



Çocukluk Çağında Akut Lenfoblastik Lösemi Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood

Ahmet Yöntem¹, İbrahim Bayram²

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım, ²Çocuk Onkoloji ve Çocuk Kemik iliği Nakil Ünitesi,
Adana, Turkey

ABSTRACT

While leukemia is responsible for 25-30% of childhood cancers, acute leukemia accounts for about 97% of leukemia. In children younger than 15 years, Acute lymphoblastic leukemia is about five times more common than acute myeloid leukemia. The annual incidence of acute lymphoblastic leukemia in Turkey is 1.5/100,000. While treatment response and survival rates in acute lymphoblastic leukemia did not reach 10% in 1960s, approximately 80-90% of patients can be remitted with treatment protocols today. In the treatment of high-risk patients, more agents are given at higher doses and for longer periods. In appropriate cases, stem cells are transplanted.

Key words: Lymphocytic leukemia, epidemiology, classification, prognosis

ÖZ

Çocukluk çağı kanserlerinin %25-30'unu lösemiler oluştururken, lösemilerin yaklaşık %97'sinden akut lösemiler sorumludur. On beş yaşından küçük çocuklarda akut lenfoblastik lösemi, akut myeloblastik lösemiye göre yaklaşık beş kat daha sık görülmektedir. Akut lenfoblastik lösemilerin Türkiye'de yıllık insidansı 1.5/100.000'dir. Akut lenfoblastik lösemide tedaviye yanıt ve sağ kalım oranları 1960'lı yıllarda %10 düzeyine ulaşmaz iken, bugün tedavi protokolleri ile hastaların yaklaşık olarak %80-90'ında remisyona sağlanabilmektedir. Yüksek riskli hastaların tedavisinde daha fazla ajan daha yüksek dozlarda ve daha uzun süre verilmektedir. Uygun vakalarda kök hücre nakli yapılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Lenfositik lösemi, epidemiyoloji, sınıflandırma, prognoz,



Giriş

Çocukluk çağında görülen tüm malignitelerin %40'ından fazlasını hematopoetik maligniteler oluşturmaktadır. Hematopoetik maligniteleri; akut veya kronik lösemi, lenfoma ve histiositik maligniteler oluşturmaktadır. Akut lösemiler, normal lenfoid ve miyeloid hücrelerin hematopoetik farklılaşmanın özgün bir evresinde duraksaması, klonal çoğalması ve genellikle normal fonksiyonunu yapamayan lösemik hücrelerin öncelikle kemik iliği ve sonra periferik dolaşıma yayılmasıyla bulgu veren hematolojik malign hastalıklardır. Çocukluk çağı kanserlerinin %25-30'unu lösemiler oluşturur. Lösemilerin ise yaklaşık %97'sinden akut lösemiler sorumludur. Akut lösemiler, akut lenfoblastik lösemi (ALL), akut miyeloid lösemi (AML) olarak temelde ikiye ayrılmaktadır¹. Akut lenfoblastik lösemilerin Türkiye'de yıllık insidansı 1,5/100.000'dir².

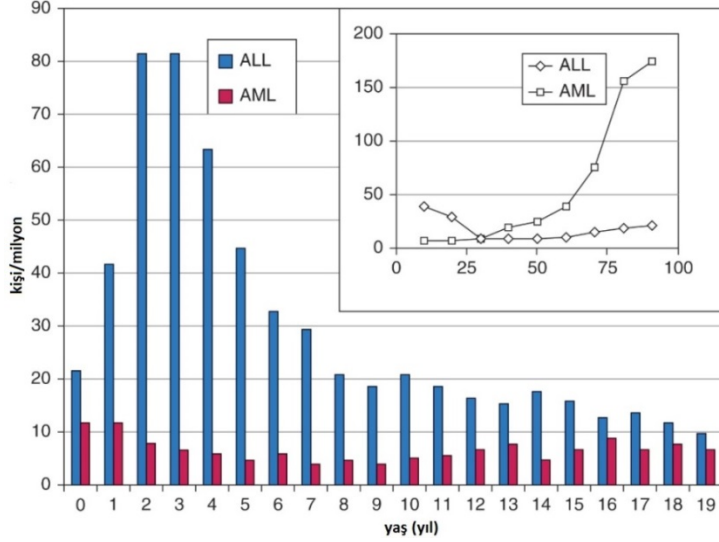
Genetik faktörler, çevresel etkenler, viral enfeksiyonlar ve immün yetmezlikler çocukluk çağı lösemilerinin gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Akut lenfoblastik lösemide tedaviye yanıt ve sağ kalım oranları 1960'lı yıllarda %10 düzeyine ulaşmaz iken, bugün tedavi protokolleri ile hastaların yaklaşık olarak %80-90'ında remisyona sağlanabilmektedir. Lösemik hücrelerin biyolojik özelliklerine göre düzenlenen tedavi protokolleri, çocukluk çağı ALL'sinde prognozunu iyileştirmesini sağlayan en önemli faktörlerden biridir^{1,2}. Bu çalışmada, çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemilerinde etiyoloji, sınıflama, klinik özellikler, prognoz ve tedavi stratejileri incelenmiştir.

Epidemiyoloji

Akut lenfoblastik löseminin Türkiye'de yıllık insidansı 1,5/100.000'dir². ALL iki ile beş yaş arasında pik yapmaktadır (Şekil 1). Ülkelerin endüstriyellemesiyle birlikte çevresel faktörlerin ve coğrafi farklılıkların, bu erken yaşta oluşan pikle ilişkili olduğu düşünülmektedir³. ALL insidansı, beyaz ırkta siyah ırka göre daha sık saptanmaktadır¹. Ülkemizde erkek/kız oranı 1,2'dir⁴. Cinsiyet, prognoz açısından önemlidir; ALL, pubertal dönemde daha belirgin olmakla birlikte, erkeklerde daha yüksek insidanda görülmektedir. Bu fark, T hücreli ALL sıklığının fazla olması ve iyi DNA (deoksi ribonükleik asit) indeksinin az olmasına bağlanmaktadır⁵.

Annesinde düşük hikayesi olan ve yüksek doğum ağırlıklı bebeklerde ALL riskinin arttığı gösterilmekle birlikte, annesütü ile beslenmenin riski azalttığı saptanmıştır^{7,8}. Mevcut kanıtlar, babanın sigara ve alkol kullanmasının da riski arttırdığını göstermektedir⁹. İkinci Dünya Savaşı sonrasında, Hiroşima ve Nagazaki'de atom bombası atılması sonrasında sağ kalanlarda yüksek

oranda lösemi oluştuğu gözlenmiştir¹⁰.



