenotipine, genotipine göre farklı tedavi gerektirir. Hastalara tanı anında immünolojik, sitogenetik ve moleküler genetik çalışmalar yapılarak ve tedaviye erken dönemde verdikleri yanıtlar değerlendirilerek o hasta için en uygun tedavi protokolü belirlenmektedir. Güncel ALL tedavi protokollerinin 4 ana ögesi vardır: Tedavi remisyon indüksiyonu ile başlar, intensifikasyon (konsolidasyon), idame tedavileriyle devam eder, hastanın risk sınıflamasına göre değişen yoğunlukta merkezi sinir sistem (MSS) profilaksisi uygulanır.

Dünyanın pek çok ülkesinde çocukluk çağı ALL tedavisinde iki büyük araştırma grubunun tedavi protokolleri temel alınarak hazırlanan protokoller uygulanır. Bu gruplardan biri Kuzey Amerika kıtasındaki çoğu merkezin katıldığı *Children Oncology Group (COG)*, diğeri de Avrupa’da Berlin, Frankfurt ve Münster şehirlerindeki merkezlerin beraber başlattıkları ve bugün birçok ülkenin katıldığı BFM Çalışma Grubu’dur.

Tarihsel olarak yeni kemoteropatik ajanların keşfedilmesi ve kombinasyon tedavilerinin uygulanması ile lösemide tedavi başarısı hızla artmıştır. 1981-2000 yılları arasında BFM çalışma grubu 18 yaş altında ALL tanısı almış 6609 hastanın sonuçlarını ileriye dönük olarak değerlendirmiştir; 10 yıllık olaysız sağ kalım (EFS) ve genel sağ kalım (OS) yıllar içinde geliştirilen protokollerle (ALL-BFM-81’den ALL-BFM-95) %65 ve %77 den, %78 ve %85’e yükselmiştir (4).

BFM çalışma grubu daha az gelişmiş, laboratuvar olanakları daha kısıtlı ülkeler için de BFM-ALLIC (ALL-intercontinental) protokollerini geliştirmiştir. BFM-ALLIC 2002

protokolü 3 kıtada 15 ÷lkede uygulanmıştır. Bu protokolün 5060 hastadaki sonuçlarında 5 yıllık EFS ve OS %74 ve %82 bulunmuştur; bu oranlar standart risk grubunda %81 ve %90 (n = 1564); orta risk grubunda %75 ve %83 (n = 2650), ve yüksek risk grubunda %55 ve %62 (n = 846) olarak bildirilmiştir (5).

÷lkemizde de TRALL-2000 protokolü BFM-95'e hafif modifikasyonlar yapılarak 24 merkezde uygulanmıştır. Daha sonra BFM-ALLIC 2009' a geçilmiştir. Tedavilerin BFM iskeleti korunmuş, özellikle ara idamede 4 doz yüksek doz (5 g/m<sup>2</sup>) sistemik metotreksat (MTX) uygulanması ve koruyucu dozda kranyal radyoterapinin (RT) daha az hastaya uygulanması, ışın uygulanmayan hastalara idame başında 4-6 doz intratekal (IT) MTX uygulanması başlıca değişikliği oluşturmuştur.

Çalışmamızda şubat 2001-Aralık 2014 yılları arasında Kocaeli ÷niversitesi ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda BFM-TRALL-2000, BFM-95 ve ALLIC-2009 protokolleriyle tedavi edilen ALL tanılı hastalarımız geriye dñnük olarak tarandı. Hastaların demografik özellikleri, risk grubu, nüks/mortalite/sağ kalım oranları saptanarak uygulanan tedavi protokollerine göre ÷lkemiz ve Avrupa sonuçlarıyla karşılaştırılması amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tanım

Lösemi, normal myeloid ve lenfoid hücre serilerinin farklılaşmasının bir evrede duraklaması, aşırı çoğalarak kemik iliği, çevre kanı ve diğer sistemlerde birikmesi sonucu oluşan malign bir neoplazidir (6). Hücre serilerindeki artmış proliferasyon ve apoptozisin azalmasının sonucu olarak normal kemik iliği fonksiyonları bozulur ve sonunda kemik iliği yetersizliği gelişir (3).

### 2.2. Tarihçe

Fransız hekim Alfred Velpeau 1827 yılında ateş, halsizlik, ağrı şikayetleri olan bir hastanın otopsisinde kanının püyle dolu olduğunu fark etmiştir. 1845 yılında İskoçya’da Bennett ve Almanya’da Virchow tarafından ilk kez lösemi hastalık olarak bildirilmiştir. Virchow 1847 yılında bu hastalığa lösemi (Yunanca *leukos* beyaz, *heima* kan) tanımlamasını yapmış, lösemiye splenik ve lenfatik olarak ikiye ayırmıştır. 1870 yılında Neumann lösemi hücrelerinin kemik iliğinden kaynaklandığına dikkati çekmiştir. 1881’de Ehrlic’in boyama yöntemlerini keşfetmesiyle birlikte lösemi hücrelerinin morfolojik özellikleri tanımlanabilmiştir (7,8). 1897’de Emmett Holt yazdığı pediatri kitabında ilk kez malign çocuk hastalıklarından bahsetmiş, nadir görülen hastalıklar olarak nitelendirmiştir. 1940’da Dr. Harold W. Dargeon ilk “Çocuk Kanseri” kitabını yazmıştır (9).

1940’da Dr. H. Dargeon ALL’de ortalama sağ kalım süresini 3 ay olarak verirken 1965’te Dr. Joseph Burchenal ve Dr. Louis Murphy tüm dünyada 5 yıldan uzun süredir yaşayan 71 çocuk tespit etmişlerdir (10). Lösemide kemoterapi çağı 1948’de Dr. Sidney Farbey’in folik asitin lösemi hücrelerinin çoğalmasını hızlandırdığını tespit etmesi ve bir folat antagonisti olan *aminopterin* ile geçici remisyonlar sağlaması ile başlamıştır. 1953’te pürin antagonisti olan “*6-merkaptopurine*”, 1961’de “*l-asparaginase*”, 1962’de “*vincristine*” ve takip eden yıllarda kortikosteroidler kullanıma girmiştir. 1965’te St. Jude Hastanesi’nde ilk kombinasyon tedavisinin başarılı sonuçları yayınlamış olup remisyon indüksiyonu, intensifikasyon (konsolidasyon), subklinik merkezi sinir sistemi lösemisi için

tedavi ve uzatılmış idame tedavilerinden oluşan dört fazlı tam tedavi yaklaşımı geliştirilmiştir. Kemoterapi öncesi yalnızca destekleyici tedavi ile yaşam süresi 2-3 ay iken, kombinasyon tedavisinin ortaya konmasından sonra akut lösemide tedavi başarısı hızla artmıştır. Çocukluk çağında ALL, kemoterapi ile tedavi edilebilir olduğu gösterilen ilk kanser türüdür ve diğer neoplastik hastalıkların tedavisi için bir rol model olmuştur (11-18).

### 2.3. Epidemiyoloji

Solid tümörlerin daha yaygın görüldüğü erişkin popülasyonun aksine, çocukluk çağı kanserlerinin %40'ını hematolojik maligniteler (lösemi, lenfoma) oluşturur. Lösemi çocukluk çağının en yaygın malignitesi olup, tüm kanserlerin %30'unu oluşturur. Tarihsel olarak lösemi klinik prezentasyonu ve malign hücrelerin görünümüne göre 4 sınıfa ayrılmıştır: akut lenfoblastik lösemi (ALL), akut nonlenfositik lösemi (ANLL), kronik myeloid lösemi (KML) ve kronik lenfositik lösemi (KLL). ANLL'nin büyük çoğunluğunu akut myeloblastik lösemi (AML) oluşturur. Zaman içerisinde yapılan çalışmalarda lösemi hücrelerinin morfolojik, immünolojik, sitogenetik ve moleküler özellikleri ortaya konduğunda lösemilerin bu dört gruptan çok daha fazla türü olduğu ortaya çıkmıştır (1).

Çocukluk çağı lösemilerinin yaklaşık %77'sini ALL, %11'ini AML, %1-2'sini juvenil myelomonositik lösemi oluşturur. Geri kalan olguları klasik tanımlamalara uymayan akut ve kronik lösemilerin farklı alt tipleri oluşturur (3). Ülkemizde 2002-2008 yılları arasında yapılan ulusal kayıt çalışmasında çocukluk çağı kanserleri içinde akut lösemi sıklığı %31,3 olarak bildirilmektedir (19).

Çocukluk çağı ALL'nin görülme sıklığı 2-5 yaş arasında en fazladır. Irklar arasında da görülme sıklığı farklılık göstermektedir; 2002-2006 arasında 15 yaş altı ALL insidansı beyaz ırk: 16,6/100.000 siyah ırk: 6,2 /100.000 bulunmuştur (20). Beyaz ırkta İspanyollar'da biraz daha sık görülür ancak bu farklılık beyazlar ile Afrikalı Amerikalılar arasındaki kadar belirgin değildir (1). Cinsiyete göre dağılım gelişmiş ülkelerde 1,2 oranında erkeklerde fazladır; fakat bu durum immunfenotipe göre farklılık göstermektedir. T-ALL'de erkek/kız oranı 4'e çıkmaktadır (21). Ülkemizde Türk BFM Çalışma Grubu protokolü TR-ALL BFM 2000'de median yaş 5,2 ve erkek/kız oranı 1,4 bulunmuştur (22).

## 2.4. Etyoloji

Genetik ve çevresel etkenlerin lösemi gelişiminde rol oynadığı düşünülse de, özellikle çocuklarda lösemnin etyolojisi bilinmemektedir. ALL birincil hastalık olarak ortaya çıkar, nadiren ikincil malignite şeklinde görülür (23).

Lösemi ile ilişkili olduğu tanımlanmış bazı genetik hastalıklar: Down sendromu, ataksi-telenjektazi, Bloom Sendromu, Fanconi anemisi, nörofibromatozis, Klinefelter sendromu'dur (1, 24). Lösemi riskini en sık arttıran konjenital bozukluk Down sendromu olup, risk 40 kat artmaktadır (24).

Tek yumurta ikizlerinde yapılan genetik çalışmalar lösemi gelişiminde prenatal etkileri düşündürmektedir. Yenidoğan tarama kartlarındaki kan örneklerinden yapılan incelemelerde lösemiye özgü TEL-AML1, MLL-AF4 gibi füzyon genleri saptanmış olup, bu geni taşıyanlarda çocukluk çağında ALL sıklığının arttığı tespit edilmiştir. Tek yumurta ikizlerinde hastalığın farklı zamanlarda ortaya çıkması, klinik bulguların ve tedavi yanıtının farklılık göstermesi, etyolojide postnatal ikincil moleküler değişikliklerin de olduğu fikrini desteklemektedir. TEL-AML1 füzyonunun ateşli normal çocukların kanında da saptanmış olması, bu füzyonun tek başına lösemi oluşturmak için yeterli olmadığını, göstermektedir (25-28).

Yüksek doğum ağırlıklı olmanın çocukluk çağı ALL'inde risk faktörü olduğuna dair çalışmalar olsa da, bunu doğrulamayan çalışmalar da bulunmaktadır (25).

İyonize radyasyon, kimyasal ajanlar ve ilaçlar, elektromanyetik dalgalar lösemi gelişmesinde rol oynayan çevresel etmenler arasındadır. İkinci Dünya Savaşı'nda atom bombasına maruz kalan Japonlarda lösemi insidansı artmıştır. Patlama bölgelerine yakın kişilerde insidansın artmış olması, riskin maruz kalınan toplam radyasyon dozu ile orantılı olduğunu göstermiştir. Lösemi olguları patlamadan 7-8 yıl sonra belirgin artmakla birlikte, 20 yıl kadar beklenilenin üzerinde yeni vaka bildirilmiştir. Prenatal dönemde annenin röntgen ışınlarına maruz kalmasının da lösemi riskini artırdığı gösterilmiştir.

Kimyasal ajanlardan en çok benzen ve türevlerine maruziyet lösemi gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Benzen ve türevleri özellikle AML gelişimi için risk faktörüdür. ALL gelişimi ile direkt ilişkilendirilmiş bir kimyasal ajan olmamakla birlikte alkilleyici ajanlar

gibi kanser tedavisinde kullanılan sitotoksik ilaçlar, sigara dumanına maruziyet, organik çözücüler, pestisitler, lösemi riskini artırmaktadır (1, 29-30).

Erken çocukluk döneminde enfeksiyonlara maruziyet ile lösemi gelişimi ilişkisi için iki hipotez mevcuttur. Bunlardan biri, sosyal izolasyon nedeniyle erken çocukluk döneminde enfeksiyöz ajanlarla daha az karşılaşmanın, çocuğun immün sisteminin uyarılmasını azaltarak lösemi riskini arttığı yönündedir. Diğer hipotez ise yenidoğan ve erken çocukluk döneminde karşılaşılan enfeksiyöz ajanların, anormal immün cevaba neden olarak, geç dönemde lösemi riskini arttırdığı yönündedir. ALL gelişimi ile ilişkisi bilinen en önemli enfeksiyöz etken Epstein-Barr virusu (EBV) olup, Burkitt lenfoma/lösemi (ALL-L<sub>3</sub>) olgularının Afrika'da %95, Avrupa ve Kuzey Amerika'da %20'sinde EBV genomu gösterilmiştir (1, 31-34).

## **2.5. Patogenez**

Lenfoid öncül hücrelerde hücre farklılaşmasının belirli bir safhasında meydana gelen çok basamaklı somatik mutasyonlar B ve T hücrelerinin proliferasyonunun bozulmasına, klonal olarak hücre popülasyonunda artışa ve lösemiye neden olur. Lösemi patogenezinde esas sorun MYC, TAL1, LYL1, LMO2, HOX11 gibi onkoproteinlerin aşırı ekspresyonu sonucu farklılaşmamış hematopoetik öncüllerin kontrolsüz çoğalması ve blastik transformasyondur. Füzon genlerinin oluşumu, kromozomal translokasyonlar, aktif kinazların kodlanmasında artış, kromozomal yeniden düzenlenme (rearrangement), onkojenlerin aktivasyonuna ve tirozin kinaz aktivasyonunda yapısal bozukluğa neden olarak lösemi oluşturan mekanizmalardır. FLT3, p53, RB, p130, p107 proteinlerinin sekonder mutasyonlarının hematopoetik öncüllerin yaşamını artırdığı düşünülmektedir (3,24,35).

## **2.6. Klinik Bulgular**

Lösemide klinik bulgular lösemi hücrelerinin kemik iliğine ve diğer organlara yayılması sonucu oluşur. Karaciğer, dalak ve lenf nodları en sık tutulan kemik iliği dışı organlar olmakla birlikte vücuttaki herhangi bir organda (deri, böbrek, akciğer, plevra, perikardiyum, over, gastrointestinal sistem, göz gibi) lösemik tutulum oluşabilir. Merkezi sinir sistemi ve testis lösemik tutulum potansiyeli olan önemli bölgelerdir.



Klinik bulgular hastadan hastaya ve tutulum olan organa göre değişir. Hiçbir belirti olmaksızın muayene sırasında tanı alan olgular da mevcuttur. En sık bulgu ateştir; hastalığın kendisine veya enfeksiyonlara ikincil oluşabilir. Periost ve eklem infiltrasyonuna bağlı kemik ağrıları, yürüyememe, topallama gibi belirtiler olabilir. Nadiren kemikte patolojik çatlaklar görülebilir.

Kemik iliğinin tutulumu sonucu normal kan hücrelerinin azalması çoğunlukla ilk belirtilerin ortaya çıkmasına neden olur. Nötropeniye bağlı gelişen enfeksiyonlar, sıklıkla sepsis veya ciddi pnömoniler hayatı tehdit edebilir. Trombositopeni ve pıhtılaşma faktörlerinin eksikliğine bağlı olarak cilt ve mukoza kanamalarından ciddi organ içine kanamalara kadar geniş bir yelpazede kanamaya eğilim söz konusudur. Aneminin derecesine bağlı olarak solukluk, halsizlik, iştahta azalma ve konjestif kalp yetmezliği görülebilir.

Masif mediastinal lenfadenopatiye bağlı ciddi solunum yolu obstrüksiyonu, hiperlökostazise bağlı damarlarda staz ve organ infarktüsleri, lösemi hücrelerinin aniden yıkılmasına bağlı hiperürisemi ve hipokalsemi, hiperkalemi gibi elektrolit bozuklukları, bunlara bağlı klinik semptomlar gelişebilir (1,3,31).

## **2.7. Tanı**

Fizik muayene, kan sayımı, periferik yayma ile lösemiden şüphelenen hastalarda kemik iliği ve beyin omurilik sıvısının incelenmesi sonucu blastik hücrelerin varlığının gösterilmesi ile tanı konur. Kemik iliğinde %25 veya daha fazla lenfoblast görülmesi halinde ALL tanısı kesinlik kazanır. Blast varlığının gösterilebilmesi için öncelikle morfolojik inceleme kullanılırken, hücre dizisinin ayrımı yani ALL'nin AML'den ayırt edilmesi için morfolojinin yanısıra sitokimya ve immunfenotipleme gereklidir.

1976'da Fransız, Amerikan, İngiliz grupların ortaya koyduğu FAB (French-American-British) sınıflaması morfolojiyi temel alarak çekirdek stoplazma oranı, vakuol ve çekirdekçik varlığı, stoplazma bazofilisine göre ALL'leri L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> ve L<sub>3</sub> olarak 3 alt gruba ayırmıştır. Myeloperoksidaz (MPO), sudan black B (SBB), periyodik asit schiff (PAS), non-spesifik esteraz (NSE) lenfoblast, myeloblast ve monoblastların ayırımında kullanılan sitokimyasal boyalardır.

Akut lenfoblastik lösemi hücreleri MPO, SBB, NSE boyalarıyla negatif boyanırlar. Granüler ALL'li hastalarda NSE ve SBB ile granüllerde lokalize boyanmalar görülebilir. T hücreler daha sık olmakla birlikte ALL hücreleri sıklıkla (%75) PAS pozitif boyanır, asit fosfataz ile pozitif boyanma da görülebilir. FAB sınıflamasında morfolojik özelliklere göre tanımlanan L<sub>1</sub> ve L<sub>2</sub> hiçbir immunfenotipik, genetik ve klinik korelasyon göstermemektedir. L<sub>3</sub> ise Burkitt lenfoma ile aynı biyolojik ve klinik özellikleri gösteren olgun B hücre tipi lenfoblastlar olup, 8q14 kromozom bölgesinde yer alan MYC ile ilgili translokasyonları taşır. FAB sınıflaması, L<sub>3</sub> dışında lenfoblastların alt tiplerini ayırt etmede yetersizliği nedeniyle ALL sınıflamasında tamamen terk edilmiş, yerini immunfenotip ve genetik analizler almıştır (31, 36-37).

## 2.8. İmmunfenotip

İmmünfenotiplendirme çalışmaları ALL tanısında yer alan en önemli yöntemlerden biridir. Bu yöntemle lösemik hücrelerin kemik iliğinin hangi dizisinden farklılaştığı, hangi evresinden köken aldığı belirlenmekte ve B-lenfosit veya T-lenfosit hücre dizisi ayrımı sağlanmaktadır.

### 2.8.1.B hücreli ALL

B hücre serisi, CD19, CD79a veya sitoplazmik CD22 belirteçlerinden en az ikisinin pozitifliği ile T ve myeloid hücre belirteçlerinin ekspresyonlarının olmaması ile karakterizedir. CD20, CD24, stoplazmik  $\mu$ , yüzeyel IGM, B-hücrelerine spesifik PAX-5 ( B hücre spesifik aktivatör protein) diğer B hücre ALL belirteçleridir. B hücreli ALL 4 subtipe ayrılmıştır:

- **Pro-B ALL :** Tdt (terminal deoxynucleotidyl transferase) +, CD19 + olup CD10 antijeni, intrastoplazmik immunglobulin (sIgM) ve yüzey immunglobulini (yIg) negatiftir. Tüm çocukluk çağı lösemilerin %5'ini oluşturur. Yüksek lökosit sayısı, psödodiploidi, MLL gen yeniden düzenlenmesi ve tanıda santral sinir sistem tutulumu sıklığı ile karakterize kötü prognozlu alt tiptir.
- **Commen ALL:** Lenfoblastlar CD10 (CALLA) olarak isimlendirilen membran antijenini taşırlar. TdT + , CD19 + olup intrastoplazmik ve yüzey antijenleri negatiftir. Tüm çocukluk çağı lösemilerin %65'ini oluşturur ve 1-9 yaş grubunda

görülür, düşük lökosit sayısı, hiperdiploidi özellikleri ile prognozu en iyi olan alt tiptir.

- **Pre-B ALL:** Tdt +, CD19 +, CD10 +/-, yüzey immunglobulin negatif olup intrastoplazmik immunglobulin taşırlar. Tüm çocukluk çağı lösemilerinin %15-20'sini oluşturur. Yüksek lökosit sayısı, psödodiploidi, siyah ırk ile ilişkilidir. Olaysız sağ kalım süresi kısadır.
- **Olgun B hücreli ALL :** Sitoplazmik veya yüzey kapa veya lambda antijenleri pozitifdir. İki tipi vardır, L<sub>3</sub> morfolojisi gösteren (vakuollü) tipi genetik olarak Burkitt lenfomaya özgü 8. kromozom translokasyonları gösterir. L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub> morfolojisiyle karakterize diğer tipinde bu translokasyonlar yoktur. Çocukluk çağı lösemilerinin %1-3'ünü oluştururlar. Yüksek oranda santral sinir sistem tutulumu, erkeklerde sık olması, karında kitle yapması, böbrek tutulumu olması özelliğidir.

### 2.8.2. T hücreli ALL

Hücrelerin morfolojisi B-ALL'den farklı değildir ancak mitoz oranları yüksektir. Sitoplazmalarında vakuoller bulunabilir. T-ALL'de blastlar CD2,CD3,CD5 ve CD7 pozitifdir. Bunların dışında CD1a, CD4 ve CD8 de T hücre belirteçidir. TdT, CD34 ve Cd1a pozitifliği T lenfoblastların öncül niteliğini gösterir. CD10 genellikle negatiftir. T-ALL'de lenfoblastlar immünolojik özelliklerine göre 4 gruba ayrılır: pro-T, pre-T, kortikal T ve medüller T. Tüm evrelerde CD3 ve CD7 pozitifliği vardır. Pro-T ve pre-T'de CD34 +/- iken daha ileri evrelerde negatiftir. CD2 pro-T'de negatif iken daha ileri evrelerde pozitif olur. CD1a ise pro-T ve pre-T'de negatif iken kortikal ve medullar T'de pozitif olur. Çocukluk çağı lösemilerinin %15'ini T-ALL oluşturur. Yüksek beyaz küre sayısı, erkek cinsinde daha sık olması, büyük yaş, ekstremiteler hastalık ve santral sinir sistem tutulumu gibi kötü prognoz kriterlerini taşır ve yoğun tedavi protokollerini gerektirir (28,38-40).

ALL her ne kadar B serisinde ve T serisinde alt gruplara ayrılmış olsa da, T hücreli, olgun B hücreli ve prekürsör B hücreli immunfenotiplerin tedavileri farklıdır. ALL'nin immünolojik alt tipleri ve klinik özellikleri tabloda sunulmuştur (37).

### 2.8.3. Hücre Dizisi Belirsiz Akut Lösemiler

Hiç bir hücre dizisine ait antijen taşımayan farklılaşmamış akut lösemiler ile birden fazla hücre tipine ait antijen taşıması nedeniyle tek bir hücre dizisi ile net bağlantısı

kurulamayan akut karışık tip lösemiler bu tanıma dahildir. EGIL ( European Group for the immunologic characterization leukemias) kriterlerine göre CD79a ve CD10 birlikteliği bifenotipik lösemi olarak tanımlanmıştır.

Şekil 1 – İmmünojenetik alt tipe göre klinik özellikler (28).

Alt tip	Tipik markerlar	Çocukluk çağı	İlişkili özellikler
B hücreli prekürsör Pre pre B	CD19+, CD22+, CD79a+, sIg±, yIgμ-, HLA-DR+ CD10-	% 5	Yüksek lökosit sayısı, tanıda SSS lösemisi, psödoploidi, MLL gen yeniden düzenlemeleri, kötü prognosis
Erken pre B	CD10+	% 63	1-9 yaş grubu, düşük lökosit sayısı, hiperploidi
Pre B	CD10±, sIg+	% 16	Yüksek lökosit sayısı, psödoploidi, siyah ırk
B hücreli	CD19+, CD22+, CD79a+, sIg+, yIgμ+, sIgκ+ veya sIgλ+	% 3	Erkek predominansı, tanıda SSS lösemisi, abdominal kitle, renal tutulum
T hücre serisi T hücreli	CD7+, sCI3+ CD2+, CD1±, CD4±, CD8±, HLA-DR-, TdT ±	% 12	Erkek predominansı, hiperlökositoz, ekstra medüller hastalık
Pre-T hücreli	CD2-, CD1-, CD4-, CD8-, HLA-DR±, TdT+	% 1	Erkek predominansı, hiperlökositoz, ekstramedüller hastalık, kötü prognosis

sCD3: stoplazmik CD3, sIg: stoplazmik immünglobulin, yIg: yüzey immünglobulin, TdT: terminal deoxynucleotidyl transferase

## 2.9. Sitogenetik

Lösemi hücrelerinin biyolojik özelliklerini ve tedaviye duyarlılıklarını etkileyen en önemli faktör hücrelerin genetik karakterleridir. Yüzyılın başında Boveri'nin tümör gelişiminden kromozom anomalilerinin sorumlu olduğu hipotezi, 1960'da KML'de Philedelphia kromozomunun tarif edilmesi, 1978'de Secker-Walker ve arkadaşlarının kromozom sayılarının çocukluk çağı lösemilerinin tedaviye verecekleri cevap açısından önemini ortaya koyması tanıda sitogenetiği de devreye sokmuştur (41-43).

Yıllar içerisinde genetik biliminin hızla ilerlemesi lösemi sınıflamasına büyük katkı sağlamıştır. Lösemiler kromozomlarına göre çeşitli gruplara ayrılmış, bazı karyotiplerin remisyon sağlanması ve sağaltım açısından bağımsız prognostik faktörler olduğu ortaya konmuştur. Füzyonlar (translokasyon), kromozom sayısında ve yapısında anormallikler (gen yeniden düzenlenmeleri) lösemi risk sınıflamasında kullanılan önemli sitogenetik

özelliklerdir. Yapılan çalışmalarda ALL olgularının %90'ında karyotip anomalilerine rastlanılmıştır. En sık gözlenen kromozomal değişiklik translokasyonlardır. Prekürsör B-ALL olan 1725 hastanın sitogenetik verilerini analiz eden bir çalışmada; ETV6-RUNX1 yani t(12;21) translokasyonu, eski adıyla TEL-AML1 ve yüksek hiperdiploidi iyi prognozla ilişkili iki önemli kromozom bozukluğu olarak tanımlanırken beş bozukluk artmış relaps riski ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar iAMP21, BCR-ABL1 ilişkili t(9;22) (Philadelphia kromozomu), KMT2A translokasyonu, anormal 17p ve 13q eksikliğidir (44).

Sitogenetik çalışmalarda ilk yapılması gereken tetkiklerden biri kromozom analizidir. Reverse transkriptaz PCR (*Polymerase Chain Reaction*) tekniği lösemi spesifik translokasyon tespitinde, FISH (*fluoresan in situ hibridizasyon*) veya MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) teknikleri submikroskopik kromozomal anomalilerin saptanmasında kullanılır. Genom düzeyindeki çalışmalar, gen ekspresyon profili kullanımının uygulanabilir hale gelmesi ile lösemi tanı ve risk gruplamasında kullanılabilecek diğer yöntemleri oluşturabilir (24).

### **2.9.1. ALL'de Prognostik Önemi Olan Sayısal Kromozom Anomalileri**

Hiperdiploidi (47-50 kromozom) : En uzun remisyonda kalma süresine sahip olan gruptur. Hiperdiploidi (blastlarda DNA içeriğinin fazlalığı) varlığında blastlarda metotreksat metabolitlerinin daha yüksek oranda biriktiği, iyi prognoz bununla ilişkili olduğu bildirilmektedir.

Hipodiploidi: Kromozom sayısının 45 ve altında olmasıdır. Kötü prognozla ilişkilidir. Kromozom sayısı ne kadar düşükse prognoz o kadar kötüdür.

DNA indeksi: Akım sitometrisi ile normal hücre ve blastik hücrelerin DNA içeriklerinin ölçülüp oranlanmasıyla elde edilir. Bu oranın >1.16 olması hiperdiploidi, <1.16 olması hipodiploidi lehinedir.

### **2.9.2. ALL'de Prognostik Önemi Olan Yapısal Kromozom Anomalileri**

t(12;21) (p13;q22) /TEL-AML1 (ETV6 RUNX1): Bu yapısal değişiklik iyi prognozla ilişkilidir. Standart sitogenetikle vakaların %1'inden azında saptanırken, moleküler teknikler kullanılarak pre-B ALL'nin %25'inde saptanır (45). Bu hastalarda şifa oranı %90'dır, geç relaps sıktır ancak relaps sonrası kemoterapi yanıtı çok iyidir (31,46).

Trizomi 4,10 ve 17 saptanan çocuk ALL hastalarında prognoz iyidir.

t(9;22) (q34; q23) / BCR-ABL geni: Philedelphia (Ph) kromozomunun önceleri sadece kronik myeloid lösemi (KML)'de görüldüğü sanılırken daha sonraları çocuk ve erişkinlerin akut lösemilerinde de saptanmıştır(47,48). Sitogenetik yöntemlerle ALL ve KML'lerde saptanan Ph kromozomlarının birbirinden farkı gösterilemezken, moleküler yöntemlerle farklı kırılma noktalarının olduğu gösterilmiştir(49). Kronik myeloid lösemi olgularında p210 füzyon proteini oluşurken ALL olgularında p190 füzyon proteini oluşmaktadır. Oluşan genler trozin kinaz aktivitesi ile ilişkilidir ancak farklı transformasyon özelliği gösterirler (50-52). Ph (+) ALL'de indüksiyon tedavisi başarılı olduğunda Ph (-) hematopoez başlar, oysa KML'de akut fazda indüksiyon tedavisini takiben hasta kronik faza döner ve Ph (+)'liği devam eder (52).

Ph (+) ALL, pediatrik yaş grubunda büyük yaş ve yüksek beyaz küre sayısı ile ilişkili olup en kötü prognozlu lösemi olarak bilinmektedir(53). Pediatrik ALL vakaları arasında %3 -5 oranında görülmektedir. Geçmişte Ph (+) ALL olgularında ilk tam remisyon sonrası allogenik hematopoetik kök hücre nakli önerilmekteydi (7,54-55). Bu hastaların tedavisinde tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) içeren yoğun kemoterapi protokollerinin kullanılması tedavi başarısını arttırmıştır(56).

BCR-ABL1 like (Ph like) genotip: Yüksek risk grubundaki hastaların %15'inde BCR-ABL1 füzyonu olmaksızın BCR-ABL1 gen ekspresyon profilleri ve benzer etkileri mevcuttur. Bu hastalarda Ph pozitif ALL üç ile dört kat daha fazla görülür ve prognoz diğer yüksek risk grubundaki hastalardan anlamlı derecede kötüdür (57). Ph like ALL sitokin reseptör genleri ve kinaz sinyal yollarını aktive eden çeşitli genetik değişikliklere sahiptir ve genellikle TKİ ile tedaviye uygundur (58). Bu hastaların yarısında CRLF2 (Genomic rearrangements of the cytokine receptor-like factor 2) ekspresyonunda artış vardır ve bunların yarısı JAK (Janus Kinaz ) mutasyonları ile ilişkilidir.

t(4;11) (q21; q23) /MLL-AF4 geni: Süt çocukluğu ALL olgularında %50, erişkinlerde ise %5 sıklıkla rastlanır ve kötü prognoz ile ilişkilidir(7,59). Prenatal dönemde belirebilen bu translokasyon ile lösemi gelişimi arasındaki süre kısadır. Lösemi tanısı almış çocukların yenidoğan dönemindeki kan örnekleri incelendiğinde bazılarında bu translokasyonlara rastlanmıştır. Bir yaş altında en sık görülen lösemidir. Tanı anında çok yüksek beyaz küre

sayıları mevcuttur ve santral sinir sistem tutulumu siktir. CD10 negatif olup pro-B ALL ile ilişkilidir (31).

t(1;19)(q23; p13) / E2A-PBX1 geni: 19. Kromozom üzerinde 19p 13.3 bandında yer alan EA2 geninin, oluşan translokasyonla 1.kromozomdaki PBX1 genine bağlandığı gösterilmiş ve oluşan yeni gene E2A-PBX1 füzyon geni denmiştir. ALL'de %5 sıklıkla, pre-B ALL'de ise %20-25 oranında görülür. Çocuklarda sık görülen translokasyonlardandır. Klinik, morfolojik ve sitokimyasal bulgular özellik göstermez. Tanı anında sıklıkla yüksek beyaz küre sayısı vardır. Önceleri prognozu olumsuz etkilediği düşünülürken, yoğun tedavi ile bu özellik görülmemektedir (31).

