

Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemisi

Tuğçe AKSU UZUNHAN *, Zeynep KARAKAŞ **

Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemisi

Birçok gelişmiş ülkede çocuklarda en yaygın ikinci ölüm nedeni olan kanser, ülkemizde ilk dört sıra içinde yer almaktadır. İmmatür lenfohematopoetik hücrelerin malign proliferasyonu ve birikimi olan lösemi, en sık görülen çocukluk çağı kanseridir. En sık görülen alt tipi olan akut lenfoblastik lösemi, vakaların % 75-80'ini oluşturur. Ülkemizde yıllık insidans hızı milyonda 34.4 olan akut lenfoblastik lösemi remisyon indüksiyonu, intensifikasyon (konsolidasyon) ve idame fazlarından oluşan bir protokol ile tedavi edilir. Güçlendirilmiş tedaviler ile günümüzde beş yıllık olaysız sağ kalım % 80'in üzerinde bildirilmektedir. Akut lenfoblastik lösemi daha iyi anlaşıldıkça gelecekte sağ kalım oranları daha da artacaktır.

Anahtar kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, çocuk, tedavi

Çocuk Dergisi 2012; 12(1):6-15

Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia

While cancer is the second most common cause of death in children in many developed countries, it ranks among the first four in Turkey. Leukemia, which is the malign proliferation and accumulation of lymphopoietic cells, is the most common childhood cancer. The most common subtype, ie. acute lymphoblastic leukemia constitutes 75-80 % of all childhood leukemia cases. Acute lymphoblastic leukemia with a yearly incidence of 34.4 per million in Turkey is treated with a protocol that includes induction of remission, intensification (consolidation) and maintenance phases. Nowadays with reinforced treatment modalities, 5-year event-free survival is reported to be over 80 %. As the understanding of acute lymphoblastic leukemia improves in the future, then survival rates will increase further.

Key words: Acute lymphoblastic leukemia, childhood, treatment

J Child 2012; 12(1):6-15

GİRİŞ

Akut lenfoblastik lösemi çocukluk çağında görülen Fransız hekim Alfred Velpeau 1827 yılında ateş, hal-sizlik ve yaygın ağrı yakınmaları olan hastanın kanının püyle (!) dolu olduğunu yaptığı otopside gözlemlemiştir. Virchow, Bennett ve Craigie 1845 yılında bu durumu ayrı bir hastalık olarak tanımlamıştır. Virchow 1847 yılında hastalığı lösemi (yunanca leukos beyaz, heima kan) terimini kullanarak tanımlamış ve splenik ve lenfatik olarak ikiye ayırmıştır. Ehrlich'in boyama yöntemlerinin 1891 yılında ortaya çıkması lösemi subtiplerinin ileri ayırımına olanak sağlamıştır. Splenik ve myeloid lösemi kısa süre sonra aynı has-

talık olarak tanınmıştır. Lösemi 1913 yılında akut veya kronik, lenfatik veya myeloid olarak sınıflandırılmıştır. Çocuklardaki ALL'nin özellikle 1-5 yaş arasında daha yüksek olan prevalansı 1917 yılında fark edilmiştir. Lösemnin farklı bir hastalık olduğu anlaşıldıktan kısa süre sonra hekimler palyatif tedavi amaçlı kimyasallar kullanmaya başlamışlardır. İlk gelişme folik asidin lösemi hücrelerinin çoğalmasını hızlandırdığına dair Farber'in gözlemi tarafından yönlendirilen ve bir folik asit antimetaboliti olan aminopterin kullanımıdır. Çarpıcı olarak çocuklarda ilk kez aylarca süren klinik ve hematolojik tam remisyonlar gözlenmiştir. Aminopterin ile oluşturulmuş remisyonların klinik yayınından bir yıl sonra yeni izole edilmiş ACTH'nın (adrenokortikotropik hormon) lösemi hastalarında hızlı ancak kısa remisyonları sağladığı bildirilmiştir. Neredeyse eşzamanlı olarak pürin ve pirimidin sentezi ile etkileşen antimetabolitler sentezlenmiştir. Bulgular merkaptopürin, 6-tioguanin ve allopurinolün klinik kullanıma girişine neden olmuştur. 1950'lerden 1960'lara kadar pek çok yeni antilösemik ilaç keşfedilmiştir. 1962 yılında St.Jude Çocuk Araştırma Hastanesi'nde remisyon

Alındığı tarih: 12.03.2012

Kabul tarihi: 17.05.2012

* İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

** İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Tuğçe Aksu Uzunhan, İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

e-posta: druzunhan@ttmail.com

indüksiyonu, intensifikasyon veya konsolidasyon, subklinik SSS (santral sinir sistemi) lösemisi için tedavi ve uzatılmış idame tedavilerinden oluşan dört fazlı tam tedavi yaklaşımı geliştirilmiştir. 1970'lerin başlarında çocukların % 50'ye yakını bu yenilikçi tedavi ile iyileştirilmiştir. Sonunda ALL klinik, genetik ve immünojenik olarak heterojen hastalıkları tanımlayan geniş bir terim olarak kabul edilerek, risk yönelimli tedaviler geliştirilmiştir⁽⁸⁾.

EPİDEMİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Çoğu ALL vakası çocuklarda meydana gelmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 0-14 yaş arası insidansı 3-4/100000 ve 15 yaş üstü için bu oran 1/100000'dir⁽⁹⁾. Çocuklarda ALL zirve insidansı 2-5 yaş olmak üzere tüm akut lösemilerin % 75'ini (bu yaş grubunda tüm kanserlerin % 34'ü) oluşturur⁽¹⁰⁾. Bu oran akut myeloid lösemi ve kronik lenfositik lösemilerin daha sık olduğu erişkinlerde çok daha düşüktür^(10,11). Ülkemizde akut lenfoblastik lösemilerin 0-14 yaş arasında insidansı 41,4/1000000 olarak bildirilmektedir⁽¹²⁾.

Tüm yaş gruplarında hafif bir erkek üstünlüğü ve beyaz çocuklarda belirgin bir insidans yüksekliği bulunmaktadır⁽⁹⁾. ALL temel olarak de novo bir hastalık olarak ortaya çıkar, ancak ender vakalar ikincil neoplazilerdir⁽¹³⁾. Bir grup genetik ve çevresel faktör ALL ile ilişkilendirilmiştir. Down sendromu, Bloom sendromu, nörofibromatozis tip I ve ataksi telenjiek-tazi hastalarında sıklığı artmıştır⁽¹⁴⁾.