Şekil 1. Lösemilerin çocuk ve yetişkinlerde yaşa göre insidansı⁶

Genetik

ALL etyolojisinde genetiğın önemli bir rolü vardır. Çocukluk çağı ALL'lerinde karyotip anormallikleri, kromozom anormallikleri, ailesel lösemi oluşumu, tek yumurta ikizi olmak ve belirli genlerin allellerinin bulunmasının önemi çalışmalarla gösterilmiştir¹¹. Down sendromlu (Trizomi 21, DS) çocuklarda, 10 ila 20 kat daha sık gözlenmektedir^{11,12}. Tüm vakaların %5'inden azını kromozomal hastalıklar ve belirli sendromlar oluşturmaktadırlar¹¹. Lösemik çocukların kardeşlerinde lösemi riski genel popülasyona göre 2-4 kat artmaktadır. Monozigot ikizlerde ise doğum öncesi maruz kalınan lösemijenik faktörler ve uterus dolaşım paylaşımına bağlı olarak, risk %25 oranında artmaktadır. İkizler arasındaki risk (tek veya çift yumurta) en yüksek bebeklik dönemindedir. Bu risk yaşla beraber azalır ve 7 yaşından sonra hastaliksız ikiz kardeş için risk, genel popülasyona eşitlenmektedir¹³.

Patogenez

ALL, tek bir mutasyondan ziyade ardışık birkaç mutasyon sonrası oluşan, sonsuz çoğalma yeteneğı olan kök hücrelerin olgunlaşma göstermeden devamlı çoğalması ile gelişir. Öncül hücrelerde gelişen bir dizi genetik anormallik sonucunda hücre olgunlaşamaz, farklılaşmada

duraklama gerçekleşir. Sonuçta kontrol edilemez bir şekilde çoğalır ve lenfoblastik lösemi gelişir. Lösemilerin kesin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Genetik faktörlerin yanısıra, çevresel etkenler, viral enfeksiyonlar ve immün yetmezlikler de çocukluk çağı lösemilerinin gelişmesinde önemli faktörlerdir¹.

ALL etiolojisinde viral enfeksiyonların da önemli yeri vardır. Özellikle Epstein-Barr virüs (EBV); endemik Burkitt, ALL-L3, Hodgkin lenfoma ve nazofarengeal kanserler ile ilişkili bulunmuştur. Human T-lenfoblastik virüs 1 ve 2 (HTLV I-II) ise; erişkin T hücreli lösemi ve hairy T-cell lösemi oluşumunda etkinliği saptanmıştır. İnsan immün yetmezlik virüsünün (HIV) çocukluk çağı kanserlerinde etkinliği saptanmakla birlikte, ALL ile ilişkilendirilmemiştir¹⁴.

Çocuklarda düşük doz radyasyon ve bazı toksik kimyasallara maruz kalma, akut lösemi gelişimini kolaylaştırabilir. Gebelerde düşük dozlu röntgen çekilmesi bu kişilerin bebeklerinde lösemi riskini 1,5-2 kat artmıştır. Radyasyonun etiolojideki rolü İkinci Dünya Savaşı'nda atılan atom bombaları sonrası hayatta kalanlarda, 12 yıllık izlem sırasında, 1/60 oranında lösemi gelişimi saptanmasıyla ortaya konulmuştur. Bu hastalarda en sık görülen lösemi alt tipi olarak ALL bildirilmiştir¹⁰. Benzen kimyasal ajanlar içinde en çok suçlanan ajandır. Annenin alkol, kontraseptif ve dietilstilbestrol kullanımının, radon, herbisit ve pestisit maruziyetinin ve yer altı sularının kimyasal kirliliğinin ALL ile ilişkili olduğu gösterilmiştir¹. Pre- ve postnatal dönemde parental sigara içiciliğinin de çocukluk çağı lösemi gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir¹⁵.

Sınıflama

Lösemik lenfoblastların morfolojik, biyokimyasal ve immünofenotipik karakterleri; ALL'nin heterojenöz bir hastalık olduğunu göstermektedir. ALL'nin bu karakterlere göre sınıflandırılması anlaşılmasını kolaylaştıracaktır. Günümüzde ALL'nin morfolojik ayrımında en sık kullanılan French-American-British (FAB) sınıflamasıdır (Tablo 1). Lenfoblastik hücreler hücre büyüklüğü, nükleer/sitoplazma oranı, nükleer şekil, nükleol sayısı, sitoplazmik boyanma yoğunluğu, sitoplazmik granül varlığı, nükleer granüler çıkıntı ve nükleer kromatin karakteri gibi morfolojik özelliklere göre sınıflandırılmış ve 3 gruba ayrılmıştır. ALL'nin %85'ini ALL-L1, %14'ünü ALL-L2, %1'ini ALL-L3 oluşturmaktadır¹. FAB sınıflamasına göre, L1 ve L2 arasında morfolojik türler ve immunolojik hücre yüzeyi belirteçleri açısından korelasyon yoktur. ALL-L1 daha yüksek remisyon oranına ve daha uzun hastalısız yaşam oranına sahiptir. L2 morfolojisindekiler diğer prognoz faktörlerden bağımsız olarak daha yüksek relaps oranı ile kötü prognoz gösterirler. ALL-L3 ise en kötü prognozlu seyir gösteren gruptur¹.

İmmunofenotip inceleme ALL tanısını doğrulamak ve olguları B veya T hücre sınıfına göre ayırt etmek amacıyla yapılır. Blastların sitoplazmik ve yüzey immüoglobulinlerinin incelemesi ile gelişim basamaklarının hangi evresinden köken aldıkları anlaşılabilir. İmmunofenotiplendirme ile T hücreli, B hücreli ve non T/non B hücreli olarak sınıflandırılmıştır. Çocukluk çağı ALL'lerinin %80-85'i B hücre ilişkili antijenler ve B hücre prekürsörleri bulundurmaktadır. Çocukluk çağı ALL'lerin %15'ini T hücre, %2'si olgun B hücre orijinlidir, geriye kalanını oluşturan nonT/non B hücreli olanlarda ise CD10 pozitifliği vardır. Bu alt gruba CALLA(+) veya common ALL denmektedir¹. B ALL'lerin alt gruplarında prognostik farklılıklar bulunmaktadır. Erken Pre B hücreli ALL çocukluk dönemi ALL'lerinin yaklaşık 2/3'ünü oluşturur ve en uzun sağ kalım süresine sahip gruptur. Pre-B hücreli ALL çocukluk çağı ALL'lerinin %20'sini oluştururlar. Nüks oranı erken pre B hücreli ALL ye göre daha fazla ve sağ kalım süresi daha kısadır. Matür B hücreli ALL, erken B hücre alt gruplarına göre MSS tutulum insidansı daha yüksektir ve daha kötü prognoz göstermektedir¹.

