

ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİSİ

Tiraje CELKAN*

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) çocukluk çağında görülen en sık malin hastalıktır. Yaklaşık 150 yıl önce tanımlanmasına rağmen hastalığın tedavisinde % 80'lere ulaşan mükemmel sonuçlara son 30 yıl içinde yavaş yavaş ulaşılmıştır. Bu iyi sonuçlara çoklu ilaç uygulamaları kadar, santral sinir sistemi profilaksisi, idame ve destek tedavi uygulamaları ile gelinmiştir.

(1,7,11,14,22,25,26).

EDİPEMİYOLOJİ:

Çocukluk çağı kanserlerinin % 25-30'unu lösemiler oluşturur. Lösemilerin % 75-85'ini ise ALL oluşturur. Yıllık insidans Amerika Birleşik Devletleri'nde 4/100.000, Türkiye'de 1,5/100.000 (Sağlık Bakanlığı verilerine göre) olarak belirtilmektedir. En sık 1-4 yaşta saptanır. Kız/erkek oranı 1/1.2-1.3'dür. Beyaz ırkta sarı ve siyah ırka göre daha sık saptanır (1,26).

ETİYOPATOGENEZ:

Akut lösemilerin kesin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Sonsuz çoğalma yeteneği olan hematopoetik kök hücrelerin diferansiyasyon, diğer ifade ile olgulaşma göstermeden bir mutasyon sonucu devamlı çoğalması ile gelişir. Yapılan çalışmalar blastların klonal olduğunu göstermiştir. Löseminin tek bir hücreden gelişen bir hastalık olduğu yani klonal olduğu ya T lenfosit reseptörleri veya B hücre yüzeyel Ig'lerinin moleküler incelenmesi sonucunda saptanan özelliklerin tüm blastlarda aynı olduğunun gösterilmesi ile ispatlanmıştır (1).

Patogenezde tek bir mutasyondan daha çok ardışık birkaç mutasyon sonrası oluşan mutant hücrenin çoğalması sorumlu tutulmaktadır. Bu teoriler arasında en fazla destek gören Knudson'un "Two hit teorisi"dir. Bu düşünceye göre çocuk henüz anne karnında iken ilk mutasyon oluşur. İkinci mutasyonsa postnatal dönemde çevresel faktörler sonucunda (enfeksiyon, radyasyon, toksin, diyet, immün supresyon, vb) gelişir. Tüm bu mutasyonlar sonucunda 2 olay gelişmektedir:

Tümör baskılayıcı genlerde fonksiyon kaybı (delesyon, hipometilasyon veya mutasyon)

Protoonkogenlerde fonksiyon kazanımı (mutasyon, translokasyon, amplifikasyon)

Apoptoza karşı direnç kazanan tek bir hücrenin çoğalma yeteneğini kaybetmeden farklılaşma özelliğini kaybetmesi

sonucu ölümsüz lösemik klon gelişir. Bu sürekli çoğalan hücreler kemik iliği ve organları istila ettiğinde lösemi klinik olarak saptanacak duruma gelmiş olur. Genellikle lösemi kemik iliğinden başlayıp diğer organlara yayılır, ancak çok nadiren kemik iliği organ tutulumunu takip edebilir (ekstramedüller başlangıç).

Lösemi eğiliminin arttığı durumlar

1. Radyasyon, elektromanyetik alan,
2. Kimyasal maddeler(benzen ve metabolitleri fenol, hidrokinon, katekol, benzenetriol vb.). Topoizomeraz enzimini inhibe ederek
3. İlaçlar : özellikle alkilleyici ve epipodofilotoksin kullanım sonrası
4. genetik:
 - a. İkiz eşi olma: İlk 5 yılda risk %20
 - b. Lösemili çocuğun kardeşi: lösemi gelişme riski topluma göre 4 kat fazla
 - c. Kromozom bozuklukları
 1. down sendromu: 1/95
 2. Bloom sendromu: 1/8
 3. Fankoni anemisi : 1/12
 - d. Konjenital agammaglobunemi
 - Poland sendromu
 - Shwachman-Diamond
 - Ataksi telenjektazi
 - Li-Fraumeni
 - Nörofibromatosis
 - Diamond-Blackfan anemisi
 - Kostmann
 - Wiskott- Aldrich

KLİNİK BULGULAR

1. Kemik iliğinin infiltrasyonu sonucu gelişen bulgular
2. Lenfoid sistemin tutulması sonucu gelişen bulgular
3. Ekstramedüller sistem bulguları

1. Kemik iliğinin infiltrasyonu sonucu gelişen bulgular

Kemik iliğinde 3 serinin etkilenmesine bağlı

Anemi: Solukluk, çabuk yorulma, taşikardi ve dispne nedenidir. Bazen kalp yetmezliğine neden olacak kadar ağır olabilir.

Nötropeni: Ateşin nedenidir. Fırsatçı bakteriler de dahil olmak üzere tüm bakterilerle enfeksiyon gelişimine yol

* Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

açar. Oral, anal lezyonlar oluşur. Virüs ve mantar enfeksiyonları da görülür.

Trombositopeni: Genellikle peteşi, purpura, çabuk morarma, mukozal membranlardan kanamaya neden olur. Burun kanaması, gastrointestinal ve intrakranial kanama daha nadir saptanır.

%1-2 olgu pansitopeni ile baş vurur. Yanlışlıkla aplastik anemi tanısı alır, 1-9 ay içinde lösemi tanısı konulur.

2. Lenfoid sistemin tutulması sonucu gelişen bulgular

Lösemik blastların yayılımı ile lenfadenopati (LAP), dalak ve karaciğerde büyüme saptanır. Lenfadenopatiler ağrısızdır, özellikle T hücreli lösemide mediastinal olanlar sıktır ve solunum sıkıntısı ve vena kava superior sendromuna neden olabilir.

3. Ekstramedüller sistem bulguları

Santral sinir sistemi bulguları:

Tanı sırasında %5'den daha az olguda saptanır.

- Artmış intrakraniyal bası bulguları: baş ağrısı, sabah kusmaları, kusma, papilödem, iki taraflı 6. Sinir felci)
- Parenkimal tutulumla bağlı bulgular: fokal nörolojik bulgular, hemiparezi, kafa çift felçleri, ataksi, dismetri, hipotoni, hiperrefleksi
- Hipotalamik sendrom: polifaji, hirsutizm, davranış değişiklikleri
- Arka hipofiz tutulumu: diabet insipidus
- Omur ilik tutulumu: ALL'de nadir saptanır. Sırt ve bacak ağrısı, uyuşukluk, hissizlik, idrar ve dışkılama problemleri olabilir.
- Kanamalar

Lösemik hücreler araknoid damarlar aracılığı ile BOS'a ulaşır.

Kemik ve Eklem Bulguları:

Tanı sırasında %25 olguda saptanır. Lösemik hücrelerin periostu tutmasından, kemik infarktı, yada kemik iliği mesafesinin artan blast yükü ile genişlemesinden kaynaklanır. En sık uzun kemiklerde ve sternumda saptanır. Çoğunlukla hastalar artrit, artralji veya romatoid artrit tanısı ile izlenir.

Radyolojik olarak :

- Medüller veya korteksi kapsayan osteolitik lezyonlar
- Metafizde radyolusen bandlar
- Metafizde büyümenin durmasına bağlı artmış dansite
- Periost altında yeni kemik oluşumu saptanır.

Genitoüriner Sistem Bulguları

Genellikle tanıda testiste ağrısız şişlik şeklinde saptanır. Tanıdan itibaren ilk 1 yılda %10-23 erkek çocukta bulunur. Testis biopsisi yapılan ALL'li olguların %10-33'ünde testis tutulumu gösterilmiştir. Hücre tipinin T, tanıda beyaz kürenin >20.000/mm³, mediasten kitlesi, trombositopeni,

hepatosplenomegali olması testis tutulumu için riskleri oluşturur. Nadiren sakral köklerin tutulumu veya korpore kavernozum ve dorsal venlerin blastlar tarafından tutulması ile priapizm gelişir. T hücre veya olgun B hücreli lösemide ise böbrek tutulumu saptanabilir. Hematüri, hipertansiyon veya böbrek yetersizliği klinik olarak tespit edilir.

Gastrointestinal Sistem Bulguları

ALL'de sıkça tutulur. Kanama en sık bulgudur. Nekrotizan enterokolit çekumda saptanır ve tiflit adını alır.