MYC gen bozuklukları: B-ALL vakalarının %80 kadarı t(8;14)(q24;32) taşır, geri kalanlar t(2;8)(p12;q24) veya t(8;22)(q24;q11) içerir. Burkitt lenfoma benzeri özellik gösterir, kötü prognozludur. Yoğun kemoterapi gerektirir (45).

## **2.10. Diğer Prognostik Faktörler**

### **2.10.1. Yaş**

ALL'de prognozu belirleyen en önemli bağımsız parametrelerdendir. Çocukluk çağında <1 yaş ve >10 yaşta prognoz diğer yaşlara göre daha kötüdür. Tedavide geliştirilen yeni protokoller ile çocukluk çağı ALL'de gelişmiş ülkelerde genel sağkalım %90'lara ulaşmışken, erişkin ALL'si için bu oran %40'ın altında kalmaktadır.

### **2.10.2. Lökosit sayısı**

Tanı anında yüksek lökosit sayısı kötü prognoz ile ilişkilidir.

### **2.10.3. İndüksiyon tedavisine yanıt**

İndüksiyon tedavisi sonunda remisyonda olmayan hastalar çok kötü prognoza sahiptir. Tedaviye yanıt risk faktörleri arasında giderek öne çıkmıştır.

- Prednizona yanıt: Tedavi başlangıcında hastalara 7 gün prednizolon verildikten sonra tedavinin 8. gününde periferik kanda lökosit sayılır ve yaymada blast aranarak yüzdesi hesaplanır. Mutlak blast sayısı  $\geq 1000/\text{mm}^3$  ise hasta prednizolona yanıtı kabul edilir.

- 15. gün kemik iliği: Tedavi protokolünün 15. gününde kemik iliğinde başlangıçtaki blast sayısında azalma olup olmadığına bakılır.
  - M1: blast %5'ten azdır (remisyon)
  - M2: blast %5-24 arasındadır (parsiyel remisyon)
  - M3: blast  $\geq$  %25 (remisyon yok)
- 33. günde remisyon durumu: Tedavi protokolünün 33. gününde yapılan kemik iliği incelemesinde M1 kemik iliği saptanması, BOS'ta lösemik hücre bulunmaması ve bölgesel lösemik infiltrasyon olmaması tam remisyon olarak kabul edilir.

#### **2.10.4. Merkezi sinir sistem (MSS) hastalığı**

Tanı anında MSS hastalığı kötü prognoz ile ilişkilidir.

#### **2.10.5. Minimal rezidüel hastalık (MRD)**

Hematolojik iyileşmesi olan bir hastada, indüksiyon tedavisi sonunda yapılan kemik iliği aspirasyonunda %5'ten az lenfoblast saptanması histolojik tam remisyon olarak değerlendirilir. Klinik tam remisyonu olan pek çok hastanın kemik iliğinde az sayıda lenfoblast olabilir. Işık mikroskobu ile yapılan morfolojik değerlendirme sonucu saptanamayan az sayıdaki blastik hücreler (MRD) flow sitometri veya PCR yöntemi ile değerlendirilir (60-63). PCR metodu flow sitometriye göre daha duyarlıdır. PCR yöntemi ile 1/100.000 oranında rezidüel hücre saptanırken, flow sitometride bu oran 1/10.000 kadardır. Tüm hasta gruplarında MRD, prognozu belirleyen en önemli belirteçtir. ALL tanılı 246 çocukla yapılan yarı-kantitatif PCR'a dayanan MRD çalışmasında, indüksiyon ve özellikle konsolidasyon tedavisi sonunda PCR'da  $>0.01$  rezidüel blast yüzdesi (her 100 çekirdekli hücrede 1'den fazla lösemik hücre olması) görülmesi erken relaps için en güçlü belirteçtir (64-68).

Tedavi rejimleri daha yoğun ve başarılı hale geldikçe cinsiyet, FAB morfolojisi, tanıda mediastinal kitle, organomegali, lenfadenopati, hemogloblin seviyesi, ırk, trombosit sayısı ile prognoz arasındaki ilişki önemini yitirmiştir (69-70). Moleküler tekniklerdeki gelişmelerin ilerlemesiyle klasik risk faktörlerinin yerini moleküler yöntemlerin alması, gelecekte yeni ve hatta kişiye özgü tedavi seçeneklerinin oluşturulması beklenmektedir.



## 2.11. Tedavi

Çocukluk çağı ALL tedavisindeki gelişmeler, çoklu kemoterapötiklerin kullanıma girmesini takiben tüm dünyada %25'ten %75'e yükselen şifa oranı ile gerçek bir başarı öyküsüdür. Lösemi tedavisinde amaç, klinik ve hematolojik tam iyilik halini sağlamak, hastalığın tekrarını ve artsorunları önlemek ve tedavi etmektir. Birçok başarılı protokol mevcuttur (Berlin-Frankfurt-Münster (BFM), Children Oncology Group (COG), St Jude). Bu protokollerdeki tedavi kombinasyonları temelde benzer olmakla birlikte randomize çalışmalar sonucunda bazı farklılıklar içermektedir. Remisyon indüksiyonu, konsolidasyon (remisyon yoğunlaştırılması) idame ve MSS profilaksisi olmak üzere 4 temel fazdan oluşan kemoterapinin süresi 2 – 2,5 yılı bulur.

BFM çalışma grubunun 1970'den günümüze kadar yürüttüğü pek çok çalışma ALL tedavisinde önemli gelişmeler sağlamıştır. Randomize çalışmalar sonucu elde edilen sonuçlara göre tedavi protokolleri şekillendirilmiş ve araştırmalar uluslararası işbirliği ile sürdürülerek ortak çalışmalar yapılmıştır. BFM protokolleri günümüzde dünyada pek çok merkez tarafından uygulanmaktadır.

### 2.11.1. ALL-BFM-70

BFM grubu ilk çalışmasına 1970 yılında ampirik olarak başlamıştır. BFM protokollerinin omurgasını oluşturan ve günümüzde hala geçerli olan protokol I, o dönemde 8 ilaçtan oluşan (prednizolon, vinkristin, l-asparajinaz, daunorubisin, siklofosamid, sitozin arabinozid, 6-merkaptopürin, intratekal metotreksat) 8 haftalık yoğun bir indüksiyon tedavisi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Protokol I hala geçerli olup, BFM protokollerinin temelini oluşturmaktadır (71,72).

### 2.11.2. ALL-BFM 76

1976-1979 yılları arasında uygulanan bu protokolde ilk defa risk grupları tanımlanmış, tedavi buna göre planlanmıştır. WBC > 25.000 en önemli kriter olarak belirlenmiştir. BFM 70'deki protokol I'e ek olarak yüksek risk gruplarında 8 ilaçtan oluşan yoğun bir reindüksiyon (protokol II) eklenmiştir (73).

### 2.11.3. ALL-BFM 79

1979-1981 yılları arasında uygulanmış olup, standart riskte (SR) idamenin ilk yılında bütün hastalara uygulanan vinkristin-prednizolon reindüksiyon blokları randomize edilmiş ve çalışmalarda blokların ek bir yararının olmadığı görülmüş, sonraki protokollerde tüm risk gruplarından kaldırılmıştır (74).

### 2.11.4. ALL- BFM 81

Bu protokolde risk faktörleri üzerinde durulmuş ve BFM-95'e kadar risk gruplarının sınıflandırılmasının temelini oluşturacak olan mutlak blast sayısı, karaciğer ve dalak büyüklüğünün logaritmik hesabına dayalı risk faktörü (RF) ilk kez tanımlanmıştır.

$RF = 0,2 \times \log(\text{mutlak blast sayısı}/\mu\text{l} + 1) + 0,06 \times (\text{karaciğer büyüklüğü}) + 0,04 \times (\text{dalak büyüklüğü})$  (organ büyüklükleri kosta kenarına cm cinsinden uzaklığa göre hesaplanır)

Bu protokolde risk grupları RF'ye göre aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır:

Standart Risk (SR):  $RF < 1.2$  (tüm hastaların %60'ı)

Orta Risk (MR):  $RF 1.2-1.7$  (tüm hastaların %30'u)

Yüksek Risk (HR):  $RF \geq 1.7$  (tüm hastaların %10'u)

BFM 81'de üzerinde durulan bir diğer konu, SSS profilaksisinde intravenöz (IV) MTX'in RT yerini alıp alamayacağıdır. Randomizasyon çalışmalarında  $RF \leq 0,8$  olanlarda IV MTX ve RT'nin koruyuculuğu eşdeğer bulunmuş, bir sonraki protokolde bu gruptan RT kaldırılmıştır (75-76).

### 2.11.5. ALL-BFM 83

Tedaviye oral prednizolon ile başlanması ve prednizolona 8.gün yanıtının prognostik değerinin anlaşılması bu protokoldeki önemli gelişmelerdir. Tüm risk gruplarına  $0,5 \text{ g/ m}^2$  metotreksat uygulanmış, RF 0,8 ile 1,2 arasında olan yüksek SR'te 18 Gy ile 12 Gy RT randomize edilmiş ve sonuçların eşdeğer bulunması ile daha az toksisite beklenen 12 Gy'nin minimal koruyucu doz olarak tüm risk gruplarında kullanılabileceği düşünülmüştür (77).

Risk grupları aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır:

Düşük SR:  $RF < 0.8$  ve SSS tutulumu olmayanlar (tüm hastaların %30'ı)

Yüksek SR:  $0.8 \leq RF < 1.2$  (tüm hastaların %30'ı)

MR:  $1.2 \leq RF < 1.7$  (tüm hastaların %30'u)

HR:  $RF \geq 1.7$  (tüm hastaların %10'u)

#### 2.11.6. ALL-BFM 86

Stereoide yanıtı iyi olmayan hastaların yüksek risk grubuna alınması ve tüm hastalarda MTX dozunun  $5 \text{ g/m}^2$ 'ye çıkarılması bu protokoldeki en önemli özelliklerdir. Yüksek doz MTX ile kombine edilen intratekal MTX, koruyucu kranyal RT'nin azaltılmasını gündeme getirmiş ve tedavi yan etkilerini en aza indirme amaçlı SR gruptan RT kaldırılmış, MR grupta doz 12 Gy olarak düşürülmüştür (78-79).

Risk grupları aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır:

SR:  $RF < 0.8$  ve SSS tutulumu, mediastinal kitlesi ve yüksek risk kriteri olmayanlar

MR:  $RF \geq 0.8$  yüksek risk kriteri olmayıp, SSS tutulumu veya mediastinel kitlesi olanlar

HR: Prednizolona cevapsızlık veya indüksiyon fazı sonunda (protokol IA, 40.gün) tam remisyona girememeye

#### 2.11.7. ALL-BFM 90

Yüksek risk (HR) grubunun olaysız sağ kalım oranlarının düşük olması HR'te yeni yaklaşım ihtiyacını doğurmuştur. Nüks protokollerinde uygulanan yüksek doz, çok ilaçlı, kısa kemoterapi blokları HR'te 9 kez uygulanmıştır. BFM 86'da nükslerin çoğu MR'de çıkmıştır. Bu nedenle BFM-90'da indüksiyon doz yoğunluğu artırılmış ve konsolidasyon güçlendirilmiştir (80,81). Risk sınıflamasına t(9;22) ve BCR/ABL varlığı da eklenmiştir. Risk grupları aşağıdaki gibidir:

SR grubunu  $RF < 0,8$ , prednizolonun 8. gün yanıtı iyi, 33. gün kemik iliği M1 olup T-immünolojisi, SSS tutulumu ve yüksek riskli translokasyonlar bulundurmayanlar

MR grubu benzer özelliklere sahip olup  $RF \geq 0,8$  veya T immünolojisi veya SSS tutulumu olanlar

HR grubunu prednizolona yetersiz yanıtli olgular (8.gün periferde mutlak blast sayısı 1000/mm<sup>3</sup> veya üzeri) 33. gün kemik iliğinde %5 ve üzeri blast bulunanlar, t(9;22) veya BCR-ABL varlığı oluşturunur.

### 2.11.8. ALL-BFM 95

Bu protokolda incelenen en önemli konulardan biri 1981'den beri kullanılan risk faktörü (RF)'dür. Yaş ve lökosit sayısının, çeşitli risk faktörü parametreleri ile kıyaslanmasıyla elde edilen çalışmalar bu iki faktörün risk sınıflamasında daha net ayrım sağladığını ortaya koymuştur. BFM 86 ve BFM 90 protokolleri ile tedavi edilen hastalar geriye dönük olarak incelendiğinde risk faktörüne dayanan risk sınıflamasında SR %30, MR %60, HR %10 orandaydı. Aynı grup 1-6 yaş ve <20.000/ mm<sup>3</sup> beyaz küre sayısı kullanılarak değerlendirildiğinde SR %40, MR %50 olarak bulunmuş, daha geniş bir SR grubu tariflenmiştir. Olaysız sağkalım (EFS) eski sınıflamada SR'te %85, MR'de %82 iken bu yeni sınıflama ile SR'te %91, MR'de %82 olmuştur . Risk faktörünün yerini yaş ve beyaz küre sayısı almakla birlikte prednizolona erken yanıt hala en önemli prognostik özellik olmaya devam etmektedir. Yeni sınıflama ile SR'te EFS %91 olması tedavide doz azaltılmasını mümkün kılmış ve SR grubunda protokol I'de daunorubisin 2 doz azaltılmıştır. SR grubunda nükslerin genellikle erkeklerde 3. yılda ortaya çıkması nedeniyle SR grubundaki erkeklerde tedavi süresi 3 yıla uzatılmıştır. T-ALL yine SR dışında bırakılmış, BFM-90'daki kriterlere ilave olarak t(4;11) varlığı da HR grubuna dahil edilmiştir (80,82).

BFM 95'te vurgulanan diğer önemli konu özellikle T-ALL'de olmak üzere nükslerin arttığı HR gruptur. HR'de başarıyı yükseltebilmek için daha önce BFM 90 protokolünde toplam dozu azaltılmış olan alkilleyici ajanlar siklofosfamid ve ifosfamid yönünden bloklar güçlendirilmiştir.

MR grupta protokol M sırasında metotreksatı izleyerek düşük doz sitozin arabinozid ve idamede 6 kez vinkristin-deksametazon bloklarının uygulanması randomize edilmiştir. Bu grupta T-ALL dışında kranyel RT tamamen kaldırılmıştır (80,82,83).

ALL-BFM-2000 protokolünde moleküler genetik yöntemlere dayalı MRD'yi saptayarak tedavi stratejisi belirlenmektedir. Bu nedenle gelişmiş ülkelerde uygulanabilmektedir.

### 2.11.9. ALL Türkiye BFM-2000 protokolü (TRALL-BFM-2000)

Bu protokol Cerrahpaşa Pediatrik Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı'nın klinik deneyimi ve diğer modifiye BFM protokolleri uygulayan ülkelerin tedavi sonuçları göz önünde bulundurularak Prof. Dr. Lebriz Yüksel Soycan ve arkadaşları tarafından hazırlanmış olan modifiye BFM 95 protokolüdür. Bu modifikasyonlar aşağıdaki gibidir:

- BFM-95 protokolündeki yüksek doz (5 gr/m<sup>2</sup>) MTX tedavisi serum MTX seviyesi ölçümünü gerektirmektedir. Ülkemizde birçok merkezde bu mümkün olmadığından sadece MR T-ALL grubunda uygulanmasına karar verilmiştir.
- SR, T-ALL dışı MR ve HR gruplarında serum MTX düzeyine bakılmaksızın 1g/m<sup>2</sup>/36 saat infüzyonla MTX verilmiş, 48 ve 54. Saatlerde iki doz folinik asit verilmiştir. MR grubunda T-ALL'lere MTX 5 gr/ m<sup>2</sup>/24 saat infüzyonla uygulanmış, serum seviye ölçümü yapılamayan durumlarda folinik asit tedavisi daha fazla dozda verilmiştir.
- MSS koruyucu kranyal RT, SR gruba uygulanmamış, ≥ 2 yaş MR hastalarda 12 Gy, ≥ 2 yaş HR hastalarda ve MSS tutulumu olanlarda 18 Gy uygulanmıştır. 1-2 yaş arası T-ALL MR, HR ve MSS tutulumu olanlarda 12 Gy uygulanmıştır.

#### 2.11.9.1.Risk grupları sınıflaması:

Standart Risk Grubu (SR) : Hastalar aşağıdaki kriterlerin tümüne birden uymalıdır:

- Tanıda lökosit sayısı <20.000/mm<sup>3</sup> ve 1 ≤ yaş <6
- 7 günlük prednizon tedavisinden sonraki 8. günde periferik kanda lösemik hücre sayısı < 1000/mm<sup>3</sup>
- 33. günde tam remisyon
- t(9;22) (BCR/ABL) ve t(4;11) (MLL/AF4) negatifliği
- T immünolojisi göstermeyecek

Orta Risk Grubu (MR) Aşağıdaki kriterlerden en az 1'i bulunmalıdır:

- Tanıda lökosit sayısı ≥ 20.000/mm<sup>3</sup>
- Yaş < 1 veya ≥ 6
- T-ALL immünolojisi

İlaveten aşağıdaki kriterlerin tamamına uymalıdır:

- 8. günde periferik kanda lösemik hücre sayısı  $< 1000/\text{mm}^3$
- 33. günde tam remisyon
- t(9;22) (BCR/ABL) ve t(4;11) (MLL/AF4) negatifliği

Yüksek Risk Grubu (HR) : Yaş ve lökosit sayısından bağımsız olarak aşağıdaki kriterlerden her birinin tek başına varlığı yüksek risk grubuna dahil olmak için yeterlidir:

- 8. günde periferik kanda lösemik hücre sayısı  $\geq 1000/\text{mm}^3$
- 33. günde tam remisyon elde edilememesi (kemik iliği, kemik, mediasten)
- t(9;22) (BCR/ABL) veya t(4;11) (MLL/AF4) pozitifliği

BFM-95'te risk grupları sınıflamasında RF'nin kaldırılması ile yeni sınıflama bu şekilde olmuştur. BFM -95'teki sınıflama TRALL-BFM 2000'de uygulanmıştır.

### **2.11.9.2. Allojenik kemik iliği nakli endikasyonları**

HR grubundaki hastalardan:

- t(9;22) (BCR/ABL) veya t(4;11) (MLL/AF4) rekombinasyonu
- 33.gün kemik iliği M2 veya M3 olan hastalar

Veya 8. gün yanıtı olmayan ve aşağıdakilerden en az biri olan hastalar:

- T immünolojisi
- Pro-B immünolojisi
- Tanıda lökosit sayısı  $> 100.000/\text{mm}^3$
- $\text{RF} \geq 1.7$

Allojen kemik iliği nakli en erken 3, en geç 6. HR bloğu arasında yapılmalıdır.

ALL intercontinental (ALLIC) BFM-2002 ve 2009 protokolleri BFM çekirdek grubundan daha az gelişmiş ülkelerin şartlarına uygun olarak BFM çalışma grubunca hazırlanmıştır. Türkiye'de 2010 yılından sonra merkezler randomizasyonlar yapmadan ALLIC-BFM 2000 protokolünün bazı tedavi kollarını uygulamışlardır.

### 2.11.10. BFM- ALLIC-2009

Bu protokolde risk gruplarının tanımlanmasında MRD ve hipodiplodidi  $\leq 45$  kromozom kavramları kullanılmaya başlanmıştır. Buna göre risk sınıflaması:

Standart Risk Grubu (SR) : Hastalar aşağıdaki kriterlerin tümüne birden uymalıdır:

- 8. günde periferik kanda lösemik hücre sayısı  $< 1000/\text{mm}^3$
- Tanıda lökosit sayısı  $< 20.000/\text{mm}^3$
- $1 \leq \text{yaş} < 6$
- 33. Günde M1 kemik iliği
- Bakılabiliriyorsa flow sitometri MRD  $< \%0.1$  veya 15. gün kemik iliği M1-M2 olması

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

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

Orta Risk Grubu (MR): Standart veya yüksek risk grubuna dahil olamayan hastaların tamamı orta risk grubuna dahildir.

ALLIC-2009 Türkiye uyarlamasında tedavide:

- Sadece standart risk grubu B prekürsör ALL, protokol M'de  $2 \text{ gr}/\text{m}^2$  metotreksat almaktadır, diğer tüm metotreksat dozları (standart risk T-ALL, orta risk ve yüksek risk grupları)  $5 \text{ gr}/\text{m}^2$ 'dir.
- SSS profilaksisinde kranyel RT almayanlara ek doz intratekal metotreksat verilmiştir. Bu ilave, B-ALL için idamenin 1. ayından itibaren 4 hafta arayla 4 doz intratekal metotreksat, T-ALL için ise 6 doz intratekal metotreksat şeklindedir.

- SSS profilaksisinde kranyel RT  $\geq 2$  yaş 12 Gy, MSS tutulumunda tedavi amaçlı RT 1-2 yaş arası 12 Gy,  $>2$  yaş 18 Gy verilmektedir. Bir yaşın altındaki hastalara ne profilaksi ne de tedavi amaçlı RT verilmemektedir.
- Standart risk grubuna profilaktik kranyel RT verilmemektedir.
- Orta risk grubunda sadece T-ALL olup tanı beyaz küre sayısı  $>100.000/mm^3$  olanlara ve yüksek risk grubuna profilaktik kranyel RT 12 Gy uygulanmaktadır.
- Yüksek risk grubuna sadece 8. gün prednizolon cevabı kötü olduğu için girenlere profilaktik kranyel RT uygulanmamaktadır.
- Allojenik kemik iliği nakline gidecek hastalar, nakilde tüm vücut ışınlaması alacakları için profilaktik kranyel RT almamaktadır.

Standart risk grubu: Protokol IA+ Protokol IB+ Protokol M+ Protokol II+ idame

Orta risk grubu T-ALL: Protokol IA + Augmented IB + Protokol M + Protokol II + idame

B-ALL: Protokol IA + Protokol IB + Protokol M + Protokol II + idame

Yüksek risk grubu T-ALL: Protokol IA + Augmented IB+ 6 HR blok + Protokol II+ idame

B-ALL: Protokol IA + Protokol IB + 6 HR blok + Protokol II + idame



### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Hastalar**

Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2001 ve Aralık 2014 tarihleri arasında ALL tanısı alan ve merkezimizde takip edilen 18 yaş altı 207 hasta çalışmaya alındı. İnfant ALL protokolü kullanılmadan önceki bir hasta dışındaki 1 yaş altı hastalar farklı protokolle tedavi edildiği için çalışmaya alınmadı. Ph pozitif ALL tanısı alıp Esphall protokolü uygulanan 2 hasta çalışmaya dahil edilse de bu dönemde kronolojik olarak uygulan 3 farklı tedavi protokolünün karşılaştırılmasında dışlandı. Çalışmaya alınan son hastanın dahi 4 yıllık takip süresi olması hedeflendi. Down sendromlu hastalar ile tanısı merkezimizde konan ancak sosyal nedenlerle başka merkezlere sevkini isteyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hasta bilgilerine hastanenin bilgi kayıt sistemi (HUY ve Nucleus uygulamaları), hasta dosyaları ve kemik iliği kayıt defterinin geriye dönük olarak incelenmesi sonucu ulaşıldı. Yakın tarihte kontrole gelmeyenlere telefon ile ulaşılarak son durumları ile ilgili bilgiler güncellendi.

Çalışma Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Yatış esnasında tüm hastalara tedavi içeriği anlatılmış ve yasal vasilerinden kişisel bilgilerin bilimsel çalışmalarda kullanılmasına ilişkin onam alınmıştır.

Araştırma kapsamında hastalar yaş, cinsiyet, kemoterapi protokolü, risk grupları, tanı anındaki beyaz küre sayısı, santral sinir sistemi, testis, mediasten, kemik tutulumu, sitogenetik ve moleküler genetik özellikler, immünofenotip, 8. gün prednizolon yanıtı, 15. ve 33. gün kemik iliği özelliği, metotreksat dozu, radyoterapi alıp almama, nüks durumu, ölüm nedeni, olaysız sağ kalım ve genel sağ kalım açısından incelendi.

TRALL-2000 protokolü 2001-2010 yılları arasında, BFM-95 protokolü 2010-2012 yılları arasında, ALLIC-2009 protokolü ise 2012-2014 yılları arasında uygulanmıştır.

#### **3.2 Tanı**

Akut lenfoblastik lösemi tanısı kemik iliğinde %25 veya daha yüksek oranda lenfoblast olması durumunda konuldu. May Grünwald-Giemsa ile boyanan periferik kan ve kemik iliği yaymaları FAB kriterlerine göre değerlendirildi. Kemik iliği biyopsi örnekleri

immünohistokimyasal inceleme için patoloji bölümüne gönderildi. Travmatik olmayan beyin omurilik sıvısında en az 5 lenfoblast/mm<sup>3</sup> olması veya kranyal görüntüleme lösemik infiltrasyon saptanması veya yeni ortaya çıkan fokal nörolojik bulgunun eşlik etmesi durumunda santral sinir sistem tutulumu kabul edildi. BOS örnekleri tanı sırasında sitosantrifüjde işlem yapılarak patolojide incelendi. Tanı ve tedavi sırasında alınan tüm BOS örnekleri sorumlu hematolog tarafından sayma kamarasında incelendi.

Tanıda her hastaya akciğer grafisi çekilerek mediasten genişlemesi açısından değerlendirildi. Radyasyona maruz bırakmamak için rutin akciğer tomografisinden kaçınıldı. Klinik olarak kemik tutulumu bulgusu olan hastalarda bölgesine göre direkt grafi veya MR görüntüleme yapıldı.

Tanıda her hastanın kemik iliği aspirat örneğinden, immünofenotip tayini için flow sitometriye örnek gönderildi. FISH (Florasana İn Situ Hibridizasyon), PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) gibi moleküler genetik yöntemler ile BCR-ABL ve MLL yeniden düzenlenmesi varlığı araştırıldı. Sitogenetik inceleme ile 3 önemli translokasyon t(4;11), t(9;22); t(12,21) tarandı. Hastalar immünofenotip sonuçlarına göre B-ALL veya T-ALL olarak incelendi.

Hastalar çocuk hematoloji onkoloji servisinde iki kişilik tuvaletli odalarda (hepafiltresiz) izlendi. Günlük vizitleri günde iki kez hematoloji uzmanı ve görevli araştırma görevlisi tarafından yapıldı. Kemik iliği nakilleri için hastalar 2015 yılına kadar dış merkezlere yönlendirildi. 2015 yılından sonra üniversitemiz bünyesinde açılan nakil merkezinde aile içi vericilerden yapılan nakiller gerçekleştirildi. 2011 yılına kadar ülkemiz koşullarında hastalarımıza akraba dışı vericiden nakil yapmak genellikle mümkün olmadı.

### 3.3 Risk Grupları

Tedavi yoğunluğunu belirlemede kullanılan risk grupları kullanılan protokollere göre bazı farklılıklar göstermektedir.

BFM-95 ve TRALL-2000 protokollerinde risk sınıflaması aynıdır. Buna göre;

Standart Risk Grubu (SR) : Hastalar aşağıdaki kriterlerin tümüne birden uymalıdır:

- Tanıda lökosit sayısı <20.000/mm<sup>3</sup> ve 1 ≤ yaş <6

- 7 günlük prednizon tedavisinden sonraki 8. günde periferik kanda lösemik hücre sayısı  $< 1000/\text{mm}^3$
- 33. günde tam remisyon
- t(9;22) (BCR/ABL) ve t(4;11) (MLL/AF4) negatifliği
- T immünolojisi göstermeyecek

Orta Risk Grubu (MR) Aşağıdaki kriterlerden en az 1'i bulunmalıdır:

- Tanıda lökosit sayısı  $\geq 20.000/\text{mm}^3$
- Yaş  $< 1$  veya  $\geq 6$
- T-ALL immünolojisi

İlaveten aşağıdaki kriterlerin tamamına uymalıdır:

- 8. günde periferik kanda lösemik hücre sayısı  $< 1000/\text{mm}^3$
- 33. günde tam remisyon
- t(9;22) (BCR/ABL) ve t(4;11) (MLL/AF4) negatifliği

Yüksek Risk Grubu (HR) : Yaş ve lökosit sayısından bağımsız olarak aşağıdaki kriterlerden her birinin tek başına varlığı yüksek risk grubuna dahil olmak için yeterlidir:

- 8. günde periferik kanda lösemik hücre sayısı  $\geq 1000/\text{mm}^3$
- 33. günde tam remisyon elde edilememesi (kemik iliği, kemik, mediasten)
- t(9;22) (BCR/ABL) veya t(4;11) (MLL/AF4) pozitifliği

ALLIC-2009'da sınıflamaya MRD ve hipodiploidi dahil edilmiştir. Buna göre risk grupları aşağıdaki gibi modifiye edilmiştir:

Standart Risk Grubu (SR) : Hastalar aşağıdaki kriterlerin tümüne birden uymalıdır:

- 8. günde periferik kanda lösemik hücre sayısı  $< 1000/\text{mm}^3$
- Tanıda lökosit sayısı  $< 20.000/\text{mm}^3$
- $1 \leq \text{yaş} < 6$
- 33. Günde M1 kemik iliği
- Flow sitometri MRD  $< \%0.1$  veya 15. gün kemik iliği M1-M2 olması

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

- Orta risk grubunda flow sitometri MRD > %10 veya 15. gün kemik iliğinin M3 olması
- Standart risk grubunda flow sitometri MRD > %10
- 8. günde periferik kanda lösemik hücre sayısı  $\geq 1.000/\text{mm}^3$
- 33. günde tam remisyona olmaması (M2 veya M3 kemik iliği)
- t(9;22) (BCR/ABL) veya t(4;11) (MLL/AF4) pozitifliği
- Hipodiploidi  $\leq 45$

Orta Risk Grubu (MR): Standart veya yüksek risk grubuna dahil olamayan hastaların tamamı orta risk grubuna dahildir.

Santral sinir sistem tutulumu risk sınıflamasında kullanılmamaktadır.

### 3.4. Tanımlamalar

Olaysız sağkalım-*event free survival (EFS)*, tanıdan itibaren tam remisyondaki son takip gününe veya ilk olay gününe kadar geçen süre olarak tanımlandı. Relaps, herhangi bir nedenle ölüm, tedavi terki olay (*event*) olarak kabul edildi. Genel sağkalım- *overall survival (OS)*, tedavi başlangıcından ölüm tarihine veya son takip gününe kadar geçen süre olarak tanımlandı. *Relaps free survival (RFS)* tanıdan relaps tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı.

Tedavinin ilk günü uygulanan tek doz intratekal metotreksat ve 7 günlük prednizolon monoterapisinin ardından 8.günde değerlendirilen periferik kanda  $\text{mm}^3$ 'te 1000 lenfoblast ve fazlasının varlığı prednizolona kötü yanıt,  $\text{mm}^3$ 'te 1000'den az lenfoblast olması ise prednizolona iyi cevap olarak kabul edildi. Tedavinin 15. ve 33.günde yapılan kemik iliği aspirasyonu incelemesinde rejenera hematopoez ile %5'in altında blast varlığı M1, tam olmayan rejenerasyon ile %5-25 arası blast varlığı M2, %25 ve üzeri blast varlığı M3 kemik iliği olarak değerlendirildi. ALLIC-2009 protokolünde ek olarak 15.günde flow sitometri ile MRD düzeyi çalışıldı.

