

Çocukluk çağı lösemileri

Childhood Leukemias

Hilmi Apak

Çocukluk çağında lösemi sebebi bilinmeyen, tedavi edilebilen bir hastalıktır. Çoklu tedavi yöntemleri ile iyileşme oranı %75 civarına ulaşsa da bu rakam değişik biyolojik alt sınıflar nedeniyle %10 ile %90 arasında çok büyük fark gösteren sonuçları maskelemektedir. Enfeksiyon ve kimyasal maddelere dikkat çeken çalışmalar çocukluk çağı lösemisi için olası etmenleri işaret etmektedirler. Hastalığın önlenmesi hedefimiz olmalı, bu sırada enfeksiyon kontrolü ve tedavisi de göz önüne alınmalıdır. Bu derlemede etioloji, tanı ve tedavi hakkındaki son bilgiler ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler: çocuk, enfeksiyon, kimyasal madde, lösemi

Leukemia is a curable disease with unknown etiolojy in the pediatric age group. Cure rates approaching 75% can be achieved with combination chemotherapy but this percentage disguises success rates that vary from 10% to 90% with the different biological and clinical subtypes of the disease. Studies pointing to environmental factors such as infections and chemical exposures indicate possible risk factors in childhood leukemia. Primary prevention should remain an ultimate goal, along with further advancements in therapeutic and control of infection. In this review current data for the etiology, diagnostic and therapy modalities are discussed.

Keywords: child, chemical agents, infection, leukemia

Çocukluk çağının en önemli kötüçül hastalığı akut lösemidir. En sık rastlanan çocukluk çağı kanseri olması yanında 15 yaşın altında önde gelen ölüm nedenlerindedir. Akut lösemide tanı ve tedavi uygulamalarındaki yenilikler, destek tedavilerinin gelişmesi ve daha etkili ilaç birlikteliklerinin uygulamaya girmesi gibi son yirmi yıldaki gelişmeler; hastaya özgü tedavilerin seçilebilmesini ve daha uzun süre yaşama şansı verirken diğer yanda daha az kemoterapi toksisitesi sağlamaktadır. Bazı lösemi tiplerinde hasta çocukların %80-90'ı tekrarlama olmadan, 5 yıl süre ile sessiz kalabilmekte ve bu hastaların tamamen iyileşme ile sonuçlandığı söylenebilmektedir. Ayrıca lösemi, diğer kötüçül

hastalıklar gibi bir toplum sağlığı sorunu olarak ele alınmaktadır. Bu yazıda lösemnin ilk tanınmaya başladığı yıllardan itibaren tanı, tedavi ve korunma konusundaki gelişmeler ve bilgiler irdelenecektir.

Lösemi tarihi

Lösemi ile ilgili ilk tıbbi bilgiler, 1845 yılında İskoçya'da Bennett ve Almanya'da Virchow tarafından birbirinden bağımsız ve habersiz olarak yayınlanmıştır (1). İlk tanımlanan olguda dalak oldukça büyük ve lökositöz "damarların içindeki sarı-beyaz ve yeşilimtrak kitle" olarak tarif edilmiştir. O dönemde lökositlerdeki yapısal özelliklerden henüz bahsedilmemektedir. İlk defa 1870 yılında lösemiye miyelöjen, dalak ve lenfatik

Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

Yazışma adresi: Hilmi Apak, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı
Tel : (0212) 414 35 53

e-mail: apak@istanbul.edu.tr

Alındığı tarih: 01. 11. 2006, kabul tarihi: 07. 12. 2006

lösemi olarak Neumann sınıflamıştır ve kemik iliğinden kaynaklandığını göstermiştir. Ehrlich 1891 yılında yeni boya yöntemleri ile lösemi histolojisinde yeni bir sayfa açmıştır. Turk'un 1903 yılında lenfatik lösemileri akut ve kronik olarak ayırmasının ardından Naegeli 1905 yılında miyeloblastı tariflemiş, 1914 yılında lösemnin başka alt tipleri tarif edilmeye başlanmıştır (1).

Kemoterapiden önce ortalama yaşam süresi 2-3 ay iken folik asit antagonisti olan aminopterinin Farber, Diamond ve ark'ları. (1) tarafından ilk kez 1948 yılında tedavide kullanılmasıyla lösemilerde ölüm geciktirilebilmiştir. Bu tarihten sonra çok ilaçlı kemoterapi yöntemleri geliştikçe hastalarda sağkalım oranları da yıllar içinde artmıştır.

Bu gelişmeler sırasında kemik iliğinde alevlenmenin olmadığı süre bir yılı aşmaya başlayınca merkezi sinir sistemindeki alevlenmeler sorun oluşturmaya başlamıştır. Başlangıçta hastaların hemen hemen yarısında ortaya çıkmakta olan merkezi sinir sistemi alevlenmeleri uygun önleyici tedaviler ile % 5'ler seviyesine indirilebilmiştir.