Deri tutulumu

Yenidoğan lösemilerinde ve AML'de daha sık saptanır. Deri altında nodul olabilir.

Kalp tutulumu

% 50-66 olguda otopsilerde kalp tutulumu gösterilmesine rağmen < %5 olguda klinik bulgu oluşur. Patolojik olarak miyokard ve perikardda blast saptanır.

Akciğer Tutulumu

Lösemik infiltrasyon veya kanamaya bağlı oluşur. Ayrıca lösemilerin %5-10' nunda tanı sırasında mediasten kitlesi saptanır ki, bunların çoğu T-hücreli lösemidir.

Tanı

Laboratuvar

1. Kan sayımı: Olguların çoğunda anemi vardır. Anemi normokrom normositerdir. Anemi yoksa blastların proliferasyon özelliğinin fazla olduğunu veya EPO benzeri büyüme faktörlerinin paraneoplastik olarak salındığını düşündürür. Anemi olması prognoz açısından tanının hızlı konulmasına yardımcıdır. Retikülosit düşüktür. Trombosit sayısı %92 olguda düşüktür. Sayı <25.000/mm³ olduğunda ciddi kanama oluşur. Beyaz küre sayısı düşük, normal veya artmış olabilir.

2. Periferik kan yayması: Tanı için çok değerlidir. Hücre tipini belirlemeye yarar.

3. Kemik iliği aspirasyonu: Her lösemi düşünülen olguda mutlaka yapılması gereken tetkiktir. Periferik kan yaymasındaki blastlar bazen kemik iliğinde saptananlardan farklı olabilir. Hücre tipini kemik iliğinden belirlemek uygundur. Kemik iliğinde >5 blast saptanması patolojiktir. Ancak non-Hodgkin lenfoma ve lösemi kemik iliğindeki blast sayısına göre belirlenir. Kemik iliğinde blast sayısı >25 ise lösemi daha az ise NHL kemik iliği tutulumu veya miyelo-displaziden bahsedilir. ALL'de kemik iliğindeki blast sayısı genellikle >60 olarak saptanır. Kemik iliğinden ayrıca histokimyasal boyalar, hücre tipini belirlemek için immüno-fenotipleme ve genetik inceleme yapılmalıdır.

4. Göğüs grafisi: Mediasten kitlesinin varlığını araştırmak için her olguda çekilir. Kitle varlığı T hücre tipini destekler.

5. Biyokimyasal tetkikler: Elektrolitler, LDH, böbrek ve

karaciğer fonksiyon testleri incelenmelidir. Özellikle blast yükünün fazla olduğu olgularda ürik asit, potasyum ve fosfor değerlerinin takibi önem kazanır.

6. BOS incelemesi: Hücre varlığı ve biyokimyasal inceleme ve sitosantrifüj yapılmalıdır. Şüpheli durumda hücelere TdT boyası yapılabilir. Genel olarak beyaz küre sayısı >50.000 olduğunda, ponksiyonun travmatik olma olasılığı sonucunda blastın BOS'a verilmesini engellemek amacı ile önerilmez. Tanıda ilk BOS alımı dikkatle yapılmalı travmatik işlemiden kaçınılmalıdır (2). Bazı protokollerde travmatik ilk BOS örnekleme durumunda ek intra tekal tedavi önerilmektedir (4,10).

ALL'nin BOS tutulumu :

SSS1: BOS ta hücre saptanmaz, sitosantrifüj temizdir.

SSS2: BOS'ta blast sayısı <5dir.

SSS3: Blast sayısı >5 , kafa çift sinir tutulumu olarak sınıflanır.

hastada düşük saptanır. Lenfositlerin sayı ve fonksiyon bozukluğu sonucu oluşur.

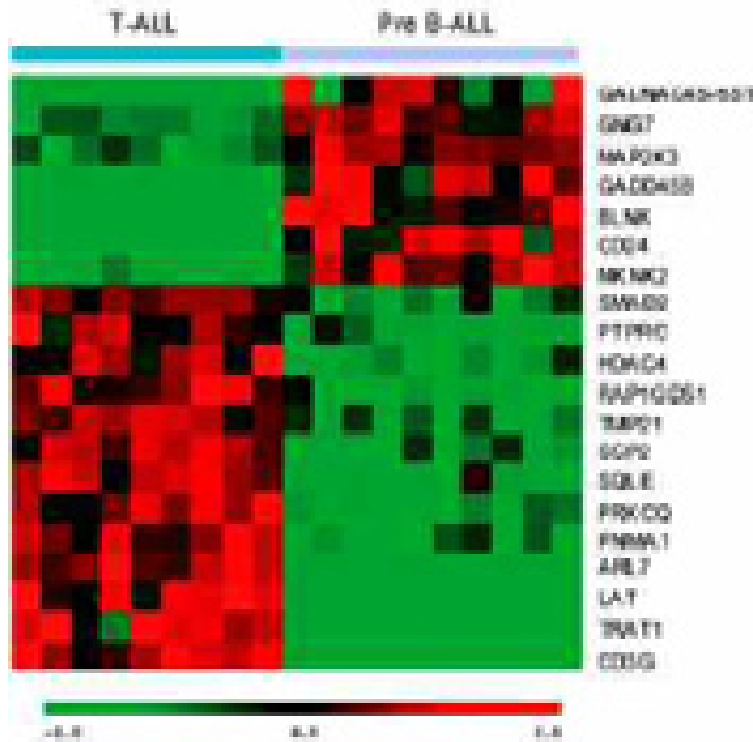
11. Mikroarray tekniği: İnsan genomu yaklaşık 3.2 billion baz çiftinden oluşur, ancak bu oranın %1-2'si eksondur. Yani protein yapımından sorumludur. Tek nükleotid değişiklikleri (SNP) kişisel farklılıklar yaratır ve ekson içinde oluşursa gen ekspresyonu değişir. Bu gen değişikliklerinin tanısı mikroarray yöntemi ile incelenmektedir. Gelecekte günlük uygulama alanına gireceği düşünülen bu teknik sayesinde lösemi alt grupları, tedavi yanıtları ve enzim polimorfizmleri nitelikli olarak araştırılabilecektir.

SINIFLAMA

Morfolojik, immünolojik, sitogenetik olarak yapılmalıdır.

MORFOLOJİK SINIFLAMA

Değişik sınıflama skalalarından en sık olarak FAB (French-American-British) kullanılır. Bu sınıflamaya göre ALL 3' e ayrılır:



Şekil1: T ve B ALL olgularında gen ve enzim farklılıklarının mikroarray tekniği ile gösterilmesi. Yeşil gende normalden az, kırmızı ise overekspresyon işaret etmektedir(31).

7. Koagülasyon parametreleri: Azalmış faktörler saptanabilir. Ayrıca tedavi sırasında tromboza eğilim olduğundan tedavi öncesi değerlerin bilinmesi tedavi süresi ve profilaksi düzenlenmesinde kullanılacak verilerin eldesi için önemlidir.

8. Kardiyak fonksiyonlar: Eko ve EKG tedavi öncesi çekilmelidir. İlaç toksisite değerlendirmelerinde gerekir.

9. İnfeksiyon profili: Kullanılan kan ürünlerinden bulaşların saptanması ve tedavi öncesi durumun belirlenmesi amacı ile yapılmalıdır.

10. İmmünolojik inceleme: Tedavi sonu durum karşılaştırması ve immün yetersizlik zemininde gelişen lösemileri belirlenmesi amacı ile incelenir. İmmünglobinler üçte bir

L1 tip: Çocukluk çağı ALL'lerinin % 85'ini oluşturur. Blastlar küçük, birbirine benzer ve dar sitoplazmalıdır. Çoğunda nukleolus bulunmaz veya az sayıdadır. Vakuol yoktur.

L2 tip: Çocukluk çağı ALL'lerinin %14'ünü oluşturur. Blastlar farklı büyüklükte sitoplazması daha geniş ve nukleolusları vardır.Vakuolleri olabilir.

L3 tip: Boyutları büyük, sitoplazmaları koyu mor bazofilik, bol vakuollü ve nukleoluslu hücrelerdir. ALL'lerin %1'ini oluşturur. Burkitt lenfomada ki hücelere benzer. ümü B hücre kaynaklıdır.