İndüksiyon tedavisinin 33.gününde M1 kemik iliği olması, MRD düzeyinin  $<0.01$  olması, periferik kan ve beyin omurilik sıvı örneğinde blast olmaması, lokalize hastalık bulgusuna rastlanmaması tam remisyona, indüksiyon sonunda M2-M3 kemik iliği veya ekstramedullar tutulum indüksiyon başarısızlığı (dirençli hastalık) kabul edildi. Tedavi

sırasında veya kesimi sonrası remisyon sağlanmış olan kemik iliğinde %25'ten fazla blast olması veya herhangi bir bölgede lösemik infiltrasyon saptanması relaps olarak değerlendirildi. Relaps sonrası verilen kurtarma tedavisi ile remisyon sağlanamaması dirençli relaps olarak tanımlandı. Tanıyı takiben 42 gün içindeki ölümler indüksiyon ölümü, 42 gün ve sonrasında dirençli veya progresif hastalık ile ilişkili olmayan ölümler tedavi ilişkili ölüm olarak tanımlandı.

### 3.5. Tedavi

2001-2010 ortasına kadar TRALL-2000 protokolü 117 sayıda hastaya uygulandı. Aynı dönemde Ph kromozomu pozitif 2 hastaya Esphall protokolü verildi.

2010 yılı ikinci yarısı- 2012 yılı döneminde BFM 95 protokolü 31 sayıda hastaya uygulandı.

2012-2014 döneminde ALLIC 2009 protokolü 57 sayıda hastaya randomizasyon yapılmadan uygulandı. Bu dönemde ilk 7 hastaya orta risk grubunda B-ALL'de 2 gr MTX veren kol ve 12 Gy profilaktik kranyel RT uygulandı. Ekim 2013'ten itibaren ulusal çok merkez uzlaşısı ile aşağıda belirtilen kollar uygulandı (sadece SR B-ALL'de 2 gr/m<sup>2</sup> MTX, diğer risk gruplarına 5 gr/m<sup>2</sup> MTX ). İlave olarak 15. Gün flow MRD bakıldı. ALLIC alan 1 hasta tanı sırasında genetikten Ph negatif olarak raporlanmıştır. Bu hastaya HR protokolü uygulanmıştır ancak relaps sırasında tekrar bakılan genetik incelemede hastanın Ph P190 pozitif olduğu anlaşılmıştır ve 2. remisyon sağlanamadan ex olmuştur.

Febril nötropeni dönemlerinde antipsödomonal antibiyotik ile tedavi hızlıca başlandı. Ateşin devam etmesi halinde 96. saatte ampirik olarak antifungal eklendi. İndüksiyon döneminde antilösemik tedaviye febril nötropenili hastalarda sepsis olmadığı sürece devam edildi. Mukozit oluştuğunda flukonazol (8-10 mg/kg/gün) ve tüm tedavi süreci boyunca profilaktik trimetoprim sulfametoksazol haftada 3 gün verildi. HR bloklar sonrası granulosit koloni stimülasyon faktör verildi.

İdame tedavisinde tüm protokollerde günlük 6-merkaptopürin ve haftada bir metotreksat ağızdan verildi. İdame tedavisine konsolidasyondan 2 hafta sonra başlandı. Beyaz küre sayısına göre doz ayarlanması yapıldı.

### 3.5.1 BFM-TRALL-2000 protokolü

Cerrahpaşa Tıp Fakültesinin BFM protokollerindeki deneyimlerinden yola çıkarak Prof.Dr.Lebriz Yüksel Soycan'ın başkanlığında ülkemizde ilk kez çok merkezli bir ALL çalışma grubu oluşturmak ve ortak tedavi protokolü kullanmak amaçlandı. 2000 yılında Türkiye ALL BFM 2000 protokolü, BFM-95 protokolünden ülkemiz şartlarına uygun değişiklikler yapılarak hazırlandı. O dönemde birçok merkezin metotreksat kan düzeyini ölçme olanakları olmaması ve metotreksat toksisitesinden çekinmesi nedeniyle, REZ-BFM protokollerinden esinlenerek aşağıdaki değişiklikler yapıldı.

Standart riskte protokol M' de MTX  $1\text{g}/\text{m}^2/36$  saatte verildi. Protokol 1 faz1'de daunorubisin sayısı 2 doza azaltılmıştı. Koruyucu kranyal ışınlama yapılmadı. Erkekler 156 hafta idame alırken kızlarda tedavi 104 haftaya tamamlandı.

Orta riskte T-ALL protokol M'de MTX  $5\text{gr}/\text{m}^2/24$  saatte, B-ALL'de  $1\text{gr}/\text{m}^2/36$  saatte verildi. Koruyucu kranyel RT, SR gruba uygulanmadı. Orta riskte T-ALL'de  $>1$  yaş hastalara 12 Gy, uygulandı, B-ALL'de  $>2$  yaş 12 Gy uygulandı. Toplam tedavi süresi 104 haftadır.

Yüksek riskte protokol IA sonrası HR1 HR2 HR3 blokları 2 tur olarak toplamda 6 blok uygulandı. HR bloklarında MTX  $1\text{gr}/\text{m}^2/36$  saat olarak uygulandı. Koruyucu kranyal RT bu gruba protokol II bitiminde  $>1$ yaş  $<2$  yaş için 12 Gy,  $\geq 2$  yaş için 18 Gy olarak verildi.

Standart risk grubu: protokol I+ protokol M+ protokol II+ idame

Orta risk grubu: protokol I+ protokol M+ protokol II+ idame

Yüksek risk grubu: protokol IA+ 2'ser kür HR1,HR2,HR3 blok+ protokol II+ idame tedavisinden oluşmaktadır.

### 3.5.2. BFM-95 protokolü

Standart ve orta riskte protokol I, protokol M, protokol II ve idame uygulandı. Erkek çocuklarda toplam tedavi süresi standart riskte 36 aya uzatıldı, tüm gruplarda idame süresi 104 haftaydı. Yüksek risk grubunda protokol IA (4 ilaçlı indüksiyon) sonrası HR1,HR2,HR3 blokları 2 tur halinde uygulandı. Takiben protokol II ve idame uygulandı.

Tüm risk gruplarında MTX 5 gr/m<sup>2</sup>/24 saat olarak uygulandı. BFM 95'te protokol M'e sitozin arabinozid ekleyen MCA randomizasyon kolu uygulanmadı.

SR'te koruyucu kranyel RT uygulanmadı. Orta riskte T-ALL hastalara ve yüksek risk hastalara >1 yaş için 12 Gy uygulandı.

Türkiye'de bulunmayan vindesin yerine vinkristin kullanımını dışında orijinal protokolde değişiklik yapılmadı.

### 3.5.3. BFM-ALLIC-2009 protokolü

Önceleri sadece morfoloji ile flow sitometri bakılmaya başlanınca flow MRD sonucuna göre risk grupları sınıflandırıldı.

Sadece SR B-ALL, protokol M'de, 2 g/m<sup>2</sup> MTX aldı, diğer tüm MTX dozları (Protokol M ve HR bloklarda) 5 g/m<sup>2</sup> olarak uygulandı.

Koruyucu kranyal RT almayanlar idamede ilave IT MTX aldı. İdamenin 1.ayından başlayarak 4 hafta ara ile B-ALL için 4 doz IT MTX, T-ALL için 6 doz IT MTX ilavesi yapıldı.

**Standart risk:** IA+IB +protokol M+protokol II+idame

T-ALL 5 g/m<sup>2</sup> MTX (idamede 6 doz IT MTX)

B-ALL 2 g/m<sup>2</sup> MTX (idamede 4 doz IT MTX)

SR grubunda koruyucu kranyal ışın yok.

**Orta Risk:** T-ALL: IA+augmented IB +protokol M (MTX 5 g/m<sup>2</sup>)+protokol II+idame

Koruyucu kranyal ışın 12 Gy sadece T-ALL olup tanı WBC >100.000 olanlara, Kranyal ışın almayanlara idamenin 1.ayından başlayarak 4 hafta ara ile 6 doz IT MTX ilavesi)

B-ALL IA+IB +protokol M (MTX 5 g/m<sup>2</sup>)+protokol II+idame

Kranyal ışın almayanlara idamenin 1.ayından başlayarak 4 hafta ara ile 4 doz IT MTX ilavesi)

**Yüksek risk** : T-ALL: IA+Augmented IB kolu, takiben 6 HR blok (5 g/m<sup>2</sup> MTX) protokol II ve İdame. Koruyucu kranyal ışın uygulandı.

B-ALL: IA+ IB kolu, takiben 6 HR blok (5 g/m<sup>2</sup> MTX) protokol II ve İdame. Koruyucu kranyal ışın uygulandı. Koruyucu kranyal ışını yüksek risk grubuna sadece 8.gün steroid cevabı kötü olduğu için girenler almadı. Bunlara idamede 6 doz IT MTX verildi.

2. Nakle gideceklere nakilde tüm vücut ışınlanması olacağı için profilaktik kranyal ışın uygulanmadı.

Koruyucu ışın alacak tüm hastalar ışın sırasında  $\geq 2$  yaş idi. MSS tutulumu olanlar 1-2 yaş arası 12 Gy,  $>2$  yaş 18 Gy RT aldı.

Kemik iliği nakline gidecek hastalara 3 HR blok sonrası nakil yapıldı.

FLOW-MRD: FLR: düşük risk  $< 0,1$  (negatif veya pozitif olabilir)

FMR: orta risk:  $0,1-10$  arasında pozitiflik

FHR: yüksek risk:  $> 10$

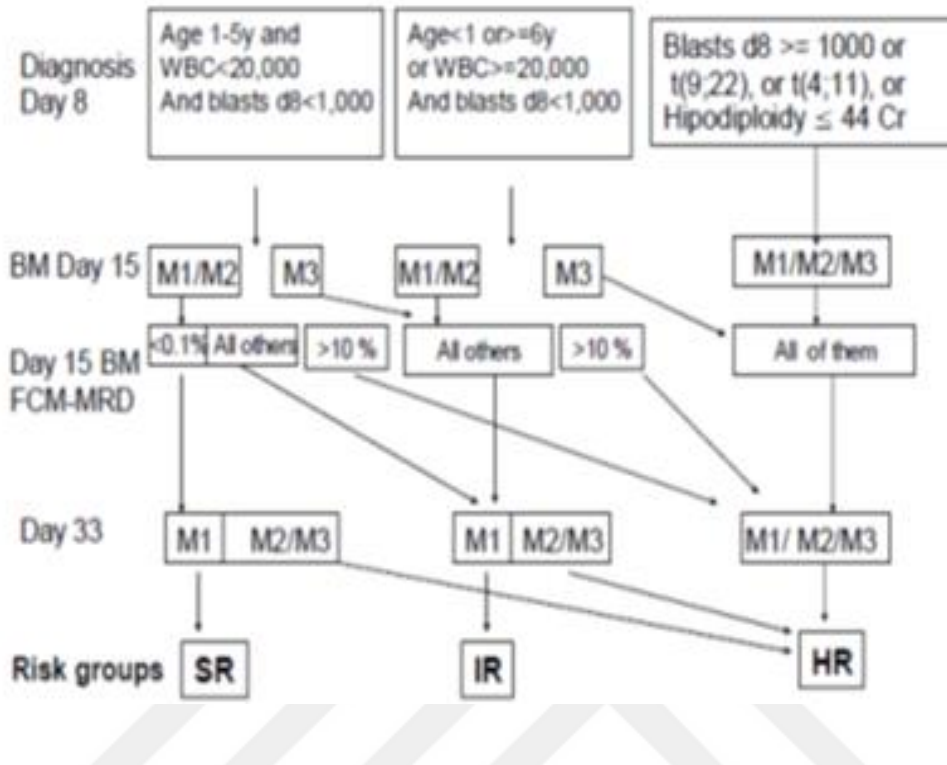
### 3.6. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme, *SPSS for Window's 13.0* paket programıyla yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ile ortalama, ortanca ve yüzde değerler saptandı. Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis kullanıldı. Genel sağ kalım (OS) için sadece ölüm, olaysız sağ kalım (EFS) için ise nüks veya ölüm başarısızlık olarak kabul edilmiştir. Sağ kalım oranlarının hesaplanmasında SSPS programı ile Kaplan-Meier Metodu, karşılaştırmalarda iki yönlü log-rank testi kullanılmıştır. İstatistiki önemlilik düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.



Şekil 2- BFM-ALLIC-2009 risk sınıflaması

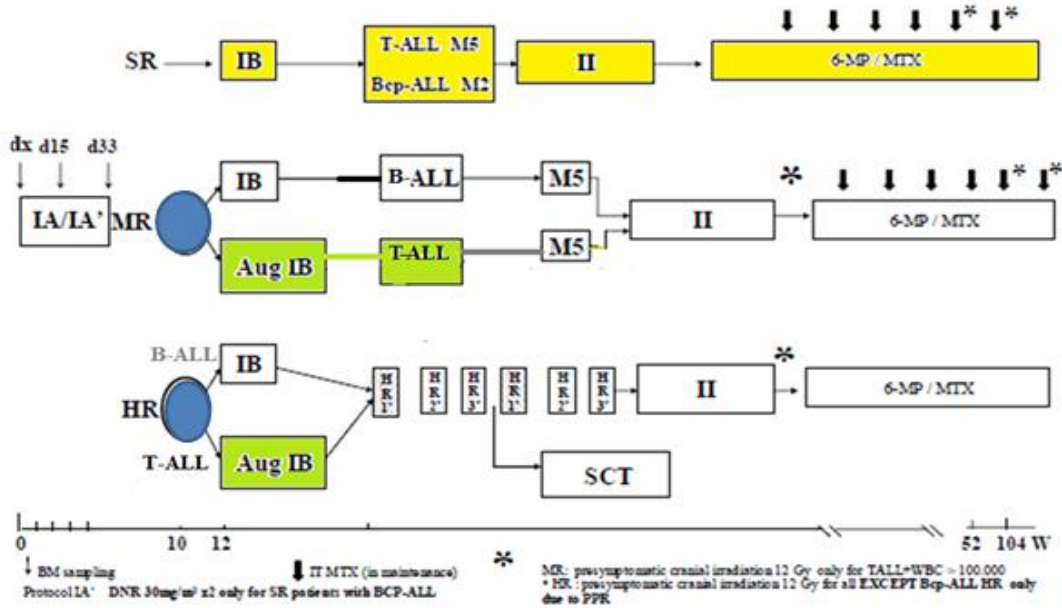
## ALL IC-BFM 2009 CLASSIFICATION



Şekil 3- BFM-ALLIC-2009 tedavi protokolü

## ALL IC-BFM 2009 : TREATMENT

Version approved after Glasgow on October 2008



#### 4. BULGULAR

Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda Şubat 2001- Aralık 2014 yılları arasında sırasıyla TRALL-2000, BFM-95, ALLIC 2009 protokolleri ile tedavi edilmiş, tanısı üzerinden en az 4 yıl geçmiş ALL tanılı 207 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 117'si (%56,5) TRALL-2000, 31'i (%15) BFM-95, 57'si (%27,5) ALLIC-2009 ve 2'si (%1) Esphall protokolü ile tedavi edildi. Esphall protokolü alan 2 hasta kemoterapi protokollerinin kıyaslandığı analizlerde çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların 97'si kız (%46,9), 110'u (%53,1) erkekti. Hastaların ALL tanısı aldıkları andaki yaşları 11 ay ile 17 yıl 7 ay arasında değişmekte olup, ortalama yaşları  $6,66 \pm 4,38$ , ortanca yaşları ise 5,16 olarak saptandı. İncelenen hastaların 153'ü (%73,9) 10 yaş altı, 54'ü (%26,1) 10 yaş ve üzeri idi.

Tanı anındaki beyaz küre sayıları 458 ile 743.000 arasında değişmekte olup ortalaması  $52.386 \pm 10.759$ , ortancası 14.000 idi. Beyaz küre sayıları hastaların 119'unda (%57,5) 20.000'den küçük, 61'inde (%31,4) 20.000-100.000 arası ve 23'ünde (%22,1) 100.000'den büyüktü.

Risk grupları 55 hasta (%27) SR, 115 hasta (%56,4) MR, 34 hasta (%16,7) HR idi, 3 hasta risk grubu değerlendirilemeden kaybedildi. Flow sitometri çalışılabilen 204 hastanın 174'ü (%84,1) B-ALL, 28'i (%13,5) T-ALL, 2'si (%1) bifenotipik ve 170 hasta (%82,1) CD10  $\geq$ 20, 35 hasta (%17) CD10 <20 idi. On üç hastada (%6,3) mediasten, 7 hastada (%3,4) klinik iskelet, 5 hastada (%2,4) SSS tutulumu mevcuttu. PCR çalışılabilen 201 hastadan 5'inde (%2,4) t(4;11) pozitif, 5'inde t(9;22) pozitif (Tablo 1).

Hastaların 1'inde indüksiyon ölümü nedeniyle 8.gün prednizolon yanıtı değerlendirilemedi. İki yüz altı hastanın 188'i (%90,8) prednizolona iyi yanıtı, 18'i (%8,7) kötü yanıtıydı. On beş hastaya 15.gün kemik iliği incelemesi o dönemki protokolde rutin olmadığı için yapılmadı. On beşinci günde kemik iliği incelenen 192 hastanın 127'si (%61,4) M1, 41'i (%19,8) M2, 24'ü (%11,6) M3 olarak belirlendi. Otuz üçüncü günde 195 hasta (%94,2) remisyona girdi, 5 hastanın (%2,4) kemik iliği M2 idi. Sekiz hasta (%3,9) indüksiyon sırasında (6 hasta enfeksiyon, 1 hasta lökostazis sonucu beyin kanaması, 1 hasta venooklüsif hastalık) kaybedildi.

Hastaların 1'i konsolidasyon sırasında remisyondayken, 1 hasta da idame sırasında tedaviyi terk etti ve takiben relaps yaparak merkezimize geldi. Tedavisi tamamlanmış 1 hastaya ise çalışma sırasında ulaşılamadı. Takip edilen olguların 41'i (%19,8) kaybedildi; rezistan hastalık n:1 (%0,4), enfeksiyon n:16 (%7,7), toksisite n:4 (%1,9), rezistan relaps n:14 (%8,2), nakil ilişkili ölüm n:2 (%1), lökostazise bağlı beyin kanaması n:1 (%0,4), 40 hastada (%19,3) relaps oldu, 1 hastada ise sekonder malignite (Hodgkin Lenfoma) gelişti. Bu hasta otolog nakil sonrası hastalıksız yaşıyor.

Relaps olan olguların 29'u (%72,5) izole kemik iliği, 2'si (%5) izole MSS, 2'si (%5) izole testis, 3'ü (%7,5) kemik iliği+MSS, 4'ü (%10) kemik iliği+testis relapsı idi. Ortanca relaps zamanı 25 ay (4 ay-9 yıl 2 ay) idi. Hastaların %3,3'üne (n:7) 1. remisyonda, %5,3'üne (n:11).

Tablo 1- Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

	TRALL-2000 (n=117)		BFM-95 (n=31)		ALLIC-2009 (n=57)		p	Genel (n=207)*	
	n	%	n	%	n	%		n	%
Hasta sayısı	117	<b>56,5</b>	31	<b>15</b>	57	<b>27,5</b>		207	
Cinsiyet							0,05		
Kız	53	<b>45,3</b>	13	<b>41,9</b>	29	<b>50,9</b>		97	46,9
Erkek	64	<b>54,7</b>	18	<b>58,1</b>	28	<b>49,1</b>		110	53,1
Yaş							0,07		
< 10 yaş	92	<b>78,6</b>	18	<b>58,1</b>	42	<b>73,7</b>		153	73,9
≥ 10 yaş	25	<b>21,4</b>	13	<b>41,9</b>	15	<b>26,3</b>		54	26,1
Lökosit sayısı							0,1		
20.000'den küçük	72	<b>61,5</b>	16	<b>51,6</b>	30	<b>52,7</b>		119	57,5
20.000 – 100.000 arası	36	<b>30,8</b>	8	<b>25,8</b>	20	<b>35,1</b>		61	31,4
100.000 ve fazlası	9	<b>7,7</b>	7	<b>22,6</b>	7	<b>12,3</b>		23	11,1
İmmünofenotip							0,53		
B-ALL	101	<b>86,3</b>	25	<b>80,6</b>	46	<b>80,7</b>		174	84,1
T-ALL	14	<b>12</b>	4	<b>12,9</b>	10	<b>17,5</b>		28	13,5
Bifenotipik	1	<b>0,9</b>	-	-	1	<b>1,8</b>		2	1
Çalışılmayan	1	<b>0,9</b>	2	<b>6,5</b>				3	1,4
MSS tutulumu	3	<b>2,6</b>	1	<b>3,2</b>	1	<b>1,8</b>	0,9	5	2,4
Mediasten tutulumu	7	<b>6</b>	1	<b>3,2</b>	5	<b>8,8</b>		13	6,3
Testis tutulumu	-		-		-			-	
Kemik tutulumu	2	<b>1,7</b>	1	<b>3,2</b>	4	<b>7</b>		7	3,4
t(9;22) veya BCR/ABL	2	<b>1,7</b>	1	<b>3,2</b>	-			5*	2,4
t(4;11) veya MLL/AF4	3	<b>2,6</b>	1	<b>3,2</b>	1	<b>1,8</b>		5	2,4
Prednizolon yanıtı							0,11		
İyi	112	<b>95,7</b>	27	<b>87</b>	48	<b>84</b>		188	90,8
Kötü	5	<b>4,3</b>	4	<b>12,9</b>	8	<b>14</b>		18	8,7
Değerlendirilemeyen					1			1	
15.gün kemik iliği									
M1	69	<b>59</b>	21	<b>67,2</b>	36	<b>63,2</b>		127	61,4
M2	21	<b>17,9</b>	5	<b>16,1</b>	15	<b>26,3</b>		41	19,8
M3	14	<b>12</b>	4	<b>12,9</b>	5	<b>8,8</b>		24	11,6
Değerlendirilemeyen	13	<b>11,1</b>	1		1			15	7,2
33.gün kemik iliği									
M1	111	<b>95</b>	29	<b>93,5</b>	53	<b>93</b>		195	94,2
M2	3	<b>2,5</b>	1	<b>3,2</b>	1	<b>1,7</b>		5	2,4
M3	-		-		-			-	
Değerlendirilemeyen	3	<b>2,5</b>	1	<b>3,2</b>	3	<b>5,2</b>		7	3,4
Risk grupları							<b>0,001**</b>		
SR	40	<b>34,2</b>	2	<b>6,7</b>	13	<b>23,6</b>		55	27
MR	67	<b>57,3</b>	20	<b>66,7</b>	28	<b>50,9</b>		115	56,4
HR	10	<b>8,5</b>	8	<b>26,7</b>	14	<b>25,5</b>		34	16,7
Belirlenemeyen			1		2			3	

\* Esphall protokolü alan 2 hasta da genele dahil edilerek yüzde hesaplandı.

\*\* :TRALL-ALLIC ve TRALL-BFM arasında anlamlı fark bulunmuştur.

2.remisyonda olmak üzere toplam 18 hastaya hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapıldı, 15'i hastaliksız yaşıyor, 1 hastaya 2. nakil sonrası ulaşılamadı. Ortalama takip süresi  $14,56 \pm 0,45$  yıl; EFS %72,5; RFS %79,3; OS %80,2 saptandı (Tablo 2).

#### 4.1. BFM-TRALL-2000 protokolü

TRALL-2000 protokolü uygulanan 117 hastanın 53'ü (%45,3) kız, 64'ü (%54,7) erkekti. Tanı yaşları 14 ay ile 17 yaş 6 ay arasında değişmekte olup, ortalama yaşları  $6,22 \pm 3,91$ , ortanca yaşları ise 4,91 olarak saptandı. İncelenen hastaların 92'si (%78,6) 10 yaş altı, 25'i (%21,4) 10 yaş ve üzeri idi.

Tanı anındaki beyaz küre sayıları 458 ile 743.000 arasında değişmekte olup ortalaması  $38.688 \pm 80.457$ , ortancası 9730 idi. Beyaz küre sayıları hastaların 72'sinde (%61,5) 20.000'den küçük, 36'sında (%30,8) 20.000-100.000 arası ve 9'unda (%7,7) 100.000'den büyüktü.

Risk grupları 40 hasta (%34,2) SR, 67 hasta (%57,3) MR, 10 hasta (%8,5) HR idi. Flow sitometri çalışılabilen 116 hastanın 101'i (%86,3) B-ALL, 14'ü (%12) T-ALL, 1'i (%0,9) bifenotipik ve 96 hasta (%82,1)  $CD10 \geq 20$ , 20 hasta (%17,9)  $CD10 < 20$  idi. Yedi hastada (%6) mediasten, 2 hastada (%1,7) klinik iskelet, 3 hastada (%2,6) SSS tutulumu mevcuttu. PCR çalışılabilen 112 hastadan 3'ünde (%2,6) t(4;11) pozitif, 2'sinde (%1,7) t(9;22) pozitifti.

Yüz on yedi hastanın 112'si (%95,7) prednizolona iyi yanıtı, 5'i (%4,3) kötü yanıtıydı. On beşinci günde kemik iliği incelenen 104 hastanın 69'u (%59) M1, 21'i (%17,9) M2, 14'ü (%12) M3 olarak belirlendi, 13 hastanın (%11,1) çalışılmadı. Otuz üçüncü günde 111 hasta (%94,8) remisyondaydı, 3 hastanın (%2,6) kemik iliği M2 idi. Dört hasta (%3,4) indüksiyon sırasında (2 hasta enfeksiyon, 1 hasta lökostazis, 1 hasta toksisite) kaybedildi.

Takip edilen olguların 22'si (%18,8) kaybedildi ( n:8 (%6,8) enfeksiyon, n:3 (%2,5) toksisite, n:9 (%7,6) rezistan relaps, n:1 (%0,8) nakil ilişkili ölüm, n:1 (%0,8) lökostazis, beyin kanaması), 24'ünde (%20,5) relaps oldu, 1'inde ise sekonder malignite ( Hodgkin Lenfoma) gelişti.

Relaps olan olguların 16'sı (%13,7) izole kemik iliği, 1'i (%0,9) izole MSS, 2'si (%1,7) izole testis, 3'ü (%2,6) kemik iliği+ MSS, 2'si (%1,7) kemik iliği+ testis idi. Hastaların %3,4'üne (n:4) 1. remisyonda, %5,1'ine (n:6) 2.remisyonda toplam 10 hastaya hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapıldı, 7'si şifa ile yaşıyor. Ortalama takip süresi  $10,15 \pm 4,52$  yıl; EFS %70,9; OS %81,2 saptandı (Tablo 2).

#### 4.2. BFM-95 protokolü

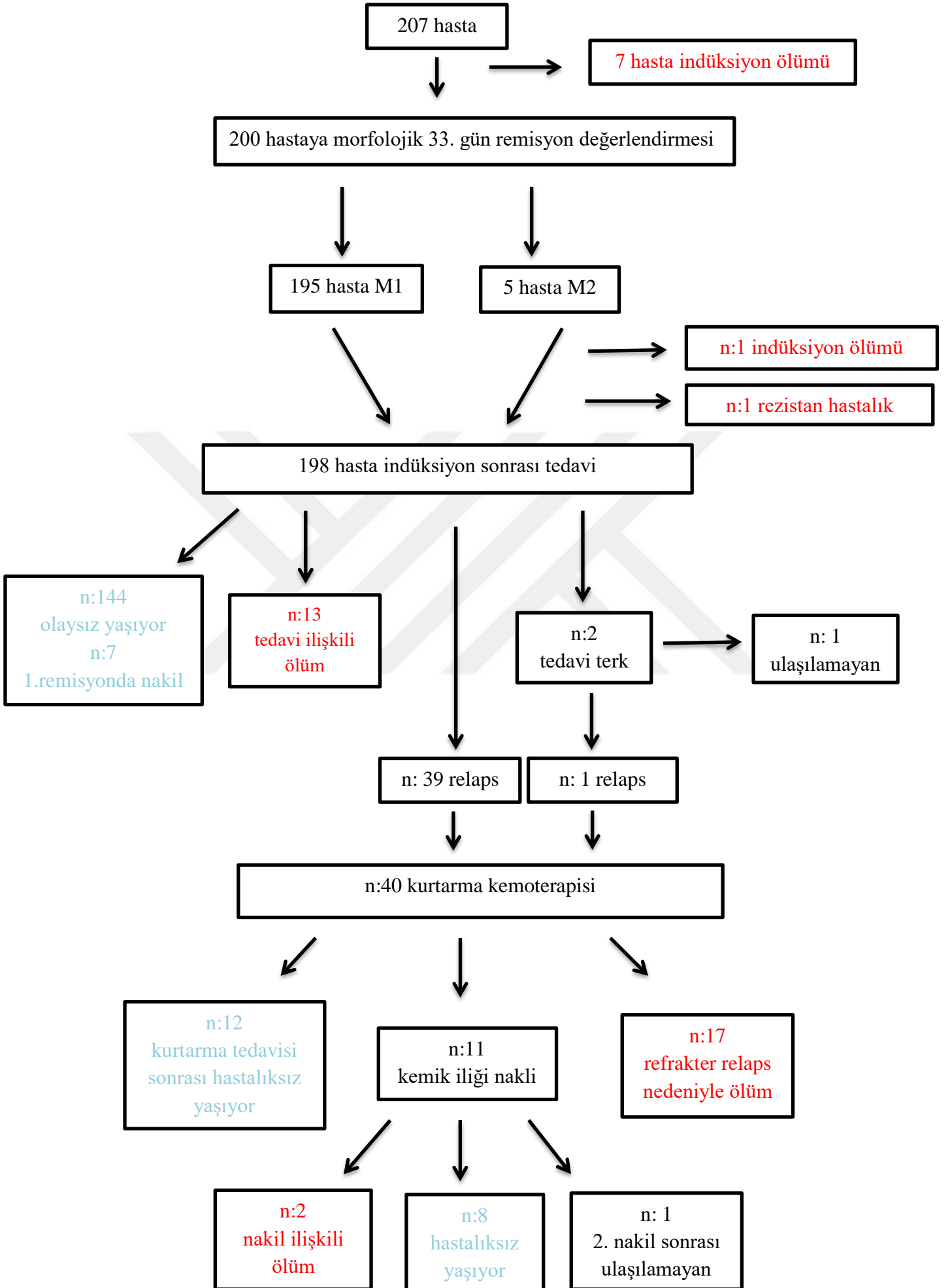
BFM-95 protokolü uygulanan 31 hastanın 13'ü (%41,9) kız, 18'i (%58,1) erkekti. Tanı yaşları 11 ay ile 16 yaş 3 ay arasında değişmekte olup, ortalama yaşları  $8,58 \pm 5,03$ , ortanca yaşları ise 6,33 olarak saptandı. İncelenen hastaların 18'i (%58,1) 10 yaş altı, 13'ü (%41,9) 10 yaş ve üzeri idi.