Epidemiyoloji

Çocukluk çağında lösemi tüm kanserlerin % 30'unu oluşturmaktadır. Merkezi sinir sistemi tümörleri ikinci sıradadır ve oranı giderek artmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde 15 yaşın altında lösemi sıklığı 100 000'de 4 olarak bildirilirken bizde sıklık 100 000'de 1,5 olarak bildirilmiştir. Genel olarak tüm kanserler incelendiğinde gelişmiş ülkelerde bir yılda görülen kanser sıklığı 100 000'de 400'ler civarında iken, Sağlık Bakanlığı kanser kayıt merkezine bildirilen kanser oranı 100 000'de 35-40 civarındadır (2). Bu oranın gerçekte 100 000'de 150-200 olduğu tahmin edilmekte olduğundan bizdeki oranın düşüklüğünün aslında kayıtlardaki eksiklikten kaynaklandığını düşünebiliriz. Ancak gelişmekte olan ülkelerdeki kanser oranlarının gelişmiş olan ülkelere göre yaklaşık üçte bir oranında daha az olduğu bilinmektedir (3). Bu ülkelerde sık enfeksiyon geçirmenin kanserden koruduğu varsayılmaktadır. Enfeksiyonlar sırasında B hücre farklılaşmasının uyarılması nedeniyle B hücre kaynaklı lösemi ve kötücül hastalıkların sık enfeksiyon geçiren çocuklarda daha seyrek olduğu iddia edilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde çocukların toplumda daha

fazla olması kanser sayılarını yine de öne çıkartmaktadır. Endüstrileşmiş ülkelerde, beş yaş altı çocuklarda ölüm nedenleri, gelişmekte olan çocuk ölümleri nedenlerinden farklıdır. Kanser gelişmiş ülkelerde, çocuk ölüm nedenleri arasında bir yaşından sonra ikinci sıradadır. Gelişmekte olan ülkelerde ise kanser ölüm nedenleri arasında dördüncü veya beşinci sıradadır. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı verilerine göre. 1990-1992 yıllarında da çocuklarımızın ölüm nedenleri arasında kanser beşinci sırada görülmektedir. Enfeksiyonlar nedeniyle ölümler ön planda olup, kazalar ve malnütrisyon kanserden öncedir. Gelişmekte olan ülkelerde kanserli hasta, ileri evrelere ulaşmadan sağlık merkezlerine gelememektedir. Ülkemizde kanser verileri Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Daire Başkanlığı tarafından toplanmaktadır. Ayrıca ülkemizdeki çocuk kanserleri ile ilgili tüm merkezlerin üyesi olduğu Türk Çocuk Onkoloji Grubu (TÇOG) 2004 yılından itibaren kanser kayıtlarını düzenli olarak kaydetmeye başlamıştır. Ayrıca 2000 yılında 22 merkezin katıldığı Türk Çocuk Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) protokolü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji- Onkoloji Bilim Dalının önderliğinde TRALL 2000 adı ile başlamıştır. Bu çalışmaların sonuçları henüz açıklanmamıştır. Gelişmiş ülkelerde ALL en sık 1-4 yaş arasında görülmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde bulunan SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) erkeklerde lösemi sıklığının kızlara göre yaklaşık 1,1-1,4 kat fazla olduğunu belirtmektedir. Akut miyeloid lösemi (AML) 100 000'de 3,3 oranıyla ALL'den biraz daha seyrek. En sık bir yaşın altında görülürken cinsiyet farkı ALL'de olduğu gibidir. Kronik miyeloid lösemi (KML) çocukluk çağında 100 000'de 0,2 oranında görülmektedir. İlk bir yaşta ve ergenlik çağında sıklığı daha fazladır.

Amerika Birleşik Devletlerinde ALL sıklığının 1971 yılı ile 1993 yılları arasında yaklaşık %20 oranında bir artış göstermesi çevresel risk etkenlerine bağlanmaktadır. Ancak doğum öncesi dönemde iyonize ışınlarla maruz kalma ve bazı genetik sendromlar dışında literatürde lösemnin gerçek risk etkenleri konusunda çok az veri mevcuttur.

Lösemide risk etmenleri**Genetik hastalıklar ve lösemi**

Down sendromu, Schwachman sendromu, Bloom sendromu, Ataksi-telanjektazi, Klinefelter sendromu, Fanconi aplastik anemisi, Kostmann hastalığı, Diamond-Blackfan sendromu lösemi ile ilişkili bulunmuş hastalıklardır. Örneğin Down sendromlu çocuklarda 10 yaşına kadar lösemi gelişme riski 1/74 olarak bildirilmiştir. Bloom Sendrom'unda lösemi oluşma riski 1/8'dir.