Tablo 1: Hastaların tanı sırasında klinik ve laboratuvar bulguları

Özellikler		%
Yaş	< 2	2
	2 - 9	73
	>/= 10	25
Semptomlar		
Ateş		61
Halsizlik		50
İştahsızlık		19
Solukluk		40
Kemik Ağrısı		23
Kanama		48
Karın ağrısı		10
Karaciğer Büyüklüğü	1-4cm	39
	>5 cm	32
Dalak Büyüklüğü	1-4cm	29
	>5 cm	32
LAP		50
Mediastinal kitle		5-10
SSS tutulumu		5
Testis tutulumu		2
Beyaz küre mm ³	<10.000	53
	10.000-50.000	30
	>50.000	17
Hemoglobin g/dL	<7	43
	7-11	45
	>11	12
Trombosit sayısı	<20.000	28
	20.000-100.000	47
	>100.000	25

Sitolojik olarak ALL blastları PAS (periodic acid Schiff) ile boyanır. AML'den ayırıcı olarak mieloperoksidaz ve Sudan Black ile boyanmaz. T hücreli blastlar ise asit fosfataz boyası ile boyanır. Son zamanlarda morfolojik olarak iki nadir tip ALL saptanmıştır:

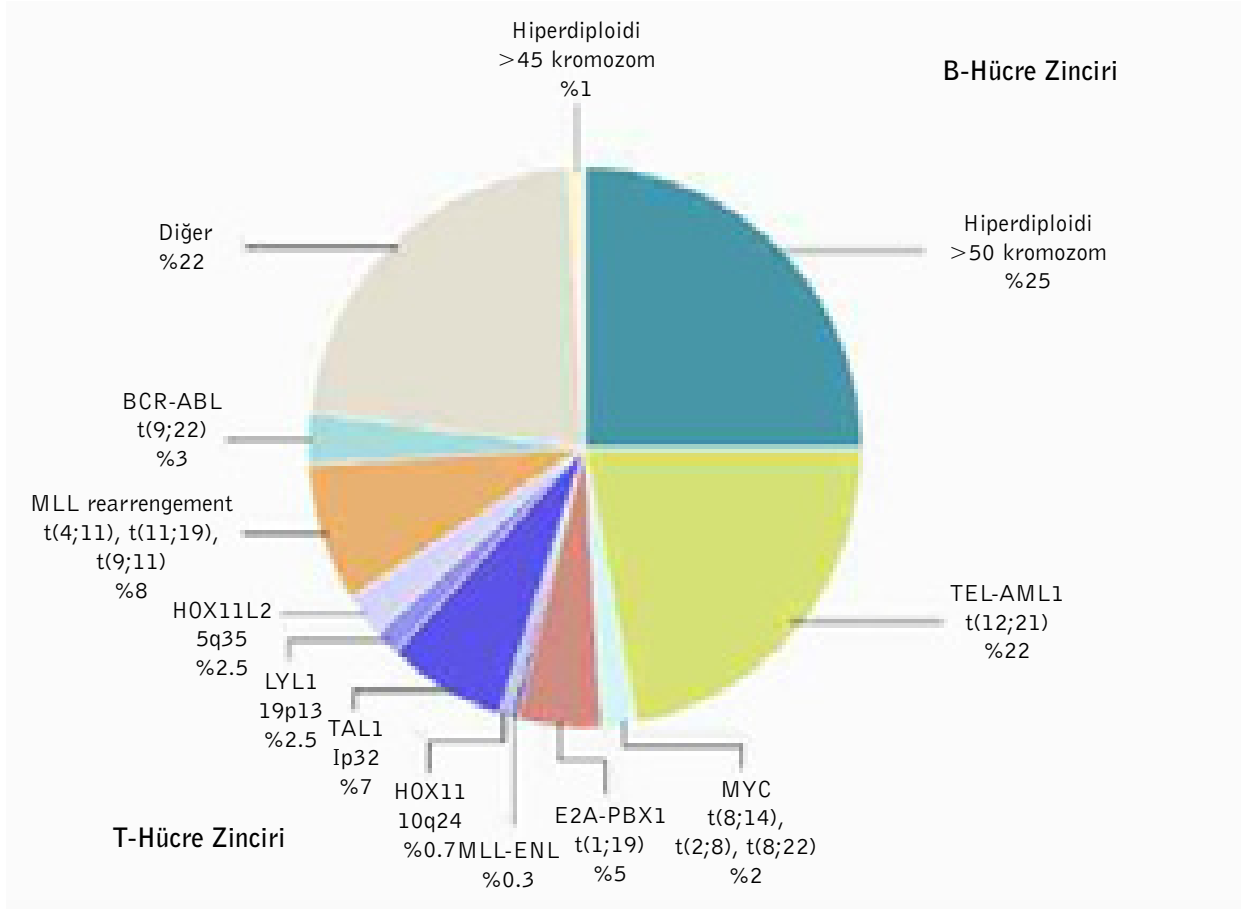
1. L1 morfolojisi olan B- hücreli lösemi: Morfolojik olarak L1 olan ancak immünofenotipleme ile olgun B hücre tanısı konulan lösemi de TdT + olabilir, ayrıca bu blastların yüzeyinde Ig olmayabilir.

2. Transitional pre-B ALL: Blastlarda sitoplazmada veya yüzeyde immün globulin ağır zinciri varken, hafif zincir kappa ve lamda saptanmaz. Bu tip lösemide L3 morfolojisi veya B-hücre ALL sine ait translokasyonlar saptanmaz. Genel olarak bu tip lösemide prognoz çok iyidir.

3. İmmünolojik sınıflama

Lenfositlerin yüzeylerinde gelişim aşamasında farklı anti-jenler belirir ve kaybolur. Bu yüzey işaretleyicilerine Cluster of Differentiation (CD)denilir. Bu işaretleyiciler tıpkı bir etiket gibi o hücrenin hangi gelişim aşamasında olduğu hakkında bilgi verir. Lösemi daha önce belirtildiği gibi herhangi bir aşamadaki hücrenin farklılaşma yerine ölümsüzleşerek sürekli çoğalması ile oluşmaktadır. İşte immünofenotipleme blastın hangi aşamada durduğunu anlamaya yarayan tekniktir (19). Bu hastalığın seyri için önemlidir. Örneğin çocukluk çağının en iyi seyirli lösemisi, CALLA (CD 10) antijen taşıyan blastlarla oluşmuş lösemidir. İmmünofenotipleme akım sitometresi ile yapılmaktadır.

Şekil 1: Spesifik genetik anormalliklerin çocukluk çağı ALL'de görülme sıklığı (26)



Tablo 2 . ALL 'de kullanılan immüfenotipleme

B-hücreli ALL	saptanan CD
Pro-B ALL (B-I)	CD 19 + ve/veya CD 79a +ve/veya sit CD22 +
Common ALL (B-II)	CD 10 +, sit Ig -
Pre-B ALL (B-III)	sit Ig +, yüzeyel Ig -
Olgun B ALL (B-IV)	yüzeyel Ig +
T-hücreli ALL	
Pro-T ALL (T-I)	sit CD3 +, CD 7 +
Pre-T ALL (T-II)	CD 2+ ve/ veya CD 5 + ve/veya CD 8 +
Kortikal T-ALL (T-III)	CD 1a +
Olgun T ALL (T-IV)	CD 1a -, membran CD3 +

Çocukluk çağı ALL'lerin % 80'i B hücrelidir. B hücre belirleyicisi olarak CD 19 kullanılır. ProB hücre için CD 79a + yanında sitoplazmik ve yüzeyel Ig olmaması ve MLL (mixed lymphoma/ leukemia) gen değişikliklerini belirleyen t(4,11), t(11,19), t(9,11) saptanabilir. Pre B hücreli lösemide sitoplazmada ağır zincir Ig vardır ve CD 22 yüzeyel saptanır. Genellikle beyaz küre ve LDH yüksektir. Genetik olarak t(1,19) ve hipodiploidi olabilir. Matür B hücreli lösemide ise myc onkogeninin bulunduğu 8. kromozom translokasyonları t(8,14), t(2,8), t(8,22) saptanır.

ALL'lerin %15-20'si T hücrelidir. T hücreler CD2, CD5, CD7, sitoplazmik CD3 ve TdT taşır. Ayrıca CD 1, CD 3, CD 4, CD8 T hücre belirleyicileridir. CD 7 kök hücre belirleyicisi olduğu için bazı AML olgularında da + olabilir.