ALL'nin oluşumuna neden olan olaylar halen tam olarak bilinmemektedir. Birazdan sözü edilecek olan kalıtsal ve edinsel etmenlerin devreye girmesiyle lenfoid homeostazından sorumlu genler etkilenir ve immatür öncül hücreler klonal bir şekilde çoğalmaya başlar. Bazı lösemilerin prenatal orijini eşzamanlı lösemi olan tek yumurta ikizlerinin genetik çalışmalarındaki bulgularla desteklenmektedir. Ayrıca yenidoğan tarama kartlarında lösemiye spesifik füzyon gen sekanslarının bulunması son derece ilginçtir (örnek MLL-AF4, TEL-AML1)⁽¹⁵⁾. MLL-AF4 ve t(4;11) füzyon sekansı tek yumurta ikizlerinde yüksek konkordansa (% 25-100) ve çok kısa latent periyoda sahiptir (birkaç haftadan birkaç aya) ki, bu da lökomogenez için bu füzyonun yeterli olabildiğini veya en azından lösemi gelişimine neden olabilecek

ikincil bir değişikliğe neden olabileceğini göstermektedir⁽¹⁶⁾. Klinik ve tedavi yanıtı tek yumurta ikizlerinde geniş ölçüde farklılık gösterebilir. Bu özellik lösemik dönüşüm için gerekli postnatal ikincil bir moleküler olayın gerekli olduğunu düşündürür⁽¹⁶⁾. Monozigotik ikizlerin üç yaşında eşzamanlı identik TEL-AML1 füzyonu ile lösemi geliştirdiği fakat dizigotik (farklı genetik yapıda) diğer eşin füzyon sekansına sahip olmadığı ve lösemi geliştirmedeği bir üçüz gebelikten yakın zamanda elde edilen bilgiler yeni bakış açıları kazanmamıza neden olmuştur⁽¹⁷⁾. Tek yumurta ikizleri füzyon transkriptine ek olarak normal yeniden düzenlenmemiş TEL allelinin bağımsız ikinci bir delesyonuna sahiptiler ki, bu da farklı belki de ek bir postnatal olayı düşündürmektedir. Dikkat çekici olarak TEL-AML1 füzyonu lenfoid hücrelerde apoptozis stimülatörleri tarafından indüklenebilmektedir⁽¹⁸⁾ ve ateşli normal çocukların önemli bir oranının (% 40) kanında saptanabilmektedir⁽¹⁹⁾. Bu da füzyon transkriptinin kendiliğinden lösemi oluşturmak için yeterli olmadığına dair kanıt oluşturmaktadır.

Her ne kadar, fazla doğum tartılı olmanın çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemisinde bir risk faktörü olması üzerine çok sayıda yayımlanmış yazı olması⁽²⁰⁾ nedeniyle ikna olsak da hastalık için artmış risk olduğu öne sürülen ebeveyn mesleği, annenin reproduktif öyküsü, ebeveyn alkol veya sigara kullanımı, maternal diyet, prenatal vitamin kullanımı, pestisitlere veya çözücülere maruziyet ve meskun mahallerde en yüksek seviyede güç frekanslı manyetik alanlara (>0.3 veya 0.4 μ T) maruz kalmanın dahil olduğu faktörlerin yer aldığı çelişkili ve izole yayınlardan oluşan geniş bir liste bulunmaktadır^(21,22).

Çocukluk çağı ALL'sinin gelişiminin zirve yaşının 2-5 yaş olması, endüstrileşen, modern, zengin toplumlarda hastalığın prevalansının artması ve çocukluk çağı lösemi vakalarının zaman zaman kümeleşmesi (özellikle yeni kasabalarda) İngiliz araştırmacılar tarafından oluşturulmuş iki paralel enfeksiyon temelli hipotezi ateşlemiştir: Kinlen'in toplumun karışması hipotezi ve Greaves'in gecikmiş enfeksiyon hipotezi^(23,24). Kinlen'in hipotezi büyük boyutlarda şehirden kırsala toplumsal karışmaların (göçler v. ile) enfeksiyonların lokalize epidemisine neden olabileceğini (duyarlı ve enfekte kişilerin karışması ile), böylelikle komplikasyon olarak küme halinde lösemi

vakalarının oluşabileceğini öne sürer. Greaves'in gecikmiş enfeksiyon hipotezi minimal iki vuruş hipotezine dayanmaktadır ve prenatal edinilmiş prelösemik klonu olan bazı duyarlı kişilerin hijyenik bir ortamda yaşadığı için sık görülen enfeksiyonlara yaşamın erken dönemlerinde az ya da hiç maruz kalmadıklarını ileri sürer. Artmış lenfoid proliferasyona uygun yaş döneminde, sık görülen enfeksiyon ajanlarıyla gecikmiş hastalık immün sistemin aberran veya patolojik yanıtlar vermesine neden olur. Büyük kardeşler varlığında veya erken yaşta kreşe başlama ile bildirilen düşük risk altta yatan enfeksiyon teorisini desteklemektedir. Doğum sırasının etkisi ile ilgili bulgular tutarlı olmasa da büyük çalışmalardan birinde bu etki gözlenmiştir. Kreşe erken gitme ile lösemiden korunmanın kanıtları daha tutarlıdır⁽²³⁾.

Spesifik genleri aktive eden kromozomal translokasyonlar insan lösemilerinin, özellikle de akut lenfoblastik löseminin tanımlayıcı karakteristik bir özelliğidir^(25,26). Yeni tanı konmuş lösemilerle yapılan geniş vaka serilerindeki gen ekspresyon paternleri spesifik kromozomal translokasyonların hastalığın özgün alt tiplerini belirlediğini kanıtlamıştır^(27,28). Çocuklardaki akut lenfoblastik löseminin en sık formu olan prekürsör B hücreli akut lenfoblastik lösemi vakalarının yaklaşık % 25'i t(12;21)(p13;q22) kromozomal translokasyonu tarafından oluşturulan TEL-AML1 füzyon genini taşır⁽²⁵⁾. Böylelikle B hücre öncüllerinde TEL-AML1 füzyon proteininin varlığı lösemik erken evre B hücre serisi gelişimine neden olur. TEL-AML1 ile uyarılmış kordon kanı hücrelerinin inceleme, füzyon geninin prelösemik hücrelere değişmiş kendi kendini yenileme ve canlı kalma özelliklerini vererek ilk vuruş (first hit) mutasyonunu meydana getirdiğini ileri sürer⁽²⁹⁾.

KLİNİK ÖZELLİKLER

ALL'nin klinik bulguları lenfoblast infiltrasyonunun neden olduğu kemik iliği yetersizliğinin derecesi ve ekstramedüller organ infiltrasyonu ile belirlenmektedir. ALL'li çocukların üçte ikisi tanı anında hastalığın belirti ve semptomlarını dört haftadan daha az süredir göstermektedir, bununla beraber birkaç aylık bir öykü de ayrıca ALL tanısı ile uyumlu olabilir. İlk semptomlar genellikle non-spesifiktir ve letarji, geçmeyen bitkinlik, kemik ağrısı veya iştah kaybıdır. Anemi, kanama ve enfeksiyonlar gibi daha spesifik

semptomlar lenfoblastların kemik iliği infiltrasyonu sonucudur ve geriye kalan normal hematopoezi engellemektedir. Çocukluk çağı ALL'sinin belirti ve bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir⁽³⁰⁾.

Tablo 1. Akut lösemili çocuklarda belirti ve bulgular.

Anemi belirtileri: Letarji, yorgunluk, bitkinlik, çabuk yorulma, iştah kaybı.

İnfeksiyonlara eğilim belirtileri: Ateşli hastalık.

Kanamaya eğilim belirtileri: Purpura, mukozal kanama, hematoma ve morarma.