Tablo 2- Tedavi özellikleri

	TRALL-2000 (n=117)		BFM-95 (n=31)		ALLIC-2009 (n=57)		p	Toplam (n=207)	
	n	%	n	%	n	%		n	%
<b>İndüksiyon ölümleri</b>	<b>4</b>	3,4	<b>1</b>	3,2	<b>3</b>	5,3	0,82	<b>8</b>	3,9
-Enfeksiyon	2		1		3			6	
-Toksosite (VOD)	1		-		-			1	
-Lökoostazis-beyin kanaması	1		-		-			1	
<b>Tedavi ilişkili ölümler</b>	<b>9</b>	7,6	<b>2</b>	6,4	<b>2</b>	3,5		<b>13</b>	6,2
-enfeksiyon	6		2		2			10	
-toksosite	3							2	
<b>Primer refrakter (dirençli) hastalık ile ölüm</b>	-		1		-			1	0,48
<b>Refrakter relaps ile ölüm</b>	9	6,8	5	16	3	5,2		17	8,21
<b>Nakil ilişkili ölüm</b>	1		-		1			2	0,96
<b>Toplam ölüm</b>	<b>22</b>	18,8	<b>9</b>	29	<b>9</b>	15,8	0,33	<b>41</b>	19,8
<b>Relaps</b>	<b>24</b>	20,5	<b>8</b>	25	<b>8</b>	14	0,51	<b>40</b>	19,3
İzole kemik iliği	16	13,7	8		5			29	14
İzole MSS	1	0,9	-		1			2	0,9
İzole testis	2	1,7	-		-			2	0,9
Kİ + MSS	3	2,6	-		-			3	1,4
Kİ + testis	2	1,7	-		2			4	1,9
<b>Sekonder malignite</b>	1 *		-		-			1	0,48
<b>Nakil</b>	<b>10</b>	8,5	<b>2</b>	6,4	<b>6</b>	10,8	0,91	<b>18</b>	8,6
1.remisyon	4	3,4	1	3,2	3	5,4		8	3,8
2.remisyon	6	5,1	1	3,2	3	5,4		10	4,8
<b>Radyoterapi</b>	<b>69</b>	58,9	<b>18</b>	58,0	<b>21</b>	36,8	0,02	<b>108</b>	52,1
Profilaktik	64	54,7	17	54,8	21	36,8		102	49,2
MSS tutulumu için	3		1					4	1,9
Relaps protokolünde	2		-					2	0,9
EFS (yıl)	<b>70,9 (10 yıl)</b>		<b>67,7 (7 yıl)</b>		<b>78,9 (5 yıl)</b>		<b>0,001</b>	<b>72,5</b>	
RFS	<b>77,6 (10 yıl)</b>		<b>75 (7 yıl)</b>		<b>84,9 (5 yıl)</b>		<b>0,576</b>	<b>79,3</b>	
OS	<b>81,2 (10 yıl)</b>		<b>71 (7 yıl)</b>		<b>84,2 (5 yıl)</b>		<b>0,001</b>	<b>80,2</b>	

\* Hodgkin hastalığı, otolog nakil sonrası hastaliksız yaşıyor.

Şekil 4- Lösemili hastaların akış şeması



Tanı anındaki beyaz küre sayıları 2260 ile 571.000 arasında değişmekte olup ortalaması  $85.790 \pm 146.927$ , ortancası 19.200 idi. Beyaz küre sayıları hastaların 16'sında (%51,6) 20.000'den küçük, 8'inde (%25,8) 20.000-100.000 arası ve 7'sinde (%22,6) 100.000'den büyüktü.

Risk grupları 2 hasta (%6,7) SR, 20 hasta (%66,7) MR, 8 hasta (%26,7) HR idi, 1 hastanın risk grubu belirlenmeden kaybedildi. Flow sitometri çalışılabilen 29 hastanın 25'i (%80,6) B-ALL, 4'ü (%12,9) T-ALL ve 23 hasta (%74,2)  $CD10 \geq 20$ , 6 hasta (%19,3)  $CD10 < 20$  idi. 1 hastada (%3,2) mediasten, 1 hastada klinik iskelet, 1 hastada SSS tutulumu mevcuttu. PCR çalışılabilen 30 hastadan 1'inde (%3,2) t(4;11) pozitif, 1'inde t(9;22) pozitif.

Otuz bir hastanın 27'si (%87,1) prednizolona iyi yanıtı, 4'ü (%12,9) kötü yanıtıydı. On beşinci günde kemik iliği incelenen 30 hastanın 21'i (%67,2) M1, 5'i (%16,1) M2, 4'ü (%12,9) M3 olarak belirlendi. Otuz üçüncü günde 30 hasta (%96,8) remisyondaydı, 1 hastanın (%3,2) kemik iliği M2 idi. Bir hasta (%3,2) indüksiyon sırasında enfeksiyon nedeniyle kaybedildi.

Takip edilen olguların 9'u (%29) kaybedildi (n:3 (%9,7) enfeksiyon, n:1 (%3,2) rezistan hastalık, n:5 (%16,1) rezistan relaps), 8'inde (%25) relaps oldu.

Relaps olan olguların tamamı izole kemik iliği relapsı idi. Hastaların 1'ine 1. remisyonda, 1'ine 2. remisyonda toplam 2 hastaya hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapıldı, 1'i şifa ile yaşıyor. Ortalama takip süresi  $6,37 \pm 3,55$  yıl; EFS %67,7; OS %71 saptandı (Tablo-2).

#### **4.3. BFM-ALLIC-2009 protokolü**

ALLIC-2009 protokolü uygulanan 57 hastanın 29'u (%50,9) kız, 28'i (%49,1) erkekti. Tanı yaşları 14 ay ile 17 yaş 8 ay arasında değişmekte olup, ortalama yaşları  $6,74 \pm 4,82$ , ortanca yaşları ise 5,16 olarak saptandı. İncelenen hastaların 42'si (%73,7) 10 yaş altı, 15'i (%26,3) 10 yaş ve üzeri idi.

Tanı anındaki beyaz küre sayıları 888 ile 700.000 arasında değişmekte olup ortalaması  $62.379 \pm 126.590$ , ortancası 17.600 idi. Beyaz küre sayıları hastaların 30'unda (%52,7) 20.000'den küçük, 20'sinde (%35,1) 20.000-100.000 arası ve 7'sinde (%12,3) 100.000'den büyüktü.

Risk grupları 13 hasta (%23,6) SR, 28 hasta (%50,9) MR, 14 hasta (%25,5) HR idi, 2 hasta risk grubu değerlendirilemeden kaybedildi. Hastaların 46'sı (%80,7) B-ALL, 10'u (%17,5) T-ALL, 1'i (%1,8) bifenotipik ve 50 hasta (%87,7)  $CD10 \geq 20$ , 7 hasta (%12,3)  $CD10 < 20$  idi. Beş hastada (%8,8) mediasten, 4 hastada (%7) klinik iskelet, 1 hastada (%1,8) SSS tutulumu mevcuttu. PCR çalışılabilen 56 hastadan 1'inde (%1,8) t(4;11) pozitif.

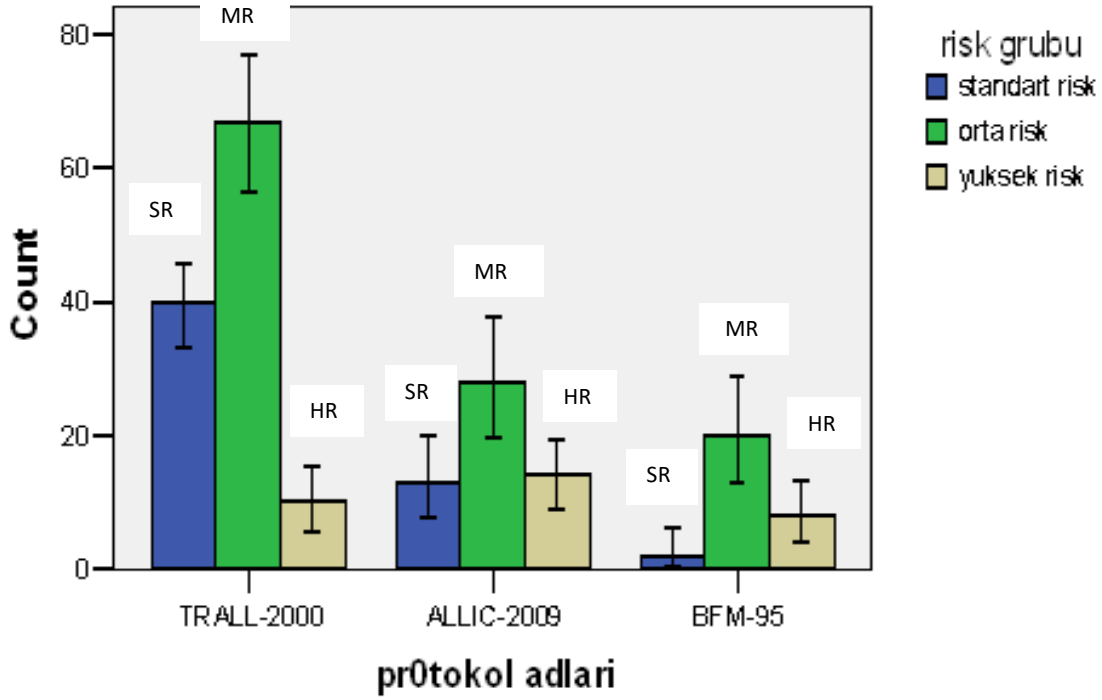
Elli yedi hastanın 48'i (%86) prednizolona iyi yanıtı, 8'i (%14) kötü yanıtıydı, 1 kişi indüksiyon ölümü nedeniyle değerlendirilemedi. On beşinci günde kemik iliği incelenen 56 hastanın 36'sı (%63,2) M1, 15'i (%26,3) M2, 5'i (%8,8) M3 olarak belirlendi. Otuz üçüncü

günde 53 hasta (%92) remisyondaydı, 1 hastanın (%2,6) kemik iliği M2 idi. Üç hasta (%5,3) indüksiyon sırasında enfeksiyon nedeniyle kaybedildi.

Takip edilen olguların 9'u (%15,8) kaybedildi ( n:5 (%8,7) enfeksiyon, n:3 (%5,2) rezistan relaps, n:1 (%1,7) nakil ilişkili ölüm), 8'i (%14) relaps oldu.

Relaps olan olguların 5'i (%8,7) izole kemik iliği, 1'i (%1,7) izole MSS, 2'si (%3,5) kemik iliği+testis idi. Hastaların %5,4'üne (n:3) 1. remisyonda, %5,4'ine (n:3) 2.remisyonda toplam 6 hastaya hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapıldı, 4'ü şifa ile yaşıyor. Ortalama takip süresi  $4,71 \pm 1,75$  yıl; EFS %78,9; OS %84,2 saptandı (Tablo-2).

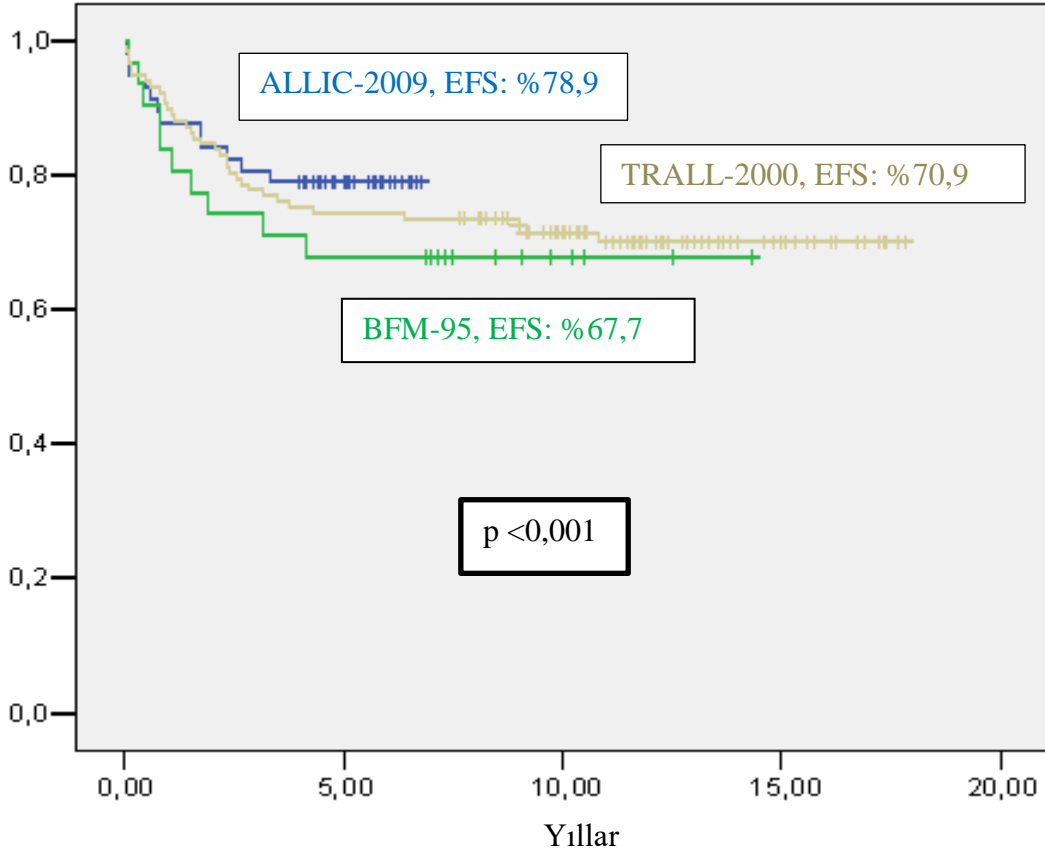
Şekil 5- Protokollere göre risk grupları



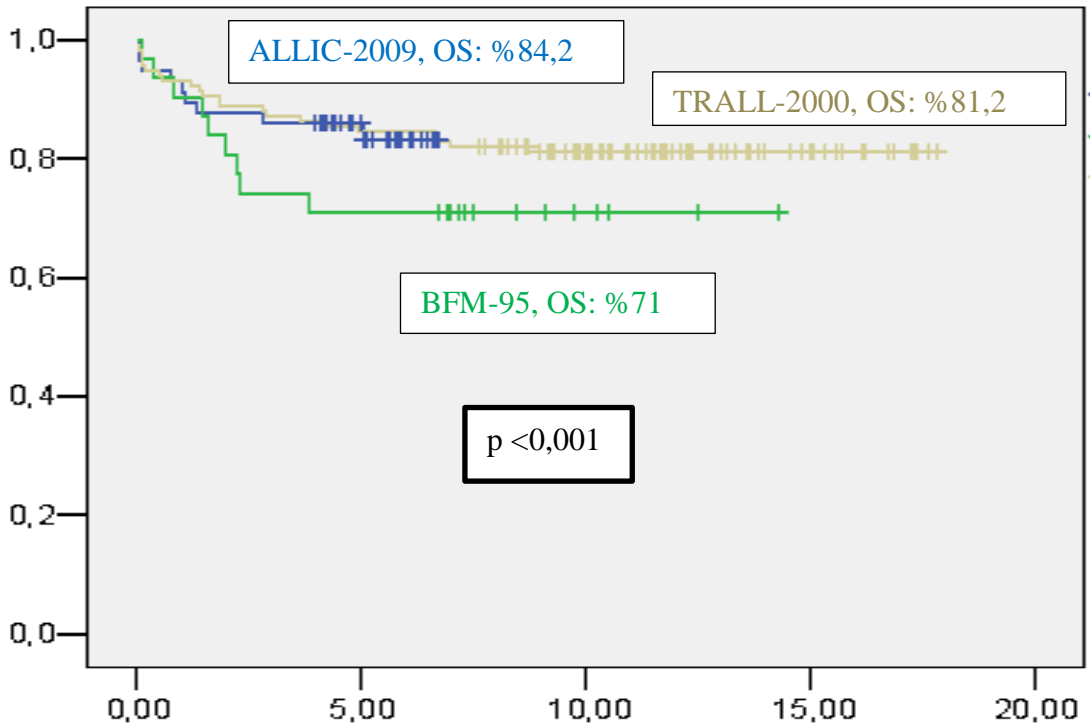
Risk grupları protokollere göre incelendiğinde; TRALL-2000'de SR: %34, MR: %57,3, HR:8,5; BFM-95't SR:%6,7, 20 hasta MR:%66,7, HR: %26,7; ALLIC-2009'da SR:%23,6, MR:%50,9, HR:%25,5 idi.



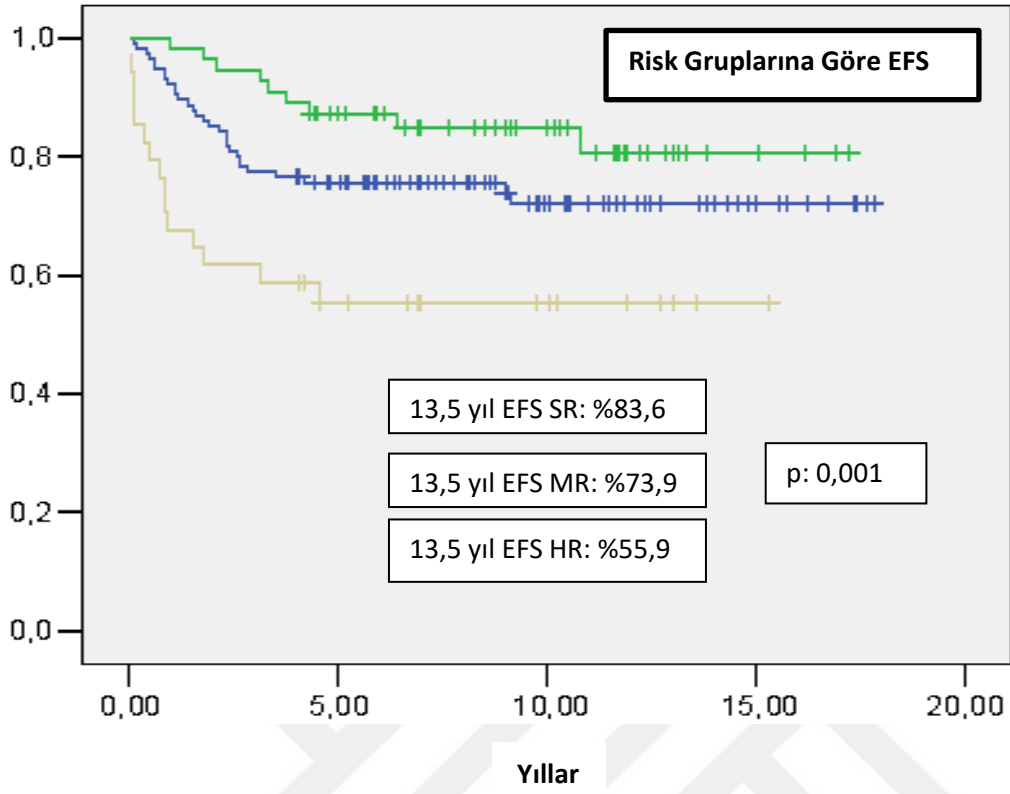
Şekil 6- Protokollere göre olaysız sağ kalım



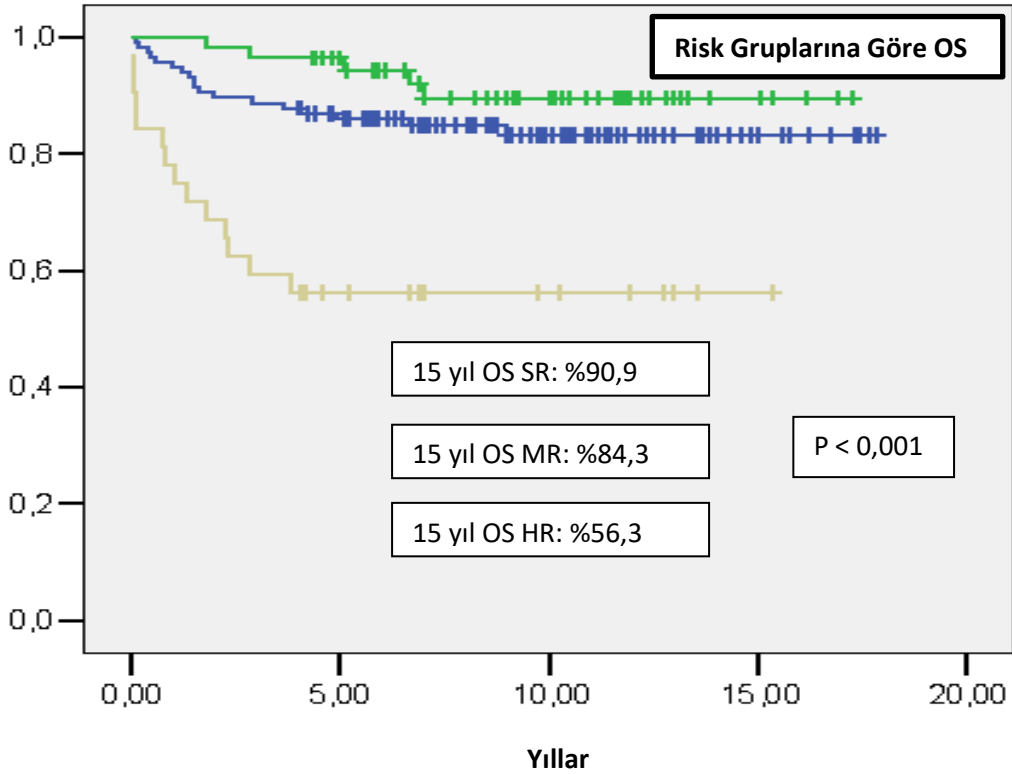
Şekil 7-Protokollere göre genel sağ kalım



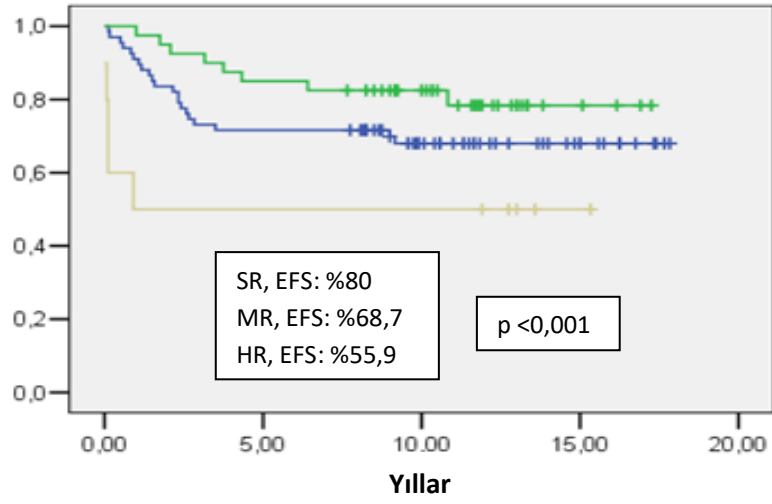
Şekil 8- Risk gruplarına göre olaysız sağ kalım (n=207)



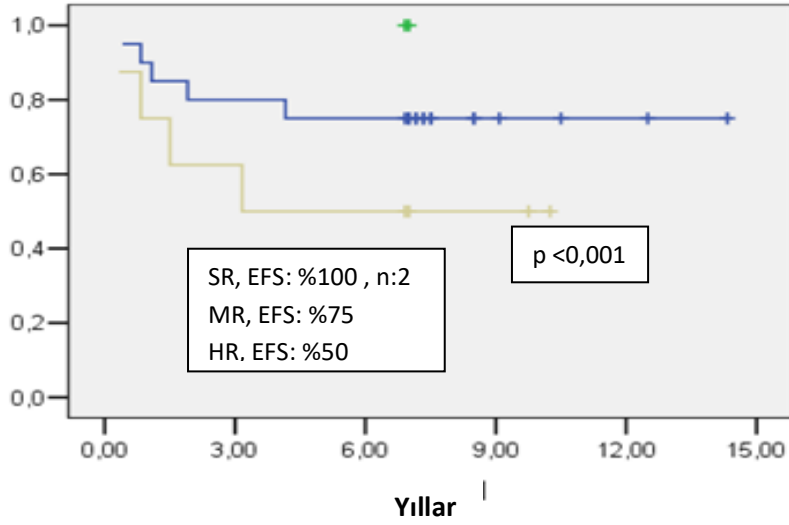
Şekil 9- Risk gruplarına göre genel sağ kalım (n=207)



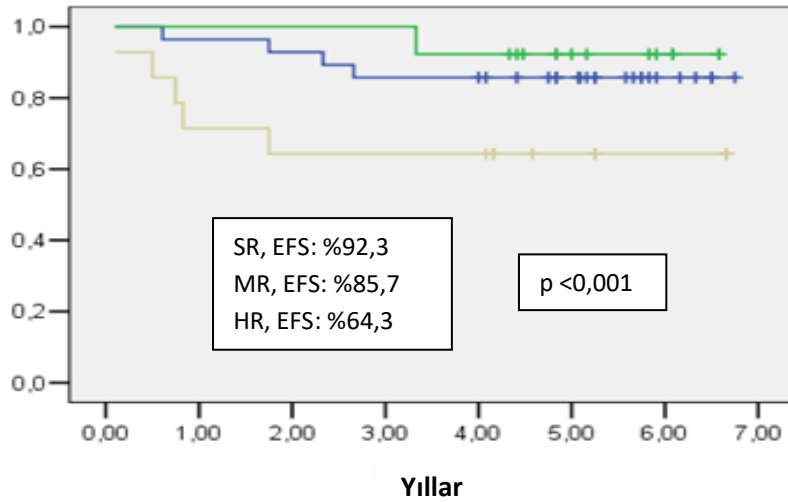
Şekil 10- TRALL-2000 protokolü risk gruplarına göre olaysız sağ kalım



Şekil 11- BFM-95 protokolü risk gruplarına göre olaysız sağ kalım



Şekil 12- ALLIC-2009 protokolü risk gruplarına göre olaysız sağ kalım



Tablo 3- Cinsiyete göre olaysız sağ kalım yüzdeleri

Cinsiyet	TRALL-2000 EFS %	BFM-95 EFS %	ALLIC-2009 EFS %	p	Genel EFS %	p
Kız	68,8	69,2	86,2	0,25	76,8	0,21
Erkek	73,6	66,7	71,4		69,1	

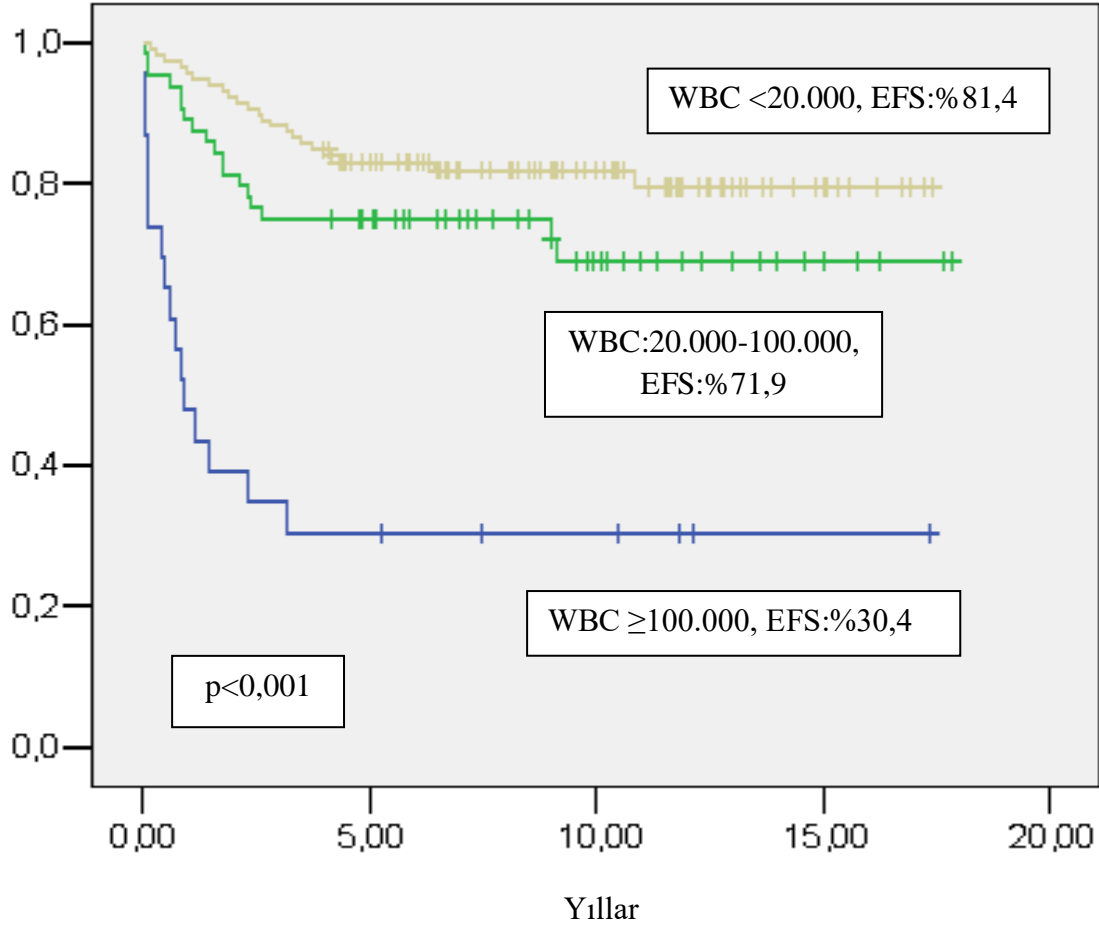
Hastaların olaysız sağ kalımları cinsiyete göre karşılaştırıldığında, TRALL-2000, BFM-95, ALLIC-2009 protokollerinde sırasıyla kızlarda %68,8, %69,2 ve %86,2 iken erkeklerde %73,6, %66,7 ve %71,4 saptandı. Bu iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p>0,05$ ) Tüm hastaların olaysız sağ kalımları kızlarda %76,8 ve erkeklerde %69,1 saptandı ( $p>0,05$ ) (Tablo 3).

Tablo 4- Yaşlara göre olaysız sağ kalım yüzdeleri

Yaş	TRALL-2000 EFS %	BFM-95 EFS %	ALLIC-2009 EFS %	p	Genel EFS %	p
<10	76,1	55,6	81	0,21	74,5	0,25
≥ 10	52	84,6	73,3		66,7	

Hastaların olaysız sağ kalımları yaşlara göre karşılaştırıldığında, TRALL-2000, BFM-95, ALLIC-2009 protokollerinde sırasıyla 10 yaş altında %76,1, %81, %55,6 iken 10 yaş ve üzerinde %52, %73,3 ve %84,6 saptandı. Bu iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p>0,05$ ) Tüm hastaların olaysız sağ kalımları 10 yaş altında %74,5 iken 10 yaş ve üzerinde %66,7 saptandı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4).

Şekil 13- Tanıdaki beyaz küre sayılarına göre olaysız sağ kalım (n=207)

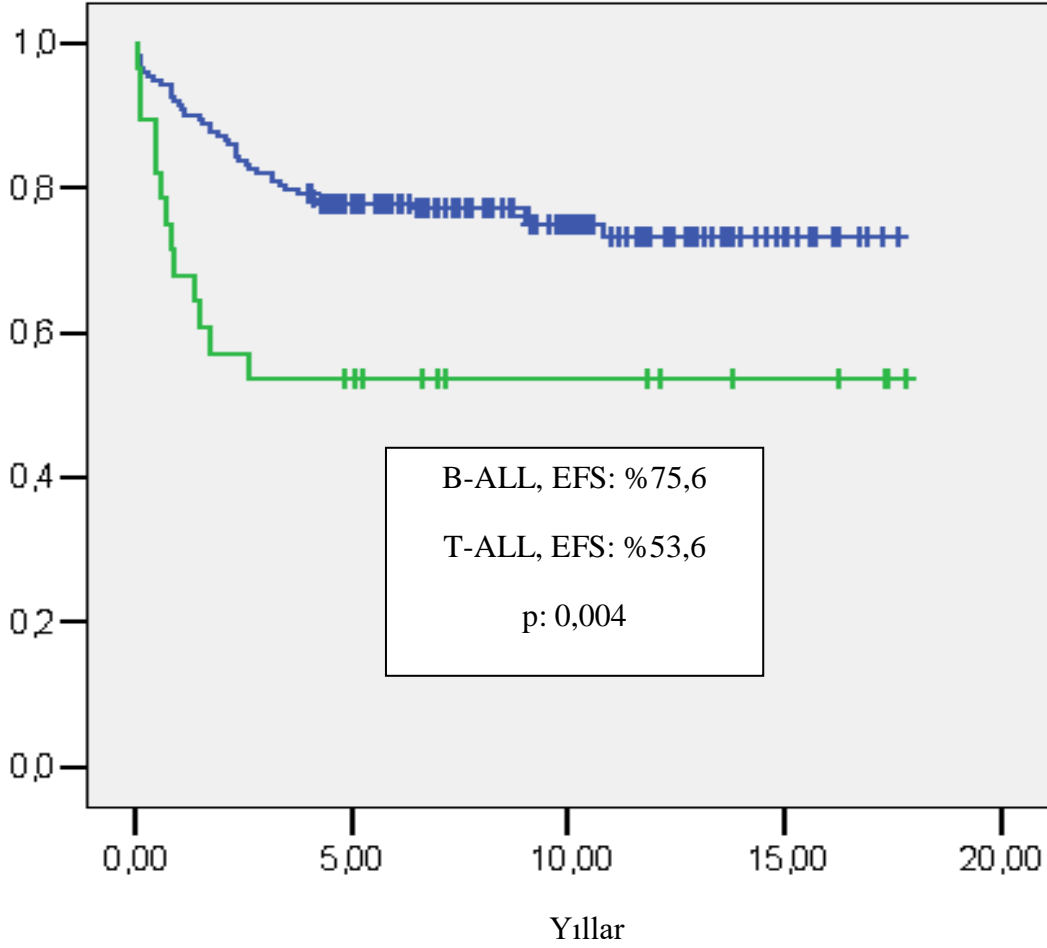


Tablo 5- Tanıdaki beyaz küre sayısına göre olaysız sağ kalım yüzdeleri

Beyaz küre sayısı	TRALL-2000 EFS %	BFM-95 EFS %	ALLIC-2009 EFS %	p	Genel EFS %	P
<20.000	76,4	75	96,7	<0,001	81,4	<0,001
20.000-100.000	69,4	87,5	70		71,9	
≥100.000	33,3	28,6	28,6		30,4	

Hastaların olaysız sağ kalımları tanıdaki beyaz küre sayısına göre karşılaştırıldığında TRALL-2000, BFM-95, ALLIC-2009 protokollerinde sırasıyla 20.000'nin altında %76,4, %75, %96,6, 20.000-100.000 arasında %69,4, %87,5, %70, 100.000 ve üzeri olduğunda %33,3, 28,6, 28,6 saptandı. Bu üç grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p < 0,001$ ). Tüm hastaların olaysız sağ kalımları beyaz küre sayısı 20.000'nin altında olduğunda %81,4, 20.000-100.000 arası olduğunda %71,9, 100.000 ve üzeri olduğunda %30,4 saptandı ( $p < 0,001$ ) (Tablo 5).