İnfant ALL'de hücrelerin çok erken multipotent hematopoietik hücrelerden oluştuğu görülürken, CALLA ve matur B-hücre antijenlerinden yoksun olduğu; sıklıkla HLA-DR ve CD15 gibi myeloid markerları taşıdığı görülmektedir¹. Bazı lösemik hücrelerin birden daha fazla hematopoetik seriye ait özellikler gösterdiği saptanmıştır. Daha önceki sınıflandırmalarda bifenotipik / bilineal lösemi olarak tanımlanan bu durum, 2008 WHO sınıflandırmasında mikst fenotipik akut lösemi olarak isimlendirilmiştir¹⁶. Bu lösemi tipinde, lenfoid ve miyeloid yüzey antijenleri aynı lösemik hücre üzerinde görülebilmektedir. Ancak; çoğu zaman, morfolojinin net olabilmesi mümkün değildir. Akut lösemiler içinde görülme sıklığı %0,5-1'dir¹.

Tablo 1. Akut lenfoblastik lösemide FAB sınıflaması¹

Sitoloji	L1	L2	L3
Hücre boyutu	Küçük hücreler, baskın	Büyük hücreler, heterojen	Büyük homojen
Nükleer kromatin	Homojen	Değişken, heterojen	Noktalı ve homojen
Nükleus şekli	Düzenli konturlu, bazen çentikli	Düzensiz, sıklıkla çentikli	Düzenli konturlu, oval-yuvarlak
Nükleolus	Görülmez veya silik, küçük, düzenli	≥ 1 genellikle büyük ve belirgin	Belirgin, ≥1, vakuoler
Sitoplazma	Dar, yetersiz	Değişken, sıklıkla büyük	Orta derecede büyük
Bazofilik sitoplazma	Hafif veya orta, nadiren belirgin	Değişken, bazen koyu	Çok koyu
Sitoplazmik vakuol	Değişken	Değişken	Sıklıkla belirgin

Moleküler Genetik

ALL'de tanımlanan sitogenetik bozukluklar; kromozom sayısal bozuklukları (ploidi) ve/veya yeniden düzenlemeleri içermektedir¹. ALL'li çocukların yaklaşık %90'ında anormal karyotipler bildirilmiştir. Yapılan birçok araştırma sonucunda gösterilmiştir ki, prognoz için altı tane önemli sitogenetik alt grup vardır. Bunlardan; t(12;21) ve hiperdiploidi (50 kromozomdan daha büyük) varlığı iyi prognoz ile ilişkiliyken, Philadelphia kromozomu (+) ya da t(9;22), t(1;19), t(4;11), T-ALL kötü prognoz göstergesidir¹.

ALL vakalarının çoğu psödodiploidi (normal kromozom sayısına sahip olup, farklı anormallikler gösteren) veya hiperdiploidi göstermektedir. Psödodiploidi vakalarının prognozu kötüdür. Diploidi ve düşük hiperdiploidi (48-50 kromozom) vakalarının prognozu yüksek hiperdiploididen hafifçe daha kötüdür¹. Yüksek hiperdiploidi iyi prognoz göstermekle birlikte daha yüksek kromozom sayısı olan vakalarda (>57 kromozom) çok daha iyi prognoz görüldüğü saptanmıştır¹⁷. Hiperdiploidi vakaları sıklıkla yaş, düşük lökosit değeri, B-ALL fenotipi, CD10 ve CALLA gibi diğer iyi prognostik özellikler gösterirler. Çocukluk çağı ALL'lerinde vakaların %20-30'unda yüksek hiperdiploidi, %1-3 kadarında ise hipodiploidi saptanmıştır¹⁸⁻²⁰. T-ALL vakalarının çoğu psödodiploidi ya da diploidi özellik gösterir¹. Çocukluk çağı ALL'lerindeki yapısal bozukluklar içinde en sık sebep translokasyonlardır. Florasan in situ hibridizasyon (FISH), spektral karyotip teknikleri (SKY), karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (CGH) gibi daha hassas yöntemlerle vakaların %75 kadarında translokasyonlar saptanmaktadır²¹. Translokasyonlar sıklıkla psödodiploidi ve hipodiploidilerde rastlanmakta iken, nadiren ploidiilerde de görülmektedir¹. Trizomi 4,6,10,17 iyi prognoz ile ilişkiliyken, trizomi 5 kötü prognoz göstergesidir^{22,23}.

Çocukluk çağı ALL vakalarının %15-25'inde t(12;21)(p13;q22) görülür ve en sık görülen translokasyon olmakla birlikte iyi prognozla ilişkilidir²⁴. Genellikle CALLA(+) prekürsör B hücreli ALL'de oluşmaktadır¹. İkinci sıklıkla görülen kromozomal bozukluk t(1;19)(q23;p13)'dür ve tüm ALL vakalarının %6'sında rastlanmaktadır⁵. Prognoz göstergesi olmamakla birlikte, artmış santral sinir sistemi (SSS) relapsıyla ilişkilendirilmiştir²⁵. Ancak son çalışmalarda SSS relapsıyla ilişkisi gösterilememiştir²⁶. B hücreli ALL-L3 olgularının çoğunda rastlanabilen t(8;14)(q24;q32); Burkitt lenfoma benzerliği göstermekte olup, Burkitt lenfoma tedavisine daha iyi yanıt vermektedir. Philadelphia (Ph) kromozomu t(9;22)(q34;q11) çocukluk çağı lösemilerinde yaklaşık %3, erişkin lösemilerinde ise %25 (en sık) oranında görülmektedir. Yakın zamana kadar kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir²⁷.