Bazen ALL blastları üzerinde AML belirleyicileri de olmaktadır. Bu duruma aberan AML belirleyicisi denilir, prognozu etkilemediği gösterilmiştir. Aberan değilde tüm blastların hem ALL hem AML belirleyicisi taşıdığı durumda bifenotipik lösemiden bahsedilmektedir. Bazende aynı olguda hem lenfoid hem miyeloid blast saptanır, miks lineage veya bilineal veya biklonal lösemi denilir.

3. Sitogenetik sınıflama

Prognoz açısından önemli veriler elde edilen bir alt sınıflamadır. Günümüzde teknik olarak bozukluklar daha kolay ve sık saptanmaktadır. Bozukluk sayısal veya yapısal olabilir(5,9,27,32).

KROMOZOM SAYISAL BOZUKLUKLARI

Sitogenetik veya akım sitometrik olarak ölçülür. Akım sitometresi ile normal ve blast içindeki DNA miktarı ölçülerek birbirine oranlanır. Bu oran >1.16 ise hiperdiploidi, <1 ise hipodiploidi denilir.

Sayılarına göre

Kromozom sayısı >50 olan ALL: Olguların %25-30'unu

Tablo 3. Kromozomal bozuklukların prognozla ilişkisi

Kromozom anomalisi	5 yıllık yaşam şansı
>50	%80
47-50	%90
66-73	? iyi
82-94	? <%60
Normal diploid 46 kromozom	%80
<46	%71
Psödodiploid	%73
t(1,19) Yoğun ted (-)	%53
t(4,11)	%45
t(9,22)	%14

Tablo 4. ALL 'de sık kullanılan genetik terimler

- 1. BCR-ABL: (9,22) BCR (breakpoint cluster region) geni ile
- Kromozom 22 deki ABL (Abelson) geninin füzyonu. Füzyon proteini bir protein kinaz: hücrenin proliferasyon, yaşam süresi, yenilenmesi üzerine etkili
- 2. E2A-PBX1: t(1;19), E2A (a helix-loop-helix protein-coding gene on chromosome 19) ve (C-terminal DNA-binding homeodomain of PBX1) (pre-B-cell transforming) gen kromozom 1 arasında translokasyon. Oluşan yeni ürün hemopoietik diferansiyasyonu engeller bu olay aslında HOX-PBX1 tarafından düzenlenir
- 3.FLT3: tirozin kinaz reseptörü. gende aktifleşme, anormal lösemik hücre büyümesi
- 4. HOX: Homeobox genleri ,erken dönem gelişmenin baş transkripsiyon kontroleri hemotolojik öncülerin gelişim ve oluşumunda etkili.
- 5. MLL-AF4: t(4;11) MLL (mixed-lineage leukemia) geni kromozom 11 deki ile AF4 (ALL1 fused gen kromozom 4) Füzyon proteini homeobox genlerde bozulma, yenilenme büyüme ve farklılaşmada bozulmaya neden
- 6. MLL-ENL: MLL geni ile ENL Gen füzyonu.
- 7. NOTCH1: (Notch homologue 1, translocation-associated)T-hücre hem de B-hücre gelişiminde bozulma ancak T hücreli malin hastalıklara neden
- 8. NUP214-ABL1: NUP214 (nucleoporin of 214 kD) ve ABL1 füzyonu artmış HOX ekspresyonu ve Thücreli ALL gelişimi
- 9. TEL-AML1: t(12;21) TEL ve AML1. füzyon proteini AML1 gen kontrolünde olan normal hemopoezin bozulmasına yenilenme, diferansiyasyon değişikliklerine neden
- 10.TTK: tramtrack geni , tüm proliferen hücrelerde saptanan bir protein kinaz ;genetik bozulma ekspresyonunda azalma

oluşturur. En sık 21. kromozomda saptanır. Trizomi 4,10 ve 17 olanların prognozu iyidir. Kromozom sayısı 56-67 ise prognoz iyi, 51-56 olanlarda daha kötü, 82-94 olanlarda ise en kötüdür.

Kromozom sayısı 47-50 olan ALL: Olguların %10-15'ini oluşturur. Prognoz hiperdiploid olandan daha kötüdür.

Psödodiploid ALL: Olguların %40 'ı bu grupta yer alır. Kromozom sayısı 46 dır ancak yapısal değişiklik saptanabilir. Çoğunda lökosit ve LDH yüksektir. Yoğun kemoterapi ile ancak prognoz iyi olabilir.

Diploid ALL: %10 sıklıkta saptanır. Prognoz ortadır.

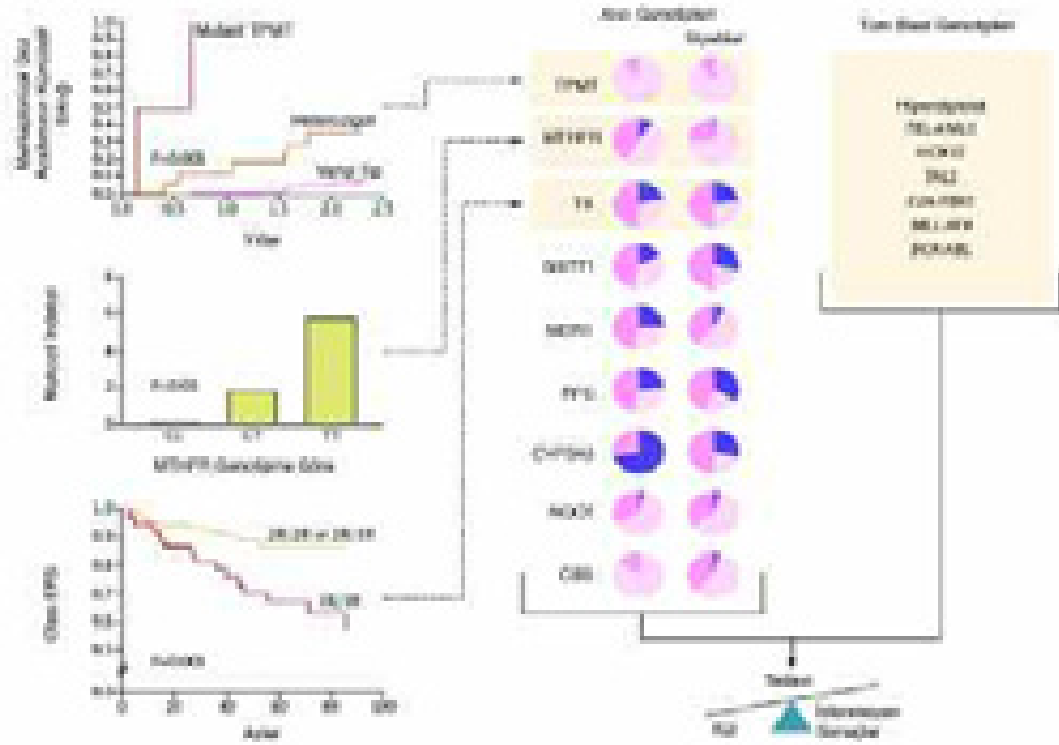
Hipodiploid ALL : Olguların % 8'ini oluşturur. En sık 20. kromozom kaybı olur. Prognoz kötüdür.

KROMOZOM YAPISAL BOZUKLUKLARI

Çocukluk çağı ALL'lerin %75'inde translokasyonlar saptanmaktadır. Translokasyon sonrasında genellikle protein kinaz veya transkripsiyon faktörlerinin aktifleşmesi oluşur.

TEL-AML FÜZYONU: t(12,21) preB hücreli ALL lerin %25'inde saptanır. Prognoz çok iyidir. Normalde transkripsiyon faktörü olan TEL ve AML1, füzyonun sonrasında oluşan protein ise transkripsiyonu baskılar.

BCR- ABL FÜZYONU: t(9,22) olguların %3-5'inde bulunur. KML'de saptanan füzyon benzer olsa da oluşan ürün farklıdır, ALL'de oluşan 190 kb, KML'deki ise 210kdbdir. Normalde çekirdekte bulunan abl bir tirozin kinazdır, ve



Şekil 2: Enzimlerin genetik polimorfizmine göre tedavi başarısında ve yan etki profillerinde saptanan değişimler (26)

DNA hasarı olan durumda p53 yolu üzerinden etkinleşerek hücre çoğalmasını durdurur. Füzyon sonrası oluşan tirozin kinaz ise sitoplazmada bulunur, hücreyi apoptoza dirençli hale sokar. Bu translokasyon genellikle daha büyük yaş, yüksek lökosit, ve SSS tutulumu ile birliktedir.