Şekil 14- İmmünfenotipe göre olaysız sağ kalım

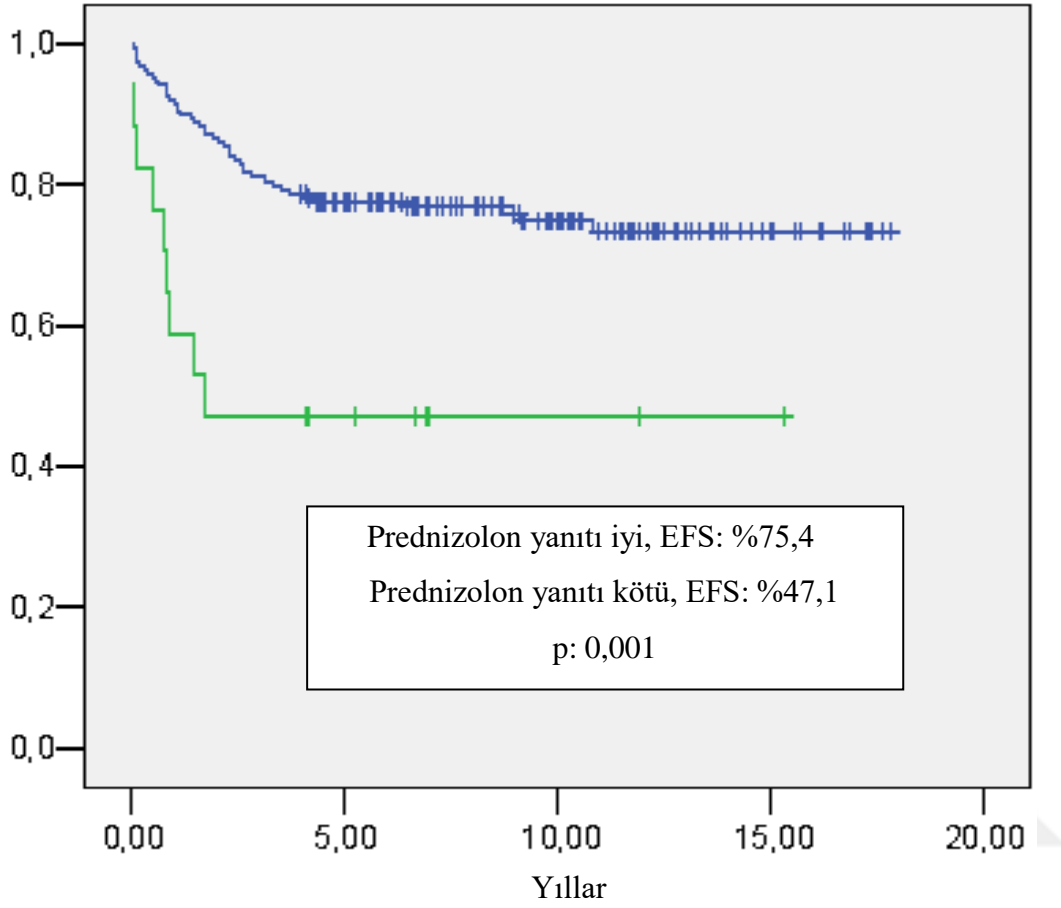


Tablo 6- İmmünfenotipe göre olaysız sağ kalım yüzdeleri

İmmünfenotip	TRALL-2000 EFS %	BFM-95 EFS %	ALLIC-2009 EFS %	p	Genel EFS %	p
T-ALL	73,3	72	82,6	0,003	53,6	0,004
B-ALL	50	50	60		75,6	

Hastaların olaysız sağ kalımları immünfenotiplere göre karşılaştırıldığında TRALL-2000, BFM-95, ALLIC-2009 protokollerinde sırasıyla T-ALL %73,3, %72, %82,6 ve B-ALL %50, %50, %60 saptandı. Bifenotipik olan 2 hasta ile flow çalışılmayan 3 hasta değerlendirmeye alınmadı. Bu iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p: 0,003). Tüm hastaların olaysız sağ kalımları T-ALL'de %53,6 ve B-ALL'de %75,6 saptandı (p:0,004) (Tablo 6).

Şekil 15- Prednizolon yanıtına göre olaysız sağ kalım

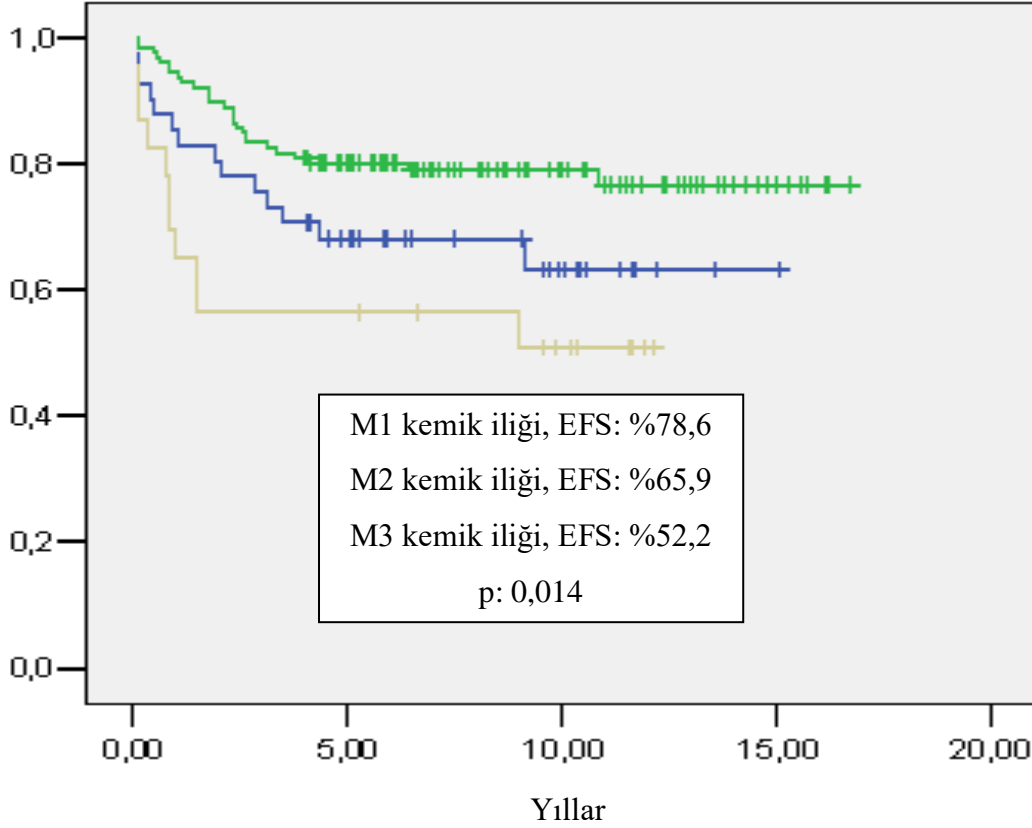


Tablo 7- Prednizolon yanıtına göre olaysız sağ kalım yüzdeleri

Prednizolon yanıtı	TRALL-2000 EFS %	BFM-95 EFS %	ALLIC-2009 EFS %	p	Genel EFS %	p
iyi	72,3	70,4	85,4	0,001	75,4	0,001
kötü	40	50	50		47,1	

Hastaların olaysız sağkalımları 8.gün prednizolon yanıtına göre karşılaştırıldığında TRALL-2000, BFM-95, ALLIC-2009 protokollerinde sırasıyla prednizolon yanıtı iyi olanlar %72,3, %70,4, %85,4 ve prednizolon yanıtı kötü olanlar %40, %50, %50 saptandı. Bu iki grup karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı fark bulundu (p:0,001). Tüm hastaların olaysız sağkalımları prednizolon yanıtı iyi olanlarda %75,4, prednizolon yanıtı kötü olanlarda %47,1 saptandı (p:0,001) (Tablo 7).

Şekil 16- 15.gün kemik iliğine göre olaysız sağ kalım



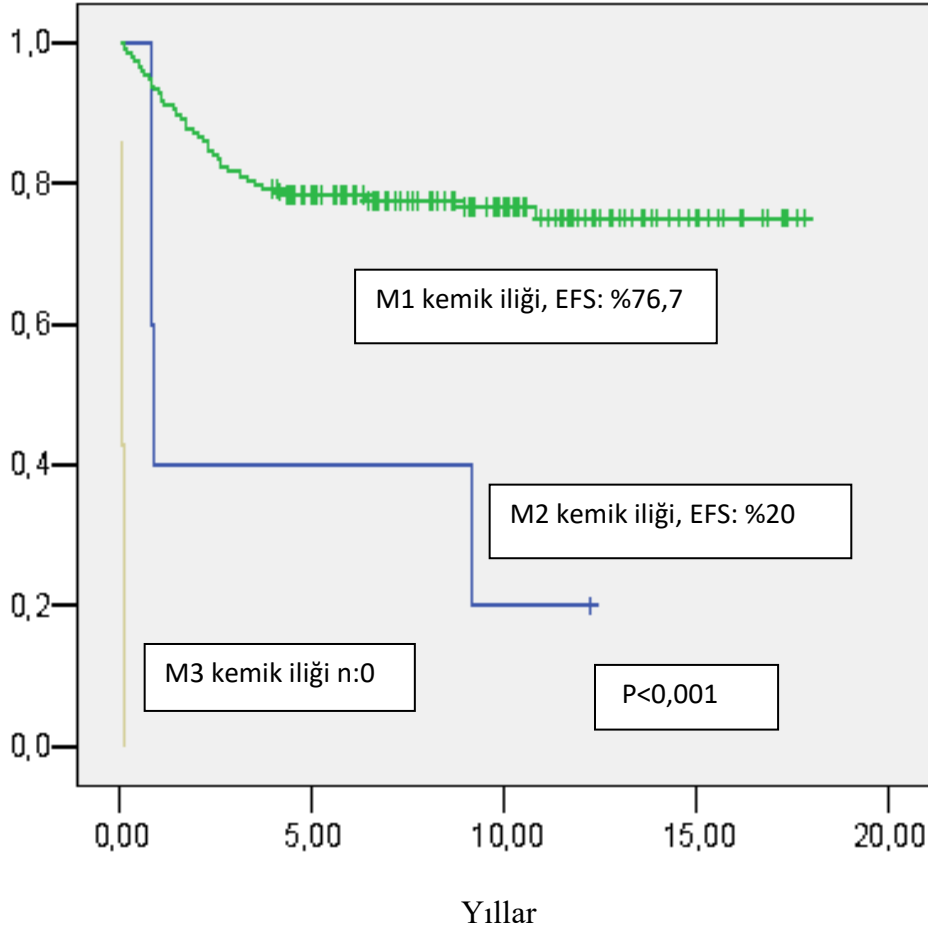
Tablo 8- 15.gün kemik iliğine göre olaysız sağ kalım yüzdeleri

15.gün kemik iliği	TRALL-2000 EFS %	BFM-95 EFS %	ALLIC-2009 EFS %	p	Genel EFS %	p
M1	75,4	81	83,3	0,007	78,6	0,014
M2	61,9	40	80		65,9	
M3	57,1	25	60		52,2	

Hastaların olaysız sağ kalımları 15.gün kemik iliğine göre karşılaştırıldığında TRALL-2000, BFM-95, ALLIC-2009 protokollerinde sırasıyla M1 kemik iliği %75,4, %81, %83,3, M2 kemik iliği %61,9, %40, %80, M3 kemik iliği %57,1, %25, %60 saptandı. Bu üç grup karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı fark bulundu (p:0,007). On beşinci gün kemik iliği yapılmayan çoğu TRALL-2000 protokolü almış olan 15 hasta istatistiğe dahil edilmedi. Tüm hastaların olaysız sağ kalımları M1 kemik iliği olanlarda %78,6, M2 kemik iliği olanlarda %65,9 ve M3 kemik iliği olanlarda %52,2 saptandı (p:0,014) (Tablo 8).



Şekil 17- 33.gün kemik iliğine göre olaysız sağ kalım



Tablo 9- 33.gün kemik iliğine göre olaysız sağ kalım yüzdeleri

33.gün kemik iliği	TRALL-2000 EFS %	BFM-95 EFS %	ALLIC-2009 EFS %	p	Genel EFS %	p
M1	73,9 (n:111)	72,4 (n:29)	84,9 (n:53)	0,001	76,7	<0,001
M2	33,3 (n:3)	0 (n:1)	0 (n:1)		20,0	

Hastaların olaysız sağ kalımları 33.gün kemik iliğine göre karşılaştırıldığında TRALL-2000, BFM-95, ALLIC-2009 protokollerinde sırasıyla M1 kemik iliği %73,9, %72,4, %84,9 saptandı. BFM 95 ve ALLIC 2009 protokollerinde M2 kemik iliği olan birer hasta kaybedildi. TRALL-2000’de M2 kemik iliği olan hastaların olaysız sağ kalımları %33,3 saptandı (n:3). Bu iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0,001$ ). Tüm hastaların olaysız sağ kalımları M1 kemik iliği olanlarda %76,7, M2 kemik iliği olanlarda %20,0 saptandı ( $p<0,001$ ) (Tablo 9).

Tablo 10- Metotreksat dozlarına göre olaysız sağ kalım yüzdeleri (tüm hastalar)

Metotreksat dozu	SR EFS %	MR EFS %	HR EFS %
1 gr	80 (n:40)	73,6 (n:53)	83,3 (n:6)
2 gr	92 (n:13)	83,3 (n:12)	-
5 gr	100 (n:2)	75 (n:48)	61,9 (n:21)

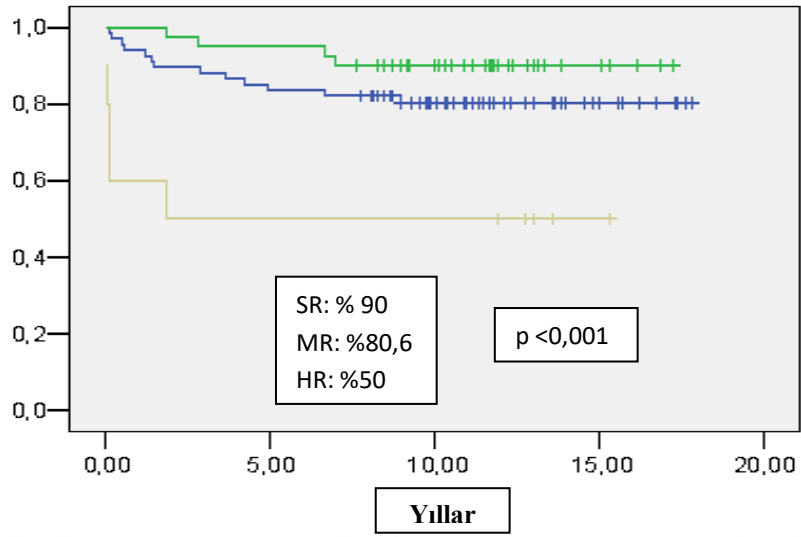
Hastaların olaysız sağ kalımları MTX dozlarına göre karşılaştırıldığında 1gr, 2gr, 5 gr'a göre sırasıyla standart risk grubunda %80,%92,%100, orta risk grubunda %73,6, %83,3, %75 saptandı. Yüksek risk grubunda 2 gr MTX verilmedi. Bir gram alanlarda olaysız sağ kalım %83,3 (n:6), 5 gr alanlarda %61,9 (n:21) bulundu (Tablo 10).

Tablo 11- Metotreksat dozlarına göre genel sağ kalım yüzdeleri (tüm hastalar)

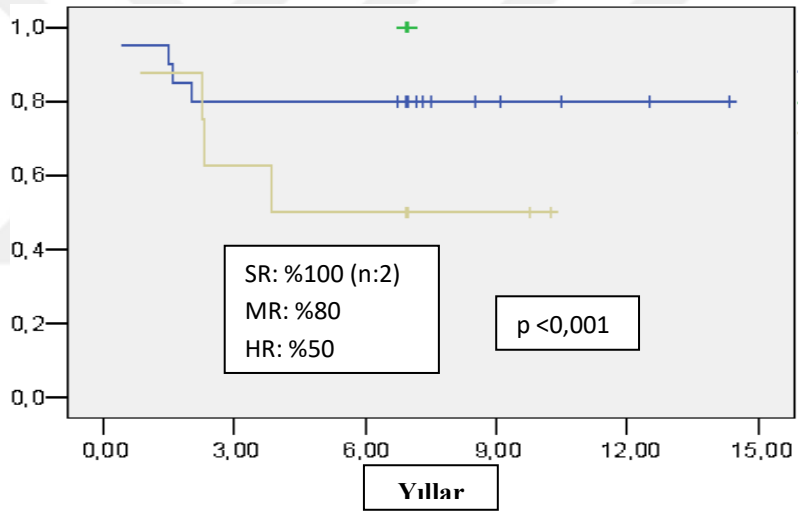
Metotreksat dozu	SR OS %	MR OS %	HR OS%
1 gr	90 (n:40)	86,8 (n:53)	83,3 (n:6)
2 gr	92,3 (n:13)	100 (n:12)	-
5 gr	100 (n:2)	81,3 (n:48)	60,9 (n:21)

Hastaların genel sağ kalımları MTX dozlarına göre karşılaştırıldığında 1gr, 2gr, 5 gr'a göre sırasıyla standart risk grubunda %90,%92,3, %100 (n:2), orta risk grubunda %86,8, %100 (n:12), %81,3 saptandı. Yüksek risk grubunda 2 gr MTX verilmedi. Bir gram alanlarda genel sağ kalım %83,3, 5 gr alanlarda %60,9 bulundu (Tablo 11).

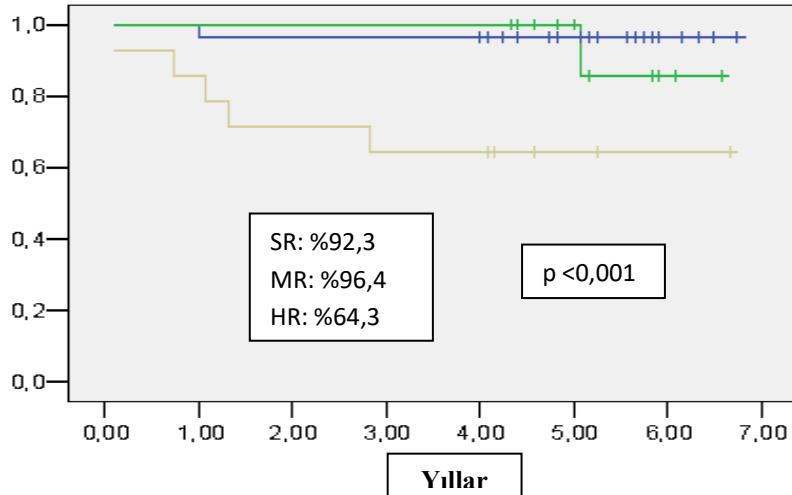
Şekil 18- TRALL-2000 protokolü risk gruplarına göre genel sağ kalım



Şekil 19- BFM-95 protokolü risk gruplarına göre genel sağ kalım



Şekil 20- ALLIC-2009 protokolü risk gruplarına göre genel sağ kalım



Tablo 12- Cinsiyete göre genel sağ kalım yüzdeleri

Cinsiyet	TRALL-2000 OS %	BFM-95 OS %	ALLIC-2009 OS %	p	Genel OS %	p
Kız	84,9	69,2	86,2	0,43	83,2	0,379
Erkek	78,1	72,2	82,1		78,2	

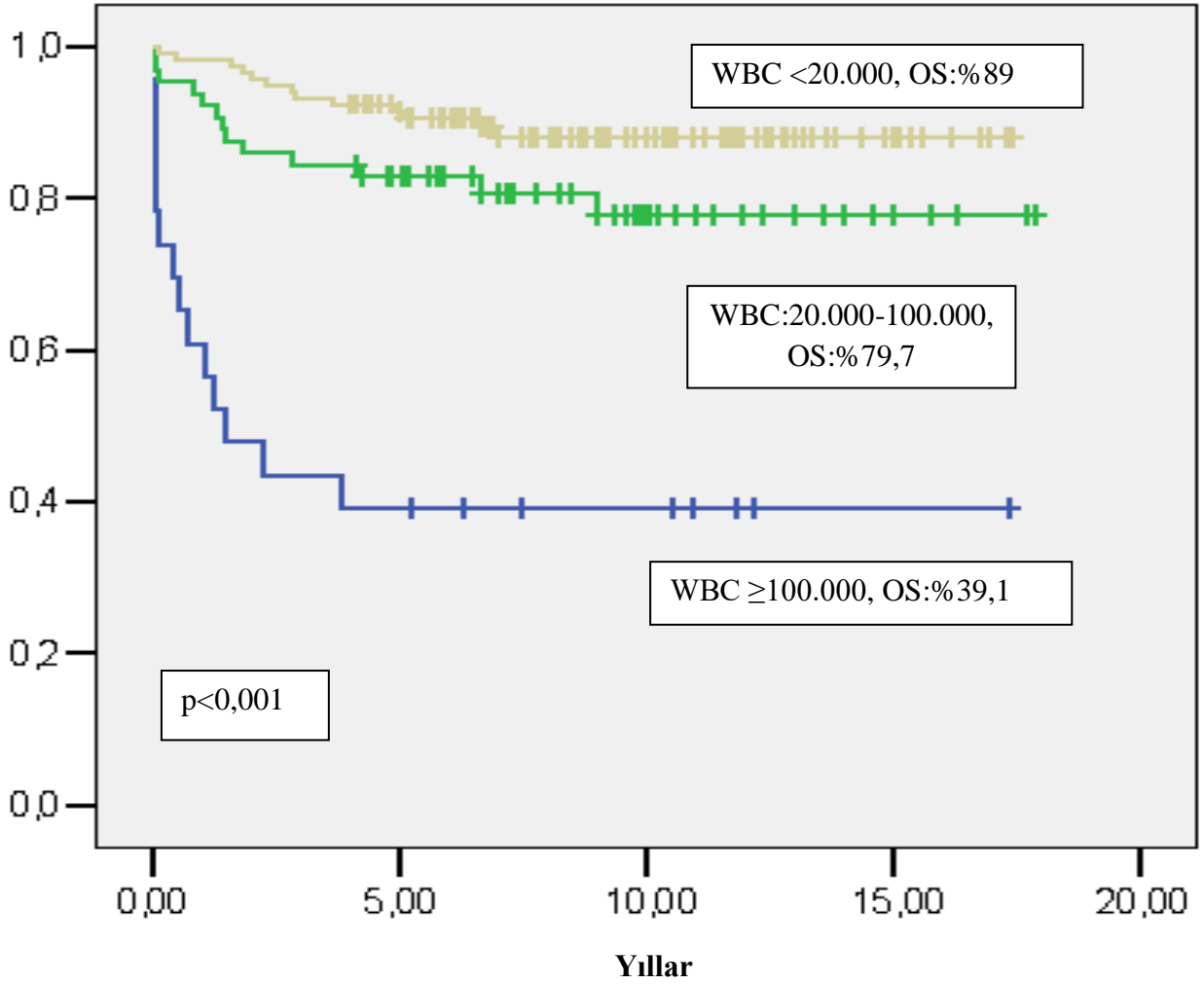
Hastaların genel sağ kalımları cinsiyete göre karşılaştırıldığında, TRALL-2000, BFM-95, ALLIC-2009 protokollerinde sırasıyla kızlarda %84,9, %69,2 ve %86,2 iken erkeklerde %78,1, 72,2 ve %82,1 saptandı. Bu iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p>0,05$ ) Tüm hastaların genel sağ kalımları kızlarda %83,2 iken erkeklerde %78,2 saptandı ( $p>0,05$ ) (Tablo 12).

Tablo 13- Yaşlara göre genel sağ kalım yüzdeleri

Yaş	TRALL-2000 OS %	BFM-95 OS %	ALLIC-2009 OS %	p	Genel OS %	p
<10	85,9	55,6	83,3	0,70	81	0,58
$\geq 10$	64	92,3	86,7		77,8	

Hastaların genel sağ kalımları yaşlara göre karşılaştırıldığında, TRALL-2000, BFM-95, ALLIC-2009 protokollerinde sırasıyla 10 yaş altında %85,9, %55,6, %83,3 iken 10 yaş ve üzerinde %64, %92,3, %86,7 saptandı. Bu iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p>0,05$ ) Tüm hastaların genel sağ kalımları 10 yaş altında %81 iken 10 yaş ve üzerinde %77,8 saptandı ( $p>0,05$ ) (Tablo 13).

Şekil 21- Tanıdaki beyaz küre sayılarına göre genel sağ kalım

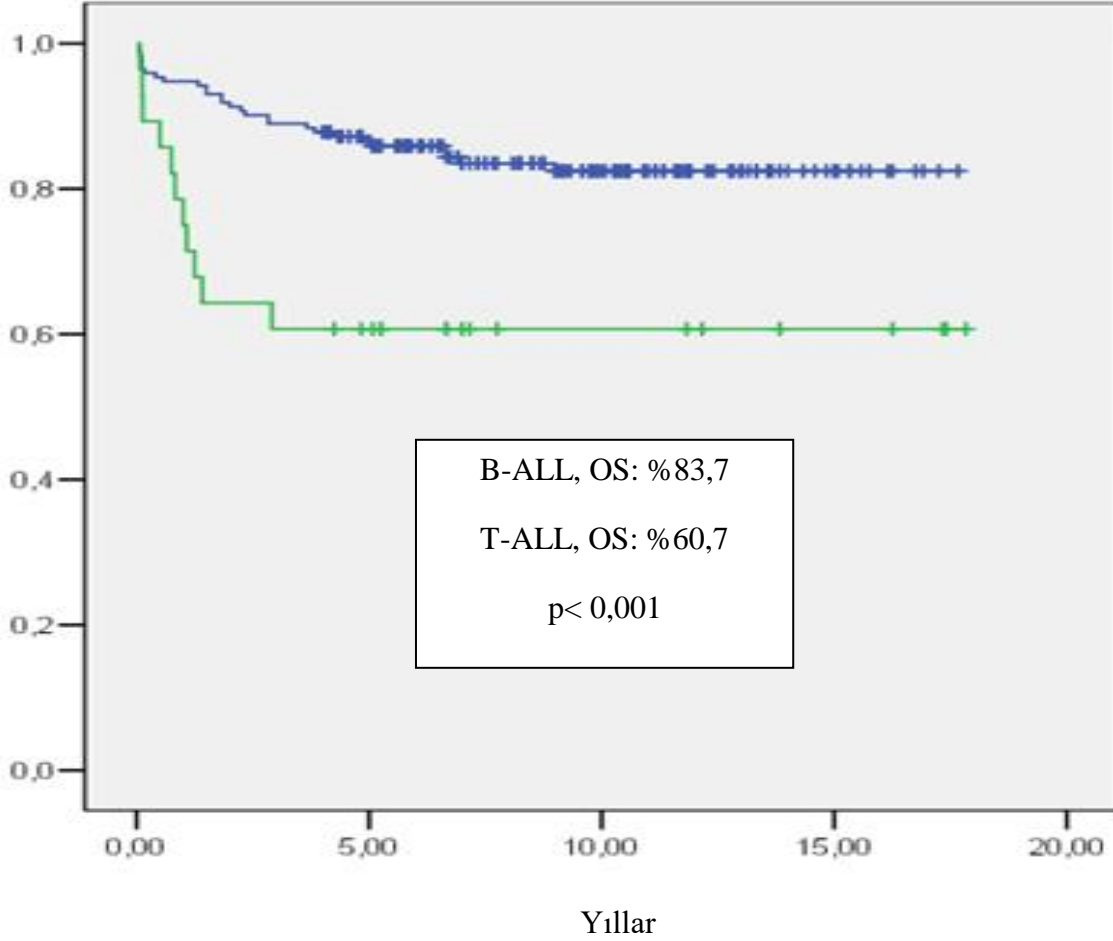


Tablo 14- Tanıdaki beyaz küre sayısına göre genel sağ kalım yüzdeleri

Beyaz küre sayısı	TRALL-2000 OS %	BFM-95 OS %	ALLIC-2009 OS %	p	Genel OS %	p
<20.000	87,5	81,3	96,7	<0,001	89	<0,001
20.000-100.000	77,8	87,5	80		79,7	
≥100.000	44,4	28,6	42,9		39,1	

Hastaların genel sağ kalımları tanıdaki beyaz küre sayısına göre karşılaştırıldığında TRALL-2000, BFM-95, ALLIC-2009 protokollerinde sırasıyla 20.000'nin altında %87,5, %81,3, %96,7, 20.000-100.000 arasında %77,8, %87,5, %80, 100.000 ve üzeri olduğunda %44,4, 28,6, 42,9 saptandı. Bu üç grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p < 0,001$ ). Tüm hastaların olaysız sağ kalımları beyaz küre sayısı 20.000'nin altında olduğunda %89, 20.000-100.000 arası olduğunda %79,7, 100.000 ve üzeri olduğunda %39,1 saptandı ( $p < 0,001$ ) (Tablo 14).