Tablo 2. Lenfoid seriye bağlı hematolojik malignitelerle ilgili olan, tekrarlayan kromozomal translokasyonlar¹

Kromozomal bozukluk	Etkilenen Gen	Sıklık (%)
B-hücreli lenfoblastik lösemi		
t(12;21)(p13;q22)	ETV6-RUNX1	22
t(1;19)(q23;p13)	TCF3-PBX1	6
t(17;19)(q22;p13)	HLF-TCF3	<1
t(4;11)(q21;q23)	MLL-AFF1	2
t(11;19)(q23;q13)	MLL-MLLT1	<1
t(9;11)(p21-p22;q23)	MLLT3-MLL	<1
t(9;22)(q34;q11)	BCR-ABL1	3
t(5;14)(q31;q32)	IL3-IGH@	<1
t(X;14)(p22;q32)	CRLF2-IGH@	2
t(Y;14)(p11;q32)		
iAMP21	RUNX1 ve kromozom 21' deki diğer genler	2
T-hücreli lenfoblastik lösemi		
t(11;14)(p13;q11)	TRD-LMO2	1
t(11;14)(p15;q11)	TRD-LMO1	<1
t(10;14)(q24;q11)	TRD-TLX1	<1
t(7;10)(q35;q24)	TCRB-TLX1	<1
t(1;14)(p32-p34;q11)	TRD-TAL1	<1
t(8;14)(q24;q11)	MYC-TRD	<1
t(7;9)(q34;q32)	TRB-TAL2	<1
t(7;9)(q34;q34.32)	TRB-NOTCH1	<1
t(7;19)(q34;p13)	TRB-LYL1	<1
t(1;7)(p34;q34)	TRB-LCK	<1
Matur B-hücreli lösemi		
t(8;14)(q24;q32)	MYC-IGH@	1-2
t(2;8)(p11-p12;q24)	IGK@-MYC	<1
t(8;22)(q24;q11)	MYC-IGL@	<1

Ancak imatinib mesilat ve selektif tirozin kinaz inhibitörleri gibi ajanların tedavide sağladığı gelişmeler sağ kalım oranını %30-40'tan %80'lere kadar arttırmıştır^{28,29}. SSS tutulumu, düşük remisyon oranı ve erken nüksün bu hastalarda meydana gelme olasılığı daha sık

görülmektedir¹. İnfant dönemindeki ALL vakalarının %60'ından fazlasında t(4;11)(q21;q23) görülmektedir. Prekürsör B ALL'de sıklıkla görülmektedir ve kötü prognoz göstergesidir. Lenfoid seriye bağlı hematolojik malignitelerle ilgili olan, tekrarlayan kromozomal translokasyonlar Tablo 2'de verilmiştir.

Belirti ve Bulgular

ALL'li hastalarda belirti ve bulgular; lösemik hücrelerin kemik iliğini infiltre etme derecesi ve hastalığın ekstramedüller yayılımı ile direkt ilişkilidir. Bu bulgular teşhisten önceki birkaç gün ile birkaç ay arasında bir zaman diliminde başlar. Olgular yaşamı tehdit edici kanama, enfeksiyon ya da solunum sıkıntısı ile gelebildiği gibi, asemptomatik bir olgu rutin kan sayımında da ortaya çıkabilir. İlk şikayetler genelde özgül olmayan halsizlik, yorgunluk, kemik ağrısı ve iştahsızlıktır. Ateş en sık bulgudur ve indüksiyon tedavisinin başlamasından sonra ilk 72 saatte kaybolur². Kemik ağrısı, özellikle uzun kemiklerde ve sternumda olmakla birlikte, lösemik hücrelerin kemiği ve periostu infiltrasyonuna bağlıdır. Lenfadenopati, hepatomegali ve splenomegali ekstramedüller lösemik tutulumunu göstermektedir. Hepatomegali hastaların %60-70'inde görülür ve semptomsuzdur. Lenfadenopatiler genellikle ağrısız, lokalize veya yaygın olabilir. Kemik iliğinin yetersizliğine bağlı solukluk, çabuk yorulma, çarpıntı, enfeksiyona yatkınlık, peteşi, purpura ve kanama olabilir¹.

Tanı anında SSS tutulumu olan çocuklarda artmış intrakraniyal basınca bağlı halsizlik, baş ağrısı, sabah kusmaları, pupil ödemi görülebilir. En sık yedinci, üçüncü, dördüncü ve altıncı kranial sinirleri içeren kranial sinir tutulumuna rastlanır. Optik sinir infiltrasyonu görme kaybıyla; sekizinci kranial sinir infiltrasyonu ise hiperakuzi, kulak çınlaması, baş dönmesi ve hatta sağırılık ile kendini gösterebilmektedir¹.

T hücreli ALL, ALL vakalarının yaklaşık % 15'ini oluşturur ve sıklıkla büyük erkek çocuklarında, yüksek lökosit sayısı ve lenf bezleri ya da timusun büyümesine bağlı mediastinal kitle ile birliktelik gösterir. Tanı anında SSS tutulumu insidansı %10-15'idir¹. Hastalar nadiren göz, mesane, göğüs, pankreas gibi ekstramedüller tutulum ya da nadir endokrinolojik belirti ve bulgularla da başvuru olabilirler³⁰. Bu bulgular genellikle relaps hastalarında olmakla birlikte, tanı anında da saptanabilir.

Laboratuvar Bulguları

Tipik laboratuvar bulguları normal hematopoezin bozulduğunu gösteren anemi, nötropeni,

trombositopenidir. Lökosit yüksekliği ($>10000/\text{mm}^3$), ALL vakalarının yaklaşık yarısında gözlenmektedir. Hastaların yaklaşık %20'sinde lökosit sayısı $50000/\text{mm}^3$ 'den fazladır. Lökosit yüksekliği ALL'de en önemli prognoz belirteçlerinden biridir. Nötropeni (granülosit sayısı $<500/\text{mm}^3$) yaygındır ve ciddi enfeksiyonlara sebep olabilir. Anemi (hemoglobin $<10 \text{ g/dl}$) tanı anında hastaların yaklaşık % 80'inde vardır ve genellikle normokrom normositer olup, retikülosit sayısı düşüktür. Trombositopeni, sıklıkla görülmekte olup %75'inde $100000/\text{mm}^3$ 'den azdır¹.