Organ infiltrasyonu belirtileri: Kemik ve eklem ağrısı, hepatomegali, splenomegali, generalize lenf nodu büyümesi, mediastinal kitle ve sonrasında superior vena kava sendromu.

Sistemik hastalık belirtileri: Nedeni bilinmeyen ateş, kilo kaybı, gece terlemeleri.

Öykü ve klinik ile bir kez lösemiden şüphelenildiğinde kan sayımının ve özellikle periferik yaymanın değerlendirilmesi çoğu vakada hızlı tanıyı sağlar. Bununla birlikte normal kan sayımı ve normal kan yayması ALL'yi dışlamaz, bu nedenle ALL şüphesi varsa derhal kemik iliği aspirasyonu yapılmalıdır. Geçmişte romatizmal prezentasyon gösteren pek çok çocuk yanlışlıkla steroidlerle tedavi edilmiştir. Bu uygulama şimdilerde neyse ki altta yatan hastalığı maskeleyip, geçici remisyona ve ilaç direncine neden olduğundan daha az yaygındır.

ALL'nin ayırıcı tanısında enfeksiyonlar, nöroblastom gibi kemik iliğini tutan çocukluk çağı maligniteleri, kollajen vasküler hastalıklar, İTP ve aplastik anemi gibi diğer hematolojik hastalıklar yer almaktadır⁽³⁰⁾ (Tablo 2).

Tablo 2. ALL ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar.

- Aplastik anemi ve diğer kemik iliği yetmezlik sendromları (Örn: Fanconi aplastik anemisi)
- Romatolojik hastalıklar (Örn: Still hastalığı, ARA)
- Osteomyelit
- Farklı malignitelerin kemik iliğine yayılması (Nöroblastom, rabdomyosarkom)
- Myeloproliferatif, myelodisplastik sendromlar
- Viral ve diğer enfeksiyonlar (Örn: enfeksiyöz mononükleoz, CMV, *Leishmania*)
- Lökoid reaksiyon (difteri ve sepsis)
- İdiyopatik trombositopenik purpura

Mediastinal bulgular

Sıklıkla timus içindeki ön mediastinal kitleler T-ALL'li çocukların 2/3'ünde mevcuttur fakat diğer immünolojik subtiplerde oldukça enderdir. Lösemik plevral effüzyonlar T-ALL olan bazı çocuklarda mediastinal kitlelerle ilişkili olabilir⁽³¹⁾.

SSS bulguları

BOS'da (beyin omurilik sıvısı) lenfoblastların bulunması ile tanımlanan aşikâr SSS lösemisi immünolojik alt tiplerine göre değişmekle birlikte yeni tanı ALL'li çocukların % 1,5 ile % 10'unda bulunmaktadır. SSS lösemisi nispeten daha ender olan matür B hücreli, T hücreli ve yüksek lökosit sayılı lösemilerde daha sıktır. Tanıda SSS lösemisi olan çocuklar çoğunlukla ense sertliğinin olmadığı artmış intrakranial basınç belirtileri gibi diffüz veya fokal nörolojik belirtilerle kendilerini gösterirler. Kranyal sinir tutulumu genellikle III, IV, VI ve VII. kranyal sinirler olmak üzere dikkatli nörolojik muayenede kendini belli edebilir⁽³²⁾.

SSS'nin kan ile kontaminasyonu morfolojik değerlendirmeyi zor hatta olanaksız kılar. Tanı anında SSS lösemi insidansı kullanılan tanı kriterlerine göre önemli ölçüde değişiklik gösterir⁽³³⁾. 1986 yılında Roma Uluslararası Çalışma Grubu (Rome International Workshop) serebromeningeal lösemisinin tanımı olarak sitosantrifüj preparatında $\geq 5 \times 10^6/L$ blasttan oluşan lökosit sayısını önermiştir⁽³⁴⁾. Tanı anında BOS'da az sayıda blast olmasının aşikâr SSS lösemisi veya SSS relapsının gelişimine neden olmadığını bazı araştırmacılar bildirdilerse de⁽³⁵⁾ pek çok diğer çalışma az sayıda blast varlığında (<5 her büyük büyütmede) ve lomber ponksiyonun tanı anında travmatik olduğu durumlarda lösemik hücrelerin ekilmesi yoluyla SSS relapsı riskinin artmış olduğunu göstermektedir⁽³⁶⁾.

Genitoüriner bulgular

Sonografi veya dikkatli palpasyonla saptanan aşikâr testiküler hastalık ALL tanısı sırasında enderdir. Bununla birlikte lösemik blastlar tanı anında erkek çocukların % 25 kadar çoğunda testis biyopsisi ile saptanmıştır⁽³⁷⁾. Gizli testiküler hastalık olasılığı testiküler rekürrens sıklıkla sistemik relapsı takip

etmesi gerçeği ile birleşince pek çok merkez idame kemoterapisi sırasında ve bitiminden hemen önce rutin bilateral testiküler biyopsi yapılmasını savunmuştur. Ancak, bu uygulama son zamanlarda pek çok merkez tarafından terk edilmiştir çünkü çalışmalar göstermiştir ki tanı anında, indüksiyondan sonra, idame sırasında veya kemoterapi kesilmeden önce yapılan testiküler biyopsiler sıklıkla anlamlı oranda yalancı negatiflikle ilişkilidir ve sonradan gelişebilecek testiküler bir relapsı doğru tahmin edememektedir⁽³⁷⁻³⁹⁾. Bu nedenle tedavinin sonunda gizli hastalık için rutin testiküler biyopsiler artık önerilmemektedir.

Klinik olarak aşikâr testiküler etkilenme genellikle tek taraflı ağrısız testis büyümesi olarak ortaya çıkar. Tanı testiküler biyopsi ile konmalıdır. Testiküler lösemiden klinik olarak şüphelenildiğinde bilateral testiküler biyopsi endikedir çünkü hastalık sıklıkla kontralateral testisi de etkiler⁽⁴⁰⁾.

LABORATUVAR BULGULARI

Kan sayımı: Ortadan ağıra kadar giden bir spektrumda anemi gözlenir. Normositik normokrom eritrosit morfolojisi mevcuttur. Anemi ne kadar ağırsa löseminin süresi de o kadar uzun demektir, yüksek hemoglobin seviyeleri daha hızlı çoğalan lösemiye düşündürür. Lökosit sayısı artmış, normal ya da azalmış olabilir. Periferik yaymada blastlar lökopenili hastalarda az ya da hiç olmayabilir. Lökosit sayısı 10000/mm³'den çok olduğunda periferde blastlar genellikle çoktur. Eozinofili ALL'li çocuklarda sıklıkla görülür. Hastaların % 92'sinde trombosit sayıları normalin altındadır.

Kemik iliği: Genellikle % 80-100 oranında blastlar tarafından işgal edilmiştir. Megakaryositler genellikle yoktur. Kemik iliği % 5'ten fazla blast içerdiğinde lösemiden şüphelenilmelidir. Ancak, kesin tanı lenfoblastların kemik iliğinde % 25'den fazla olması ile konulur. Blastların ayırıcı özelliği diffüz dağılmış nükleer kromatine, bir veya birçok nukleolusa ve bazofilik bir stoplazmaya sahip olmaları ve göreceli olarak differansiye olmamış olmamalarıdır. Ayrıntılı hücre sınıflamalarına izin veren özel kemik iliği çalışmaları histokimya, immün fenotipleme ve sitogenetiği içerir⁽⁴¹⁾.