Radyasyon ve lösemi

Hiroshima'da kurtulanlar arasında 12 yıl içerisinde lösemi gelişme riski 1/60 olarak bildirilmiştir. Ancak ilginç olarak bombalama sırasında hamile olan kadınların doğan çocuklarında lösemi riskinde bir artış saptanmamıştır. Doğum öncesinde düşük dozlu röntgen incelemesi yapılan hamilelerin bebeklerinde risk 1,5-2 kat artmıştır. Bu hafif artış bu çocuklarda lösemi gelişme riskinin sadece ışının doğrudan etkisine değil, anneyle ilgili başka olası etmenleri düşündürmüştür. Radyoaktif ortamlarda çalışan erkeklerin çocuklarında lösemi geliştiği de bildirilmiştir. Bu bulgular iyonize edici ışınların lösemi gelişmesinde önemli olduğunu göstermektedir.

Kimyasal maddeler ve lösemi

Eskiden beri kimyasal maddelerle lösemi ilişkisi araştırılan ve önem verilen bir konu olmuştur. Bu kimyasal etkenlerden belki de en iyi incelenmiş olanı benzendir. Benzene maruz kalmak lösemiden daha çok kemik iliği hipoplazisi ya da aplazisi yapmaktadır, fakat lösemi ile ilişkisi de kesin olarak gösterilmiş bir etkendir. Sanayide kullanımının kısıtlanmış olmasına rağmen arabaların egzoz gazında ve sigarada bulunması günümüzün en önemli sağlık sorunu olarak bu atıkları işaret etmektedir. Ancak sorun bununla da bitmemektedir. Çünkü lösemiye neden olduğu iddia edilen benzenin etkin metabolitleri fenol, hidrokinon, katekol ve 1,2,4-benzenetriol'dür ve bu maddeler rahatsız edici bir biçimde bazı yiyeceklerde ve bazı sanayi ürünlerinde karşımıza çıkmaktadır. Örneğin fenol bazı gıdalarda ve çok sayıda deri losyonunda, dudak kremlerinde, bazı anesteziklerde, hidrokinon ise fotoğraf banyolarında bulunmaktadır. Hidrokinon

ve katekol de kahve ve sigarada mevcuttur. İnsanlarda ve farelerde yapılan araştırmalarda bu ürünlerden eser miktarda bulunmuştur ve insanlarda lösemi gelişmesinden sorumlu tutulmuşlardır (4). Ayrıca doğada da fenoller ve kinonlar çeşitli gıdalarda mevcuttur (5). Birçoğunun topoizomeraz enzimlerini inhibe ettikleri gösterilmiştir (6,7). Bu ürünler özellikle çocukluk çağı lösemilerinden sorumlu tutulmaktadır ve kromozomlarda 11q23 bandında anomaliler ile t (8:21) translokasyonlarından sorumludurlar. Graves'a (8) göre anne karnında bu maddelere maruz kalma lösemiye neden olabilmektedir. Topoizomeraz inhibitörleri erişkin lösemilerinde de gündemdedir. Benzen ve metabolitleri dünyada kontrol altına alınırca her yıl yaklaşık 80 000 lösemi ya da lenfomanın engellenebileceği iddia edilmektedir (9). Toprağında fosfat veya radyumun fazla olduğu bölgelerde lösemi sıklığının arttığı gösterilmiştir (10,11).

Böcek ilaçlarının lösemi sıklığını arttırdığını gösteren yayınlar da mevcuttur. Menegaux ve ark.'ları (12), hamilelikte, çocukluk çağında evde ya da bahçede böcek ilacı kullanımı, ya da saç biti nedeniyle ilaç kullanımının lösemi ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir.

Kwa ve ark.'ları (13), petrol ile ilişkili bir işte çalışan babaların çocuklarında lösemi olasılığının arttığını belirtmişlerdir. McKinney ve ark.'ları (14), 3 838 kanserli çocuk ve 7 629 kontrol üzerinde yaptıkları araştırmada ekzoz gazı, veya başka hidrokarbonları soluyan mesleklerde çalışan babaların çocuklarında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek lösemi riski saptamışlardır. Aynı oranı diğer kanserler için gösterememişlerse de spermin gelişme safhasında bu kimyasalların etki edebileceğini ve daha sonra lösemi gelişmesinde rolleri olabileceğini öne sürmüşlerdir. Ross ve ark.'ları (15) Down sendromlu ve lösemi gelişmiş hastalarda yaptıkları araştırmada annelerin hamile kaldıklarını öğrendikten sonra vitamin kullanmaya başlamalarını bir risk etmeni olarak belirlemişlerdir. Hamilelikten önce vitamin kullanmaya başlamak lösemi riskini azaltırken daha geç başlanması riski arttırmaktadır. Ancak literatürde Down sendromu ile ilgili olarak yapılmış en geniş çalışma olmasına rağmen kullanılan vitaminlerin aynı olmayışı,

hamileliği fark etme zamanının her kişide farklı oluşu gibi etmenler bu çalışmanın sonuçlarının dikkatli karşılanmasını gerektirmektedir. Wen ve ark.'ları (16), ebeveynin hamileliğin başlangıcında vitamin ve demir kullanımının doğacak çocukta ileride lösemi oluşması riskini azalttığını ancak, amfetamin, zayıflama ilaçları ve sinir ilaçlarının lösemi gelişme riskini arttırdığını göstermişlerdir. Özellikle antihistaminiklerin süt çocuğu lösemisi ile ilgili olabileceğini öne sürmektedirler.