Şekil 22- İmmünofenotipe göre genel sağ kalım

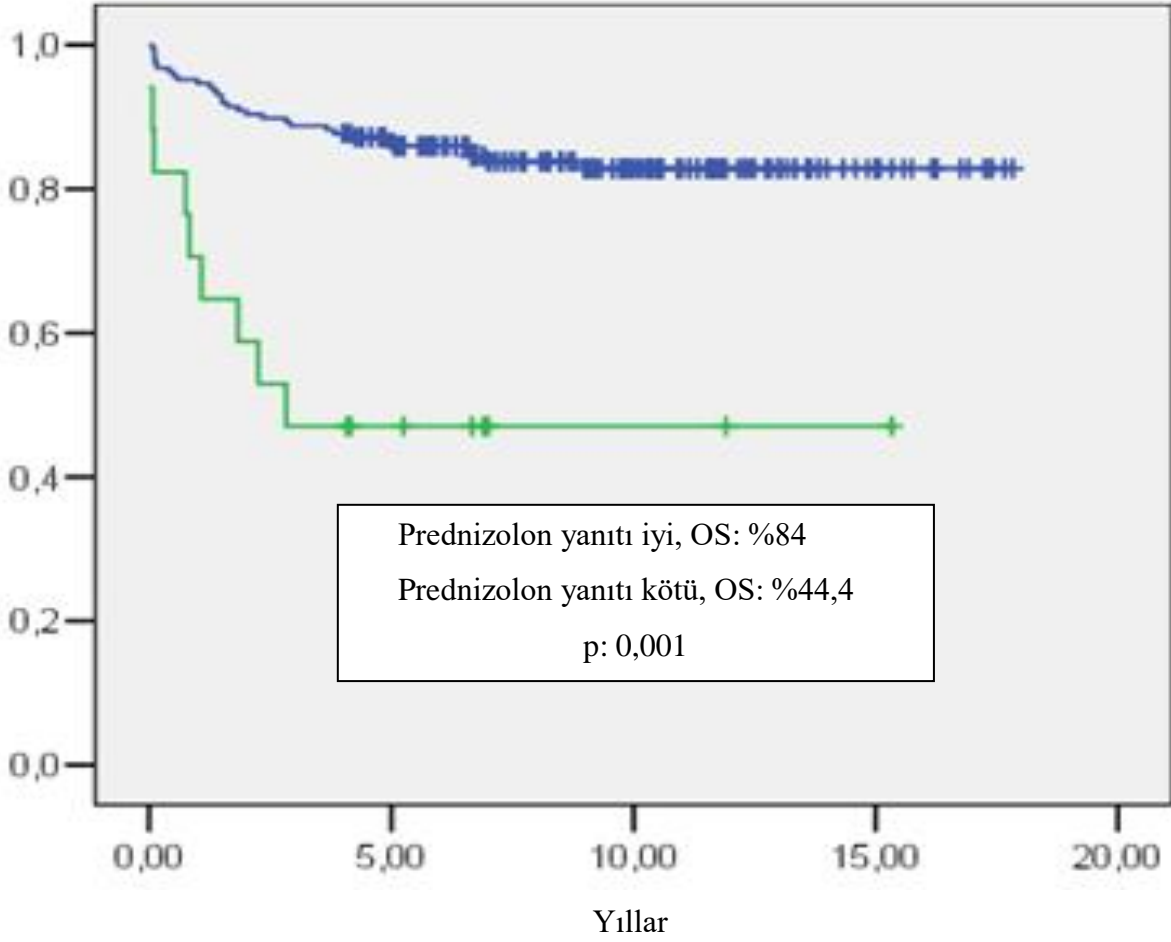


Tablo 15- İmmünofenotiplere göre genel sağ kalım yüzdeleri

İmmünofenotip	TRALL-2000 OS %	BFM-95 OS %	ALLIC-2009 OS %	p	Genel OS %	p
T-ALL	57,1	50	70	<0,001	60,7	<0,001
B-ALL	84,2	76	87		83,7	

Hastaların olaysız sağ kalımları immünofenotiplere göre karşılaştırıldığında TRALL-2000, BFM-95, ALLIC-2009 protokollerinde sırasıyla T-ALL %57,1, %50, %70 ve B-ALL %84,2, %76, %87 saptandı. Bifenotipik olan 2 hasta ile flow çalışılmayan 3 hasta değerlendirmeye alınmadı. Bu iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p < 0,001$ ). Tüm hastaların olaysız sağ kalımları T-ALL'de %60,7 ve B-ALL'de %83,7 saptandı ( $p < 0,001$ ) (Tablo 15).

Şekil 23- Prednizolon yanıtına göre genel sağ kalım

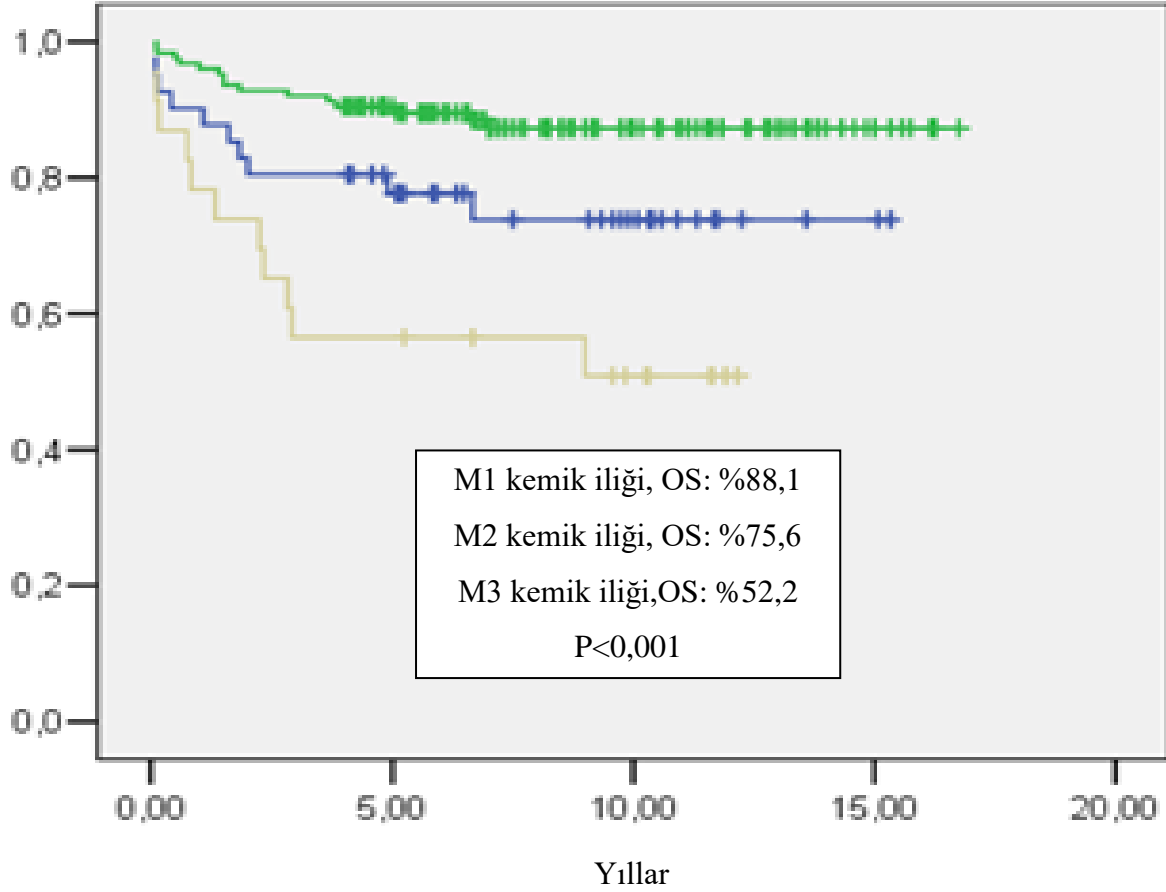


Tablo 16- Prednizolon yanıtına göre genel sağ kalım yüzdeleri

Prednizolon yanıtı	TRALL-2000 OS %	BFM-95 OS %	ALLIC-2009 OS %	p	Genel EFS %	p
iyi	83	74	91	<0,001	84	<0,001
kötü	40	50	50		44,4	

Hastaların genel sağ kalımları 8.gün prednizolon yanıtına göre karşılaştırıldığında TRALL-2000, BFM-95, ALLIC-2009 protokollerinde sırasıyla prednizolon yanıtı iyi olanlar %83, %74, %91 ve prednizolon yanıtı kötü olanlar %40, %50, %50 saptandı. Bu iki grup karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0,001$ ). Tüm hastaların olaysız sağkalımları prednizolon yanıtı iyi olanlarda %84, prednizolon yanıtı kötü olanlarda %44,4 saptandı ( $p<0,001$ ) (Tablo 16).

Şekil 24- 15.gün kemik iliğine göre genel sağ kalım



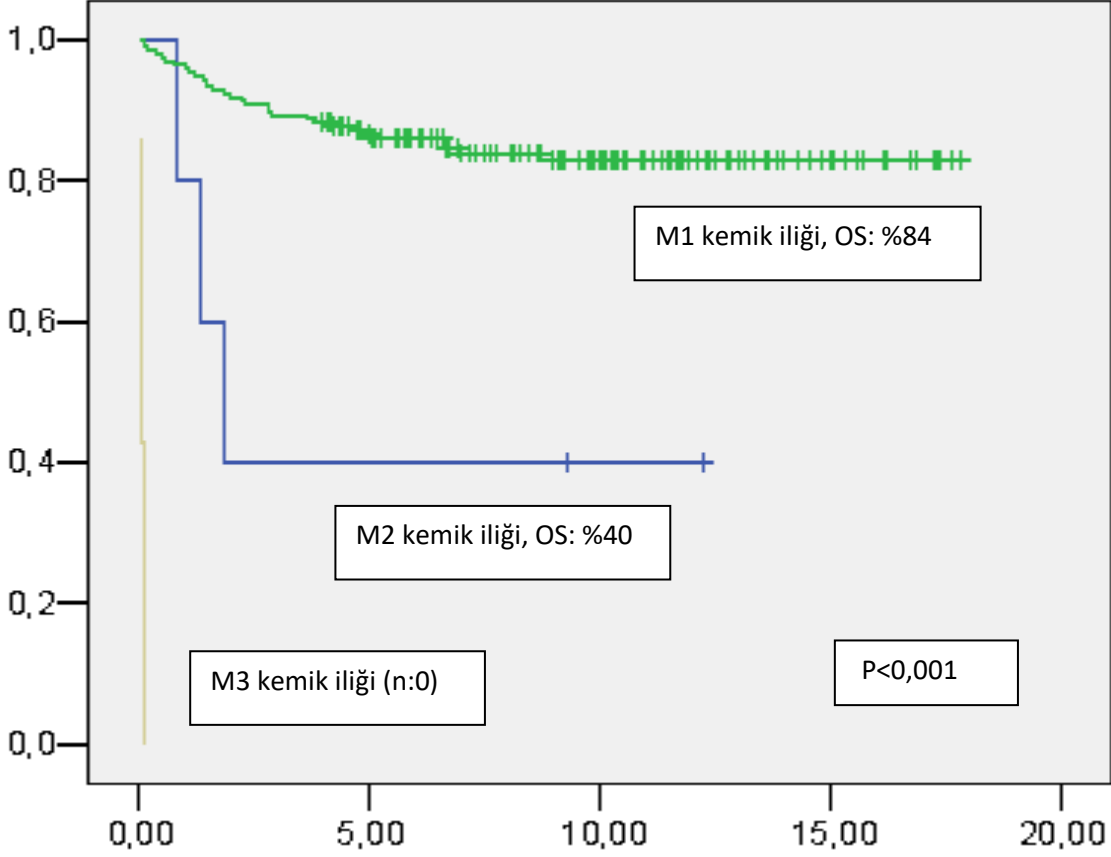
Tablo 17- 15.gün kemik iliğine göre olaysız sağ kalım yüzdeleri

15.gün kemik iliği	TRALL-2000 OS %	BFM-95 OS %	ALLIC-2009 OS %	p	Genel OS %	p
M1	87	85,7	91,7	<0,001	88,1	<0,001
M2	81	40	80		75,6	
M3	57,1	25	60		52,2	

Hastaların olaysız sağ kalımları 15.gün kemik iliğine göre karşılaştırıldığında TRALL-2000, BFM-95, ALLIC-2009 protokollerinde sırasıyla M1 kemik iliği %87, %85,7, %91,7, M2 kemik iliği %81, %40, %80, M3 kemik iliği %57,1, %25, %60 saptandı. Bu üç grup karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0,001$ ). On beşinci gün kemik iliği yapılmayan çoğu TRALL-2000 protokolü almış olan 15 hasta istatistiğe dahil edilmedi. Tüm hastaların olaysız sağ kalımları M1 kemik iliği olanlarda %88,1, M2 kemik iliği olanlarda %75,6 ve M3 kemik iliği olanlarda %52,2 saptandı ( $p<0,001$ ) (Tablo 17).



Şekil 25- 33.gün kemik iliğine göre genel sağ kalım

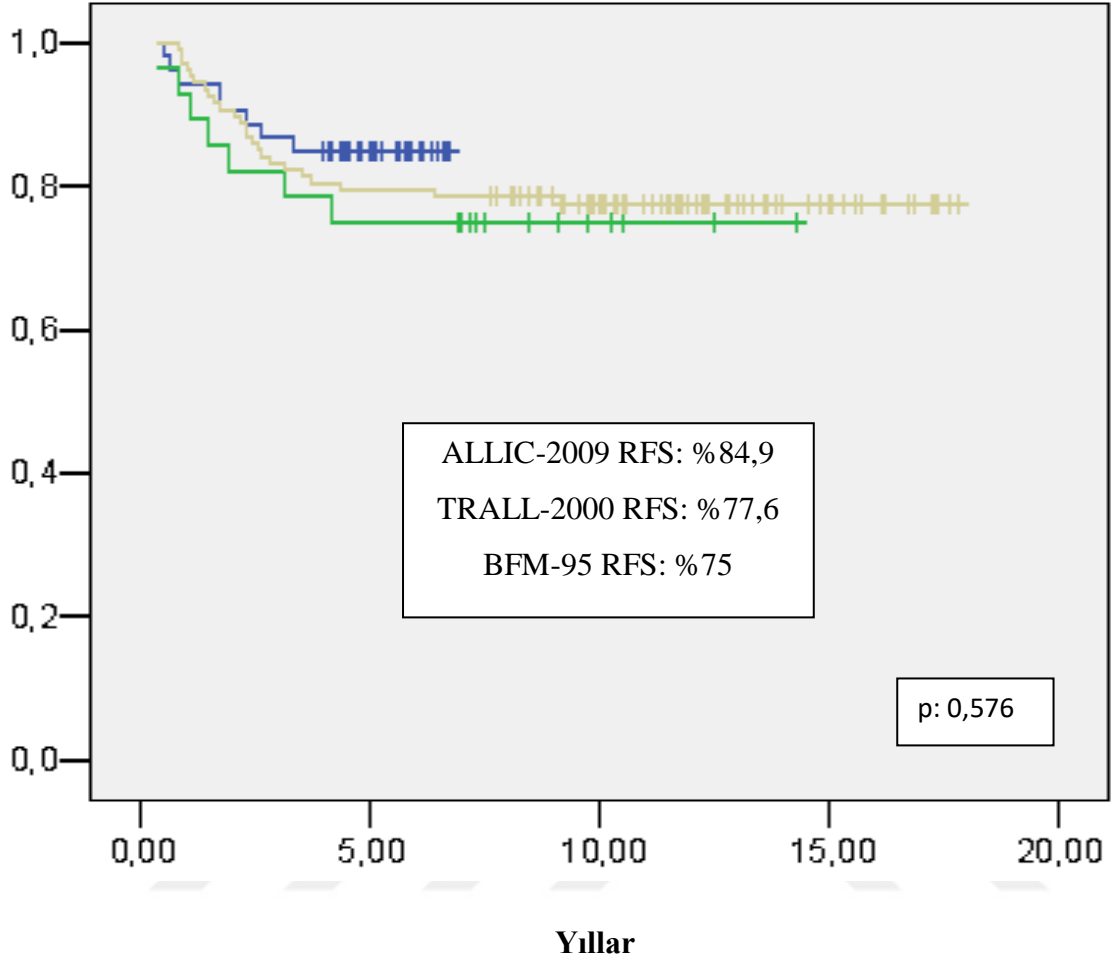


Tablo 18- 33.gün kemik iliğine göre genel sağ kalım yüzdeleri

33.gün kemik iliği	TRALL-2000 OS %	BFM-95 OS %	ALLIC-2009 OS %	p	Genel OS %	p
M1	83,8 (n:111)	75,9 (n:29)	90,5 (n:53)	<math>< 0,001</math>	84	<math>< 0,001</math>
M2	66,7 (n:3)	0 (n:1)	0 (n:1)		40	

Hastaların genel sağ kalımları 33.gün kemik iliğine göre karşılaştırıldığında TRALL-2000, BFM-95, ALLIC-2009 protokollerinde sırasıyla M1 kemik iliği %83,8, %75,9, %90,5 saptandı. BFM 95 ve ALLIC 2009 protokollerinde M2 kemik iliği olan birer hasta kaybedildi. TRALL-2000’de M2 kemik iliği olan hastaların olaysız sağ kalımları %66,7 saptandı (n:3). Bu iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p:0,001$ ). Tüm hastaların genel sağ kalımları M1 kemik iliği olanlarda %84, M2 kemik iliği olanlarda %40 saptandı ( $p<0,001$ ) (Tablo 18).

Şekil 26- Protokollere göre relaps dışı sağ kalım



Tablo 19- Protokollere göre relaps dışı sağ kalım yüzdeleri

	TRALL-2000 RFS %	BFM-95 RFS %	ALLIC-2009 RFS %	p	Genel RFS %
Hasta sayısı	107	53	28	0,576	188
Relaps sayısı	24	7	8		39
RFS %	77,6	75	84,9		79,3

Esphall protokolü alan 2 hasta ve relaps dışı ölümü olan 17 hasta çıkarılarak relaps dışı sağ kalım oranları değerlendirildiğinde TRALL-2000’de %77,6 iken ALLIC-2009’da %84,9 bulunmuştur (Tablo 19).

## 5. TARTIŞMA

Kemoterapi protokollerinin yoğunlaştırılması ve antibiyotik tedavisi, kan ürünleri transfüzyonu gibi destek tedavilerin gelişmesi ile ALL tedavisinde sağ kalım oranları gelişmiş ülkelerde risk gruplarına göre %45 ile %90'lara ulaşmıştır. Gelişmekte olan ülkelerde bu oran daha düşük olmakla birlikte risk gruplarına göre değişmektedir. Merkezimizde çocukluk ve adölesan ALL kemoterapi protokollerinin belkemiğini oluşturan BFM bazlı protokoller uygulanmaktadır. Lösemi tedavisinde ana merkezin amacı bazı randomizasyonlar yaparak tedavi başarısını artırmak ve yan etkileri en aza indirmektedir. Bunu sağlamak için yıllar içerisinde randomizasyon sonuçlarıyla paralel olarak kemoterapi protokollerinde bir takım değişiklikler yapılmıştır. Bu değişikliklerin başlıcaları, zaman içerisinde serum MTX seviyelerinin ölçülebilir hale gelmesi ile uygulanan MTX düzeyinin artması ve koruyucu RT uygulamasının azaltılmasıdır.

### 5.1. Demografik Özellikler

Çalışmamızda ALL'de erkek/kız oranı 1,13 tespit edilmiştir; ALL genel olarak erkek cinsiyette daha sık görülmektedir. Ülkemizde Koçak Ü ve arkadaşlarının 2014 yılında 140 ALL hastası ile yaptıkları çalışmada erkek / kız oranı 1,41 (84); Güneş A.M ve arkadaşlarının 2014 yılında 343 ALL hastası ile yaptıkları çalışmada bu oran 1,39 (85); Soycan LY nin önderliğinde yürütülen 32 merkezin katıldığı 2685 hastadan oluşan çok merkezli ileriye dönük ilk Türk çalışmasında (BFM TRALL-2000) ise bu oran 1,4 (86,87) saptanmıştır. Conter V ve arkadaşlarının 3184 hasta ile yaptıkları AIEOP-BFM ALL 2000 çalışmasında erkek/kız oranı 1,11 bulunmuştur (88). Son yıllarda yapılan çalışmalarda cinsiyetin prognoz üzerindeki önemini yitirdiği belirtilmektedir (69-70). Çalışmamızda kız ve erkek hastalarda EFS sırasıyla %76,8, %69,1 ve OS %83,2, %78,2 saptanmış olup, erkek cinsiyette literatürle uyumlu olarak sağ kalım oranları daha düşük bulunmuş ancak bu iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Çok merkezli BFM TRALL-2000 çalışmasında cinsiyete göre 5 yıllık EFS kızlarda  $73,2 \pm 1,6$  ve erkeklerde  $66,3 \pm 1,5$  saptanmıştır. Bu oran çalışmamızla benzerdir.

Çocukluk çağında ALL en sık 2-5 yaş arasında görülmektedir (20). Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde 2014 yılında 242 hasta ile yapılan çalışmada ortalama tanı yaşı  $6,18 \pm 3,75$  (2 yaş altı %5, 2-10 yaş %77,2, 10 yaş üzeri %17,8) (89), Akdeniz Üniversitesi'nde 2010

yılında 142 hasta ile yapılan çalışmada ortalama yaş  $5,9 \pm 4,3$  (90), Çok merkezli BFM TRALL-2000 çalışmasında ise ortanca yaş 5,2 (1 yaş altı %1,6, 1-6 yaş arası %56,6, 6-10 yaş arası %21,2, 10-15 yaş arası %17, 15-18 yaş arası %3,6) olarak tespit edilmiştir (86-87). Çalışmamızda literatürle benzer şekilde ALL tanı anındaki ortalama yaş  $6,66 \pm 4,38$ , ortanca yaş ise 5,16 (11 ay, 17 yıl 7 ay) olup hastaların %73,9'u 10 yaş altı ve %26,1'i 10 yaş ve üzeri tespit edildi. ALL'de tanı yaşının prognostik değeri vardır. Bir yaştan küçük ve 10 yaştan büyük hastalarda prognoz daha kötüdür. ALL-BFM 95 grubunun 2169 hasta ile yaptıkları çalışmada 1 yaş altı (%1,52), 1-9 yaş (%78,5), 10 yaş ve üzeri (%19,9) yaş gruplarında 15 yıllık EFS sırasıyla %38,5, %79,4, %63,3 ve 15 yıllık OS sırasıyla %44,7, %87,6, %70,2 saptanmıştır (91). Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde 10 yaş altında 5 yıllık EFS %78,8, OS %80,2 ve 10 yaş üzerinde ise 5 yıllık EFS %57,4, OS %68,1 saptanmıştır. Güneş A.M ve arkadaşlarının çalışmasında 6 yaş altında 5 yıllık EFS %83,7, OS %85,2, 6 yaş ve üzerinde EFS %71,4, OS %72,8 adolesan grupta (13-18 yaş) ise EFS %63, OS %65 saptanmıştır (85,89). Çalışmamızda 10 yaş altında EFS %74,5, OS %81 ve 10 yaş üzerinde %66,7 ve 74,5 saptandı, bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bunun nedeni vaka sayısı ile ilişkili olabilir.

Tanı beyaz küre sayısı risk sınıflamasında kullanılan, tüm kemoterapi protokollerinde prognostik öneme sahip diğer bir parametredir. BFM protokolleri  $20.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerini yüksek riskli olarak kabul ederken, St Jude protokolleri  $50.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerini yüksek riskli olarak kabul etmektedir. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nin çalışmasında hastaların %65'inde beyaz küre sayısı  $20.000/\text{mm}^3$ 'nin altında 5 yıllık EFS %79, OS %79,6, hastaların %25'inde beyaz küre sayısı  $20.000/\text{mm}^3$  ile  $100.000/\text{mm}^3$  arasında EFS %72, OS %73,3 ve %16,5'inde beyaz küre sayısı  $100.000/\text{mm}^3$ 'in üzerinde EFS %44,5, OS %53,7 saptanmış, bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Güneş A.M ve arkadaşlarının çalışmasında lökosit sayısı  $20.000/\text{mm}^3$  altında EFS %82,2, OS %84,6 ve yüksek beyaz küreli hastalarda EFS %72,6, OS %72,6 saptanmıştır. Akdeniz Üniversitesi'nin çalışmasında ortanca beyaz küre sayısı  $14.200$  ( $400-1.359.000$ )  $/\text{mm}^3$ , hastaların %60,6'sında beyaz küre sayısı  $20.000/\text{mm}^3$ 'nin altında, %14,8'inde  $20.000/\text{mm}^3$  ile  $50.000/\text{mm}^3$  arasında, %24,6'sında  $50.000/\text{mm}^3$  üzerinde, 5 yıllık EFS beyaz küre sayısı  $20.000/\text{mm}^3$  altındayken  $80,5 \pm 4,6$ , yüksek beyaz küreli hastalarda  $49,6 \pm 7,1$  bulunmuştur. Ülkemiz BFM-TRALL 2000 çalışmasında tanı beyaz küre ortancası 13.900

(500-1.350.000) /mm<sup>3</sup>, hastaların %75'inde beyaz küre sayısı 50.000/mm<sup>3</sup> altında ve %14'ünde 100.000/mm<sup>3</sup> üzerinde saptanmıştır (85,86,87,89,90).

Çalışmamızda tanı beyaz küre sayısı ortalaması 52.386±10.759/mm<sup>3</sup>, ortancası 14.000 (458-743.000) /mm<sup>3</sup> saptandı. Hastaların %57,5'inde beyaz küre sayısı 20.000/mm<sup>3</sup>'in altında, EFS %81,4, OS %89, hastaların %31,4'ünde beyaz küre sayısı 20.000/mm<sup>3</sup> ile 100.000/mm<sup>3</sup> arasında EFS %71,9 OS %79,7 ve hastaların %11,1'inde beyaz küre sayısı 100.000/mm<sup>3</sup> ve üzerinde EFS %30,4, OS %39,1 saptanmıştır. Genel literatür bilgisi ile benzer şekilde beyaz küre sayısı arttıkça sağ kalım oranları azalmıştır ve bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

İmmüfenotip tedavi yoğunluğunu belirlemede kullanılan önemli bir parametredir ve T-ALL genellikle kemoterapi protokollerinde standart risk grubunda yer almamaktadır. Batı Avrupa ülkeleri, ABD, İsrail ve Mısır'dan bildirilen çalışmalarda T-ALL oranları %17,4 ile %26,6 arasında değişmektedir (91-96). Ülkemizde BFM-TRALL-2000 çalışmasında T-ALL oranı %18 bulunmuştur (86-87). Bu oranı Cerrahpaşa Tıp Fakültesi %18, Güneş AM ve arkadaşları %19, Koçak Ü ve arkadaşları %18,6, Hazar V ve arkadaşları %16,2 saptamıştır(84,85,89,90). Çalışmamızda T-ALL oranı %13,5 ile 2169 olguluk batı Avrupa çalışması gibidir. T-ALL hastalarda EFS %53,6, OS %60,7 ve B-ALL hastalar için EFS %75,6, OS %83,7 bulunmuştur; bu oranlar ülkemiz BFM-TRALL-2000 sonuçları ( 5 yıllık EFS T-ALL:%55,9 B-ALL:%72,6) ile benzerdir (86,87).

Tanıda MSS tutulumu Avrupa ALL-BFM 95 grubunun çalışmasında %2,9 ülkemiz BFM-TRALL-2000 çalışmasında %3,5, Koçak Ü ve arkadaşlarının çalışmasında %2,8, Hazar V ve arkadaşlarının çalışmasında %1,4 bulunmuştur (84,86,87,90,91). Bizim çalışmamız bu sonuçlarla benzer olup tanıda MSS tutulumu %2,4'tür.

Tanıda mediasten tutulumu Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nin çalışmasında %7,5, ülkemiz BFM-TRALL-2000 çalışmasında %6 saptanmıştır (89,87). Çalışmamız da benzer şekilde tanı mediasten oranı %6,3'tür.

ALL'nin testis tutulumu ile prezentasyonu nadirdir. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nin 242 hasta ile yaptıklarını çalışmada 1 hastada tanıda testis tutulumu saptanmıştır (89). Çalışmamızda tanı anında testis tutulumu olan hasta yoktu.

Çalışmamızda t(9,22) veya BCR/ABL pozitifliği %2,4 (n:5), t(4,11) veya MLL/AF4 pozitifliği %2,4 (n:5) saptanmıştır. Orijinal ALL-BFM-95 çalışmasında t(9,22) pozitifliği %1,98 ve t(4,11) pozitifliği %1.19 olup çalışmamızla benzerdir (91,96). Ülkemizde Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nin çalışmasında t(9,22) pozitifliği %3, Hazar V ve arkadaşlarının çalışmasında t(9,22) pozitifliği %6,3 ve t(4,11) pozitifliği %2,3 bulunmuştur (89,90).

## 5.2. Sağ kalımların protokollere göre değerlendirilmesi

Ülkemizde birçok merkezde BFM bazlı protokoller uygulanmakla birlikte mevcut laboratuvar ve klinik imkanlar dahilinde protokollerde bazı modifikasyonlar yapılmıştır. Yüksek doz MTX seviyelerinin tedavi başarısındaki üstünlüğü bilinmekle birlikte MTX toksisitesine bağlı gelişebilen myelosupresyon, ağır mukozitler, renal ve hepatik yetmezlik riski serum MTX konsantrasyonlarının ölçümünü gerekli kılmaktadır. Merkezimizde 2001-2010 yılları arasında MTX düzey ölçümü mümkün olmadığı için orijinal BFM 95 protokolündeki 5 gr/m<sup>2</sup>/24 saat yerine 1 gr/m<sup>2</sup>/36 saat şeklinde verildiği (T-ALL dışında) TRALL-2000 protokolü uygulanmıştır. Bu değişiklikle ilişkili olarak orijinal protokolden farklı şekilde orta risk grubundaki B-ALL hastalara da koruyucu kranyal ışınlama uygulanmıştır. ALL-REZ-BFM grubunun 269 relaps ALL'li hasta ile yaptıkları randomize bir çalışmada MTX'in 5 gr/m<sup>2</sup>/24 saat veya 1 gr/m<sup>2</sup>/36 saat şeklinde uygulanmasının tedavi sonuçlarında fark yaratmadığı gösterilmiştir (97). Kemoterapötik ilaçların antilösemik etkisinde doz kadar infüzyon süresi de etkilidir. Daha düşük dozda uygulanan MTX'in daha uzun sürede verilmesi ilaç atılımını azaltmaktadır. 2010 yılı itibariyle laboratuvarımızda serum MTX seviyelerinin ölçülebilir hale gelmesi ile orijinal BFM protokolüne geçilmiş ve MTX tüm gruplarda 5 gr/m<sup>2</sup>/24 saat uygulanmıştır. 2012 yılından itibaren uygulamaya başladığımız ve kliniğimizde hala kullanmaya devam ettiğimiz BFM ALLIC-2009 protokolünde ise BFM gruplarının tedavi toksisitesini azaltmaya yönelik randomizasyonlarından yola çıkılarak MTX sadece standart risk grubu B-ALL hastalarında 2 gr/m<sup>2</sup>'ye düşürülmüş, diğer tüm risk gruplarında 5 gr/m<sup>2</sup> olarak uygulanmıştır. Standart risk T-ALL ile orta risk grubuna *augmented* kolu randomizasyon yapılmadan eklenmiştir. Çalışmamızda MTX düzeyi ile sağ kalım oranları incelendiğinde, standart risk grubunda genel olarak 1 ve 2 gr MTX kullanılmıştır. Standart risk grubunda sadece iki hasta BFM 95 protokolünde 5 gr almıştır. Bir gr, 2 gr, alanlarda EFS sırasıyla %80, %92; OS sırasıyla

%90, %92,3 bulunmuştur. Orta risk grubunda 1 gr, 2 gr, 5 gr MTX alanlarda EFS sırasıyla %73,6, %83,3, %75 OS sırasıyla %86,8, %100, %81,3 bulunmuştur. Ancak orta risk grubunda 2 gr MTX alan sadece 12 hasta vardır; kısa bir süre BFM-ALLIC'in bu kolu uygulanmıştır. Yüksek risk grubunda 1 gr/m<sup>2</sup>/36 saat MTX alan 6 hastada (BFM TRALL-2000) EFS %83,3, OS %83,3 iken 5 gr MTX alan 21 hastada (BFM-95 ve ALLIC-2009) EFS %61,9, OS %60,9 bulunmuştur. Orta ve yüksek risk grubunda beklenilenin aksine 5 gr MTX alanlarda sağ kalım oranlarının daha düşük olmasının çalışma grubumuzdaki hasta sayısının az olmasından kaynaklı olabileceği düşünülmüştür.

ALL-BFM-95'te standart risk grubunda toksisiteyi azaltma amaçlı daunorubisin dozu %50 azaltılmıştır. Ancak merkezimize PCR sonuçlarının ulaşması 3-4 haftayı bulabildiği için, risk gruplamasını erken dönemde belirlemek mümkün olmayınca daunorubisin 4 doz olarak verilmiştir. Hastalar her doz sonrası EKO ile çocuk kardiyoloğu tarafından değerlendirilmiş, takip eden dozları vermeyi engelleyecek kardiyotoksisite ve klinik yan etki araştırılmıştır. Bir hastada kardiyak toksisite birinci basamak tedavide gelişmiş, geç dönemde dilate kardiyomyopati ile kaybedilmiştir.