Göğüs röntgeni: T hücreli lösemide mediastinal kit-

leyi göstermede yararlıdır.

Kan biyokimyası: Elektrolitler, üre, ürik asit, karaciğer fonksiyon testleri değerlendirilmelidir. Yüksek lösemik hücre yükü olan hastalarda sık görülen yüksek ürik asit seviyeleri artmış pürin anabolizma ve katabolizmasını gösterir. Hiperüriseminin major komplikasyonu ürik asit nefropatisidir ve ardından gelen böbrek yetmezliğidir. Hiperkalsemi kemik iliğinin infiltrasyonundan meydana gelebilir. Hücre yıkımından kaynaklanan artmış fosfor düzeyleri hipokalsemiyi tetikleyebilir ⁽⁴²⁾.

BOS: Hücre yapısı ve biyokimyasına bakılarak SSS tutulumu belirlenmelidir.

Koagülasyon profili: Koagülasyon anormallikleri oluşabilir, ancak genellikle hastalığın bir özelliği değildir. Tanıda veya terapinin erken aşamalarında koagülopatiler oluşsa da lösemiden çok genellikle tedavi (L-asparaginaz) veya beraberindeki infeksiyon ile ilişkilidir ⁽⁴²⁾. Kardiyak fonksiyonlar, infeksiyöz hastalık profili tanı anında değerlendirilmesi gereken diğer laboratuvar incelemeleridir ⁽⁴¹⁾.

SINIFLANDIRMA

Akut lösemi morfolojik, sitokimyasal, immünolojik, sitogenetik ve moleküler karakteristiklere göre sınıflandırılabilir.

Morfolojik sınıflandırma

Hücre boyutu, nükleus-stoplazma oranı, nükleus şekli, nükleolusun sayısı ve belirginliği, bir boyama ajanı ile stoplazmik boyanmanın yoğunluğu ve doğası, stoplazmik granüllerin varlığı, stoplazmik vakuollerin belirginliği ve nükleer kromatinin karakteri gibi kriterleri kullanarak ALL hücrelerini morfolojik olarak sınıflandırmak için çeşitli çalışmalar yapıldı ^(43,44). Bu çalışmaların çoğu başarısızlıkla sonuçlandı çünkü teknik olarak ya yapması zordu ya da anlamlı klinik korelasyondan yoksundu ^(45,46). Bununla birlikte Fransız-Amerikalı-Britanyalı (FAB) Kooperatif Çalışma Grubu tarafından öne sürülen bir sistem kabul edildi ^(47,48). FAB sistemi lenfoblastları üç gruba ayırmaktadır. L1 lenfoblastları genellikle daha küçük, çok az stoplazmalı ve belirsiz nükleolusludur. L2 çeşidinin hücreleri daha

büyüktür ve boyutta ciddi heterojenlik vardır, nükleolus belirgindir ve daha bol stoplazmalıdır. L3 tipli lenfoblastlar derin stoplazmik bazofilileri ile dikkat çekmektedir, büyüktür, belirgin stoplazmik vakuolleri vardır ve morfolojik olarak Burkitt lenfoma hücreleri ile eş görünümündedir.

ALL'li çocukların % 85 kadarı belirgin L1 morfolojisi, % 14 kadarı L2, % 1 kadarı L3 morfolojisi gösterir ⁽⁴⁹⁾. L3 tipinin lenfoblastları hücre yüzey immünglobulini ve diğer karakteristik B hücre işaretleyicilerini taşır. Bununla birlikte FAB L1 ve L2 morfolojik tipleri ve immünolojik hücre yüzey markerları arasında hiç bariz bir korelasyon yoktur ^(50,51). Her ne kadar FAB sınıflandırmasına farklı yaklaşımların varlığı, çalışmalar arası kıyaslamayı zorlaştırırsa da, bir grup bireysel çalışma FAB sınıflandırmasının prognostik değeri olduğunu göstermiştir ⁽⁵²⁻⁵⁴⁾.

İmmünolojik sınıflandırma

Lösemik lenfoblastlar spesifik morfolojik ve sitokimyasal özelliklerden yoksun olduklarından immünofenotipleme tanısal değerlendirmenin temelidir. Lösemi tanısını koymak ve immünolojik subklonlar arasında ayırım yapabilmek için bir antikor paneli kullanılmaktadır. Bu panel en azından soya spesifik bir işaretleyici içermelidir, örneğin B hücre serisi için CD19, T hücre serisi için CD7 ve myeloid hücreler için CD33 gibi ⁽⁴¹⁾. Her ne kadar ALL, B serisi (erken pre-B, pre-B, geçiş pre-B, matür B) veya T serisi (erken, orta, geç timosit) yolaklarında bilinen normal matürasyon basamaklarına göre alt gruplara ayrılabilirse de terapötik önem açısından farklılık sadece T hücreli, matür B hücreli ve diğer B hücreli (B hücreli prekürsör) immünofenotipler arasındadır ⁽⁵⁵⁾. ALL'nin altı immünolojik alt tipi ve onların klinik özellikleri Tablo 3'te sunulmuştur ⁽²⁵⁾. Bazı çalışmalarda B hücreli prekürsör ALL vakaları CD10 pozitif (Common ALL diye adlandırılan) ve CD10 negatif olarak iki gruba ayrılırken, T hücreli seri ise pre-T (pro-T) ve matür T hücreli lösemi olarak ayrılır ^(56,57). Prognostik önemlerine rağmen, bu kategoriler tedavi seçiminde kullanılmamıştır.

Sitogenetik ve moleküler sınıflandırma

Lösemide gözlenen sitogenetik anormalliklerin biyolojik ve prognostik önemi vardır. Lösemi sitogeneti-

Tablo 3. İmmünolojik alt tipe göre klinik özellikler.

Alt tip	Tipik markerlar	Çocukluk çağı	İlişkili özellikler
B hücreli prekürsör Pre pre B	CD19+, CD22+, CD79a+, sIg±, ylg±, 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+, ylg±, 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, ylg: yüzey immünglobulin, TdT: terminal deoxynucleotidyl transferase

ğinin öneminin anlaşılması, lökomogenezin çeşitli mekanizmalarını anlamak için moleküler metodların kullanılması ile sonuçlanmıştır. Prognostik öneme sahip spesifik sitogenetik anormallikler Tablo 4'te gösterilmiştir ⁽⁴¹⁾.

En önemli translokasyonlar ve klinikle ilişkileri aşağıdaki gibidir;

- 1. TEL-AML1 füzyon geni t(12;21)(p13q;22):** t(12;21) standart sitogenetik vakaların % 1'inden azında saptanırken, moleküler teknikler kullanılarak pre-B vakalarının % 25'inde saptanır. Bu translokasyon iyi prognosisla ilişkilidir.
- 2. BCR-ABL füzyon geni t(9;22)(q34;q11):** t(9;22) pediatrik ALL vakalarının yalnızca % 3-5'inde meydana gelir. Bu erişkin ALL'de tam terstir, erişkinlerde bu translokasyon vakaların % 25'inde ve KML vakalarının % 95'inde mevcuttur.