E2A-PBX1 FÜZYONU: t(1,19) pre B hücreli olguların %25'inde saptanır. Genellikle tanıda lökosit yüksektir ve yüksek doz MTX verilmediğinde prognoz kötüdür. Bir transkripsiyon faktörü olan 19. kromozomdaki E2A 1. kromozomdaki bir HOX geni olan PBX1 ile birleşir. HOX genlerin düzenlediği gen ekspresyonu bozulur, lösemi oluşur.

MLL GEN YENİ OLUŞUMU: Süt çocuğu ALL'lerinin %80'ini oluşturur. Yoğun tedaviye rağmen prognoz %20'lerin altındadır.

MYC GEN BOZUKLARI: Burkitt lenfoma benzeri tedavi gerekir. t(2,8), t(8,14), t(8,22) saptanır.

Ayırıcı Tanı

En sık aplastik anemi, İTP, Ebstein Barr enfeksiyonu ve kemik iliğini tutan çocukluk çağı tümörlerinden lenfoma, nöroblastom ve rabdomyosarkomla karışır. Klinik olarak kemik ve eklem ağrısı ile başlarsa romatolojik hastalıklarla karışabilir.

PROGNOZA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Hastalık gidişine etki ettiği belirlenen faktörler:

Yaş: Bir yaş altında ve >10 yaş olan çocuklarda 1-10 yaş arasında olanlara göre daha kötüdür. En kötü prognoz <1 yaş grubundadır.

Lökosit sayısı: Yüksek olan olgularda prognoz kötüdür. Üst sınır BFM protokollerinde 20.000/mm³, Amerikan protokollerinde ise 50.000/mm³ alınır.

İmmünofenotip: pre B hücreli lösemilerde prognoz daha iyidir. T hücreli lösemilerde kötüdür. Şimdilerde olgun B hücreli lösemilerde NHL tipi tedavi ile prognoz daha iyi düzeye ulaşmıştır.

Kromozom sayısı ve DNA indeksi: >50 ve DNA indeksi >1.16 ise prognoz iyidir.

Sitogenetik: Hipodiploidi, MLL, t(9,22), kötü prognozu belirler. Kromozom 4,10,17 trizomilerinde ise prognoz iyidir.

SSS hastalığı: Tanı sırasında SSS tutulumu varsa prognoz RT ve daha yoğun intratekal tedavilere rağmen kötüdür.

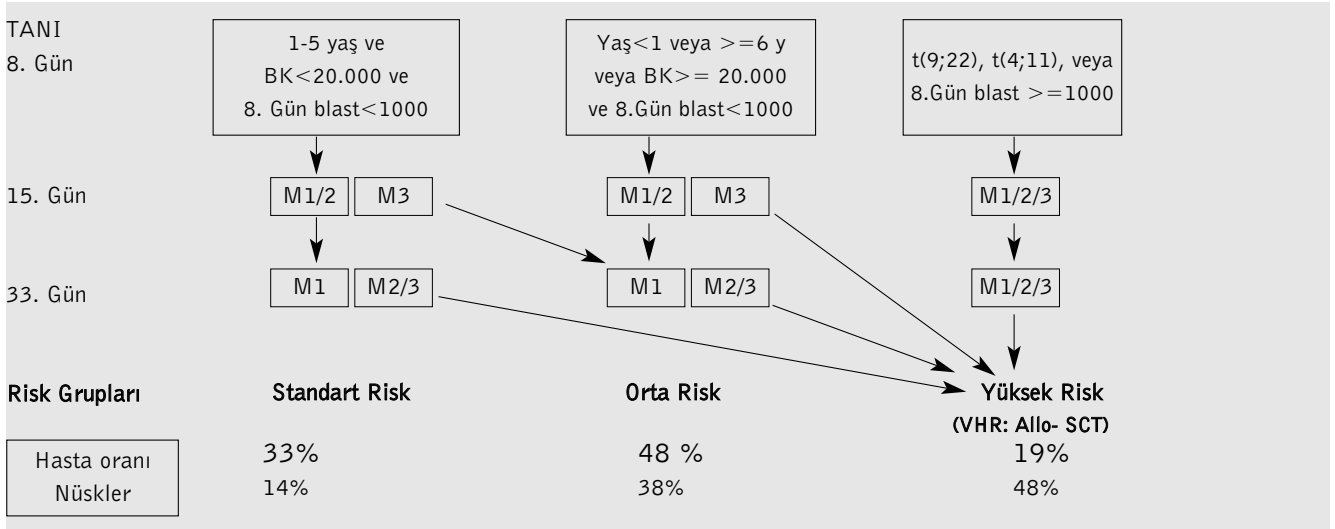
Tedaviye erken yanıt: En önemli prognostik özelliktir. Steroid yanıtı, 8. gün periferik kan yaymasında blast sayısı, 7,15,33. gün kemik iliği blast oranları tedavi yanıtı açısından önemli ip uçlarıdır (kemik iliğinde blast sayısına göre sınıflama)

M1: < %5 blast

M2: >% 5 <= % 25

M3: >%25

Son zamanlarda 28. gün blast oranının minimal residüel hastalık (MRD) açısından saptanması protokollere dahil edilmektedir. MRD yapılamayan merkezlerde ise indüksiyon sonrasında kemik iliği değerlendirmesi ile M2 veya 3 düzey blast saptanması evreyi bir üst seviyeye atlatmaktadır (düşük risk orta risk grubuna, orta risk yüksek risk grubuna geçer) şekil 3



Şekil 3: BFM protokollerinde MRD bakılmayan merkezlerde 15 ve 33.gün kemik iliği blast oranına göre tedavi planında önerilen değişim

MRD (Minimal Residüel Hastalık)

Tedavi etkinliğinin ölçülmesidir. Morfolojik olarak blast saptanmadığı durumlarda bile organizmada lösemi olabileceği bilinmektedir. Bu nedenle akım sitometrik olarak 10^{-4} ve PCR yöntemi ile 10^{-4} - 10^{-6} oranında var olan blastlar saptanabilmektedir. Bu yöntemle MRD tayini denilmektedir. MRD tespit edilmeyen olguların prognozu %90' ların üzerinde iken $>10^{-2}$ MRD +'liği olan olgularda prognoz kötüdür. MRD çalışmaları ALL tedavi protokollerinde tedavi yanıtını değerlendirmek üzere alınmaktadır.

Tedavi

Kanser tedavilerinde çocukluk çağı ALL tedavisi bir çığır açmıştır. 40-50 yıl önce tüm ALL olguları kaybedilirken bugün 5 yıllık sağ kalım % 80'lere ulaşmıştır. Modern tedavi protokolleri hastaları taşıdıkları risklere göre düşük, standart ve yüksek riskli olarak sınıflamaktadır. Bu sınıflamada amaç nüks beklenen hastaları daha yoğun tedavi etmek, düşük risk grubundaki hastaları ise tedavinin geç yan etkilerinden korumaktır. Son zamanlarda hastanın lösemisinin özellikleri, risk faktörleri yanında ilaç metabolizmasına etki eden enzimlerin genetik polimorfizminde (tiopürin metil transferaz, metilen tetra hidro folat redüktaz, timidilat sentetaz, glutatyon transferaz, multidrug resistans, RFC = reduced folat carrier, sitokrom p-450, nikotinamid adenin dinüklotid, sistationin beta sentetaz) prognozu etkilediği gösterilmiştir (8,16,18) Şekil 2 . Giderek ALL tedavisi genelinde belli kalıplar içinde geliştirilse de, kişiye özel biçime sokulmaya çalışılmaktadır.

ALL TEDAVİSİNDE AMAÇ:

Klinik ve hematolojik remisyon sağlamak
Remisyonun devamlılığını sistemik kemoterapi ve SSS ışınlanması ile sağlamak
Hastalık ve tedavi komplikasyonları ile baş etmek

REMİSYON

Klinik olarak hiçbir bulgunun kalmaması (ateş, kemik ağrısı vb) gerekir. Fizik bulgulardan karaciğer dalak büyüklüğü, LAP düzelmeli ve BOS temiz olmalıdır. Hematolojik olarak normal bir kan tablosuna sahip olunmalı (nötrofiller $>500/mm^3$, trombositler $>75.000/mm^3$ ve Hb12g/dL) ve periferik kan yaymasında blast olmamalıdır. Kemik iliğinde normal erken öncüler ve hemopoez varken, blast sayısı $<5\%$ olmalıdır.