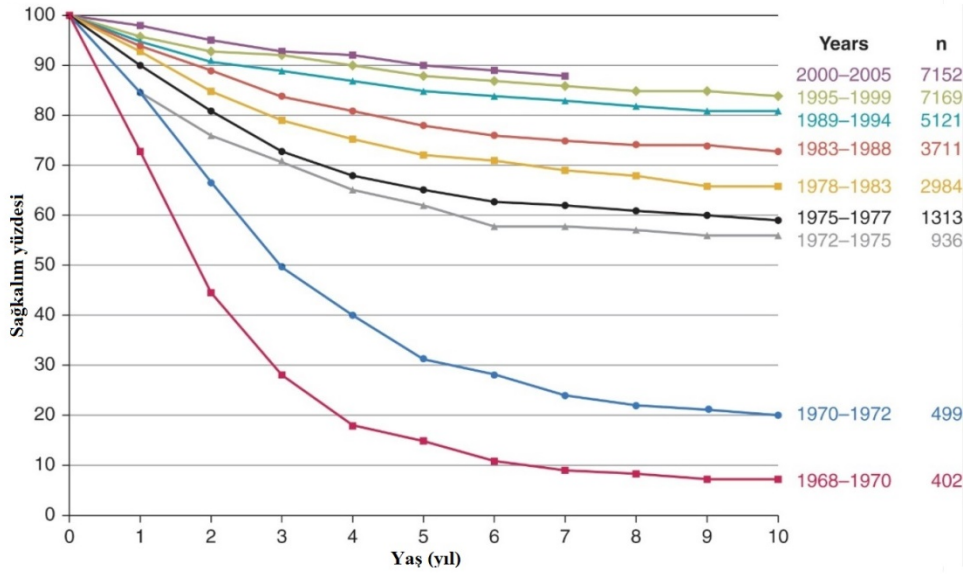
Bulgular genellikle lösemik hücre yükünü ve ekstramedüller tutulumu yansıtmaktadır. Hiperürisemi lenfoblastların parçalanması ile ortaya çıkan pürinlerin artmış anabolizma ve katabolizmasını göstermektedir. Ürikasit nefropatisi ve böbrek yetmezliği önemli komplikasyonlarıdır ve sıklıkla tedaviye başladıktan sonra hücre yıkımına bağlı görülmektedir. Tabloya azotemi, hiperpotasemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, hipomagnezemi eklenmesiyle tümör lizis sendromu gelişebilir. Bu komplikasyonların tedavisinde hidrasyon ve alkalizasyon uygulanmakla birlikte alkalizasyon nedeniyle böbrekte ksantin ve kalsiyum fosfat kristallerine sebep olabilmektedir. Güncel öneriler bu hastaların günlük hidrasyon ihtiyacının iki katı miktarında normal salin ve dekstroz ile hidrasyonunun sağlanmasıdır. Allopurinol ve rekombinant ürat oksidaz (rasburikaz) tedavileri verilmektedir¹.

Tanısal bilgi sağlamada terminal deoksiniükleotidil transferaz (TdT) analizi katkıda bulunabilmektedir. TdT tek iplikli DNA primeri içine deoksiniükleosit monofosfatların polimerizasyonunu katalize eden DNA polimerize edici bir enzimdir. TdT aktivitesi normal hücrelerde gözlenmezken, normal kortikal timositlerde, prekürsör B-ALL ve T-ALL lösemik lenfoblastlarında gözlenmektedir. TdT aktivitesi genellikle olgun B hücreli ALL'de mevcut değildir. ALL'de kesin tanı koyabilmek için kemik iliği aspirasyonu, bazen de kemik iliği biyopsisi yapmak gerekir. Kemik iliğindeki blast sayısının %5'ten yüksek olması lösemi düşündürmesine rağmen, patognomonik sitogenetik lezyonlar olmadığı takdirde tanı koyulabilmesi için blast sayısının %25'ten fazla olması gerekmektedir¹. Bazı vakalarda tanı koyabilmek için tekrarlayan kemik iliği incelemesi gerekebilir³¹.

Yayılım Paterni

Lösemik yükü arttırması ve morbiditeye neden olabilmesi nedeniyle ekstramedüller tutulum önemlidir. Ekstramedüller yayılım en sık; santral sinir sistemi, testis, karaciğer, böbrekler, lenf düğümleri ve dalakta gözlenmektedir. Klinik açıdan bakılınca en önemli iki tutulum SSS ve testistir¹. SSS tutulumu tanı anında B-ALL' de % 5'ten azında ve T-ALL vakalarının %10-15'inde

rastlanmaktadır³². Semptomatik SSS relapsı daha nadir olarak görülürken, tanı sıklıkla presemptomatik hastalarda koyulmaktadır. SSS lösemi tanısı beyin omurilik sıvısının (BOS) sitolojik incelemesi ile koyulur. Semptomatik hastalarda BOS basıncı ve BOS proteini artmıştır¹. SSS relapsını engellemeye yönelik bazı tedavi protokolleri birçok vakada akut ve kronik nörolojik toksisiteyle sonuçlanmıştır¹. Testis relapsı 1970'lerde %5-6 oranında saptanırken yoğun tedavi protokolleri ile günümüzde %2 oranında görülmektedir³³. Testis tutulumu, ilk tanı anında klinik olarak nadiren saptanmaktadır. Tek ya da iki taraflı, ağrısız testis şişliği şeklinde ortaya çıkar ve testis biyopsisi ile %25 oranında teşhis edilebilmektedir¹.



Şekil 2. 1968-2005 yılları arasında çocukluk çağı ALL hastalarının sağ kalım yüzdeleri⁴⁰

Prognostik Faktörler

ALL hastalarında prognostik ölçütlerin değerlendirilmesi, risk gruplarının belirlenerek bunlara uygun yoğunlukta ve nitelikte tedavi yaklaşımlarının seçilmesi açısından önem taşır. Amaç her risk grubu için mümkün olan en az toksik tedaviyi vermek ve daha yoğun tedaviyi yüksek riskli gruplar için, riskleri göze alarak kullanmaktır. Tanı anındaki lökosit sayısı ve yaş, hastalığın remisyonu ve sağ kalım süresi açısından kabul gören evrensel prognostik faktörlerdir¹.

Lökosit sayısının yüksek olması ile çocukluk çağı B-ALL hastalarının kötü prognozu arasında

doğrusal bir ilişki saptanmışken, bu ilişki T-ALL' de gösterilememiştir³⁴. En kötü prognozun bir yaş altında olduğu konusunda fikir birliği vardır. Bu yaş grubunda sıklıkla yüksek blast yükü, SSS tutulumu, MLL yeniden düzenlemesi ve tedaviye yavaş yanıt gibi belli özellikler göstermektedir.¹ Bir yaş altı değerlendirildiğinde en kötü prognoz üç ay altında görülürken, en iyi prognoz altı ile on iki ay aralığında görülmektedir³⁵. Tüm yaş gruplarında ise en iyi prognoz iki ile altı yaş arasında görülmektedir. Cinsiyet açısından bakıldığında, prognozun kız hastalarda erkek hastalara göre daha iyi olduğunu gösterilmiştir. Bu durum testiküler relaps, T hücreli ALL'nin erkek hastalarda daha sık rastlanması, DNA indeksinin kız çocuklarında erkek çocuklarına göre daha olumlu olmasına ve diğer saptanamayan biyolojik, endokrin, metabolik farklılıklara bağlanmaktadır¹. Bunlara rağmen güncel tedavi protokolleri ile erkeklerde olumsuz prognoz ortadan kaldırılmıştır¹. Tedaviye hızlı yanıt çok önemli bir prognostik faktördür. Dört ile altı haftalık verilen indüksiyon tedavi sonunda remisyona girmeyen hastalarda indüksiyon başarısızlığı olarak değerlendirilir, bunlarda nüks veya kısa yaşam riski beklenmektedir.¹ Birçok çalışmada tedavi başlangıcındaki malnutrisyon ile obezitenin ve yoğun indüksiyon tedavisi süresindeki yetersiz nutrisyonel desteğin kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir³⁶.