Pediatrik BCR-ABL pozitif ALL'de, BCR kırılma noktası 190-kb protein (p190) üretir, KML'de ise farklı bir protein p210 üretilir. Pediatrik ALL'de t(9;22) genellikle büyük yaş ve tanı anında yüksek lökosit sayısı ile ilişkilidir.

- 3. E2A-PBX1 füzyon geni t(1;19)(q23;p13.3):** t(1;19) tanı anında sıklıkla yüksek lökosit sayısı ile ilişkilidir ve pre-B stoplazmik Ig pozitif fenotipli vakaların % 25 kadarında mevcuttur. Bu alt tipte yoğun tedavi gerekmektedir.
- 4. Kromozom band 11q23'deki MLL gen düzenlemeleri:** İnfantlardaki ALL vakalarının % 80 kadarını, daha büyük çocuklardaki ALL vakalarının % 3 kadarını ve topoizomeras II inhibitörünü ilgilendiren sekonder AML vakalarının % 85'ini etkiler. Bu translokasyon yoğun tedaviye rağmen % 20'den daha az sağ kalım ile çok kötü prognosis taşır.

Tablo 4. ALL'de kromozomal anormalliklerin prognostik önemi.

Kromozomal anormallikler	Beş yıllık olaysız sağ kalım (güven seviyesi)
Hiperploidi	
>50 kromozom	% 80 (% 65-90)
47-50 kromozom	% 90 (% 50-98)
Triploidiye yakın, 66-73 kromozom	Bilinmiyor, muhtemelen iyi
Tetraploidiye yakın, 82-94 kromozom	Bilinmiyor, muhtemelen <% 60
Normal diploid, 46 kromozom	% 80 (% 65-90)
Hipoploidi, <46 kromozom	% 71 (% 55-85)
Pseudodiploid	% 73 (% 55-85)
t(1;19)	% 53
t(4;11)	% 45
t(9;22)	% 14

- 5. B hücreli ALL translokasyonları:** 8q24 kromozomu üzerinde MYC genlerini ilgilendirir. B ALL vakalarının % 80 kadarı t(8;14)(q24;q32) taşır, geri kalan vakalar ise t(2;8)(p12;q24) veya t(8;22)(q24;q11) içerir. Tüm bu translokasyonlar MYC ekspresyonunu bozarlar ve Burkitt lenfoma tedavisinde kullanılan ajanlarla yoğun olarak tedavi edilmeleri gerekir ⁽⁴¹⁾.

PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Yaşları 1 ve 9 arasında ve başlangıç lökosit sayısı <50000/mm³ olan pre-B ALL vakalarının 2/3'sinde kapsayan hastaların dört yıllık olaysız sağ kalımı % 80'dir. Kalan yüksek riskli hastaların dört yıllık olaysız sağ kalımı % 65'tir.

- 1. Yaş:** Bir yaşın altında ve 10 yaştan büyük çocuklar >1 yaş ve <10 yaş çocuklardan daha kötü prognoza sahiptir. Bir yaş altı çocuklar en kötü prognozludur.
- 2. Lökosit sayısı:** Lökosit sayısı yüksek olan çocuklar kötü prognozludur.
- 3. İmmüfenotip:** Erken pre-B hücreli ALL en iyi prognozludur. Matür T hücreli ALL tanı anında büyük yaş ve yüksek lökosit sayısı ile ilişkisine bağlı olarak daha kötü prognozludur. Matür B hücreli ALL önceleri erken relaps ve SSS tutulumu ile kötü prognozlu idi, ancak yeni agresif tedaviler prognozunu iyileştirdi.
- 4. DNA indeksi:** Elli kromozomdan fazla, DNA indeksi >1.16 hiperploidi ALL, artmış apoptoz ve kemoterapötik ajanlara artmış duyarlılığa bağlı iyi prognoz ile ilişkilendirilmiştir.
- 5. Sitogenetik:** Kromozom 4, 10, 17'nin trizomilerinin kombinasyonları çok düşük tedavi başarısızlığı ve iyi prognozla ilişkilendirilmiştir. 11q23 üzerindeki MLL yeniden düzenlenmelerini içeren translokasyonlar daha kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Philadelphia kromozomlu t(9;22)(q34;q11) ALL tedavi etmesi en zor ve kötü prognozlu olandır. Hipoploid ALL ayrıca kötü prognozla ilişkilidir.
- 6. SSS hastalığı:** Tanı anında SSS hastalığının varlığı SSS ışınlanması ve ek intratekal ile tedavinin güçlendirilmesine rağmen, kötü prognostik öneme sahiptir.
- 7. İndüksiyon tedavisine erken yanıt:** İndüksiyon tedavisinin sonunda remisyonda olmayan hastalar çok kötü prognozludur ⁽⁴¹⁾.

TEDAVİ

Kısa süreli yoğun kemoterapi (yüksek doz Mtx, ARA-C, siklofosfamid içeren) ile tedavi edilen matür B hücreli akut lenfoblastik lösemi hastaları haricinde ⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾ akut lenfoblastik lösemisinin tedavisi tipik olarak remisyon indüksiyonu fazı, konsolidasyon fazı ve rezidüel hastalığı yok etmek için idame tedavisinden oluşur. Tedavi ayrıca SSS'de sekestre olmuş lösemik hücrelere bağlı gelişebilecek relapsı önlemek için klinik seyrin erken aşamalarında SSS'ye yönlendirilmiştir ⁽⁶¹⁾. Hastalar risk gruplarına uygun kemoterapi protokolleri ile tedavi edilirler.

Remisyon indüksiyonu fazı

Remisyon indüksiyonu tedavisinin hedefi başlangıçtaki lösemik hücre yükünün % 99'undan fazlasını eradike etmektir ve normal hematopoez ve sağlıklı performans durumuna dönüşü sağlamaktır. Bu yaklaşım tipik olarak bir glikokortikoid, vinkristin ve en azından üçüncü bir ilacı içerir. Üç ilaçlı indüksiyon rejimi, çoğu standart risk hasta için güçlendirilmiş postremisyon tedavisi alacakları düşünüldüğünde yeterlidir. Yüksek riskli veya çok yüksek riskli ALL'li çocuklar ve tüm erişkin vakalar remisyon indüksiyonu için dört ilaçlı rejimlerle tedavi edilirler.