NÜKS

Hastalığın iyileşme döneminden sonra tekrarlamasıdır. Hastaların %20-30'unda izlenir. Nüksler en sık kemik iliğinden daha nadir olarak SSS, testis ve diğer organlardan kaynaklanabilir. Bazen kemik iliği ve ekstramedüller tutulum beraber olabilir. Nükslere en sık yoğun tedavi bitiminden sonraki ilk 6 ay ve tüm tedavi sonrasındaki ilk yılda rastlanılır. Kemoterapi alırken veya tanıdan sonraki ilk 18-24 ay içindeki nüksler prognoz açısından daha kötüdür, bu olgularda yaşama şansı KİT (kemik iliği transplantasyonu) ile daha iyidir. İki yıldan daha sonraki nükslerde ise kemoterapiden fayda görme olasılığı KİT kadar iyi olabilir. İzole nükslerin çoklu nükslerden daha iyi prognozu olduğunu belirten çalışmalar vardır. Testis nüksü ise SSS nüksüne göre prognoz açısından daha iyidir.

Nüks ilk tanı sırasındaki bulguların tekrarlaması (solukluk, kanama, ateş, düzelmeyen enfeksiyon) ile olabileceği gibi SSS nüksünü belirten baş ağrısı, kusma, fokal nörolojik bulgular, kafa çift felçleri, aşırı yeme ve kilo alımı (hipotalamik tutulum), kıllanma, kişilik değişiklikleri gibi değişik bulgularla ortaya çıkabilir. Testis nüksleri ise genellikle ağrısız şişlik şeklindedir.

Klinik şüphe ile birlikte aşağıdaki durumlardan herhangi birinin saptanması durumunda nüks vardır:

1. Tek bir kemik iliğinde %50'den fazla lenfoblast saptanması.
2. Kemik iliğinde %25'den ve periferik kan yaymasında

- %2'den fazla lenfoblast saptanması.
3. Kemik iliğinde >%5 den fazla lenfoblast saptandıktan sonra 1 haftalık aralarla tekrarlanan kemik iliğinde 2den fazla kez >%25 lenfoblast saptanması
 4. Ekstramedüller organlarda lenfoblast saptanması (izole ekstramedüller nüks denebilmesi için nüks sırasında yapılan kemik iliğinde <%5 lenfoblast olmalı)
 5. BOS'da >5/mm³ lenfoblast varlığı

GENEL DESTEK TEDAVİSİ

Tanı sırasında hastaların genellikle enfeksiyonu, kanaması, anemisi bozuk böbrek ve karaciğer fonksiyonları vardır. Ateş, enfeksiyon ve yetersiz alıma bağlı hastalar genellikle dehidratedir. Hastalardan tanı konulunca hemen elektrolitler, üre ürik asit ve kreatinin, kalsiyum ve fosfor ve olası enfeksiyonları saptamak amacı ile kan, idrar kültürleri alınmalıdır.

Hastaların anemisini düzeltmek için eritrosit süspansiyonu ve trombosit sayısı 5-10.000/mm³ altında olduğunda ise trombosit süspansiyon transfüzyonları yapılmalıdır. Hastaya verilecek tüm kan ürünlerinin ışınlanmasına ve lökosit filtresi kullanılmasına dikkat edilmelidir. Kan ürünleri ileride kemik iliği nakli olasılığı da düşünülerek HLA duyarlanmasını engellemek amacı ile kan bağı olan yakınlarından temin edilmemelidir.

Hiperlökositoz ve sıklıkla birlikte olan organomegali (hepatosplenomegali > 7-8 cm) saptandığında tümör lizis sendromu ve böbrek yetersizliğine yönelik biyokimyasal tetkikler (Na, K, Ca, P, üre, kreatinin, ürik asit) alınmalı, idrar çıkışı kontrol edilmelidir. Hasta tartılarak alkali diürez sağlayacak şekilde hidrasyona başlanır. Aldığı-çıkarıldığı izlenerek % 5 dekstroza +% 0.45 NaCl 3000-5000 ml/m²/gün'den hidrasyon uygulanır. 40-80 mEq /L NaHCO₃ verilmelidir. Yeterli hidrasyon ve alkalinizasyon için idrar dansitesinin <1010, idrar atılımının >100ml/m²/saat ve idrar pH'sının 7-7,5 olması sağlanmalıdır. Başlangıçta sıvılara K+ konmaz. Yeterli idrar çıkışı olmazsa 1-2 mg/kg/doz furosemid (maksimum 10 mg/kg/gün) tekrarlanabilir. Ksantin ve hipoksantinden ürik asit sentezini önlemek için allopurinol (10mg/kg/gün po 2-3 dozda 3-8 gün maksimum 500-600mg/m²) kullanılır. Kontrol altına alınmayan blast yıkımı varsa rekombinant urat oksidaz enzimi (Fasturtec, Elitek) 0,15-0,2 mg/kg >30 dakikada damardan uygulanır, kemoterapi 4-24 saat sonrasında başlanır ve tedaviye 5 gün ürik asit düzeyine göre devam edilir. Lökosit sayısı düzelene kadar hipervizkozitenin tetikleyeceği tromboz gelişimini engellemek amacı ile Hb 8 g/dl'nin üzerine çıkarılmamaya çalışılmalıdır. Kanama komplikasyonu varsa trombosit alt sınırı 20.000/mm³'ün üzerinde tutulmalıdır. Pıhtılaşma bozukluğu varsa taze dondurulmuş plazma verilebilir. Yeterli hidrasyon ve diüretiğe rağmen idrar çıkışı yetersiz ise hemodializ gerekebilir (10 mg/kg/gün IV furosemid ve 130-200 ml/m²/saat sıvı verilmesine rağmen idrar çıkışının 50ml/m²/saatin altında kalması). Fosfor normal olsa bile hipoksantin kristalize olabileceğinden idrar pH'sının sürekli 7,5'in üzerinde kalmasına izin verilmemelidir. Fosfor yüksekse idrar pH'sı 7'nin

üzerine çıkartılmamalıdır. Takipte K yüksek seyrederse veya K > 6 ise hemodializ hazırlıklarına başlanılır, > 7 olursa derhal hemodialize alınır. Hemodializ gerçekleşene kadar oral iyon değiştirici reçine (nötropenide rektal uygulanmamalıdır), IV glukoz+kristalize insulin, EKG değişiklikleri varsa ek olarak IV CaGlukonat %10 ve bikarbonat ile zaman kazanılmalıdır. P. Carini enfeksiyonundan korunma amacı ile tedavinin başlangıç, güçlendirme evrelerinde her gün, idame tedavisinde ise metotreksat kullandığı gün, öncesi ve sonrasında günlerde kullanılmama şartı ile co-trimaksazol oral olarak başlanılır.

Tedavi bölümleri

1. İndüksiyon (başlangıç) tedavisi
2. SSS tedavisi
3. Konsolidasyon (güçlendirme) tedavisi
4. İdame tedavi

İNDÜKSİYON (başlangıç) TEDAVİSİ

Bu tedavide amaç lösemik hücrelerin ortadan kaldırılmasıdır. Tanı konulur konulmaz başlanılır. Ortalama 4-6 hafta sürer. Arkasından remisyon değerlendirmesi için kemik iliği alınır. Kemik iliğinde blast sayısı <%5 elde edilmesi amaçlanır. Tam remisyon için ayrıca kan tablosu normal sınırlara ulaşmalıdır (nötrofiller >500mm³, trombositler >75.000/mm³ ve Hb12g/dL). Tedavinin bu döneminde kortizon, vinkristin , antrasiklin ve L-asparaginaz kullanılır. Son zamanlarda bu dört ilaca sitozin arabinozid, metotreksat, siklofosamid ve etoposid'i tedavinin 2. bölümünde (faz 2) ekleyen protokoller vardır (21). Tüm bu ilaçların kullanılmasına rağmen % 2 olguda remisyon sağlanamayabilir. Yine bu dönem hastaların tedavi komplikasyonları ve enfeksiyonlardan dolayı en sık kaybedildiği dönemdir.