ALL-BFM 83 çalışmasında 8. gün prednizolon yanıtı ileriye yönelik olarak değerlendirilmiş ve hastaların %8'inde prednizolon yanıtı kötü, 10 yıllık EFS %39 bulunmuştur. Prednizolon yanıtı iyi olan hastalarda ise 10 yıllık EFS %66 olarak bildirilmiştir (98). Bu çalışma sayesinde prednizolon yanıtı prognostik bir faktör olarak kullanılmaya başlanmıştır (98-99). Ayrıca steroid yanıtı yetersiz hastaların diğer kötü prognoz faktörlerine de sahip olduğu gösterilmiştir. Steroid yanıtı tüm protokollerde risk sınıflamasında ve relapsı öngörmede kullanılmaktadır. Çalışmamızda literatürle benzer şekilde hastaların %90,8'i steroid yanıtı, EFS ve OS sırasıyla %75,4, %84; hastaların %8,7'si steroid yanıtı, EFS ve OS sırasıyla %47,1, %44,4'tür. ALL-BFM 86,90,95 çalışmalarında steroid yanıtı, EFS ve OS sırasıyla %8,4 ile 9,6 arasında değişmekte olup 15 yıllık EFS sırasıyla %45,8, %32,1, %55,1, OS sırasıyla %52,2, %39,4, %59,8 bulunmuştur. Çalışmamızı protokollere göre incelediğimizde BFM-TRALL-2000'de hastaların %95,7'si steroid yanıtı, EFS ve OS sırasıyla %72,3, %83, BFM-95'te bu oran %87, EFS ve OS %70,4, %74, ALLIC-2009'da bu oran %84, EFS %50 ve OS %50; BFM-TRALL-2000'de hastaların %4,3'ü steroid yanıtı, EFS ve OS %40, BFM-95'te bu oran %12,9, EFS ve OS %50, ALLIC-2009'da bu oran %14, EFS ve OS %50 bulunmuştur. Tüm protokollerde

steroid yanıtı olmayan olgularda sağ kalım oranları belirgin düşüktür. Ülkemizde yapılan çalışmalarda steroid cevabı %85,5 ile %96,3 arasında değişmektedir. (84,85,89,90). Çok merkezli BFM-TRALL-2000 çalışmasında steroid yanıtı olan hastalarda 5 yıllık EFS % 73,2 ± 1,1, steroid yanıtı olmayan hastalarda % 44,6 ± 3,2 olup, çalışmamızla benzerdir (86,87).

ALL-BFM çalışmalarında 1990 yılından itibaren 15. gün kemik iliği incelemesi rutin yapılmaya başlanmıştır. ALL-BFM çalışmalarında 15.gün kemik iliğinin M3 olması yüksek relaps riski ile ilişkilendirilmiş ve 6 yıllık EFS %44±5 bulunmuştur (80,100). Merkezimizde BFM TRALL-2000 protokolü alan 13 hastaya 15. gün kemik iliği incelemesi yapılmamış, belli bir dönemden sonra rutin inceleme başlatılmıştır. Hastalarımızın geneline bakıldığında 15. gün kemik iliği %61,4 hastada M1, %19,8 hastada M2, %11,6 hastada M3 olup EFS sırasıyla %78,6, %65,9, %52,2 ve OS sırasıyla %88,1, %75,6, %52,2 bulunmuştur. Çalışmamızda beklenildiği gibi kemik iliğinin M2 ve M3 olması durumunda sağ kalım süreleri daha düşük bulunmuştur. Protokollere göre incelediğimizde; BFM TRALL-2000 protokolü uygulanan 117 hastanın 13'ünde değerlendirme yapılmadı. Diğerlerinde ise 15. gün kemik iliği %59 hastada M1, %17,9 hastada M2, %12 hastada M3 olup EFS sırasıyla %75,4, %61,9, %57,1, OS sırasıyla %87,%81,%57,1 bulundu. BFM-95 protokolünde M1, M2, M3 oranı sırasıyla %67,2, %16,1, %12,9 EFS sırasıyla %81, %40, %25, OS sırasıyla %85,7, %40, %25 bulundu. Bu protokolü sadece 31 hasta almış olup %22 si >100 000 lokosit sayısı, %41,9'u >10 yaş ile başvurmuştu. ALLIC-2009 protokolünde 15.gün M1,M2,M3 oranı sırasıyla %63,2, %26,3, %8,8, EFS sırasıyla %83,3, %80, %60; OS sırasıyla %91,7, %80, %60 bulundu. Tüm protokollerde M2 ve M3 kemik iliği varlığında sağ kalım oranları daha düşük bulunmuştur.

Avrupa ALL-BFM-90 çalışmasında 33. gün remisyona elde edilememesi prognozu en iyi belirleyen faktör olarak tanımlanmış ve M2-M3 kemik iliği durumunda 6 yıllık EFS %11±5 bildirilmiştir; bu grup hastaların %2,5'ini oluşturmaktadır (80,99). Çalışmamızda 7 hastada indüksiyon ölümleri nedeniyle 33. gün remisyona değerlendirilmesi yapılamamıştır. Diğer hastalarda M3 kemik iliği yoktu, %2,4'ü (n:5) M2 kemik iliği idi. Remisyona girmeyen 5 hastanın 1'i KİT sonrası kaybedildi, 2'si relaps sonrası kaybedildi, 1'i hastaliksız yaşıyor, 1'i kurtarma tedavisi ile hastaliksız yaşıyor. Hastalarımızın geneline bakıldığında 33. günde M1 kemik iliği olanlarda EFS %76,7, OS %84 iken M2 kemik iliği olanlarda EFS %20, OS %40 bulundu. Çalışmamızda beklenildiği gibi 33.günde remisyona



girmeyen hastaların sağ kalım oranları daha düşük bulunmuştur. ALL-BFM-95 çalışmasında, çalışmamıza benzer şekilde 33. günde %2,2 oranında hasta remisyona girmemiş, 6 yıllık EFS % 36,3 ile çalışmamızdan daha yüksek bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda 33. günde remisyona girmeyenlerin oranı %2,3 ile %6,4 arasında değişmektedir (84,85,86,87,89,90). Çalışmamızı protokollere göre incelediğimizde BFM-TRALL-2000’de hastaların %97,3’ü tam remisyondaydı, M1 kemik iliği olanlarda EFS %73,9, OS %83,8 ve M2 kemik iliği olanlarda EFS %33,3 OS %66,7 bulundu. BFM-95 ve ALLIC-2009 protokollerinde 33. günde remisyona girmeyen 1’er hasta kaybedildi, remisyona giren hastalarda bu protokollerde EFS sırasıyla %72,4, %84,9 ve OS sırasıyla %75,9, %90,5 bulundu. Remisyon durumu tüm protokollerde prognozu belirleyen önemli kriterlerdendir.

### **5.3. Risk gruplarının protokollere göre değerlendirilmesi**

BFM-TRALL-2000 ve BFM-95 protokollerinde 15. günde kemik iliği sadece morfolojik değerlendirilirken BFM-ALL 2000 protokolünde PCR ile ALLIC-2009’da ise flow sitometri ile MRD değerlendirilmeye başlanmıştır. Kemik iliği 15. günde M1 olan hastalardan MRD  $<10^{-4}$  olanların hiç nüks etmediği, ancak MRD  $\geq 10^{-3}$  olanların kötü seyrettiği görülmüştür. Işık mikroskopu ile saptanamayan az sayıdaki blastik hücrelerin bu yeni yöntemlerle daha hassas şekilde incelenmeye başlanması ilaç etkisinin daha iyi değerlendirilmesini sağlamış ve risk gruplarının belirlenmesinde farklılık yaratmıştır (101-102). BFM-TRALL-2000 ve BFM-95’te T-ALL immünolojisi standart risk grubuna alınmazken, ALLIC-2009’da standart risk grubunda da yer alabilmektedir. Standart veya orta risk grubundaki bir hasta 15. gün MRD sonucuna göre daha yüksek risk grubuna alınabilmektedir. Risk sınıflamasındaki bu değişiklikler risk gruplarının oranlarını da değiştirmiştir.

Çalışmamızda BFM-TRALL-2000 protokolünde hastaların %34,2’si standart risk grubunda iken ALLIC-2009’da bu oran %23,6’ya düşmüştür; BFM-TRALL-2000 protokolünde hastaların %57,3’ü orta risk grubunda iken ALLIC-2009’da bu oran %50,9’dur; BFM-TRALL-2000 protokolünde hastaların %8,5’u yüksek risk grubunda iken ALLIC-2009’da bu oran %25,5’a yükselmiştir. Yeni risk sınıflaması ile ALLIC-2009’da standart risk grubu azalmış, yüksek risk grubu artmış ve hastalara daha yoğun kemoterapi uygulanarak sağ kalım oranları yükseltilmiştir. BFM-TRALL-2000’de standart

risk grubunda EFS %80, OS %90 iken ALLIC-2009'da bu grupta EFS %92,5 ve OS %92,3 bulunmuştur. BFM-TRALL-2000'de orta risk grubunda EFS %68,7, OS %80,6 iken ALLIC-2009'da bu grupta EFS %85,7 ve OS %96,4 bulunmuştur. BFM-TRALL-2000'de yüksek risk grubunda EFS %55,9, OS %50 iken ALLIC-2009'da bu grupta EFS ve OS %64,3 bulunmuştur. BFM-95 grubunda hasta sayısının az olması ve o dönemde başvuran hastaların %22'sinin yüksek beyaz küre sayısında, %41,9'unun 10 yaş üzerinde olması nedeniyle standart risk grubunda sadece 2 hasta bulunmaktadır. BFM-95 protokolünde standart risk grubundaki 2 hasta (%6,7) hastaliksız yaşamaktadır; hastaların %66,7'si orta risk grubunda EFS ve OS sırasıyla %75, %80, hastaların %26,7'si yüksek risk grubunda EFS ve OS %50'dir.

Hastalarımızın geneline bakıldığında standart risk grubu oranı %27, EFS ve OS değeri sırasıyla %83,6, %90,9; orta risk grubu oranı %56,4, EFS ve OS sırasıyla %73,9, %84,3; yüksek risk grubu oranı %16,7, EFS ve OS sırasıyla %55,9, %56,3 bulunmuştur. Avrupa ALL-BFM-95 grubunun çalışmasında standart risk grubu oranı %34, 15 yıllık EFS ve OS değeri sırasıyla %82,9 ve %91,9; orta risk grubu oranı %53, EFS ve OS sırasıyla %77,4, %84,8; yüksek risk grubu oranı %11,7, EFS ve OS sırasıyla %48, %55,3 olup sağ kalım oranları çalışmamızla benzerdir. Çok merkezli BFM-ALLIC-2009 sonuçları henüz yayınlanmamıştır.

Ülkemizden Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nin BFM-90 ve TRALL-2000 protokollerinde standart risk grubu oranı %26,9 5 yıllık EFS ve OS sırasıyla %88,4, %90,5; orta risk oranı %56,6 EFS ve OS %80,7, %82,4; yüksek risk oranı %16,5, EFS, OS %22,7, %27,6 bulunmuştur. Bu sonuçlar standart ve orta risk grubu için çalışmamızla benzer olup, yüksek risk grubunda daha düşüktür. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda genel sağ kalım oranları standart ve yüksek risk gruplarında %97 ve %22 arasında değişmektedir (Tablo-20).

Minimal hastalık değerlendirmesinde PCR metodu flow sitometriye göre daha duyarlıdır. Ancak PCR maliyeti yüksek olduğu ve çok fazla genetik laboratuvarı gerektirdiği için ülkemizde flow sitometri kullanılmaktadır. Merkezimizde 2010 yılından itibaren B-ALL'de flow sitometri ile MRD rutin incelenmekte olduğundan prognozla ilişkisini değerlendirebilecek yeterli olgumuz henüz mevcut değildir. ALL-BFM-2000 protokolü ile 4449 hastalık bir çalışmada PCR-MRD dikkate alınmadan %12 hasta yüksek

risk grubunu oluştururken, MRD ile birlikte değerlendirildiğinde bu grup %16 ya yükselmiş, %29 hasta standart risk, %55 hasta orta risk gruplarında yer almıştır. EFS bu gruplarda sırasıyla %91,4, %78,8, %59,5'tur (101,103).

#### 5.4. Radyoterapi

Kranyal radyoterapi lösemi hastalarında MSS profilaksisi, MSS tutulumu ve nükslerin tedavisinde kullanılan etkili bir yöntemdir. MSS profilaksisinde intratekal tedavi, yüksek doz intravenöz kemoterapi ve kranyal RT kullanılır. Lösemide kemoterapi protokollerinin geliştirilmesi ile sağ kalım sürelerinin uzaması tedaviye ilişkin mortalite ve morbidite problemlerini de beraberinde getirmiştir. Radyoterapiye bağlı gelişen nörokognitif bozukluklar (akademik performansta kayıp, ince motor becerilerde bozukluk, davranış problemleri), endokrin bozukluklar (kemik büyümesinde gecikme, tiroid fonksiyon bozuklukları, hipofizer yetmezlik, infertilite), organ fonksiyon bozuklukları ve ikincil tümörler nedeniyle yıllar içerisinde RT'nin tedavideki yeri azaltılmaya çalışılmıştır. BFM-TRALL-2000'de 2 yaş üzerindeki tüm orta risk hastalara koruyucu kranyal ışınlama uygulanırken, BFM-95'te orta risk grubunda T immünolojisi gösterenler ile sınırlandırılmış, ALLIC-2009'da orta risk grubunda daha da sınırlandırılarak T immünolojisi gösterip, tanı beyaz küre sayısı >100.000 olanlara uygulanmıştır. BFM-TRALL-2000 ve BFM-95 protokollerinde 1 yaş üzerindeki tüm yüksek riskli hastalara koruyucu kranyal ışınlama uygulanırken, ALLIC-2009'da 2 yaş üstü ile sınırlandırılmış ve yüksek risk grubuna sadece 8. gün cevabı kötü olduğu için girenlere koruyucu ışınlama yapılmamıştır. ALLIC-2009'da koruyucu ışınlama azaltılmakla birlikte, koruyucu kranyal RT almayanlara idamede ilave IT MTX (B-ALL için 4 doz, T-ALL için 6 doz) yapılmıştır. Radyasyon dozu da yıllar içerisinde önce 24 Gy, daha sonra 18 Gy ve son olarak da 12 Gy olarak azaltılmıştır.

Çalışmamızda BFM-TRALL-2000 protokolünde koruyucu kranyal RT oranı %54,7 iken ALLIC-2009'da bu oran %36,8'e düşmüştür. Çalışmamızda MSS relapsı olan 5 hastanın 4'ü koruyucu kranyal RT almıştı. Bunlardan 1'i T-ALL olan 2 hasta rezistan relaps nedeniyle kaybedildi. Koruyucu RT'nin MSS relapslarına etkisini değerlendirebilmek için daha geniş çaplı bir çalışmaya ihtiyaç vardır.

Tablo 20- Türkiye'deki Çocuk Hematoloji Merkezlerinin ALL tedavi sonuçları

Yazar, yayın yılı, referans numarası Merkez	Protokol	Hasta Sayısı	Ortalama Takip Süresi	EFS %	OS %	Relaps %	Ölüm %	İndüksiyon Ölümü %
Koka A ve ark. Leuk Res. 2014  Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	BFM-90, BFM- TRALL-- 2000	242	45.25 ay	5 yıl SR:88,4 MR:80,7 HR:22,7	5 yıl SR:90,5 MR:82,4 HR:27,6	13	19,4	
Güneş AM ve ark , Ann Hematol. 2014  Uludağ Ün. Tıp Fak. Ve 9 Eylül Ün. Tıp Fak.	BFM-95	343	6,4 yıl	5 yıl SR:95,5 MR:82,7 HR:56,3  Genel: 78,4	5 yıl SR:97,7 MR:82,3 HR:63,4  Genel: 79,9	14,8	20,1	1,5
Soycan LY, Memo 2012 Çok merkezli ilk Türk çalışma (32 merkez)  Aydoğan G, 9. Ulusal Pediatrik hematoloji Kongresi Kongre sunumu 2013 Van	BFM- TRALL 2000	2685		5 yıl SR: 81,9 MR: 71,2 HR: 45,0 Genel: 69,3  10 yıl Genel: 67,4	5 yıl SR: 88,9 MR: 77,4 HR: 52,6 Genel: 75,9  10 yıl Genel:73,9	15	11,9	3,1
Koçak Ü ve ark Pediatri Hematol Oncol 2012  Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	BFM-95	140	69 ay	6 yıl SR:90,6 MR:79,8 HR:58,3  12 yıl SR:86,4 MR:73,8 HR:41,7  Genel: 75	6 yıl SR:93,2 MR:86,7 HR:75  12 yıl SR:88,6 MR:79,5 HR:58,3  Genel: 80,6	12,9	17,9	5,7
Hazar V ve ark, 2010 J Pediatri Hematol Oncol 2010  Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi	BFM- TRALL- 2000	142	63 ay	4 yıl SR:84,5 MR:64,0 HR:38,5  8 yıl SR:78,0 MR:60,5 HR:-  Genel 4 ve 8 yıl 67,3 - 63,2	Genel 4 yıl 76  8 yıl 72	20,4	25	2,1

## 5.5. Tüm hastalarda olaysız sağ kalım, relaps ve ölümlerin değerlendirilmesi

Çalışmamızda 14 yıllık EFS %72,5, OS %80,2 bulunmuştur. Bu sonuç Avrupa BFM-95 çalışmasından biraz düşüktür. Avrupa ALL-BFM 81,83,86,90,95 çalışmalarında EFS sırasıyla %65, %63, %70, %76, %78, OS sırasıyla %77, %72, %79, %83, %85 bulunmuştur. Ülkemizde BFM-95 ve BFM-TRALL-2000 protokollerini uygulayan üniversite hastaneleriyle ise sonuçlarımız benzerdir (Tablo-20).

Protokollere göre incelediğimizde BFM-TRALL-2000'de EFS %70,9, OS %81,2; BFM-95'te EFS %67,7, OS %71; ALLIC-2009'da ise EFS %78,9, OS %84,2 bulunmuştur. BFM-95 grubunda hasta sayımızın az olması ve o dönemde tanı alan hastalarda yüksek lökosit sayısı, büyük yaş gibi risk kriterlerinin fazla olması sağ kalım oranlarının düşük çıkmasına neden olmuştur. Hasta sayılarının tüm protokollere eşit dağılmamış olması çalışmamızın değerlendirmesini kısıtlayan bir durumdur. ALLIC-2009'da flow-MRD kavramının devreye girmesiyle standart risk grubu oranı azalmış, bu da hastalara daha yoğun kemoterapi protokolleri uygulanmasına olanak sağlamıştır. Ülkemizde 2011 yılından itibaren nakil merkezlerinin sayısı artmış ve yabancı vericiden nakil imkanı gelişmiştir. BFM-TRALL 2000'de %8,5 olan nakil oranı ALLIC-2009'da %10,8'e çıkmıştır. ALLIC-2009 protokolü uyguladığımız dönemlerde akraba vericilerden nakillerin beklemeden gerçekleşmesi, yabancı vericiden nakil şansının olması sağ kalım sürelerinde ve relaps oranlarında iyileşme sağlamıştır. BFM-TRALL-2000 protokolünde %20,5 olan relaps oranı ALLIC-2009'da %14'e gerilemiştir.

Çalışmamızda indüksiyon ölüm oranı %3,9 (n:8) olup, gelişmiş ülkelere göre yüksektir. Avrupa BFM-95 grubunun çalışmasında bu oran %0,7'dir. Ülkemizdeki benzer çalışmalarda %1,5 ile %3,1 arasında değişmektedir (Tablo-20). İndüksiyon ölümlerinin en sık nedeni çalışmamızda ve ülkemizdeki benzer çalışmalarda da enfeksiyon olup, bu sorun gelişmekte olan ülkeler için hala ciddi bir problemdir. Tek kişilik oda imkanının olmaması ve odalarda hepa filte bulunmaması enfeksiyon riskini artıran faktörlerdir. Servisimizde çalışan araştırma görevlilerinin 2 aylık rotasyonlarla değişmesi el hijyeni ve santral venöz kateter kullanımı konusunda eğitim gücünü yaratmaktadır. Serviste çalışan sağlık personelinin çalışma kıyafetlerini steril etme, her gün değiştirme olanaklarının olmaması, sekreter yetersizliği nedeniyle doktor ve hemşirelerin cep telefonu taşıma zorunluluğu

enfeksiyon kontrolünü güçleştirmektedir. Düşük sosyoekonomik seviyedeki ailelerin evde hijyen koşullarının yetersiz olması, beslenme problemleri ve ağız bakımının kötü olması enfeksiyonla mücadelede baş edilmesi gereken sorunlardır. Merkezimize malnütrisyon ve çürük dişlerle başvuran hastaların ağız enfeksiyonlarının ciddi sorun oluşturduğu gözlenmektedir. Yatak başında ekokardiyografi (EKO) imkanımızın olmaması nedeniyle EKO çekimi gereken hastaların polikliniğe gitme gerekliliği de enfeksiyon riskini artıran bir diğer durumdur. Çalışmamızda 1 hasta malnütrisyon ve tiflit, 1 hasta ataksi telenjiektazi ve enfeksiyon, 4 hasta diğer enfeksiyonlar nedeniyle kaybedilirken, 1 hasta lökostazise bağlı beyin kanaması ile tanının 4.gününde kaybedildi, 1 hasta ise BFM-TRALL-2000 protokolünde VOD sebebiyle kaybedildi. O dönemde ülkemizde defibrotid elde etmek mümkün değildi. Son yıllarda ise ALLIC-2009 protokolü uygulanan 3 hasta VOD'a farkındalık artışı ve defibrotid kullanma olanağı sayesinde tedavi edilmiştir.

Çalışmamızda tüm ölümler %19,8 (n:41) bulunmuştur. Ülkemizdeki benzer çalışmalarda bu oran %17,9 ile %25 arasında değişmekte olup sonuçlarımız benzemektedir (Tablo 20), Avrupa ve ABD sonuçlarına göre ise yüksektir. ABD'de yaşları 0-21 arasında değişen 42.000 ALL hastası ile yapılan çok merkezli bir vaka serisinde indüksiyon ölümleri %0,7 ile %4 arasında, remisyon ölümleri %1,7 ile %4,5 arasında değişmektedir (104). ALL-BFM 95 çalışmasında tüm ölüm oranı %5,1'dir. Çalışmamızda tüm ölümlerin en sık nedeni %8,21 refrakter relaps iken %6,2'si tedavi ilişkili ölüm (n:10 enfeksiyon, n:2 toksisite), %3,9'u indüksiyon ölümüydü. Bir hasta refrakter hastalık, 2 hasta nakil ilişkili sebeplerle kaybedildi (Şekil-4).

Çalışmamızda relaps oranı %19,3 (n:40) olup, %14'ünü en sık olarak izole kemik iliği relapsları oluşturmaktadır. Yoğunlaştırılmış kemoterapi protokolleri, intratekal uygulamalar ve koruyucu kranyal RT MSS relapslarının azalmasını sağlamıştır. Çalışmamızda 2 hastada izole MSS, 2 hastada kemik iliği + MSS relapsı gelişmiştir. Bir hastamıza tanıda Ph kromozomu negatif olarak raporlanmışken, relapsta çalışılan PCR'da ise Ph kromozomu pozitif olarak bildirilmiştir. Araştırıldığında tanıda sadece p210 çalışıldığı, p190 çalışılmadığı ve raporlanırken BCR-ABL (-) yazıldığı fark edildi. Bu hastaya tirozin kinaz inhibitörü bu nedenle kemoterapiye eklenemedi. Ülkemizde yapılan çalışmalarda relaps oranları %12,9 ile %20,4 arasında değişmektedir (Tablo 20). Avrupa BFM-95 çalışmasında relaps oranı %16,2 ile çalışmamızdan daha düşüktür.

Çalışmamızda tüm hastalarda RFS %79,3 olup BFM-TRALL-2000’de RFS %77,6 iken ALLIC-2009’da %84,9’a yükselmiştir. MRD ile daha güvenilir risk sınıflaması yapılması ve remisyon sonrası tedavi yoğunluğunun daha iyi belirlenmesi ile ALLIC-2009’da RFS oranı iyileştirilmiştir.

Gelişmekte olan ülkelerde lösemi tedavisindeki bir diğer sorun tedavi terkleridir. Çalışmamızda 1 hasta konsolidasyon sonunda remisyondayken, 1 hasta da idame sırasında tedaviyi terk etti ve takiben relaps yaparak geri geldi. Merkezimiz ülkemizin batısında yer aldığından sosyokültürel seviye ile ilişkili olarak tedavi terk oranımız (%0,96) ülkemiz ortalamasına göre düşüktür. Özellikle doğu ve güneydoğu bölgelerimizde bu oran yükselmektedir. BFM-TRALL-2000 çalışmasında tedavi terk oranı ülke genelinde %3,5 iken Diyarbakır’daki bir merkezde bu oran %10’a ulaşmıştır (86-87).

Gelişmiş ülkelerde sekonder maligniteler lösemide tedavi başarısızlığının en önemli nedenlerinden biridir. Kemoteröpatiklere ve radyasyona ikincil gelişen tümörler tedavinin geç yan etkileridir ve latent süresi genellikle 10 yıl üzeridir. Çalışmamızda sadece 1 hastada Hodgkin lenfoma gelişti ve hastamız otolog nakil sonrası hastaliksız yaşamaktadır. Bu sonuç literatürdeki çalışmalara göre düşüktür. Amerika Birleşik Devletleri’nde *St Jude Total Therapy* çalışmalarında 1011 hastada, sekonder malignitelerin 10 yıllık kümülatif risk oranı %3,2 ile %9,9 arasında değişmiştir. Bu protokollerde çok sayıda haftalık etoposid veya teniposidin uygulanması sekonder AML riskini artırmıştır. Merkezi sinir sistemi radyasyonunun sekonder neoplazmlarda payı olduğu düşünülmektedir. Bu merkezlerde koruyucu kranyal RT ve bu kemoteröpatiklerin uygulanması kısıtlanmıştır (105). Avrupa BFM-95 çalışmasında bu oran %1,38’tür, malignitelerin çoğu standart risk grubundaki hastalardan gelişmiştir ve en çok AML ile myelodisplastik sendrom görülmüştür (91). Ülkemizde Cerrahpaşa Tıp Fakültesi’nin çalışmasında %2,47 hastada sekonder malignite gelişmiştir (2 AML, 2 medulloblastom, 1 meningioma, 1 glioblastome multiforme) (89).

Sonuç olarak ülkemizde de çocukluk çağı ALL’lerinde diğer malignitelere kıyasla tedavi başarısı oldukça iyidir ve git gide iyileşme yolundadır.

## 6- SONUÇLAR

Çalışmamızda 207 ALL tanılı çocuk hastanın geriye dönük olarak incelenmesinde aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı:

1. Hastaların 97'si kız (%46,9), 110'u (%53,1) erkekti.
2. Tanı yaşları 11 ay ile 17 yıl 7 ay arasında değişmekte olup, ortalama yaşları  $6,66 \pm 4,38$ , ortanca yaşları ise 5,16 olarak saptandı.
3. Hastaların 153'ü (%73,9) 10 yaş altı, 54'ü (%26,1) 10 yaş ve üzeri idi.
4. Tanı anındaki beyaz küre sayıları 458 ile 743.000 arasında değişmekte olup ortalaması  $52.386 \pm 10.759$ , ortancası 14.000 idi.
5. Beyaz küre sayıları hastaların 119'unda (%57,5) 20.000'den küçük, 61'inde (%31,4) 20.000-100.000 arası ve 23'ünde (%22,1) 100.000'den büyüktü.
6. Risk grupları 55 hasta (%27) SR, 115 hasta (%56,4) MR, 34 hasta (%16,7) HR idi, 3 hasta risk grubu değerlendirilemeden kaybedildi.
7. Flow sitometri çalışılabilen 204 hastanın 174'ü (%84,1) B-ALL, 28'i (%13,5) T-ALL, 2'si (%1) bifenotipik idi.
8. Flow sitometri çalışılabilen hastaların 170'i (%82,1)  $CD10 \geq 20$ , 35'i (%17)  $CD10 < 20$  idi.
9. Hastaların 13'ünde (%6,3) mediasten, 7 'sinde (%3,4) klinik iskelet, 5 'inde (%2,4) MSS tutulumu mevcuttu.
10. Testis tutulumu ile başvuran hasta yoktu.
11. PCR çalışılabilen 201 hastadan 5'inde (%2,4) t(4;11) pozitif, 5'inde t(9;22) pozitifti.
12. Hastaların 188'i (%90,8) prednizolona iyi yanıtı, 18'i (%8,7) kötü yanıtıydı.
13. On beşinci günde kemik iliği incelenen 192 hastanın 127'si (%61,4) M1, 41'i (%19,8) M2, 24'ü (%11,6) M3 olarak belirlendi.
14. Otuz üçüncü günde 195 hasta (%94,2) remisyona girdi, 5 hastanın (%2,4) kemik iliği M2 idi.
15. Sekiz hasta (%3,9) indüksiyon sırasında (6 hasta enfeksiyon, 1 hasta lökostazis sonucu beyin kanaması, 1 hasta venooklüsif hastalık) kaybedildi.



16. Takip edilen olguların 41'i (%19,8) kaybedildi; rezistan hastalık n:1 (%0,4), enfeksiyon n:16 (%7,7), toksisite n:4 (%1,9), rezistan relaps n:14 (%8,2), nakil ilişkili ölüm n:2 (%1), lökostatize bağlı beyin kanaması n:1 (%0,4).
17. Hastaların 40'ı (%19,3) relaps oldu; 29'u (%72,5) izole kemik iliği, 2'si (%5) izole MSS, 2'si (%5) izole testis, 3'ü (%7,5) kemik iliği+MSS, 4'ü (%10) kemik iliği+testis relapsı idi.
18. Ortanca relaps zamanı 25 ay (4 ay-9 yıl 2 ay) idi.
19. Hastaların %3,3'üne (n:7) 1. remisyonda, %5,3'üne (n:11) 2.remisyonda olmak üzere toplam 18 hastaya hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapıldı; 15'i hastaliksız yaşıyor, 2 hasta nakil ilişkili nedenlerle kaybedildi, 1 hastaya 2. nakil sonrası ulaşılamadı.
20. Hastaların 1'i konsolidasyon sırasında remisyundayken, 1 hasta da idame sırasında tedaviyi terk etti ve takiben relaps yaparak merkezimize geldi.
21. Ortalama takip süresi  $14,56 \pm 0,45$  yıl; EFS %72,5; RFS %79,3; OS %80,2 saptandı.
22. Protokollere göre incelediğimizde BFM-TRALL-2000'de EFS %70,9, OS %81,2; BFM-95'te EFS %67,7, OS %71; ALLIC-2009'da ise EFS %78,9, OS %84,2 bulunmuştur.
23. Tüm hastalarda RFS %79,3 olup BFM-TRALL-2000'de RFS %77,6 iken ALLIC-2009'da %84,9'a yükselmiştir.
24. Koruyucu kranyal RT tüm hastaların %49,2'sine uygulanmış olup BFM-TRALL-2000'de bu oran %54,7 iken ALLIC-2009'da %36,8'e düşmüştür.

## 7. ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada, Ocak 2001- Aralık 2014 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji Bölümü'ne başvurmuş ALL tanılı hastaların tedavi sonuçlarının kronolojik olarak uygulanan üç farklı kemoterapi protokolüne göre değerlendirilmesi, ülkemiz ve Avrupa sonuçlarıyla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** BFM-TRALL-2000, BFM-95 ve BFM-ALLIC-2009 protokolleri ile tedavi edilen, tanısı üzerinden en az 4 yıl geçmiş olan 18 yaş altı 207 hasta geriye dönük olarak değerlendirildi. TRALL-2000 protokolü 2001-2010 yılları arasında, BFM-95 protokolü 2010-2012 yılları arasında, ALLIC-2009 protokolü ise 2012-2014 yılları arasında uygulanmıştır.