Lösemi ve enfeksiyonların ilişkisi

Lösemi ile belirli bir enfeksiyon etkeni arasında şimdiye kadar kesinleşmiş herhangi doğrudan bir ilişki saptanamamıştır. Human T-cell leukemia virus-I (HTLV-I) bazı kronik lenfositler lösemi ile ilişkili bulunmuştur ancak bu hastalarda lösemnin bulaşıcılığı gösterilememiştir. Lehtinen ve ark.'ları (17-18), Finlandiya'da 403 lösemili çocuğun annelerinin hamileliklerinde toplanmış serumlarında yaptıkları incelemede Epstein-Barr virus (EBV), human herpes virus 6 (HHV6), veya cytomegalovirus (CMV) enfeksiyonlarının çocuklardaki lösemiyle olan ilişkisini araştırmışlardır (17,18). Hamileliğin 12-14. haftalarında EBV IgM (+) olan annelerin çocuklarında lösemi sıklığında artış göstermişlerdir. Aynı şekilde Chlamydia, Helicobacter pylori, Mycoplasma pneumoniae ile hamilelikte oluşan bakteriyel enfeksiyonlar ve bu annelerden doğan çocukların ileride lösemi olması ile ilişkisini araştırmışlar ve M. Pneumonia enfeksiyonları arasında bir ilişki göstermişlerdir (19). Bu çalışmadan yola çıkarak Altieri ve ark.'ları (20) aynı risklere sahip kardeşlerde lösemi ve lenfoma oranlarını araştırmışlardır. Araştırmalarında kardeşlerde bir artış saptamamışlar ancak kalabalık ailelerde ALL ve AML'nin monositik tipinin daha sık olduğunu, evin küçük çocuklarının büyüklere göre daha az olasılıkla lösemi olduklarını göstermiştir. Bazı aşılarda lösemi riskini azalttığını iddia eden araştırmalar da vardır (21). Bu ve bunun gibi onlarca araştırmada enfeksiyonların doğrudan etkiyle lösemiye neden oldukları ya da lösemi hücrelerinde virus gen dizisi varlığı saptanamamıştır (22). Enfeksiyonlar sonucunda olasılıkla bu çocuklardaki immün sistemde varolan bir bozukluk sonucunda ikinci vuruş gerçekleşmekte

ve lösemi ortaya çıkmaktadır (23).

Lösemi fetusta mı başlar?

Lösemi gelişimine neden olan ve bugün için kesin olarak bilmediğimiz olay her ne ise ilk adımı fetusun gelişmesi sırasında harekete geçmektedir. Bu olasılığı bize düşündüren en önemli bulgu tek yumurta ikizlerinde akut lösemi gelişme olasılığının artmış olmasıdır (24,25). Bir diğer bulgu Guthrie kartları ile topukdan alınmış kanlarda yapılmış geriye dönük araştırmalara dayanmaktadır (26-30).

Çocukluk çağındaki lösemide en sık rastlanan genetik bozukluk 12. kromozomda bulunan "TEL" ve 21. kromozomda bulunan "AML1" isimli iki genin birleşmesi şeklinde görülür. Bu bozukluk PCR ölçümleri ile saptanabilmektedir. Bu iki genin kırılma noktaları her hastada farklıdır ancak tek yumurta ikizlerinde aynıdır. Ayrıca bu kırık, hastalar sessiz döneme girdikten sonra artık saptanmaz, yani o klon temizlenir. Dolayısı ile genetik olarak birbirinin eşi olan tek yumurta ikizlerinde fetal dönemde bir kök hücrede birleşme oluşması ve diğer ikize de monokoryonik plasenta aracılığıyla geçmiş olması olası görülmektedir (31).

Çocukluk çağı lösemisinin doğumdan önceki bir zamanda gelişmeye başladığının diğer bir kanıtı da tarama testleri için saklanan Guthrie kartlarının lösemi olan hastalarda geriye dönük incelenmesi ile ortaya konulmuştur. Lösemi tanısı anında saptanan gen bozukluğunun bu kartlarda PCR incelemesi ile araştırılarak daha doğumda bazı hücrelerde mevcut olduğu gösterilebilmiştir. Bu araştırmalar sonucunda ortaya çıkan başka ilginç bir gözlem de tek yumurta ikizlerinde lösemi ilk aylarda ya da yılda ortaya çıkarsa hemen hemen %100 oranında diğer ikiz de lösemiye yakalanırken, 2-6 yaş arasında lösemi gelişirse bu oranın %5 civarına inmesidir. Ayrıca ileride lösemi oluşmamış çocukların da yaklaşık %1 kadarında topuk kanında birleşmiş genlerinin bulunmuş olması lösemnin ortaya çıkışında "çift vuruş" hipotezini desteklemektedir. Yukarıda bahsedilen çevresel etmenler daha sonra kromozomal veya moleküler bir değişiklik yapmakta ve altta yatan başka bir genetik bozukluğa bağlı olarak tamir mekanizmaları yetersiz kaldığı için lösemiye başlatmaktadırlar. Örneğin