Konsolidasyon (intensifikasyon) fazı

Normal hematopoez ve vücut fonksiyonunu kazanmayla birlikte intensifikasyon tedavisi genellikle ilaç dirençli rezidüel lösemi hücrelerini eradike etmek ve böylelikle relaps riskini azaltmak için kullanılır. Örneğin, TEL-AML1 pozitif hastaların kortikosteroidler, vinkristin ve asparaginazdan oluşan postremisyon kemoterapisini içeren klinik çalışmalarında iyi bir prognozu vardır ^(62,63). Her ne kadar bu tedavi fazının önemi ender olarak tartışılabilir de tedavi süresi ve en iyi tedavi rejimleri hakkında uzlaşma yok denecek kadar azdır. Sıklıkla kullanılan stratejiler yüksek doz metotreksat ve merkaptopurini içerir, reindüksiyon tedavisi başlangıçta kullanılan ilaçlarla yapılır, 20-30 hafta süre ile vinkristin, kortikosteroid ve yüksek doz asparaginazın sık tekrarlayan pulse tedavileri uygulanır ^(61,64,65). Güçlendirilmiş rejim ise reindüksiyon tedavisi ve miyelosupresyon dönemlerinde vinkristin, asparaginaz ve intravenöz metotreksat içerir. Metotreksatın en iyi dozu kişinin farmakogenetik ve

farmakokinetik değişkenlerine ve lösemik hücre genotipine bağlıdır. Metotreksatın 1-2 g/m² dozu, standart risk ALL'li çoğu hasta için yeterlidir, ancak yüksek dozdan, 5 g/m² dozundan T hücreli veya yüksek riskli B prekürsör hücreli hastalığı olan kişiler yarar görebilir ^(66,67). Metotreksat poliglutamatlarının TEL-AML1 veya E2A-PBX1 füzyonu olan blast hücrelerinde oldukça az birikmesi bu genotiplerdeki hastaların ayrıca yüksek doz metotreksat seviyelerinden de yarar görebileceğini düşündürür ⁽⁶⁸⁾. Bununla birlikte ALL hastaları için metotreksatın mega dozları (örn: 33.6 g/m²) gerekli görülmemektedir ⁽⁶⁹⁾. Lökovorin ile kurtarma her ne kadar yüksek doz metotreksat tedavisinden sonra gerekli olsa da çok erken veya çok yüksek verilmemelidir çünkü metotreksatın antilösemik etkileri ile etkileşebilir ^(67,69,70).

İdame fazı

Akut lenfoblastik lösemili hastalar anlaşılması zor nedenlerden dolayı relapsı önlemek veya önüne geçmek için idame tedavisine gereksinim duyar. Her ne kadar çocukluk çağı vakalarının 2/3'si başarılı bir şekilde tedavinin yalnızca on iki ayı ile kür elde edilirken, prospektif olarak herhangi bir kesinlikle tanımlanamazlar ⁽⁷¹⁾. Bundan dolayı tüm hastalar 2-2,5 yıl tedavi alırlar. Günlük merkaptopürin ve her hafta metotreksat idame rejimlerinin bel kemiğini oluşturur. Pek çok araştırmacı idame fazı sırasında yeterli doz yoğunluğunu sağlamak için ilaç dozlarının lökosit sayısı 3x10⁹/L altında ve nötrofil sayılarının 0.5 ve 1.5x10⁹/L arasında kalacak şekilde ayarlanmasını savunur ⁽⁶¹⁾.

Model sistemlerinde tioguanin merkaptopürinden daha potent olduğundan, BOS'ta ve hücrelerde tioguanin nükleotidleri yüksek konsantrasyonlara ulaştığından ⁽⁷²⁾ pek çok randomize kontrollü çalışma, bu iki ilacın etkinliğini kıyaslamak için yapılmıştır ⁽⁷³⁻⁷⁵⁾. Tioguanin 40 mg/m² veya daha fazla günlük dozda verildiğinde merkaptopürine göre daha üstün antilösemik yanıtlar oluşturmuştur, ancak derin trombositopeni, remisyonda artmış ölüm riski ve kabul edilemez yükseklikte (% 10-20) hepatik veno okluzif hastalık ile ilişkilendirilmiştir ⁽⁷³⁻⁷⁵⁾. Her ne kadar tiopürin metiltransferazın düşük aktivitesi tioguanin ilişkili karaciğer hasarı ile ilişkilirse de bu ölçüm güvenilir şekilde risk altında olan hastaları tanımlayamamaktadır ⁽⁷⁶⁾. Bu yüzden tioguanin tedavinin

güçlendirme fazı sırasında kısa dönemli tedavilerde hala kullanılsa da merkaptopürin ALL için tercih edilen ilaç olarak kalmaktadır. Çok merkezli randomize bir çalışmada erken idame tedavisi sırasında vinkristin ve deksametazonun altı pulse olarak eklenmesi orta riskli ALL'li çocuklarda sonuçlarda iyileşmeyi sağlayamamıştır. ⁽⁷⁷⁾. Daha yoğun pulse tedavilerin günümüzde sonucu iyileştirip iyileştirmeyeceğinin araştırılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Zuelzer WW, Inoue S, Thompson RI, et al. Long-term cytogenetic studies in acute leukemia of children: the nature of relapse. *Am J Hematol* 1976;1:143-90. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.2830010202> PMID:1069473
2. Burchenal JH, Murphy ML. Long term survivors in acute leukemia. *Cancer Res* 1965;25:1491-4. PMID:5862991
3. Reiter A, Schrappe M, Ludwig W-D, et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood ALL patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM '86. *Blood* 1994;84:3122-33. PMID:7949185
4. Gaynon PS, Steinherz PG, Bleyer WA, et al. Improved therapy for children with acute lymphoblastic leukemia and unfavorable presenting features: a follow-up report of the Children's Cancer Group Study CCG-106. *J Clin Oncol* 1993;11:2234-42. PMID:8229139
5. Rivera GK, Raimondi SC, Williams DL, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia with reinforced early treatment and rotational combination chemotherapy. *Lancet* 1991;337:61-6. [http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)90733-6](http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(91)90733-6)
6. Buchanan GR, Rivera GK, Boyett JM, et al. Reinduction therapy in 297 children with acute lymphoblastic leukemia in first bone marrow relapse: A Pediatric Oncology Group study. *Blood* 1988;72:1286-92. PMID:3167209
7. Henze G, Fengler R, Hartmann R, et al. 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. PMID:1878583
8. Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT(eds). *Williams Hematology*, 7th edition. The McGraw-Hill Companies.2006:1321-42.
9. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006. Erişim: <http://seer.cancer.gov/csr/197512006/>.
10. Gurney JG, Severson RK, Davis S, et al. Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. *Cancer* 1995;75(8):2186-95. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19950415\)75:8<2186::AID-CNCR2820750825>3.0.CO;2-F](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19950415)75:8<2186::AID-CNCR2820750825>3.0.CO;2-F)
11. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2008. Erişim: <http://www.cancer.org>.
12. Kutluk T. Çocukluk çağı kanserlerin epidemiolojisi. *Klinik Gelişim* 2007;20:5-12.
13. Shivakumar R, Tan W, Wilding GE, et al. Biologic features and treatment outcome of secondary acute lymphoblastic leukemia—a review of 101 cases. *Ann Oncol* 2008;19(9):1634-8. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdn182> PMID:18467310 PMID:2733065
14. Spector LG, Ross JA, Robison LL, et al. Epidemiology and etiology. In: Pui CH, editor. *Childhood leukemias*. New York: Cambridge University Press; 2006. p.48-66.
15. Wiemels JL, Cazzaniga G, Daniotti M, et al. Prenatal origin