Son yıllarda kullanılan önemli prognostik faktörlerden biri de minimal kalıntı hastalık (minimal residual disease-MRD) varlığıdır. Konvansiyonel mikroskopik tekniklerle gösterilemeyecek sayıdaki blastların varlığı mevcuttur. RT-PCR ile rezidüel lösemik hücrelerin %0,001'i kadar az sayıdaki hücreler bile saptanabilmektedir³⁷. Tedaviyle remisyona saptanmasına rağmen bazı hastalarda nükslerin görülmesi, uygulanan tedavi ile yok edilememiş bir miktar malign hücre kaldığını göstermektedir¹. İndüksiyon tedavisinin ardında minimal kalıntı hastalığı devamlılığı ya da artışı gösteren hastalarda prognozun kötü olduğu³⁸, minimal kalıntı hastalığına sahip vakaların tedavilerinin yoğunlaştırılmasıyla EFS değerlerinde iyileşme sağlandığı gösterilmiştir³⁹.

Tedavi

ALL'de tedaviye yanıt ve sağ kalım oranları 1960'lı yıllarda %10 düzeyine ulaşmaz iken, bugün tedavi protokolleri ile hastaların yaklaşık olarak %80-90'inde remisyona sağlanabilmektedir (Şekil 2)⁴⁰. Temel hedef erken dönemde en yüksek lösemik hücre ölümüdür. Nüks beklenen hastaları daha yoğun tedavi etmek, düşük risk grubundaki hastaları ise tedavinin geç yan etkilerinden korumak amacıyla farklı protokoller uygulanmaktadır. Yüksek riskli hastaların tedavisinde daha fazla ajan daha yüksek dozlarda ve daha uzun süre verilmektedir¹. Günümüzde düşük riskli hastalarda tedavi; remisyona indüksiyonu, SSS koruyucu

tedavisi/konsolidasyon ve idame tedavi olarak 3 bölüme ayrılır. Ancak; yüksek riskli hastalarda uygulanan yoğunlaştırılmış protokoller ara idame ve reindüksiyon-rekonsolidasyon (geciktirmeli yoğunlaştırma) fazlarını da içermektedir. Uygun vakalarda kök hücre nakli yapılmaktadır¹. Lösemik hücrelerin biyolojik özelliklerine göre düzenlenen tedavi protokolleri, çocukluk çağı ALL'sinde prognozunu iyileştirilmesini sağlayan en önemli faktörlerden biridir^{41,42}.

Remisyon indüksiyonunun amacı laboratuvar değerlerinin ve kemik iliğindeki lösemik bulguların düzelmesi, hepatosplenomegalinin azalması veya kaybolmasıdır. Tedavi ile kemik iliğindeki lenfoblastların %5'in altında olması, periferik kan değerlerinin normal değerlere gelmesi hastanın remisyona girdiğini göstermektedir⁴³. Remisyon tedavisinde ikili ilaç kombinasyonu (glukokortikoidler ve vinkristin) ile %85 remisyon sağlanmışken, güncel tedavi protokollerinde L-asparaginaz, antrasiklin ya da her ikisinin eklenmesi ile %95 remisyon sağlanabilmektedir. Yüksek riskli hastalarda 4'lü ilaç kombinasyonu verilmesiyle tam remisyon süresinin arttırıldığı gösterilmiştir. Tedavide deksametazonun, prednizon veya prednizolondan kemik iliği remisyonunun indüklenmesi ve SSS tedavisi açısından daha etkili olduğu gösterilmiştir⁴⁴. L-asparaginaz tedavisinin eklenmesi indüksiyon yanıtını arttırdığı gibi remisyon süresini de belirgin olarak uzatmıştır. Ancak, L-asparaginaza karşı alerjik reaksiyon ve sessiz inaktivasyon gelişebilmesi, ayrıca L-asparaginazın deksametazonun metabolizmasını etkilemesi nedeniyle relaps riski artmaktadır⁴⁵. L-asparaginaz tedavisinde bireyselleştirilmiş doz ayarlamasının sonuçları iyileştirdiğini göstermiştir⁴⁶. Özellikle 10 yaşından büyük hastalarda L-asparaginazın tromboz ve pankreatit riskini arttırdığı saptanmıştır⁴⁷. Antrasiklin tedavisi alacak hastalarda artmış kardiyomyopati riski nedeniyle mutlaka başlangıç ve takip ekokardiyografi değerlendirilmeli⁴⁸.

Ekstramedüller relapsların en sık SSS'de olması ve ALL tedavisinde verilen sistemik antilösemik ilaçların kan beyin bariyerinden geçememesi profilaktik tedavi ihtiyacı doğurmuştur. SSS profilaksisi için intratekal metotreksat ve 1800 cGy kranial radyoterapi ya da yüksek doz sistemik ajanlarla sağlanabilir. Tanı anındaki lökosit yüksekliği, infant ALL, T-hücreli ALL, t(1,19) olmasının SSS lösemisiyle ilişkisi olduğu bilinmektedir⁴⁹. SSS profilaksisinde tedavi bu risk faktörlerini taşıma durumuna göre değişiklik göstermektedir. İyi prognostik faktöre sahip olanlarda tekli IT-MTX tedavisi yeterli olabilmektedir. Güncel SSS profilaksi tedavisi ile SSS relapsları %10'un altına, kötü risk faktörü taşımayanlarda ise %5'in altına düşürülmüştür⁵⁰. MSS relapsı varsa, üçlü IT tedaviye (metotreksat, sitosin arabinosid ve prednizolon) ek olarak 2400 cGy kranial ve 1200-1500 cGy spinal radyoterapi uygulanmaktadır. Bu tedavi yaklaşımı genel sağ kalım oranını artırmıştır¹.