SSS TEDAVİSİ

ALL' den iyileşen hastalarda nükslerin SSS'den kaynaklı olduğunun görülmesi üzerine, verilen kemoterapilerin BOS'a geçmediği fikrini ortaya atmış ve yapılan çalışmalar bunu desteklemiştir. Bu verilerin ışığında SSS'ne yönelik tedavi ALL tedavisinin önemli bir kısmını oluşturmuştur (6). Tanı sırasında başlayan intratekal tedavilere, BOS tutulumu saptandığında daha yoğunlaşarak devam edilmektedir. Farmakolojik tedavi yanında hem SSS tutulumu olanlar, hem de profilaksi amacı ile ALL'li çocuk hastaların büyük bir çoğunluğuna geçmişte oldukça yüksek dozlarda (1800- 2400cGy) radyoterapi uygulandı. Ancak krano-spinal RT'nin geç yan etkilerinin(hipotalamo-hipofizer aks bozuklukları, kemik gelişim bozuklukları, büyüme hız değişiklikleri, beyin kognitif özelliklerinde değişiklikler) saptanması tedavi protokollerinin tekrar gözden geçirilmesini gerektirdi. Beklenen SSS nükslerinin %2-10 olduğunun bilinmesi, ortalama %90 kişinin gereksiz RT mi alıyor sorusunu gündeme getirdi. Bu çalışmaların sonucunda son zamanlarda düşük risk grubunda RT tedavi protokolünden çıkarıldı (15). RT dozu profilaksi olarak 1200, SSS tutulumu olanlarda ise 1800cGy' ye çekil-

di. İntra tekal tedavide metotreksat yanında gerektiğinde sitozin arabinozid ve kortikosteroidlerden yararlanılmaya başlandı (20). SSS nüksü saptanan hastalarda dahi RT olmadan tedavi yapılması yollarına baş vuran çalışmalar bile gündeme gelmeye başladı (2,23,28).

GÜÇLENDİRME TEDAVİSİ

Tedavinin bu bölümünün amacı saptanabilen blastların temizlendiğini var sayarak ortalama 4 aylık bir tedaviden sonra, saklı kalabilen tüm blastları temizleyerek olası nüksü engellemektir (13). Amerikan ve Alman protokollerinde güçlendirme tedavisinin protokol içinde ki yerinde farklılık saptanmaktadır. Kimi protokoller güçlendirmeyi hemen başlangıç sonrasında SSS tedavisinden önce uygulamakta, veya 2 kez hem başlangıçtan hemen sonra hem de SSS tedavisinden sonra vermektedir (17). Çoğunlukla tedavide başlangıç tedavisinde kullanılan ilaçların benzeri (prednizolon, deksametazon, doksorubisin, daunorubisin, 6-merkaptopürin, 6-tioguanin vb) kullanılır. Dikkat edilmesi gereken ortalama 6 aylık bir tedavi sonrasında hastanın febril nötropeniden kaybedilmemesidir.

İDAME TEDAVİSİ

Altı aylık yoğun bir ilaç tedavisi ve düşük risk grupları haricinde kranial ışınlamadan 15-30 gün sonra, iyi klinik ve hematolojik bulgular varlığında yaklaşık 1,5 yıl sürecek olan bir tedavi dönemidir. Tedavi amacı remisyonun devamlılığının sağlanmasıdır. Tedavide 6-merkaptopürin ve metotreksat kullanılır (3). Hastanın lökosit sayısını 2000-3000/mm³ arasında tutacak şekilde her gün 6-merkaptopürin 50mg/m² ve haftada bir gün metotreksat 20mg/m² ağızdan uygulanır (12). Günlük alınan 6-merkaptopürin dozunun akşam verilmesi ile biyoyararlanımının daha iyi olduğu belirtilmektedir. Kemoterapi alımı sırasında hastalarda karaciğer fonksiyonlarında bozulma izlenebilir. Ancak bilirubin düzeyi 5g/dL üzerine çıkmadığı takdirde tedavi kesilmesi önerilmemektedir. Hatta karaciğer toksisitesi olan hastalarda nüks oranının daha az görüldüğünü vurgulayan çalışmalar vardır.

Bazı Amerikan protokolleri 2 ilaç yerine güçlendirilmiş idame tedavisi kullanır, vinkristin, prednizolon veya etoposid, sitozin arabinozid tedaviye ilave edilir. İdame tedavisinin kısaltılmasının nüks riskini arttırdığı çalışmalarda gözlenmiştir. Erkek ve düşük risk grubu olup RT almayan grup haricinde idame tedavisinin 3 yıla uzatılması ise tedavi başarısını değiştirmemiştir.

ALL tedavisinde hematopoetik kök hücre nakli

Kemik iliği, periferik kan veya umbilikal kordon kanından elde edilen kök hücreler kullanılmaktadır. Morbidite ve mortalitesi yüksek bir tedavi olduğu için bilinen diğer tedavi yöntemleri ile şansı bulunmayan hastalarda uygulanmaktadır. ALL'de KİT genellikle t(9,22), indüksiyon sonrasında M2-3 kemik iliği, hipodiploidi ve steroide yanıt-sız ve erken nüks saptanan olgulara önerilmektedir.

Tedavi Komplikasyonları

Erken ve geç olarak ikiye bölünerek incelenmesi uygundur.

ERKEN KOMPLİKASYONLAR:

Hiperürisemi ve böbrek yetersizliği: Yüksek lökosit ve organomegalisi olan hastalarda kemoterapi başladıktan sonra blastların yıkılması ile hücre içinden açığa çıkan K, ürik asit ve fosforun yetersiz atıldığı durumda, özellikle ürik asitin böbrek tubüllerinde birikmesi sonucunda oluşur. Tedavide hidrasyon, idrar alkalinizasyonu ve ürik asit azaltmak amacı ile allopurinol veya ürat oksidaz enzimi kullanılmalıdır.

2. Febril nötropeni: Kemoterapetik ilaçların kullanımı sonrasında mutlak nötrofil sayısının <500/mm³ olduğu durumlarda birlikte ateş saptandığındaki tablodur. Hastalar kendi floralarındaki veya hastane ortamından edindikleri enfeksiyon etkenleri ile enfekte olurlar. Kanseri hastalar en sık olarak enfeksiyonlar ve tedaviye yanıt vermeyen febril nötropeni atakları nedeni ile kaybedilir. Kemoterapiden sonra ateşlenen hasta acil olarak tedavi edilmelidir. Aksiller yoldan bir kez >38°C veya bir saatten uzun süren 37.5°C vücut ısısı, ateş olarak kabul edilmiştir. Ateşin olmadığı ancak nötropenisi olan hastalarda **hipotermi** ateşten daha tehlikelidir. Hastalardan olası etkenin belirlenmesi amacı ile mutlaka en az 2 adet kan, varsa kateter (kateter giriş yeri gözden geçirilerek giriş yerinden de (Tünel enfeksiyonu) gereğinde örnekleme yapılmalıdır) ve şikayet olsun olmasın tam idrar bulguları normal olsa bile, mutlaka her hastadan en az bir idrar kültürü alınmalıdır. Kültürler alındıktan hemen sonra geniş spektrumlu bir antibiyotik başlanarak hasta sıkı takip edilmeli, uzun süren nötropeni durumlarında klinik şüphe varsa antifungaller tedaviye eklenmelidir. Febril nötropenik hastalarda sağ alt kadran ağrısı varsa **nekrotizan enterokolit(tiflit)** akla gelmelidir. Tanı için ultrasonografik olarak bağırsak duvarında kalınlaşma ve intramural hava kabarcıklarının görülmesi tipiktir.

3. Hemostaz-tromboz bozuklukları: Tedavide kullanılan ilaçların yan etkileri karaciğer toksisitesi olarak ortaya çıktığında, bir çok pıhtılaşma ve antikoagülan maddelerin karaciğerde yapılması nedeni ile hastalarda etkilenmenin oranına bağlı olarak kanama veya tromboz saptanabilir. Özellikle L-aspi ve steroidin birlikte kullanıldığı dönemlerde tromboz açısından dikkatli olunmalıdır.