sütçocuğu lösemisinde benzen metabolitlerini ve kinon içeren flavonoidleri detoksifiye eden NQO1 geninin polimorfik değişimlerinden bahsedilmektedir (32). Başka bir çalışmada folik asit metabolizmasında önemi olan metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) geninde bozukluk suçlanmıştır (33). Bu bozukluk sonucunda kromozom kırıklarının tamir mekanizması bozulmaktadır. Hamilelerin folik asit kullanımı ile lösemi oranının azaldığını gösteren bir çalışma da bu varsayımı desteklemektedir (34).

Lösemi tanısı

Lösemi kliniği çok çeşitlidir. Lösemi tanısı konulduğunda genellikle ilk belirtilerin 2-6 hafta önce olduğu söylenebilir. Bazen kemik ağrıları veya artrit gibi bulgular daha önce de mevcut olabilir. Genellikle aile çocuğu solukluk, halsizlik, çabuk yorulma gibi özgül olmayan yakınmalar veya ateş, kanama, morarmalar, lenf bezi büyümeleri ya da kusma, başağrısı, döküntü, gibi belirtilerle doktora getirir. Fizik muayenede karaciğer ve dalak büyüklüğü, lenfadenomegali her zaman olmayabilir. Sistemik bir hastalık olduğu için her sistemle ilgili yakınma ve bulgu olabilir. Hemogramda başlangıçta sadece hafif bir trombositopeni olabilir. Hatta hastaların bir kısmında başlangıçta periferik yaymada blastlar görülmeyebilir. Hastada bulgu ve belirtilerin ilerleyici olması, kan tablosundaki değişikliklerin ilerlemesi hekimi kuşkulandırmalı ve hematoloji danışmanlığı istenmelidir.

Lösemi tanısında kemik iliği aspirasyonu şarttır. Trombosit sayısının $0/\text{mm}^3$ olması bile kemik iliği aspirasyonu için bir engel oluşturmaz. Uygun kemik iliği aspirasyon iğneleri ile yenidoğanlarda altı aya kadar tibiya ön yüzünden, daha büyük çocuklarda ön-üst veya arka üst ilyak çıkıntından erişkinlerde ise sternumdan yapılan aspirasyonlar hem histokimyasal yöntemlerle hem de immüfenotipik ve sitogenetik yöntemlerle incelenir ve akut lösemiler lenfoblastik ve "nonlenfoblastik" alt tiplerine ayrılır.

Moleküler tanı

Son yıllarda moleküler genetik alanındaki gelişmeler ile bazı özel kromozomal ve moleküler bozuklukların lösemilere eşlik ettiği saptanmış ve bu değişiklik

tiplerinin hem tedavinin kararlaştırılmasında hem de seyirin belirlenmesinde giderek önem kazanmıştır. Bu değişikliklerin başında translokasyonlar gelmektedir. Kromozomların uzun DNA parçaları belirli kromozomlar arasında yer değiştirmekte ve "füzyon" geni adı verilen çeşitli proteinler hücrelerin çoğalmasını sağlayarak veya ölümlerini engelleyerek etki etmektedirler. Translokasyonlar dışında kromozom sayısında artış ya da azalma (hiperdiploidi veya hipodiploidi), ya da kromozomun bir kısmının tamamen kaybı (delesyon) söz konusu olabilir. Değişik yaş gruplarında değişik kromozomal bozukluk karşımıza çıkabilmektedir. Örneğin süt çocuklarında MLL-AF4 "füzyon" geni daha sık iken daha büyük çocuklarda TEL-AML1 "füzyon" geni saptanmaktadır. Lösemilerin klinik seyirleri de farklı olabilmektedir. Bu moleküler değişikliklerin bazıları ve seyre etkileri Tablo I'de gösterilmiştir.

Moleküler mekanizmalara bir örnek vermek gerekirse çocuk akut lenfoblastik lösemilerde %2-5 oranında, erişkin lösemilerinde %20-30 oranında olan t (9;22) translokasyonundan söz edilebilir. Bu durumda 9. kromozomdaki ABL geni ile 22. kromozomda bulunan BCR genlerinin birleşmesinden oluşan BCR-ABL geni 190 kDa ağırlığında bir proteini kodlamaya başlar. Bu protein tirozin kinaz etkinliğine sahiptir ve hücre çoğalmasını büyüme etkenlerinden bağımsız olarak artırır ve apoptozu engelleyerek lösemi oluşmasına neden olur. Hasta sessiz döneme girdiğinde bu genetik bozukluğu olan hücreler de kaybolur. Bu translokasyona ilk kez bulunduğu şehre ithaf edilerek "Philadelphia" kromozomu denmiştir ve Ph1 olarak kısaltılır. Kronik miyelositer lösemi'de saptanmış olan genetik bozukluk aynı genleri ve kromozomları etkilemesine rağmen ortaya çıkan protein biraz daha farklı bir yapıya sahiptir ve bu bozukluk ALL'de kötü seyir işareti iken KML'de iyi seyir göstergesi olarak kabul edilmiştir. Bu kromozomun tanımlanması ile yapılan araştırmalar sonucunda "imatini mesylate" (Gleevec) adında bir ilaç geliştirilmiştir ve bugün KML tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır. Bunun dışında seçici olarak bu onkojenik proteinleri ve anormal hücre çoğalmasını engellemeye yönelik diğer bir tedavi de akut promiyelositik lösemideki PML-RARA birleşmesine karşı retinoik asit türevleri