Postindüksiyon tedavisi, tam remisyon elde edildikten sonra verilen tedavidir. Tam remisyon sağlanan hastalarda teorik olarak yaklaşık 10^{10} lösemik hücre yükü mevcuttur. Bu sebeple ek tedaviler ile lösemik hücrelerden tam eradikasyonu gereklidir. Postindüksiyon tedavi; 1-2 aylık konsolidasyon, 2-6 aylık yoğunlaştırılmış tedavi ve 2-3 yıllık idame tedavilerinden oluşur¹. Konsolidasyon tedavisiyle saklı kalan blastların temizlenmesi ve remisyonun desteklenmesi amaçlayan yoğun bir tedavidir. Birçok tedavi protokolünün birleşeni olup, özellikle yüksek riskli hastalarda önemlidir. Tedavide IT tedavi ve yüksek doz kemoterapi uygulanır. Tedavide uygulanan kemoterapötikler hastanın risk grubu ve tedavi protokolüne göre değişir¹. İdame fazı bu tedavinin tamamlanmasından sonra, aktif ajanların nüksü engellemek için kullanılmasıdır. Tüm kanser türleri içerisinde uzun süreli idame tedavisi sadece ALL'de gereklidir. İdame tedavisinin amacı relapsı önlemektir. İdame tedavi de günlük 50 mg/m²'den 6-merkaptopürin, haftada bir gün de 20 mg/m²'den metotreksat (MTX) oral olarak verilirken, hastaların lökosit sayısı 2000-3000/mm³ arasında tutulmaya çalışılır¹.

Kök hücre nakli, morbidite ve mortalitesi yüksek olduğundan bilinen diğer tedavi yöntemlerine yanıtız hastalarda uygulanmaktadır. Akut lenfoblastik lösemi tedavisinde kök hücre nakli, indüksiyon sonrasında kemik iliğinde blast oranı %25'in üzerinde olan, steroide cevap vermeyen, yüksek riskli olgularda, erken nüks görülen olgularda yapılır⁵¹. Uzun yıllar boyunca Philadelphia kromozomu pozitif olan hastalara ilk remisyonundan sonra kök hücre nakli yapılmıştır, ancak tirozin kinaz inhibitörlerinin tedavide sağladığı faydalar bu uygulamayı sonlandırmıştır²⁸.

Gelişmiş ülkelerde sağ kalım oranları %90'lara kadar çıkartılabilmekle birlikte hastaların %10-15'inde yoğun tedavilere rağmen relaps gelişebilmektedir. Mevcut protokollerin komplikasyonlara ve uzun dönemde sekellere sebep olabilmesi nedeniyle tedavi protokollerinin daha da yoğunlaştırılması uygun görülmemektedir. Bispesifik antikor ve kimerik antijen reseptör-modifiye T-hücre (Chimeric antigen reseptör-modified T-cells –CAR-T) gibi immünoterapi seçenekleri refraktör ve dirençli ALL vakalarının prognozunda umut vaat etmektedir^{52,53}.

Sonuç

Çocukluk çağı kanserlerinin %25-30'unu lösemiler oluştururken, lösemilerin yaklaşık %97'sinden akut lösemiler sorumludur. Günümüzde tedavi protokolleri ile hastaların yaklaşık olarak %80-90'nında remisyon sağlanabilmektedir. Hastalığın etiyopatogenezi, risk faktörleri

ve yeni tedavi protokolleri üzerine yapılacak çalışmalar ile tüm hastalarda tam remisyon sağlanabileceği ve ALL'nin ölümcül bir hastalık olmaktan çıkacağı düşüncesindeyiz.

Kaynaklar

1. Rabin KR, Gramatges MM, Margolin JF, Poplack DG. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Principles and Practice of Pediatric Oncology, 7th ed. (Eds PA Pizzo, DG DG):463-97. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2015.
2. Celkan T. Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemisi. Klinik Gelişim Dergisi. 2007;20:14-25.
3. Hrusák O, Trka J, Zuna J, Poloucková A, Kalina T, Starý J et al. Acute lymphoblastic leukemia incidence during socioeconomic transition: selective increase in children from 1 to 4 years. Leukemia. 2002;16:720-5.
4. Soycan YL. Acute lymphoblastic leukemia; diagnosis, clinical. In Pediatric Hematology (Ed S Anak):597-607. İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2011.
5. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2004;350:1535-48.
6. Brown P, Hunger SP. Acute leukemia in children. In: Conn's current therapy (Eds ET Bope, RE Rakel, RD Kellerman):765-8. Philadelphia, PA. Saunders, 2013.
7. Caughey RW, Michels KB. Birth weight and childhood leukemia: a meta-analysis and review of the current evidence. Int J Cancer. 2009;124:2658-70.
8. Martin RM, Gunnell D, Owen CG, Smith GD. Breast-feeding and childhood cancer: a systematic review with metaanalysis. Int J Cancer. 2005;117:1020-31.
9. Lee KM, Ward MH, Han S, Ahn HS, Kang HJ, Choi HS et al. Paternal smoking, genetic polymorphisms in CYP1A1 and childhood leukemia risk. Leuk Res. 2009;33:250-8.
10. Moloney WC. Leukemia in survivors of atomic bombing. N Engl J Med. 1955;253:88-90.
11. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet. 2008;371:1030-43.
12. Zwaan MC, Reinhardt D, Hitzler J, Vyas P. Acute leukemias in children with Down syndrome. Pediatr Clin North Am. 2008;55:53-70.
13. Greaves MF, Maia AT, Wiemels JL, Ford AM. Leukemia in twins: lessons in natural history. Blood. 2003;102:2321-33.
14. McClain KL, Leach CT, Jenson HB, Joshi VV, Pollock BH, Parmley RT et al. Association of Epstein-Barr virus with leiomyosarcomas in children with AIDS. N Engl J Med. 1995;332:12-8.
15. Metayer C, Zhang L, Wiemels JL, Bartley K, Schiffman J, Ma X, et al. Tobacco smoke exposure and the risk of childhood acute lymphoblastic and myeloid leukemias by cytogenetic subtype. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013;22:1600-11.
16. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R. et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France, IARC, 2008.
17. Dastugue N, Suci S, Plat G, Speleman F, Cave H, Girard S et al. Hyperdiploidy with 58-66