4. Nörolojik yan etkiler: İntra kranial kanama ve tromboz tedavi komplikasyonu olarak gelişebilir.

Sinir kılıfında bulunan tubulinler üzerine toksik olan anti-mitotiklerin (vinkristin, vindesin, vinblastin) en belirgin yan etkileri ses kısıklığı, çene ağrısı, göz kapağında ptoz, düşük ayak, kabızlık, tendon reflekslerinde azalmadır. Ayrıca intra tekal verilen ilaçlara bağlı şimik menenjit oluşabilir. Steroidlerin kişilik değişikliği, yüksek doz sitozin arabinozidin nistagmus ve halusinasyon, yüksek doz metotreksatin mukozit ve kemik iliği toksisitesi yanında lökoensafalomalazi yapma olasılığı vardır. Kranial radyoterapi sonrasında akut dönemde beyin ödemeine bağlı kusma ve bulantı, 6-8 hafta sonrasında ise uyku meyili, letarji ile SSS nüksü ile

karışılabilir bir klinik durum ortaya çıkabilir. Ayrıca kullanılan steroidlerin yan etkisi olarak gelişen hipertansif ensefalopatide nörolojik bulgularla tanı alabilir.

5. Pankreatit ve hiperglisemi: Pankreatit L-asp tedavisinin en korkulan komplikasyonudur. Hiperglisemi ise L-asp ve steroidin birlikte neden olduğu bazen insülin kullanılmasını gerektirecek boyutlara varan geçici bir durumdur.

GEÇ YAN ETKİLER

ALL'de yaşam olasılığının % 80'lere ulaşması sonucunda, iyileşen her olgunun önünde daha yaşayacağı 60-70 yıllık bir süre vardır. ALL'yi alt eden her hastanın yaşamının geri kalanını kaliteli geçirmesi ise, çocukluk çağı kanser tedavisinde göz ardı edilmemesi gereken önemli bir noktadır. Yaşayanların artması ile tedavi komplikasyonları izlenmeye ve dikkate alınmaya başlanmıştır. Nörolojik, kardiyak, endokrin, kemik, psikiyatrik, seksüel ve fertilitite ile ilgili komplikasyonlar saptanmaya başlamıştır (24). Ayrıca ikincil tümör gelişme riski de bu hastalarda vardır.

Sonuç olarak çocukluk çağında ALL artık tedavi edilebilir kanserler arasında yer almaktadır. Tedavide bundan sonraki hedef %20-30 nüksleri de ortadan kaldıracak ancak hastada geç yan etkilere neden olmayacak, risk gruplarına ve hastanın biyolojik ve sitogenetik özelliklerine göre ayarlanmış tedavi protokolleri yaratmaktır (29,30).

KAYNAKLAR

1. Arceci RJ, Hann IM, Smith OP. Pediatric Hematology 3th ed Malden, Massachusetts Blackwell, 2006 pp 450-81.
2. Barredo JC, Devidas M, Lauer SJ, et al. Isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia treated with intensive systemic chemotherapy and delayed CNS radiation: a Pediatric Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2006;24:3142-3149.
3. Bostrom BC, Sensel MR, Sather HN, et al. Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. Blood. 2003;101:3809-3817.
4. Bürger B, Zimmermann M, Mann G, et al. Diagnostic cerebrospinal fluid examination in children with acute lymphoblastic leukemia: significance of low leukocyte counts with blasts or traumatic lumbar puncture. J Clin Oncol 2003;21:184-8.
5. Cheng Q, Yang W, Raimondi SC, Pui C-H, Relling MV, Evans WE. Karyotypic abnormalities create discordance of germline genotype and cancer cell phenotypes. Nat Genet 2005;37:878-82.
6. Clarke M, Gaynon P, Hann I, et al. CNS-directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: Childhood ALL Collaborative Group overview of 43 randomized trials. J Clin Oncol. 2003;21:1798-1809.
7. Conter V, Arico M, Valsecchi MG, et al. Long-term results of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) acute lymphoblastic leukemia studies, 1982-1995. Leukemia 2000;14:2196-204.
8. Davies SM, Bhatia S, Ross JA, et al. Glutathione S-transferase genotypes, genetic susceptibility, and outcome of therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood 2002;100:67-71.
9. Fine BM, Stanulla M, Schrappe M, et al. Gene expression patterns associated with recurrent chromosomal translocations in acute lymphoblastic leukemia. Blood 2004;103:1043-9.
10. Gajjar A, Harrison PL, Sandlund JT, et al. Traumatic lumbar puncture at diagnosis adversely affects outcome in 146 American Society of Hematology childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2000; 96: 3381-3384.
11. Gaynon PS, Trigg ME, Heerema NA, et al. Children's Cancer Group trials in childhood acute lymphoblastic leukemia: 1983-1995. Leukemia 2000;14:2223-33.
12. Harms DO, Göbel U, Spaar HJ, et al. Thioguanine offers no advantage over mercaptopurine in maintenance treatment of childhood ALL: results of the randomized trial COALL-92. Blood 2003; 102: 2736- 40.
13. Hutchinson RJ, Gaynon PS, Sather H, et al. Intensification of therapy for children with lower-risk acute lymphoblastic leukemia: long-term follow-up of patients treated on Children's Cancer Group Trial 1881. J Clin Oncol. 2003;21:1790-1797.
14. Igarashi S, Manabe A, Ohara A, et al. No advantage of dexamethasone over prednisolone for the outcome of standard- and intermediate-risk childhood acute lymphoblastic leukemia in the Tokyo Children's Cancer Study Group L95-14 protocol. J Clin Oncol. 2005;23:6489-6498.
15. Kamps WA, Bokkerink JP, Hakvoort- Cammel FG, et al. BFM-oriented treatment for children with acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation and treatment reduction for standard risk patients: results of DCLSG protocol ALL-8 (1991-1996). Leukemia 2002;16:1099-111
16. Krajinovic M, Costea I, Chiasson S. Polymorphism of the thymidylate synthase gene and outcome of acute lymphoblastic leukaemia. Lancet 2002; 359: 1033-4.
17. Lange B, Bostrom B, Cherlow JM, et al. Double-delayed intensification improves event free survival for children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. Blood. 2002;99:825-833.
18. Lauten M, Asgedom G, Welte K, Schrappe M, Stanulla M. Thymidylate synthase gene polymorphism and its association with relapse in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Haematologica 2003;88:353-4.

19. Manera R, Ramirez I, Mullins J, Pinkel D. Pilot studies of species-specific chemotherapy of childhood acute lymphoblastic leukemia using genotype and immunophenotype. *Leukemia*. 2000;14:1354-1361.
20. Matloub Y, Lindemulder S, Gaynon PS, et al. Intrathecal triple therapy decreases central nervous system relapse but fails to improve event-free survival when compared to intrathecal methotrexate: results of the Children's Cancer Group (CCG) 1952 study for standard-risk acute lymphoblastic leukemia. A report from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2006;108:1165-1173.
21. Mitchell CD, Richards SM, Kinsey SE, et al. Benefit of dexamethasone compared with prednisolone for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the UK Medical Research Council ALL 97 randomized trial. *Br J Haematol*. 2005;129:734-745.
22. Pui C-H. Childhood leukemias. St Jude Children's Hospital Memphis, Tennessee, Cambridge University Press, 1999; 288-313.
23. Pui C-H. Toward optimal central nervous system-directed treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2003;21:179-181.
24. Pui C-H, Cheng C, Leung W, et al. Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2003; 349: 640-649.
25. Pui C-H, Sandlund JT, Pei D, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIII B at St. Jude Children's Research Hospital. *Blood*. 2004;104:2690-2696.
26. Pui C-H, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2006; 354: 166-178.
27. Rocha JCC, Cheng C, Liu W, et al. Pharmacogenetics of outcome in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2005; 105: 4752-4758.
28. Ritchey AK, Pollock BH, Lauer SJ, Andejeski Y, Barredo J, Buchanan GR. Improved survival of children with isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia; a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 1999;17:3745-3752.
29. Schrappe M, Reiter A, Ludwig W-D, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. *Blood*. 2000;95:3310-3322.
30. Waber DP, Silverman LB, Catania L, et al. Outcomes of a randomized trial of hyperfractionated cranial radiation therapy for treatment of high-risk acute lymphoblastic leukemia: therapeutic efficacy and neurotoxicity. *J Clin Oncol*. 2004;22:2701-2707.
31. Willenbrock H, Juncker AS, Schmiegelow K, Knudsen S, Ryder LP. Prediction of immunophenotype, treatment response, and relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia using DNA microarrays. *Leukemia* 2004;18:1270-7.
32. Yeoh EJ, Ross ME, Shurtleff SA, et al. Classification, subtype discovery, and prediction of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia by gene expression profiling. *Cancer Cell* 2002; 1: 133-43.