kullanılmasıdır. Bu ilaçlarla yapılan çalışmalar lösemi tedavisinin geleceği açısından umut vericidir (35).

Lösemide tedavi

Bugün günümüzde pek çok ülkede ulusal ve uluslararası düzenlemeler ile çoklu ilaç tedavileri kullanılarak yüz güldürücü sonuçlar elde edilmektedir. Akut lenfoblastik lösemide tedavi, hastalığın biyolojik ve klinik özellikleri yanında seyiri etkileyen en önemli etmen, yani başarıyı belirleyen en önemli ölçüt haline gelmiştir (36).

Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) grubu, 1970 yılından günümüze yürüttükleri birbirini izleyen sekiz çokmerkezli çalışma ile ALL tedavisinde önemli bir yer edinmiş ve uygulamaları dünya çapında yaygınlık kazanmıştır. Berlin-Frankfurt-Münster grubu ilk çalışmasını 1970 yılında başlatmıştır. St. Jude VII düzenlemesinden kısmen uyarlanan, temel olarak prednizolon ve vinkristin, ek olarak bazı hastalarda L-asparaginaz ve daunorubisin'den oluşan 4 haftalık bir "endüksiyonu" idamenin izlediği basit bir tedavi (DAL 71) Almanya'da yaygın olarak uygulanırken, aynı araştırmacılar önce batı Berlin'de, ardından da Frankfurt ve Münster'de sekiz ilaçtan oluşan (ek olarak siklofosamid, sitozin arabinozid, 6-merkaptopürin ve i.t. metotreksat), sekiz haftalık yoğun bir "endüksiyon" tedavisi kullanmaya başlamışlardır. Önce "Batı Berlin Protokolü", sonra BFM 70 Protokolü adı verilen bu protokol, kemik iliği nükslerinin azalmasına bağlı olarak tedavi başarısında % 20'lik bir ilerleme sağlamıştır. Bu düzenlemeden günümüze kadar yapılan çeşitli değişiklikler ile biyolojik belirteç ve başlangıç klinik bulgularına göre akut lenfoblastik lösemiler düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırılırlar. Bu gruplama sistemine göre düşük risk grubundaki hastalarda daha az kemoterapi uygulanabilmesi mümkün olmuştur ve hiç koruyucu radyoterapi uygulanmadan olaysız sağkalım % 94'lere ulaşmıştır. Orta risk grubunda olaysız sağkalım %84 bulunmuştur. Alman grubunun lösemideki bu başarısı dünyada ilgi çekmiş ve pek çok ülkede bu protokol akut lösemi

tedavisinde tercih edilmeye başlanmıştır.

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalında 1989 yılında uygulanmaya başlanan ilk BFM

düzenlemesi, değişikliğe uğramış bir ALL-BFM 81 düzenlemesidir. Bu düzenleme ile 30 aylık izlemdeki ön değerlendirilmede % 71 olaysız sağkalım (EFS) elde edilmiş, uzlaşmalı tedaviyle elde edilen % 30'luk değere göre belirgin bir ilerleme sağlanmıştır (37). Daha sonra 2000 yılına kadar değiştirilmiş BFM-86 düzenlemesi uygulamaya konulmuş ve düşük riskte %91, orta riskte %78 alevlenme olmadan sağkalım elde edilmiştir. Bu ilerleme, yoğun "endüksiyon" ve "reendüksiyon" tedavilerinin aksamadan uygulanması, tam dozların hedeflenmesi ve destek bakımına önem verilmesi ile elde edilmiştir. Ülkemizde aynı tedavi düzenlemesini uygulayan 22 merkez 2000 yılından itibaren birleşerek Türk ALL Düzenlemesi (TRALL 2000) uygulamaya başlamışlardır.

Bugün kemoterapi ile düşük ve orta risk grubundaki ALL'de gelinecek nokta yüzgüldürücü olmasına rağmen aynı durum yüksek riskli ALL ve AML'de henüz söz konusu değildir. Bu hastalarda kemik iliği nakli gündeme gelebilmektedir.