- chromosomes in childhood B-acute lymphoblastic leukemia is highly curable: 58951 CLG-EORTC results. *Blood*. 2013;121:2415–23.
18. Moorman AV, Richards SM, Martineau M, Cheung KL, Robinson HM, Jalali GR et al. Outcome heterogeneity in childhood high-hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2003;102:2756-62.
 19. Kato M, Imamura T, Manabe A, Hashii Y, Koh K, Sato A et al. Prognostic impact of gained chromosomes in high-hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukaemia: a collaborative retrospective study of the Tokyo Children's Cancer Study Group and Japan Association of Childhood Leukaemia Study. *Br J Haematol*. 2014;166:295-8.
 20. Nachman JB, Heerema NA, Sather H, Camitta B, Forestier E, Harrison CJ et al. Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2007;110:1112-5.
 21. Mullighan CG. Genome sequencing of lymphoid malignancies. *Blood*. 2013;122:3899–3907.
 22. Heerema NA, Sather NH, SENSEL MG, Zhang T, Hutchinson RJ, Nachman JB et al. Prognostic impact of trisomies 10, and 5 among children with acute lymphoblastic leukaemia and high hyperdiploidy (>50 chromosomes). *J Clin Oncol*. 2000;18:1876–87.
 23. Sutcliffe MJ, Shuster JJ, Sather HN, Camitta BM, Pullen J, Schultz KR et al. High concordance from independent studies by the Children's Cancer Group (CCG) and Pediatric Oncology Group (POG) associating favorable prognosis with combined trisomies 4, 10, and 17 in children with NCI Standard-Risk B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: a Children's Oncology Group (COG) initiative. *Leukemia*. 2005;19:734-40.
 24. Bhojwani D, Pei D, Sandlund JT, Jeha S, Ribeiro RC, Rubnitz JE et al. ETV6-RUNX1-positive childhood acute lymphoblastic leukemia: improved outcome with contemporary therapy. *Leukemia*. 2012;26:265-70.
 25. Jeha S, Pei D, Raimondi SC, Onciu M, Campana D, Cheng C et al. Increased risk for CNS relapse in pre-B cell leukemia with the t(1;19)/TCF3-PBX1. *Leukemia*. 2009;23:1406–9.
 26. Yen HJ, Chen SH, Chang TY, Yanh CP, Lin DT, Hung IJ et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia with t(1;19)/TCF3-PBX1 in Taiwan. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64:e26557.
 27. Arico M, Valsecchi MG, Camitta B, Schrappe M, Chessells J, Baruchel A et al. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2000;342:998–1006.
 28. Schultz KR, Carroll A, Heerema NA, Bowman WP, Aledo A, Slayton WB et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group Study AALL0031. *Leukemia*. 2014;28:1467–71.
 29. Biondi A, Schrappe M, De Lorenzo P, Castor A, Lucchini G, Gandemer V et al. Imatinib after induction for treatment of children and adolescents with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL): a randomised, open-label, intergroup study. *Lancet Oncol*. 2012;13:936-45.

30. Antony R, Roebuck D, Hann IM. Unusual presentations of acute lymphoid malignancy in children. *J R Soc Med.* 2004;97:125–7.
31. Kato M, Koh K, Kikuchi A, Toyama D, Mochizuki S, Uchisaka N et al. Case series of pediatric acute leukemia without a peripheral blood abnormality, detected by magnetic resonance imaging. *Int J Hematol.* 2011;93:787-90.
32. Laningham FH, Kun LE, Reddick WE, Ogg RJ, Morris RB, Pui CH. Childhood central nervous system leukemia: historical perspectives, current therapy, and acute neurological sequelae. *Neuroradiology.* 2007;49:873–8.
33. Reismuller B, Attarbaschi A, Peters C, Dworzak MN, Pötschger U, Urban C et al. Long-term outcome of initially homogenously treated and relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia in Austria—a population-based report of the Austrian Berlin-Frankfurt-Munster (BFM) Study Group. *Br J Haematol.* 2009;144:559–70.
34. Hastings C, Gaynon PS, Nachman JB, Sather HN, Lu X, Devidas M et al. Increased post induction intensification improves outcome in children and adolescents with a markedly elevated white blood cell count ($>200 \times 10^9/L$) with T cell Acute Lymphoblastic Leukemia but not B-cell disease: a report from the Children's Oncology Group. *Br J Haematol.* 2015;168:533-46.
35. Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, Hann I, De Rossi G, Felice M et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. *Lancet.* 2007;370:240–50.
36. Co-Reyes E, Li R, Huh W, Chandra J. Malnutrition and obesity in pediatric oncology patients: causes, consequences, and interventions. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;59:1160–7.
37. Pui CH, Pei D, Raimondi SC, Coustan-Smith E, Jeha S, Cheng C et al. Clinical impact of minimal residual disease in children with different subtypes of acute lymphoblastic leukemia treated with Response-Adapted therapy. *Leukemia.* 2017;31:333-9.
38. Campana D. Minimal residual disease monitoring in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Hematol.* 2012;19:313–8.
39. Vora A, Goulden N, Mitchell C, Hancock J, Hough R, Rowntree C et al. Augmented post-remission therapy for a minimal residual disease-defined high-risk subgroup of children and young people with clinical standard-risk and intermediate-risk acute lymphoblastic leukaemia (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:809-18.
40. Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol.* 2012;30:1663–9.
41. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet.* 2013;381:1943-55.
42. Moorman AV, Ensor HM, Richards SM, Chilton L, Schwab C, Kinsey SE et al. Prognostic effect of chromosomal abnormalities in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results from the UK Medical Research Council ALL97/99 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:429-38.

43. Pui CH, Campana D. New definition of remission in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2000;14:783–5.
44. Teuffel O, Kuster SP, Hunger SP, Conter V, Hitzler J, Ethier MC et al. Dexamethasone versus prednisone for induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia*. 2011;25:1232–8.
45. Kawedia JD, Liu C, Pei D, Cheng C, Fernandez CA, Howard SC, et al. Dexamethasone exposure and asparaginase antibodies affect relapse risk in acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2012;119:1658–64.
46. Vrooman LM, Stevenson KE, Supko JG, O'Brien J, Dahlberg SE, Asselin BL, et al. Postinduction dexamethasone and individualized dosing of Escherichia Coli L-asparaginase each improve outcome of children and adolescents with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia: results from a randomized study--Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 00-01. *J Clin Oncol*. 2013;31:1202-10.
47. Kearney SL, Dahlberg SE, Levy DE, Voss SD, Sallan SE, Silverman LB. Clinical course and outcome in children with acute lymphoblastic leukemia and asparaginase-associated pancreatitis. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53:162–7.
48. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, Levitt G, Verrill M, Canney P et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer*. 2010;10:337.
49. Pui CH, Howard SC. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. *Lancet Oncol*. 2008;9:257–68.
50. Pui CH, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med*. 2009;360:2730–41.
51. Mehta PA and Davies SM. Allogeneic transplantation for childhood ALL. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41:133-9.
52. Topp MS, Gökbuget N, Stein AS, Zugmaier G, O'Brien S, Bargou RC et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16:57-66.
53. Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371:1507-17.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Ahmet Yöntem
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı
e-mail: drayontem@gmail.com

Geliş tarihi/ Received: 12.02.2018**Kabul tarihi/Accepted:** 15.03.2018