- of acute lymphoblastic leukaemia in children. *Lancet* 1999; 354:1499-503.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)09403-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(99)09403-9)
16. **Greaves M.** Molecular genetics, natural history and demise of childhood leukaemia. *Euro J Cancer* 1999;35:1941-53.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0959-8049\(99\)00296-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0959-8049(99)00296-8)
 17. **Maia AT, Ford AM, Martineau M, et al.** Molecular tracking of leukaemogenesis: insights from a triplet pregnancy. *Blood* 2000; 96(suppl 1):542a.
 18. **Eguchi-Ishimae M, Eguchi M, Ishii E, et al.** Breakage and fusion of the TEL (ETV6) gene in immature B lymphocytes induced by apoptogenic signals. *Blood* 2001;97:737-43.
<http://dx.doi.org/10.1182/blood.V97.3.737>
 PMid:11157492
 19. **Nishimura R, Saikawa Y, Uehara T, et al.** Detection of the TELAM1 fusion gene expression in febrile children with virus infections. *Blood* 2000;96 (suppl 1):542a.
 20. **Hjalgrim LL, Westergaard T, Rostgaard K, et al.** Birth weight as a risk factor for childhood leukemia: a meta-analysis of 18 epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 2003;158:724-35.
<http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwg210>
 PMid:14561661
 21. **Ahlbom A, Day N, Feychting M, et al.** A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukaemia. *Br J Cancer* 2000; 83:692-8.
<http://dx.doi.org/10.1054/bjoc.2000.1376>
 PMid:10944614 PMCid:2363518
 22. **Buffler PA, Kwan ML, Reynolds P, Urayama KY.** Environmental and genetic risk factors for childhood leukemia: appraising the evidence. *Cancer Invest* 2005;23:60-75.
<http://dx.doi.org/10.1081/CNV-46402>
 PMid:15779869
 23. **Kinlen L.** Infections and immune factors in cancer: the role of epidemiology. *Oncogene* 2004;23:6341-8.
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.onc.1207898>
 PMid:15322509
 24. **Greaves M.** Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2006;6:193-203.
<http://dx.doi.org/10.1038/nrc1816>
 PMid:16467884
 25. **Pui CH, Relling MV, Downing JR.** Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004;350:1535-48.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra023001>
 PMid:15071128
 26. **Armstrong SA, Look AT.** Molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:6306-15.
<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.05.047>
 PMid:16155013
 27. **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.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1535-6108\(02\)00032-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1535-6108(02)00032-6)
 28. **Lu J, Getz G, Miska EA, et al.** MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature* 2005;435:834-8.
<http://dx.doi.org/10.1038/nature03702>
 PMid:15944708
 29. **Hong D, Gupta R, Ancliff O, et al.** Initiating and cancer-propagating cells in TEL-AML1-associated childhood leukemia. *Science* 2008;319:336-9.
<http://dx.doi.org/10.1126/science.1150648>
 PMid:18202291
 30. **Smith OP, Hann IM.** Clinical features and therapy of lymphoblastic leukemia. In: Arceci RJ, Hann IM, Smith OP(eds). *Pediatric Hematology, Third Edition*. Blackwell Publishing 2006:450-81.
<http://dx.doi.org/10.1002/9780470987001.ch20>
 31. **Mainzer R, Taybi H.** Thymic enlargement and pleural effusion: an unusual roentgenographic complex in childhood leukemia. *Am J Roentgenol* 1971;112:35-9.
 32. **Greydanus DE, Burgert O, Gilchrist GS, et al.** Hypothalamic syndrome in children with acute lymphocytic leukemia. *Mayo Clin Proc* 1978;53:217-22.
 PMid:273134
 33. **Lauer SJ, Kirchner PAE.** Identification of leukemic cells in the cerebrospinal fluid from children with acute lymphoblastic leukemia: advances and dilemmas. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1989;11:64-73.
<http://dx.doi.org/10.1097/00043426-198921000-00016>
 34. **Mastrangelo R, Poplack D, Bleyer A, et al.** Report and recommendations of the Rome workshop concerning poor prognosis acute lymphoblastic leukemia in children: biologic bases for staging, stratification, and treatment. *Med Pediatr Oncol* 1986;14:191-4.
<http://dx.doi.org/10.1002/mpo.2950140317>
 PMid:3528788
 35. **Gilchrist GS, Tubergen DG, Sather HN et al.** Low numbers of CSF blasts at diagnosis do not predict for the development of CNS leukemia in children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group report. *J Clin Oncol* 1994;12:2594-600.
 PMid:7989934
 36. **Mahmoud HH, Rivera GK, Hancock ML, et al.** Low leukocyte counts with blast cells in cerebrospinal fluid of children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1993;329:314-9.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199307293290504>
 PMid:8321259
 37. **Kim TH, Hargreaves HK, Chan WC et al.** Sequential testicular biopsies in childhood acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 1986;57:1038-41.
[http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19860301\)57:5<1038::AID-CNCR2820570527>3.0.CO;2-1](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19860301)57:5<1038::AID-CNCR2820570527>3.0.CO;2-1)
 38. **Nachman J, Palmer NF, Sather HN, et al.** Open-wedge testicular biopsy in childhood acute lymphoblastic leukemia after two years of maintenance therapy: diagnostic accuracy and influence on outcome-a report from Children's Cancer Study Group. *Blood* 1990;75:1051-5.
 PMid:2407298
 39. **Pui CH, Dahl GV, Bowman WP, et al.** Elective testicular biopsy during chemotherapy for childhood leukaemia is of no clinical value. *Lancet* 1985;2:410-2.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(85\)92735-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(85)92735-7)
 40. **Bowman W, Aur R, Hustu H, et al.** Isolated testicular relapse in acute lymphocytic leukemia of childhood: categories and influence on survival. *J Clin Oncol* 1984;2:924.
 PMid:6589364
 41. **Leukemias In:** Lanzkowsky P editor, *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*: Elsevier Academic Press. San Diego, 2005;415-53.
<http://dx.doi.org/10.1016/B978-012088524-4/50018-2>
 42. **Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG.** In: *Acute lymphoblastic leukemia*. Pizzo PA, Poplack DG(eds). Principles and Practice of Pediatric Oncology 4th edition. Lippincott Williams and Wilkins Publishers, 2001.
 43. **Pantazopoulos N, Sinks LF.** Morphological criteria for prognostication of acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 1974;27:25-30.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.1974.tb06770.x>
 PMid:4527899
 44. **Lilleyman JS, Hann IM, Stevens RF, et al.** Cytomorphology of childhood lymphoblastic leukaemia: A prospective study of 2000 patients. United Kingdom Medical Research Council's Working Party on Childhood Leukaemia. *Br J Haematol* 1992;81:52-7.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.1992.tb08170.x>
 PMid:1520624
 45. **Shaw M, Humphrey G, Lawrence R, et al.** Lack of prognostic value of the periodic-acid-Schiff reaction and blast cell size in childhood acute lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 1977;2:237.
<http://dx.doi.org/10.1002/ajh.2830020305>
 PMid:74208
 46. **Lee SL, Kopel S, Glidewell O.** Cytomorphological determinants of prognosis in acute lymphoblastic leukemia of children. *Semin Oncol* 1976;3:209-17.
 PMid:1068527
 47. **Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al.** Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976;33:451-8.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.1976.tb03563.x>
 PMid:188440
 48. **Bennett J, Catovsky D, Daniel MT.** French-American-British (FAB) Cooperative Group: the morphological classification of acute leukemias-concordance among observers and clinical correlation. *Br J Hematol* 1981;47:553.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.1981.tb02684.x>