Lösemide geç sekeller

Tedavi olanaklarının artması ve uzun süren sağkalım elde edilmesi ile kemoterapi ve radyoterapi alan hastaların büyüme, gelişme ve seksüel olgunlaşmalarda oluşabilecek geç sekeller önem kazanmaya başlamıştır. Kranyal radyoterapi, kortikosteroid kullanımı, enfeksiyonlar ve beslenme bozuklukları büyümeyi olumsuz yönde etkilemektedirler. Büyüme hormonu "replasman" tedavisinin lösemili hastalarda alevlenme riskini arttırdığını gösteren çalışmalar olmamasına rağmen böyle bir risk teorik olarak mevcuttur ve göz önüne alınmalıdır.

Akut lösemi tedavisi görüp iyileşmiş hastaların çocuklarında lösemi ya da doğuştan bozuklukların artışıyla ilgili bir veri yoktur. Ancak düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma ya da kendiliğinden düşük açısından dikkatli olunmalıdır.

Lösemi tedavilerinde kullanılan antrasiklinler toplam doz olan 450 mg/m²'nin altında dahi olsa bu hastalarda ileri yaşlarda kalp işlevleri açısından dikkatli olunmalıdır.

Lösemi tedavisi almış olan hastalarda hümmoral ve hümmresel bağışıklık tedavi kesiminden sonra 6 ay-1 yıl içinde normale dönmesine rağmen bu hastalarda

dikkatli olunmalı ve gerekirse aşılar hiç aşılanmamış çocuklar gibi tekrarlanmalıdır (38).

Ayrıca çocukluk çağı lösemilerinden kurtulanlarda ikincil kötüçül hastalık görülme olasılığı 20 yaşına kadar %2,9'dur. Bunlar radyasyon sahasına giren bölgelerde beyin tümörleri, tiroid ve paratiroid tümörleridir. Ayrıca epipodofilotoksinler (VP-16 gibi) ikincil AML oluşturabilmektedirler.

Dünya çapında lösemi açısından olası risk etmenleri sürekli incelenmekte ve şüpheliler listesi hergün daha da kabarmaktadır. Bugün için lösemi tedavisinde oldukça iyi bir noktaya gelmiş olmasına rağmen bu tedavilerin oldukça zahmetli ve pahalı olması birincil önlemenin esas amacımız olması gerektiğini göstermektedir. Bu nedenle enfeksiyondan korunma ve diğer çevresel olası etkenlerin önlenmesi için çaba sarfedilmelidir, çünkü önleme çalışmaları her zaman tedaviden daha ucuz ve kolaydır.

Tablo I: Çocukluk çağı lösemilerinde bazı genetik bozuklukların seyire etkisi

Moleküler bozukluk	Seyir
Süt çocuğu lösemisi MLL-AF4 "füzyon" geni	Çok kötü
Akut lenfoblastik Lösemi Hiperdiploidi TEL-AML1 "füzyon" geni t(12;21)	Çok iyi İyi
Hipodiploidi BCR-ABL "füzyon" geni t(9;22)	Çok kötü Çok kötü
Akut miyeloid lösemi AML1-ETO t(8;21) MLL-AF10	Orta derecede Orta derecede

Kaynaklar

1. Miller DR. Hematologic malignancies: leukemia and lymphoma. In: Miller RM, Baehner RL, Miller LP (eds). Blood Diseases of Infancy and Childhood Xth. ed. Mosby, 2005: 660- 768.
2. Fırat D, Çelik İ. Cancer statistics in Turkey and in the world 1993-1995. Turkish Association For the Cancer Research and Control. Ankara, 1998.
3. [Http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003/ results_ merged/ sect_13_leukemia.pdf](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003/results_merged/sect_13_leukemia.pdf)
4. McDonald TA, Yeowell OCK, Rappaport SM. Comparison of protein adducts of benzene oxide and benzoquinone in the blood and bone marrow of rats and mice exposed to [14C/13C6]benzene. Cancer Res 1994; 54: 4907-14.
5. Smith MT. Quinones as mutagens, carcinogens, and anticancer agents: introduction and overview. J Toxicol Environ Health 1985; 16: 665- 72.
6. Anderson RD, Berger NA. International commission for protection against environmental mutagens and carcinogens. Mutagenicity and carcinogenicity of topoisomerase-interactive agents. Mutat Res 1994; 309: 109- 42.
7. Chen AY, Liu LF. DNA topoisomerases: essential enzymes and lethal targets. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1994; 34: 191-218.
8. Greaves M. A natural history for pediatric acute leukemia. Blood 1993; 82: 1043- 51.
9. Martyn TS. The mechanism of benzene-induced leukemia: A hypothesis and speculations on the causes of leukemia. Environ Health Perspect 1996; 104: 1219- 25.
10. Harrison RM, Leung PL, Sommerville L, Smith R, Gilman E. Analysis of incidence of childhood cancer in the West Midlands of the United Kingdom in relation to proximity to main roads and petrol stations. Occup Environ Med, 1999; 56: 774- 80.
11. Kohli S, Brage HN, Löfman O. Childhood leukaemia in areas with different radon levels: a spatial and temporal analysis using GIS. J Epidemiol Community Health 2000; 54: 822- 6.
12. Menegaux F, Baruchel A, Bertrand Y, et al. Household exposure to pesticides and risk of childhood acute leukaemia. Occup Environ Med 2006; 63: 131-4.
13. Kwa SL, Fine LJ. The association between parental occupation and childhood malignancy. J Occup Med 1980; 22: 792- 4.
14. McKinney PA, Fear NT, Stockton D. Parental occupation at periconception: findings from the United Kingdom Childhood Cancer Study. Occup Environ Med 2003; 60: 901- 9.
15. Julie AR, Cindy KB, Andrew FO, et al. Periconceptional vitamin use and leukemia risk in children with Down syndrome. Cancer 2005; 104: 405- 10.
16. Wanqing W, Xiao OS, John DP, et al. Parental medication use and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia Cancer 2002; 95: 1786- 94.
17. Lehtinen M, Koskela P, Ögmundsdottir MH, et al. Maternal herpesvirus infections and risk of acute lymphoplasic leukemia in the offspring. Am J Epidemiol 2003; 158: 207- 13.
18. Lehtinen M, Koskela P, Ögmundsdottir MH, et al. Antenatal herpesvirus infection: leukemia risk in the infant? Am J Epidemiol 2005; 162: 662 - 7.
19. Lehtinen M, Ögmundsdottir HM, Bloigu A, et al. Associations between three types of maternal bacterial infection and risk of leukemia in the offspring. Am J Epidemiol 2005 162: 662-