**Bulgular:** Olguların 117'si (%56,5) TRALL-2000, 31'i (%15) BFM-95, 57'si (%27,5) ALLIC-2009 protokolü ile tedavi edildi. Risk grupları SR %27, MR %56,4, HR %16,7 idi. İmmunfenotiplemede, olguların 174'ü B-ALL (%84,1), 28'i T-ALL (%13,5), 2'si bifenotipik (%1) idi. Hastaların 5'i (%2,4) t(4;11) pozitif, 5'i (%2,4) t(9;22) pozitif saptandı. Sekizinci günde yaşayan 206 hastanın 188'inde (%90,8) prednizolon cevabı iyi idi. On beşinci gün kemik iliği 41 hastada (%19,8) M2, 24 hastada (%11,6) M3 olarak belirlendi. Otuz üçüncü günde 195 hastada (%94,2) remisyona sağlandı; 8 hasta indüksiyon sırasında (6 hasta enfeksiyon, 1 hasta toksisite, 1 hasta lökostatize bağlı beyin kanaması nedeniyle) kaybedildi. Takip edilen olgulardan 41'i (%19,8) kaybedildi, 40'ında (%19,3) relaps oldu, 1 hastada sekonder malignite (Hodgkin lenfoma) gelişti, 2 hasta tedaviyi terk etti. Kaybedilen 41 hastanın 8'i indüksiyon ölümü, 1'i rezistan hastalık, 13'ü tedavi ilişkili (n:10 enfeksiyon, n:2 toksisite), 17'si refrakter relaps, 2'si nakil ilişkili nedenlerle kaybedildi. Hastaların %3,8'ine (n:8) 1. remisyonda, %4,8'ine (n:10) 2. remisyonda hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapıldı. Bir hastaya ikinci nakil sonrası ulaşılamadı. Ortalama takip süresi  $14,56 \pm 0,45$  yıl; EFS %72,5, RFS %79,5, OS %80,2 saptandı. Protokollere göre TRALL-2000, BFM-95, ALLIC-2009 EFS sırasıyla %70,9, %67,7 ve %78,9 iken OS sırasıyla %81,2, %71 ve %84,2 olarak hesaplandı. Tüm hastalarda RFS %79,3 olup BFM-TRALL-2000'de RFS %77,6 iken ALLIC-2009'da %84,9'a yükselmiştir. BFM-TRALL-2000 protokolünde koruyucu kranyal RT oranı %54,7 iken ALLIC-2009'da bu oran %36,8'e düşmüştür.

**Sonuç:** Tedavi sonuçlarımız ülkemizin batısındaki üniversite hastanelerinin çocukluk çağı ALL sonuçları ile benzerdir ancak batı Avrupa ve ABD sonuçlarına göre biraz daha düşüktür. ALLIC protokolünde MRD ile daha güvenilir risk sınıflaması yapılması ve remisyon sonrası tedavi yoğunluğunun daha iyi belirlenmesi ile standart risk grubu küçülmüş, kranyal RT oranı azaltılmış, EFS, RFS ve OS’de iyileşme sağlanmıştır. İndüksiyon ölümleri ve tedavi ilişkili ölümlerin azaltılması, tedavi terklerin ortadan kalkması, hastanelerin oda şartlarının iyileştirilmesi (tek kişilik, HEPA filtreli odalar), MRD’nin daha hassas yöntemlerle değerlendirilmesi ile sonuçlarımız iyileştirilebilir.

**Anahtar sözcükler:** Akut lenfoblastik lösemi, BFM-95, ALLIC-2009, minimal rezidüel hastalık

## 8. İNGİLİZCE ÖZET

**Objective:**The aim of this study was to evaluate the treatment results of patients diagnosed with ALL in the Division of Pediatric Hematology of Kocaeli University, between January 2001 and December 2014, with three different BFM-ALL chemotherapy protocols administered chronologically, and to compare them with the results of centers from our country and Europe.

**Material and method:** Two-hundred-seven patients under 18-years-of age who were diagnosed at least 4 years ago and treated with BFM-TRALL-2000, BFM-95 and BFM-ALLIC-2009 protocols were evaluated retrospectively. TRALL-2000 protocol was implemented between 2001-2010, BFM-95 protocol was implemented between 2010-2012 and ALLIC-2009 protocol was implemented between 2012-2014.

**Results:** One-hundred-seventeen (56.5%) of the cases were treated with TRALL-2000, 31cases (15%) with BFM-95 and 57 cases (27.5%) were treated with ALLIC-2009 protocol. Risk groups were SR 27%, MR 56.4%, HR 16.7%. In immunophenotyping, 174 of the cases were B-ALL (84.1%), 28 were T-ALL (13.5%), and 2 were biphenotypic (1%). Five (2.4%) patients were detected as (4;11) positive and 5 (2.4%) of them as t(9;22) positive. Prednisolone response was good in 188 (90.8%) out of 206 patients alive on the 8th day. In the 15th day, bone marrow was identified mostly as M1, 41 patients (19.8%) as M2 and in 24 patients (11.6%) as M3. On the thirty-third day, remission was achieved in 195 patients (94.2%); 8 patients died during induction (6 patients had infection, 1 had toxicity, 1 had cerebral hemorrhage due to leukostasis). Forty-one (19.8%) cases were died, 40 (19.3%) cases relapsed, 1 patient developed secondary malignancy (Hodgkinlymphoma), 2 patients abandoned treatment. Eight patient died in the induction, 1 died due to resistant disease, 13 died due to treatment complications (n:10 infection, n:2 toxicity), 17 due to refractory relapse, 2 due to transplant-related complications. Eight patients (3.8%) underwent hematopoietic stem cell transplantation in the first remission and 10 patients (4.8%) in the second remission. The mean follow-up period was  $14.56 \pm 0.45$  years; EFS, RFS and OS were 72.5%, 79.5% and 80.2%, respectively. Event free survival were 70.9%, 67.7%, 78.9% in TRALL-2000, BFM-95, ALLIC-2009 respectively, and OS were 81.2%, 71%, 84.2% respectively. Relaps free survival was 79.3% in all the patients, it was 77.6% in BFM-TRALL-2000 but improved

to 84.9% in ALLIC-2009. In the BFM-TRALL-2000 54.7% of the patients received prophylactic cranial RT but this treatment decreased to 36.8% in the BFM-ALLIC-2009.

**Conclusion:** Our treatment results are similar to the results of childhood ALL treatment of University hospitals from west of Turkey, but are slightly less succesful than results from West Europe and USA results. In the BFM-ALLIC-2009 protocol, with MRD-based more sensitive risk classification and beter determination of post-remission therapy intensity, standard risk group was reduced, cranial RT treatment frequency was reduced, and EFS, RFS and OS were improved. Our results can be more satisfactory by reducing induction and treatment-related deaths, reducing treatment abandonments, improving hospital conditions (single room, HEPA filtered rooms), and determining MRD with more sensitive methods.



## 9- EKLER

### EK 1- Aydınlatılmış Onam, Bilgilendirilmiş Rıza Belgesi



T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
ARAŞTIRMA VE UYGULAMA HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
ÇOCUK HEMATOLOJİ BİLİM DALI

AYRINTILI TANI VE TEDAVİ İŞLEMLERİ ONAY BELGESİ\*  
(Aydınlatılmış Onam, Bilgilendirilmiş Rıza Belgesi)

*Sayın ebeveyn, hasta vekili ya da yasal temsilcisi,  
Hastanızın sağlık durumu ve size önerilen, tanı ve tedaviye yönelik tıbbi, cerrahi her türlü işlem ve seçenekleri, yarar, olası tehlike ve zararları konusunda bilgi sahibi olmak, bunları kabul etmek, tümü ya da bir kısmını reddetmek ya da yapılacak işlemleri herhangi bir aşamasında durdurmak hakkına sahiptir.  
Sizden okuyup anlamanızı istediğimiz bu belge bu uygulamalara rıza gösterip göstermeyeceğinizi belirlerken sizi bilgilendirmek ve onayınızı almak için hazırlanmıştır.*

1. Biz, .....isimli hastanın ....., hiçbir baskı ve yönlendirme olmaksızın, tümüyle kendi özgür irademizle, hastamız için başvurumuza neden olan yakınmaları değerlendirmek ve gerekli görülen muayene, inceleme ve uygulamaları yapmak üzere, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ni ve öğretim üyesi, uzman hekim, araştırma görevlisi, hemşire ve diğer sağlık çalışanlarıyla birlikte Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nı ve gerektiğinde Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin diğer dallarını yetkili kılıyor ve hastamız için gerekli işlem ve uygulamaların yapılmasını istiyoruz.

2. Hekimler bize, hastamızın sağlık durumu konusunda bilgi vermiş, tanının .....olduğunu anlatmış, tedavi olmazsa hayatta kalmasının mümkün olmadığını belirtmişlerdir. Bu belgede yazılı olanlardan daha ayrıntılı biçimde hastalığın ne olduğu, tanı ve tedavi için nelerin yapılması gerektiği varsa seçenekleri, tanı amaçlı işlemler sırasında ortaya çıkabilecek sorunları açıklamış, ayrıca broşür verilmiş, tedavide kullanılan ilaçların (kemoterapi) yan etkileri olabileceği ancak hastanın iyileşmesi için zorunlu olduğunu ve bütün dünyada kullanılmış, yararı gösterilmiş tedaviler olduğunu anlatmış, bizi bilgilendirmiş ve onayımız (rızamız) olup olmadığını sormuştur. Biz işlemler sırasında nadir de olsa olabilecek riskleri ve ilaç yan etkilerini anladık; hastamız için gereken işlem ve uygulamaların yapılmasını tümüyle kabul ediyor, onaylıyor ve yapılmasına izin veriyoruz. Bu işlemler idrar veya santral venöz kateterlerin takılması, uçlardaki damarlara yapılan girişimler, tanı amaçlı doku örneği (biyopsi) alma, tanı amaçlı beyin omurilik sıvısı alma ve bu alana ilaç verme (bel iğnesi= intratekal uygulamalar), beyinde olabilen lösemi hücrelerini tedavi etme amaçlı ışın tedavisidir.

Kemoterapi ilaçlarının, bulantı kusma, ağız yarası, geçici saç kaybı, kilo artışı, kan şekeri yükseltme, karaciğer tahlillerinde bozulma, sarılık, nadir de olsa karaciğer yetersizliği, nadir de olsa kalpte ritm bozukluğu, kalp yetersizliği, kanama ve pıhtılaşma bozukluğu, ishal, göz kapağında düşüklük, mesane işlevlerinde bozulma, düşük ayak, havale geçirme gibi yan etkileri olabileceğini anlattı. Bu yan etki olasılıklarına karşın tedaviyi kabul ediyor ve onaylıyoruz.

Hastalık gereği çocuğumuzda mikroplara karşı direncin iyi olmadığı ara ara ateşlenebileceği, bakteri virus ve mantarların etken olduğu ağır enfeksiyonlar geçirebileceği bize anlatıldı. Bu enfeksiyonlar için gerekli antibiyotik, virus ve mantarlara yönelik tedaviler kullanılmak zorunda olduğu söylendi. Bu ilaçların da nadir de olsa, karaciğer, böbrek gibi organlarda hasar yapma olasılığını öğrendik. Direncinin iyi olmaması nedeniyle enfeksiyonlara yönelik tüm tedavilere karşın hastamızın enfeksiyonlarla da kaybedebileceğini öğrendik. Hastamız yoğun bakım gerektirirse bu üniteye alınabilir, solunum destek cihazına (ventilatör) bağlanabilir. Bu tedavilerin yapılmasını kabul ediyoruz.

3. Hastamızın sağlık durumu konusunda, ilk başvurumuzda bize anlatılan tanı ve tedavi uygulamalarına ek olarak, hekim, diğer sağlık çalışanları ve başka anabilim dallarınca, tanı ve tedavi amacıyla değişik işlemler yapılabileceğini biliyoruz; bu işlemlerin yapılmasını kabul ediyor, onaylıyor ve yapılmasına izin veriyoruz. Tanı amaçlı radyolojik incelemeler (röntgen), skopi, ultrasonografi, sintigrafi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans (MR) ve benzeri işlemlerdir. Bu işlemler için hastaya anestezi (uyutma, bayıltma) verilmesi gerekebilir. Bağırsak tıkanıklığı nedeniyle ameliyat yapılması, vücut boşluklarındaki apselerin temizlenmesi gerekebilir. Bu işlemlere rıza gösteriyoruz.

4. Hastalık gereği kan ve kan ürünleri (trombosit, taze donmuş plazma, eritrosit süspansiyonu) ile destek gerektiği bize anlatıldı. Bunların ateş, kaşıntı, nefes darlığı, hemoliz (alyuvarların parçalanması ve idrarda kırmızı renk geliştirme) ve düşük oranda da olsa sarılık (hepatit), AIDS, frengi bulaşına neden olabileceği anlatıldı. Hastamızda kan ürünlerinin kullanılmasını istiyor ve onaylıyoruz.

5. Bütün tanı ve tedavi uğraşlarına rağmen, bu tür habis hastalıklarda hekimlerce tam iyileşme (şifa) güvencesi verilemeyeceği biliyor ve kabul ediyoruz. Doktorlarımız bize iyileşme oranları ile ilgili bilgileri verdi. Bazı hastaların kemoterapiye iyi cevap vermeyeceği veya başlangıçta iyi cevap vermesine karşın hastalığın tekrarlayabileceği bize anlatıldı. Bunları anladık ve tedavinin yapılmasına rıza gösterdik.

6. Hastamızın kaybedilmesi durumunda ölüm nedeni anlaşılmasa da ölür ölmez vücudun bütünlüğüne zarar vermeden ölüm nedenini açıklamak amaçlı iğne ile doku örneği alınabileceği bildirildi. Bu işleme ve hastamla ilgili klinik ve laboratuvar bilgilerinin, doku örneklerinin resimlerinin, doku örneklerinin mikroskopta çekilmiş resimlerinin hastamın kimliği açıklanmadan bilimsel ve eğitsel amaçla kullanılmasına, başarılı tedavilerin yazılmasına bilimsel dergilerde yayınlanmasına onay veriyoruz.

7. Bu yazılı belgenin tamamını, okuduk / okuma bilmediğimiz için bize anlaşılır biçimde okundu / bize dilimize çevrilerek açıklandı. Başvurumuz sırasında, sonrasında ve bu belge doldurulurken, bize hastamızın sağlık durumuna ilişkin her türlü soru sorma, değerlendirme ve karar verme fırsatı verildi, gerekli yanıtlar verildi. Kendi özgür irademizle bu belgeyi imzalayarak, hastamız için gerekli görülen tanı ve tedavi uygulamalarına izin ve onay veriyoruz.

**Tarih:** ..... / ..... / .....

**Saat:** .....

Hasta Vekili ya da Yasal Yetkilisinin;

Adı, Soyadı / Ad ve Soyadları:

Hastayla İlişkisi:

Onay Veren / Onay Verenlerin İmzası:

Tanık Adı, Soyadı:

Tanık İmzası:

Adresi:

Bilgi Veren Hekimin Adı, Soyadı, İmzası:

Varsa Çevirmenin Adı, Soyadı, İmzası:

\* Bu onay belgesi toplam iki sayfa olup 1219 sayılı yasanın 70. ve 5237 sayılı yasanın 26. maddesi uyarınca üç örnek olarak düzenlenmiş ve bir örneği hastanın yasal temsilcisine verilmiştir.

## 10. KAYNAKLAR

1. Hutter JJ. Childhood leukemia. *Pediatr Rev.* 2010;31:234-41.
2. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL ve ark. ed, International Agency for Research on Cancer (IARC). Lyon,2017.
3. Tubergen DG, Bleyer A, Ritchey AK, Friehling E. The Leukemias. In: Kliegman RM. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 20th ed. Philadelphia: Elsevier. 2016: 22:2437-44
4. Mörücke A, Zimmermann M, Reiter A ve ark. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia.* 2010;24:265-84.
5. Stary J, Zimmermann M, Campbell M ve ark. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002. *J Clin Oncol.* 2014;32:174-84.
6. Lanzkowsky P. Leukemias. In: P. Lanzkowsky (ed). *Manual of Pediatric Hematol and Oncol,* 5th ed. Churchill Livingstone: New York. 2011;17: 518-66.
7. Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ ve ark. (eds). *Williams Hematology,* 7th edition. The McGraw-Hill Companies. 2006:1321-42.
8. Ağaoğlu L, Anak S, Ayan İ ve ark. Neoplastik hastalıklar. Neyzi O, Ertuğrul T, ed. *Pediyatri.* 4. Basım. İstanbul: Nobel Matbaacılık. 2010:1349-71.
9. Pearson HA. History of Pediatric Hematology Oncology. *Pediatr Res.* 2002;52:979-92
10. Burchenal HH, Murphy ML. Long term survivors in acute leukemia. *Cancer Res.*1965;25:1491-95.
11. Farber S, Diamod LK, Mercer RD, ve ark. Temporary remissions in acute leukemia of children produced by folic acid antagonist 4-aminopteroyl-glutamic acid (aminopterin). *N Engl J Med.*1948; 238:787-93.
12. Miller DR. A tribute to Sidney Farbey-the father of modern chemotherapy. *BJH.* 2006;134:20-26.
13. Burchenal HH, Murphy ML, Ellison RR ve ark. Clinical evulation of a new antimetabolite, 6-mercapto purine in the treatment of leukemia and allied diseases. *Blood.*1953; 8:965-99.
14. Skipper HE, Schabel F, Wilcox WS. Experimental evaluation of potential anticancer agents. On the criteria and kinetics associated with “curability” of experimental leukemia. *Cancer Chemother Rep.*1964; 35:1-111.



15. Freireich EJ, Karon M, Frei E III. Quadruple combination therapy (VAMP) for acute lymphoblastic leukemia of childhood. *Proc Am Assoc Cancer Res.*1964; 5:20.
16. Acute Leukemia Group B. New treatment Schedule with improved survival for acute lymphocytic leukemia of childhood. *JAMA.*1965;194:75-81.
17. Auer RJA, Simone J, Hustu O ve ark. Central Nervous system therapy and combination chemotherapy of childhood lymphocytic leukemia. *Blood.*1971; 37:272-81.
18. Pui CH, Evans WE. Drug therapy: acute lymphoblastic leukemia. *N Eng J Med.* 1998; 339:605-14.
19. Kutluk T., Yeşilipek A. Turkish National pediatric cancer registry 2002-2008 ( Turkish Pediatric Onkology Group and Turkish Pediatric Hematology Society). *Pediatric Blood Cancer.* 2009;53:851.
20. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2006. Available at: <http://seer.cancer.gov/csr/1975-2006/> Accessed March 7, 2019.
21. Baruchel A, Leblanc T, Schaison G. Pathology of acute lymphoblastic leukemias. *Pediatric Hematology.*2nd ed Lilleyman JS, Hann IM, Blanchette VS, eds. London: Churchill Livingstone. 1999:537-63.
22. Yüksel-Soycan L, Aydoğan G, Tanyeli A et al. BFM-TR ALL 2000: First Turkish multicentric study in the treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood Cancer.* 2006;47: 426-7.
23. Spector LG, Ross JA, Robison LL ve ark. Epidemiology and etiology. Pui CH, ed. *Childhood leukemias.* New York: Cambridge University Press. 2006:48–66.
24. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet.* 2013;381:1943-55.
25. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet.* 2008: 22;371:1030-43.
26. Greaves M. Molecular genetics, natural history and demise of childhood leukaemia. *Euro J Cancer.*1999;35;1941-53.
27. Eguchi-Ishimae M, Eguchi M, Ishii E ve ark. Breakage and fusion of the TEL (ETV6) gene in immature B lymphocytes induced by apoptogenic signals. *Blood.* 2001;97;737-43.
28. Aksu Uzunhan Tuğçe, Karakaş Zeynep. *Çocuk Dergisi.* 2012;12;6-15.
29. Schulze-Rath R, Hammer GP, Blettner M. Are pre- or postnatal diagnostic x-rays a risk factor for childhood cancer? *Radiat Environ Biophys.* 2008;47;301–12.

30. Kheifets L, Shimkhada R. Childhood leukemia and EMF: review of the epidemiologic evidence. *Bioelectromagnetics*. 2005;7;51-59.
31. Yüksel-Soycan L, Akut lenfoblastik lösemi: Tanı, klinik. Anak S.S, Aydoğan G, Çetin M ve ark. *Pediatric Hematoloji*, 1. basım. Çapa-İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık. 2011:597-609.
32. Urayama K, Ma X, Buffler PA. Exposure to infections through day-care attendance and risk of childhood leukemia. *Radiat Prot Dosimetry*. 2008;132:259–66.
33. Gilham C, Peto J, Simpson J ve ark. Daycare in infancy and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: findings from UK casecontrol study. *BMJ*. 2005;330:1294.
34. Roman E, Simpson J, Ansell P ve ark. Childhood acute lymphoblastic leukemia and infections in the first year of life: a report from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *Am J Epidemiol*. 2007;165:496–504.
35. Carroll WL, Bhatla T, Redner A, Kessel R. Acute Lymphoblastic & Myeloid Leukemia. Lanzkowsky P, Jeffrey M. ed. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 6th. Chennai, India: Elsevier. 2016:18-19;367-406.
36. Onciu M. Acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009;23;655-74.
37. Pui C-H. Childhood leukemias. *N Eng J Med*. 1995;332;1618-30.
38. Scrape M, Stanulla M. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. Pui C-H, ed. *Treatment of acute leukemias new directions for clinical research*. New Jersey. Humana Press Inc. 2003:87-104.
39. Lichman MA, Beutler E, Selishon U, Kaushanasky K, Kipss TU. Acute Lymphoblastic Leukemia and Acute Myeloid Leukemia. *Williams Hematology* 7th Edit. 2007:87-91.
40. Owen PS, Ian MH. Clinical Features and thrapy of Lymphoblastic Leukemia *Pediatric Hematology* Third edit. 2006:20;450-87.
41. Boveri T. *Zur frage der entstehung maligner tumoren*. Jena, Gustav Fischer. 1914 .
42. Nowell PC, Hungerford DA. Chromosome Studies on Normal and Leukemic Human Leukocytes *JNCI*. 1960;25: 85-109.
43. Secker-Walker LM, Lawler SD, Hardisty RM. Prognostic implications of chromosomal findings in acute lymphoblastic leukaemia at diagnosis. *Br Med J*. 1978;2:1529-30.

44. Moorman AV, Ensor HM, Richards SM ve ark. Prognostic effect of chromosomal abnormalities in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results from the UK Medical Research Council ALL97/99 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:429-38.
45. Leukemias In: Lanzkowsky P editor, *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*: Elsevier Academic Press. San Diego. 2005:415-53.
46. Shurtleff SA, Buijs A, Behm FG ve ark. TEL/AML1 fusion resulting from a cryptic t(12;21) is the most common genetic lesion in pediatric ALL and defines a subgroup of patients with an excellent prognosis. *Leukemia.*1995; 9:1985-89.
47. Martiat P , Ifrah N , Rassool F ve ark. Molecular analysis of Philadelphia positive essential thrombocythemia. *Leukemia.*1989; 3:563-65.
48. Rowley JD. Ph1-positive leukaemia, including chronic myelogenous leukaemia. *Clin Haematol.* 1980;9:55-86.
49. Heisterkamp N, Jenkins R, Thibodeau S, Testa JR, Weinberg K, Groffen J. The bcr gene in Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 1989;73:1307-11.
50. Daley GQ, Van Etten RA, Baltimore D. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. *Science.* 1990;247:824-30.
51. Heisterkamp N, Jenster G, ten Hoeve J, Zovich D, Pattengale PK, Groffen J. Acute leukaemia in bcr/abl transgenic mice. *Nature.*1990;344:251-3.
52. Lugo TG, Pendergast AM, Muller AJ, Witte ON. Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products. *Science.* 1990;247:1079-82.
53. RC Ribeiro, M Abromowitch, SC Raimondi, SB Murphy, F Behm,DL Williams. Clinical and biologic hallmarks of the Philadelphia chromosome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 1987;70:948-53.
54. Stefan F, Guillermo GM, Deborah A.T, Hagop M. K. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia-current concepts and future perspectives. *Rev Clin Exp Hematol.* 2002;6:142-60.
55. Jones LK, Saha V. Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia of childhood. *Br J Haematol.* 2005;130:489-500.

56. Schultz KR, Carroll A, Heerema NA ve ark. 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.
57. Loh ML, Zhang J, Harvey RC, et al. Tyrosine kinome sequencing of pediatric acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group TARGET Project. *Blood* 2013;121:485.
58. Tran TH, Loh ML. Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;561-66.
59. Gokbuget N, Hoelzer D. Recent approaches in acute lymphoblastic leukemia in adults. *Rev Clin Exp Hematol* 2002; 6.2;114-41.
60. Coustan-Smith E, Sancho J, Hancock ML ve ark. Clinical importance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*.2000;96:2691-96.
61. Gameiro P, Moreira I, Yetgin S, et al. Polymerase chain reaction (PCR)- and reverse transcription PCR-based minimal residual disease detection in long-term follow-up of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2002;119:685-96.
62. Marshall GM, Haber M, Kwan E ve ark. Importance of minimal residual disease testing during the second year of therapy for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2003;21:704-9.
63. Borowitz MJ, Pullen DJ, Shuster JJ ve ark. Minimal residual disease detection in childhood precursor-B-cell acute lymphoblastic leukemia: relation to other risk factors. A Children's Oncology Group study. *Leukemia* 2003;17:1566-72.
64. Cavé H, van der Werff ten Bosch J, Suciú S ve ark. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer--Childhood Leukemia Cooperative Group. *N Engl J Med*.1998;339:591-98.
65. Nyvold C, Madsen HO, Ryder LP ve ark. Precise quantification of minimal residual disease at day 29 allows identification of children with acute lymphoblastic leukemia and an excellent outcome. *Blood*. 2002; 99:1253-58.
66. Coustan-Smith E, Sancho J, Behm FG ve ark. Prognostic importance of measuring early clearance of leukemic cells by flow cytometry in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2002;100:52-58.

67. Conter V, Valsecchi MG, Parasole R ve ark. Childhood high-risk acute lymphoblastic leukemia in first remission: results after chemotherapy or transplant from the AIEOP ALL 2000 study. *Blood*. 2014;123:1470-78.
68. Borowitz MJ, Wood BL, Devidas M ve ark. Prognostic significance of minimal residual disease in high risk B-ALL: a report from Children's Oncology Group study AALL0232. *Blood*. 2015;126:964-71.
69. Hann I, Vora A, Harrison G ve ark. Determinants of outcome after intensified therapy of childhood lymphoblastic leukaemia: results from Medical Research Council United Kingdom acute lymphoblastic leukaemia XI protocol. *Br J Haematol*. 2001;113:103-14.
70. Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. In: Principles and Practice of Pediatric Oncology, 4th ed, Pizzo PA, Poplack DG (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: 2002:489.
71. Henze G, Langermann HJ, Lampert F, Neidhardt M, Riehm H. ALL therapy study 1971-1974 of the German working group for leukemia research and therapy in childhood: prognostic significance of initial features and different therapeutic modalities. *Klin Padiatr*. 1979;191:114-26.
72. Riehm H, Gadner H, Henze, G ve ark. The Berlin Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Therapy Study, 1970-1976. *American Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 1980;2:299-306.
73. Henze G, Langermann HJ, Brämswig J ve ark. The BFM 76/79 acute lymphoblastic leukemia therapy study. *Klin Padiatr*. 1981;193:145-54.
74. Henze G, Langermann HJ, Fengler R. Acute lymphoblastic leukemia therapy study BFM 79/81 in children and adolescents: intensified reinduction therapy for patients with different risk for relapse. *Klin Padiatr*. 1982;194:195-203.
75. Langermann HJ, Henze G, Wulf M, Riehm H. Estimation of tumor cell mass in childhood acute lymphoblastic leukemia: prognostic significance and practical application. *Klin Padiatr*. 1982;194:209-13.
76. Schrappe M, Beck J, Brandeis WE ve ark. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood and adolescence: results of the multicenter therapy study ALL-BFM 81. *Klin Padiatr*. 1987;199:133-50.
77. Riehm H, Gadner H, Henze G ve ark. Results and significance of six randomized trials in four consecutive ALL-BFM studies. *Haematol Blood Transfus*. 1990;33:439-50.

78. M. Schrappe, A. Reiter, K. Welte ve ark.. Risk Adapted Treatment in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Data from the Berlin-Frankfurt-Münster Group. *Acute Leukemias VI*. 1997;601-10.
79. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD ve ark., Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood*. 1994;84:3122-33.
80. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD ve ark. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. *Blood*. 2000;95:3310-22.
81. G Henze, R Fengler, R Hartmann, Six-year experience with a comprehensive approach to the treatment of recurrent childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL-REZ BFM 85). A relapse study of the BFM group. *Blood*. 1991;78:1166-72
82. M Smith , D Arthur , B Camitta ve ark. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 1996;14:18-24.
83. Protocols and committees progress reports.10th Annual Meeting of the international BFM study group. 7-9 May1999. Monza, Italy.
84. Kocak U, Gursel T, Kaya Z ve ark.ALL-BFM95treatmentinTurkishchildren with acute lymphoblastic leukemia—experience of a single center. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012;29:130-40.
85. Güneş AM, Oren H, Baytan B ve ark. The long-term results of childhood acute lymphoblastic leukemia at two centers from Turkey: 15 years of experience with the ALL-BFM 95 protocol. *Ann Hematol*. 2014;93:1677-84.
86. Lebriz Yüksel-Soycan. Significant heterogeneity between centers during early evaluation of the first Turkish multi-centric study in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. memo - Magazine of European Medical Oncology. December 2012;5:296-301.
87. Aydoğan G. BFM Protokolü ve Türkiye Deneyimi. 9. Ulusal pediatrik hematoloji kongresi, kongre sunumu. Van: 2013.
88. Valentino Conter,1 Maria Grazia Valsecchi,2 Rosanna Parasole. Childhood high-risk acute lymphoblastic leukemia in first remission: results after chemotherapy or transplant from the AIEOP ALL 2000 study. *Blood*. 2011;23:1470-78.

89. Koka A, Saygin C, Uzunaslana D, Ozdemir N, Apak H, Celkan T. A 17-year experience with ALL-BFM protocol in acute lymphoblastic leukemia: prognostic predictors and interruptions during protocol. *Leuk Res.* 2014;38:699-705.
90. Hazar V, Karasu GT, Uygun V, Akcan M, Küpesiz A, Yesilipek A. Childhood acute lymphoblastic leukemia in Turkey: factors influencing treatment and outcome: a single center experience. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010;32:317-22.
91. Möricke A, Reiter A, Zimmermann M, ve ark. ALL-BFM Study Group Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM95. *Blood.* 2008;111:4477-89.
92. Pui CH, Pei D, Sandlund JT, Rubnitz JE. ve ark. Long-term results of St Jude Total Therapy studies 11, 12, 13A, 13B and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2010; 24:371–82.
93. Stark B, Nirel R, Avrahami G ve ark..Longterm results of the Israeli National Studies in childhood acute lymphoblastic leukemia: INS 84, 89 and 98. *Leukemia* 2010;24(2):419–24.
94. Hussein H, Sidhom I, Naga SA ve ark. Outcome and prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in children at the National Cancer Institute, Egypt. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2004;26:507-14.
95. Hunger SP, Baruchel A, Biondi A ve ark. The thirteenth international childhood acute lymphoblastic leukemia workshop report: La Jolla, CA, USA, December 7–9, 2011. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60:344–48.
96. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A ve ark. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia.* 2010;24:265–84.
97. Stackelberg AV, Hartmann R, Bühner C ve ark. High-dose compared with intermediate-dose methotrexate in children with a first relapse of acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2008;11: 2573-80.
98. Riehm H, Reiter A, Schrappe M ve ark. Corticosteroid-dependent reduction of leukocyte count in blood as a prognostic factor in acute lymphoblastic leukemia in childhood (therapy study ALL-BFM 83). *Klin Padiatr.*1987;199:151-60.
99. Schrappe M. Evolution of BFM Trials for Childhood ALL. *Ann Hematol* 2004;83: 121-3.

100. Pui CH, Campana D. New definition of remission in childhood acute lymphoblastic leukemia *Leukemia*. 2000;14:783-5.
101. Soycan LY BFM ALL protokolleri. *Türk Hematoloji Dergisi* 2007;1:77-86.
102. van Dongen JJ, Seriu T, Panzer-Grümayer ER ve ark. Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Lancet*. 1998;352:1731-8.
103. van der Velden VH, Panzer-Grümayer ER ve ark.. Optimization of PCR-based minimal residual disease diagnostics for childhood acute lymphoblastic leukemia in a multi-center setting. *Leukemia*. 2007;21:706-13.
104. Hunger SP, Baruchel A, Biondi A. The Thirteenth International Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Workshop Report: La Jolla, CA, USA, December 7-9, 2011. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:344-48.
105. Pui CH, Pei D, Sandlund JT ve ark. Long-term results of St Jude Total Therapy Studies 11, 12, 13A, 13B, and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2010;24:371-82.