- PMid:6938236
49. **Foon KA, Todd RF III.** Immunologic classification of leukemia and lymphoma. *Blood* 1986;68:1-31. PMid:2941082
 50. **Nadler LM, Korsmeyer SJ, Anderson KC, et al.** B cell origin of non-T cell acute lymphoblastic leukemia. A model for discrete stages of neoplastic and normal pre-B cell differentiation. *J Clin Invest* 1984;74:332-40. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI111428> PMid:6378973 PMCID:370483
 51. **Pullen DJ, Falletta JM, Crist WM, et al.** Southwest Oncology Group experience with immunological phenotyping in acute lymphocytic leukemia of childhood. *Cancer Res* 1981;41:4802-9. PMid:6975163
 52. **Miller DR, Leikin S, Albo V, et al.** Prognostic importance of morphology (FAB classification) in childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Br J Haematol* 1981;48:199-206. PMid:6940623
 53. **Viana MB, Maurer HS, Ferenc C.** Subclassification of acute lymphoblastic leukaemia in children: analysis of the reproducibility of morphological criteria and prognostic implications. *Br J Haematol* 1980;44:383-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.1980.tb05907.x> PMid:6929702
 54. **Lilleman JS, Hann IM, Stevens RF.** The clinical significance of blast cell morphology in childhood lymphoblastic leukaemia. *Med Pediatr Oncol* 1986;14:144-7. <http://dx.doi.org/10.1002/mpo.2950140308> PMid:3462461
 55. **Pui CH, Evans WE.** Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1998;339(9):605-15. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199808273390907> PMid:9718381
 56. **Béné MC, Bernier M, Castoldi G, et al.** Impact of immunophenotyping on management of acute leukemias. *Haematologica* 1999;84(11):1024-34. PMid:10553164
 57. **Ludwig WD, Reiter A, Löffler H, et al.** Immunophenotypic features of childhood and adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): experience of the German Multicentre Trials ALL-BFM and GMALL. *Leuk Lymphoma* 1994;13 Suppl 1:71-6. <http://dx.doi.org/10.3109/10428199409052679> PMid:8075585
 58. **Patte C, Auperin A, Michon J, Behrendt H.** The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood* 2001;97:3370-9. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.V97.11.3370> PMid:11369626
 59. **Woessmann W, Seidemann K, Mann G, et al.** The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. *Blood* 2005;105:948-58. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2004-03-0973> PMid:15486066
 60. **Lee EJ, Petroni GR, Schiffer CA, et al.** Brief-duration high-intensity chemotherapy for patients with small noncleaved-cell lymphoma or FAB L3 acute lymphocytic leukemia: results of cancer and leukemia group B study 9251. *J Clin Oncol* 2001;19:4014-22. PMid:11600602
 61. **Pui CH, Evans WE.** Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2006;354:166-78. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra052603> PMid:16407512
 62. **Pui CH, 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;104:2690-6. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2004-04-1616> PMid:15251979
 63. **Loh ML, Goldwasser MA, Silverman LB, et al.** Prospective analysis of TEL/AML1-positive patients treated on Dana-Farber Cancer Institute Consortium Protocol 95-01. *Blood* 2006;107:4508-13. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2005-08-3451> PMid:16493009 PMCID:1895800
 64. **Bürger B, Zimmermann M, Mann G, et al.** Diagnostic cerebrospinal fluid examination in children with acute lymphoblastic leukemia: significance of low leukocyte counts with blasts or traumatic lumbar puncture. *J Clin Oncol* 2003;21:179-81. PMid:12525506
 65. **Nachman JB, Sather HN, Sensel MG, et al.** Augmented post-induction therapy for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy. *N Engl J Med* 1998;338:1663-71. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199806043382304> PMid:9614257
 66. **Schrappé M, Reiter A, Ludwig WD, et al.** Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. *Blood* 2000;95:3310-22. PMid:10828010
 67. **Pui CH, Relling MV, Evans WE.** Is mega dose of methotrexate beneficial to patients with acute lymphoblastic leukemia? *Leuk Lymphoma* 2006;47:2431-2. <http://dx.doi.org/10.1080/10428190600955837>
 68. **Kager L, Cheok M, Yang W, et al.** Folate pathway gene expression differs in subtypes of acute lymphoblastic leukemia and influences methotrexate pharmacodynamics. *J Clin Invest* 2005;115:110-17. PMid:15630450 PMCID:539195
 69. **Nathan PC, Whitcomb T, Wolters PL, et al.** Very high-dose methotrexate (33.6 g/m²) as central nervous system preventive therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of National Cancer Institute/Children's Cancer Group trials CCG-191P, CCG-134P, and CCG-144P. *Leuk Lymphoma* 2006;47:2488-504. <http://dx.doi.org/10.1080/10428190600942769>
 70. **Skärby TV, Anderson H, Heldrup J, et al.** High leucovorin doses during high-dose methotrexate treatment may reduce the cure rate in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2006;20:1955-62. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.leu.2404404> PMid:16990760
 71. **Toyoda Y, Manabe A, Tsuchida M, et al.** Six months of maintenance chemotherapy after intensified treatment for acute lymphoblastic leukemia of childhood. *J Clin Oncol* 2000;18:1508-16. PMid:10735899
 72. **Jacobs SS, Stork LC, Bostrom BC, et al.** Substitution of oral and intravenous thioguanine for mercaptopurine in a treatment regimen for children with standard risk acute lymphoblastic leukemia: a collaborative Children's Oncology Group/National Cancer Institute pilot trial (CCG-1942). *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:250-5. <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.20964>
 73. **Harms DO, Gobel 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. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2002-08-2372> PMid:12843002
 74. **Stork LC, Sather H, Hutchinson RJ, et al.** Comparison of mercaptopurine (MP) with thioguanine (TG) and IT methotrexate (ITM) with IT "triples" (ITT) in children with SR-ALL: results of CCG-1952. *Blood* 2002;100:156a.
 75. **Vora A, Mitchell CD, Lennard L, et al.** Toxicity and efficacy of 6-thioguanine versus 6-mercaptopurine in childhood lymphoblastic leukaemia: a randomised trial. *Lancet* 2006;368:1339-48. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69558-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69558-5)
 76. **Lennard L, Richards S, Cartwright CS, et al.** The thiopurine methyltransferase genetic polymorphism is associated with thioguanine-related veno-occlusive disease of the liver in children with acute lymphoblastic leukemia. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:375-83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clpt.2006.07.002>
 77. **Conter V, Valsecchi MG, Silvestri D, et al.** Pulses of vincristine and dexamethasone in addition to intensive chemotherapy for children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2007;369:123-31. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60073-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60073-7)