- 7.
20. Altieri A, Castro F, Bermejo JL, Hemminki K. Number of siblings and the risk of lymphoma, leukemia, and myeloma by histopathology. *Cancer Epidemiol Prev* 2006; 15: 1281- 6.
21. Groves F, Sinha D, Auvinen A. Haemophilus influenzae type b vaccine formulation and risk of childhood leukaemia. *Br J Cancer* 2002; 511- 2.
22. MacKenzie J, Greaves MF, Eden TOB, et al. The putative role of transforming viruses in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Hematologica* 2006; 91: 240- 3.
23. Greaves MF. Aetiology of acute leukemia. *Lancet* 1997; 3489: 344- 9.
24. Ford AM, Ridge SA, Cabrera ME, et al. In utero rearrangements in the trithorax-related oncogene in infant leukaemias. *Nature* 1993; 363, 358 - 60.
25. Wiemels JL, Ford AM, Van Wering ER, Postma A, Greaves M. Protracted and variable latency of acute lymphoblastic leukemia after TEL-AML1 gene fusion in utero. *Blood* 1999; 94: 1057- 62.
26. Gale KB, Ford AM, Repp R, et al. Backtracking leukemia to birth: Identification of clonotypic gene fusion sequences in neonatal blood spots. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 13950-4.
27. Wiemels JL, Cazzaniga G, Daniotti M, et al. Prenatal origin of acute lymphoblastic leukemia in children. *The Lancet* 1999; 354: 1499- 1503.
28. McHale CM, Wiemels JL, Zhang L, et al. Prenatal origin of TEL-AML1-positive acute lymphoblastic leukemia in children born in California. *Genes Chromosomes Cancer* 2003; 37: 36- 43.
29. Wiemels JL, Xiao Z, Buffler PA, et al. In utero origin of t (8;21) AML1-ETO translocations in childhood acute myeloid leukemia. *Blood* 2002; 99: 3801- 5.
30. McHale CM, Wiemels JL, Zhang L, et al . Prenatal origin of childhood acute myeloid leukemias harboring chromosomal rearrangements t(15;17) and inv(16). *Blood* 2003; 101: 4640- 1.
31. Greaves M. Molecular genetics, natural history and the demise of childhood leukaemia. *Eur J Cancer*. 1999; 35: 1941- 53.
32. Wiemels JL, Pagnamenta A, Taylor GM, Eden OB, Alexander FE, Greaves MF. A lack of a functional NAD(P)H: Quinone oxidoreductase allele is selectively associated with pediatric leukemias that have MLL fusions. *Cancer Res* 1999; 59: 4095- 9.
33. Wiemels JL, Smith RN, Taylor GM, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms and risk of molecularly defined subtypes of childhood acute leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 4004- 9.
34. Thompson JR, FitzGerald P, Willoughby MLN, Armstrong BK. Maternal folate supplementation in pregnancy and protection against common acute lymphoblastic leukaemia in childhood: a case-control study. *Lancet* 2001; 358: 1935- 40.
35. Fenaux P, Chommiene C, Degos L. Treatment of acute promyelocytic leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001; 14: 153- 74.
36. Pui C-H, Crist WM. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1994; 124: 491- 503.
37. Sağlamer L, Ulukutlu L, Yıldız İ. Improved prognosis in ALL with modified BFM protocols-Preliminary results from Turkey. *Haematol Blood Transfus* 1994; 36: 347- 51.
38. Ercan TE, Soykan LY, Apak H, et al. Antibody titers and immune response to diphtheria-tetanus-pertussis and measles-mumps-rubella vaccination in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Ped Hem/Oncol* 2005; 27: 273- 7.