

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MODİFİYE ST. JUDE TOTAL XIII VE TOTAL XV
PROTOKOLÜ İLE TEDAVİ EDİLEN AKUT LENFOBLASTİK
LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA TEDAVİ SONRASI SEKONDER
KANSERLER VE İNFERTİLİTE DURUMUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hilal Eda KORKMAZ ÜNLÜ

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

ANKARA

2022

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MODİFİYE ST. JUDE TOTAL XIII VE TOTAL XV
PROTOKOLÜ İLE TEDAVİ EDİLEN AKUT LENFOBLASTİK
LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA TEDAVİ SONRASI SEKONDER
KANSERLER VE İNFERTİLİTE DURUMUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hilal Eda KORKMAZ ÜNLÜ

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ş. Selin AYTAÇ EYÜPOĞLU**

**ANKARA
2022**

BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, Prof. Dr. ř. Selin AYTAÇ EYÜPOĞLU danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığımı beyan ederim.

Dr. Hilal Eda Korkmaz nl

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında bana yol gösteren, vaktini ve anlayışını benden hiç esirgemeyen, bana hep destek olan, kendi alanındaki engin bilgi ve deneyiminden ilham aldığım kıymetli tez danışmanım Prof. Dr. Ş. Selin Aytaç Eyüpoğlu'na,

Tez çalışmam süresince bana bilimsel katkıları ile destek olan Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine,

Uzmanlık eğitimim boyunca daha iyi bir çocuk hekimi olabilmem için her türlü katkıyı sağlayan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalışan tüm öğretim üyelerine,

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan, sevgilerini ve desteklerini her zaman hissettiğim canım babama, anneme ve ablalarım,

Varlığı ile bana güç veren, sevgisi ve desteği ile her an yanımda olan değerli eşim Miraç Ünlü'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hilal Eda KORKMAZ ÜNLÜ

ÖZET

Ünlü Korkmaz, H. E. Modifiye St. Jude Total XIII ve Total XV protokolü ile tedavi edilen akut lenfoblastik lösemili çocuklarda tedavi sonrası sekonder kanserler ve infertilite durumunun değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2022. Akut lenfoblastik lösemi (ALL) çocukluk çağının en sık görülen kanseridir ve ALL tedavisine bağlı olarak uzun dönemde ikincil kanserler, infertilite, nörobilişsel bozukluklar gibi komplikasyonlar gelişebilir. Bu çalışmada, ALL hastalarında sekonder kanserler, infertilite ve bazı sosyal durumların incelenmesi amaçlandı. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hematoloji Anabilim Dalı'nda 1 Ocak 1997-30 Ocak 2016 tarihleri arasında ALL tanısı alan 1-18 yaş arası çocuk hastalar retrospektif olarak incelendi. Çalışma süresince, 18 yaş üstü hastalar, aranarak infertilite ve sosyal durumları hakkında bilgi almak için anket uygulandı. Bu çalışmaya, Modifiye St. Jude Total XIII ve Total XV protokolleri ile tedavi edilen sırasıyla 245 ve 183 hasta dahil edildi ve ortalama takip süresi 15,5 yıldır. İnfertilite ve sosyal durumlarını incelemek amacıyla çalışma süresince 18 yaş üstü toplam 234 hasta (sırasıyla Modifiye St. Jude Total XIII (n=183), Modifiye St. Jude Total XV (n=51)) çalışmaya dahil edildi. Modifiye St. Jude Total XIII protokolünü alanlardan 62 hasta çalışma dışı bırakıldı (18 yaşın altındaki altı hasta, katılmayı kabul etmeyen bir hasta ve ölen 55 hasta). Modifiye St. Jude Total XV protokolünü alanlardan 18 yaş altı 107 hasta ve ölen 25 hasta çalışma dışı bırakıldı. Modifiye St. Jude Total XIII protokolü ile tedavi edilen sekonder kanseri olan toplam 10 (%4,5) hasta gözlenirken, Modifiye St. Jude Total XV protokolü ile tedavi edilen hastalarda sekonder kanser gözlenmedi (p=0,006). Sekonder kanserler; glial tümörler (n=2), meningiom (n=1), tiroid kanseri (n=2), akut miyeloid lösemi (n=2), dilin skuamöz hücreli karsinomu (n=1), meme kanseri (n=1) ve T hücreli lenfoblastik lenfoma (n=1) idi. Tanı anından itibaren sekonder santral sinir sistemi tümörlerinin gelişme süresi ortalama 14 (8,4-23,3) yıl iken, sekonder akut miyeloblastik lösemi gelişme süresi ortalama 3 (2,2-3,8) yıldır. Sekonder kanser gelişen hastalar ile gelişmeyen hastalar karşılaştırıldığında; cinsiyet, tanı yaşı, tanı anında beyaz küre sayısı, immün fenotip, risk grupları, relaps yeri, radyoterapi tedavisi ve radyoterapi tedavi yeri açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı (p> 0,05). Bununla birlikte, çok değişkenli analizlerde, travmatik LP'nin sekonder kanser gelişme riskini 4,8 kat ve relapsın 4,5 kat artırdığı görüldü. ALL hastalarının bazılarının evlilik durumlarına baktığımızda, Modifiye St. Jude Total XIII ve XV protokolleri ile tedavi edilen hastaların evlilik durumunu sırasıyla %25,4 ve %7,7 olarak bulduk. Hastalarımızın ortalama evlenme yaşının, Türkiye'deki genel popülasyonun ortalama evlenme yaşının üzerinde olduğunu gözlemledik (sırasıyla 27 yaş ve 24 yaş). İnfertilite tanımına uyan beş hasta (dört erkek ve bir kadın) vardı ve bu hastaların tümüne ergenlik döneminde orta/yüksek riskli protokol verilmiş olması ilginçti. Ayrıca, beş hastanın dördünde radyoterapi öyküsü mevcuttu. ALL hastalarında, genel popülasyona göre daha yüksek bir eğitim düzeyi gözlemlendi (sırasıyla %68,4 ve %20,8). Modifiye St. Jude Total XIII protokolü ile tedavi edilen hastaların beş yıllık genel sağkalım oranı 85,8±2,4 ve olaysız sağkalım oranı %78,7±2,8 idi. Modifiye St. Jude Total XV protokolü ile tedavi edilen hastalarda beş yıllık genel sağkalım oranı %89,2±2,3 ve olaysız sağkalım oranı %85,6±2,6 idi. Sekonder kanseri olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında, beş yıllık ve on yıllık genel sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Bu çalışmada geniş bir lösemi grubundaki uzun vadeli sonuçları göz önünde bulundurarak, sekonder kanser ve infertiliteyi etkileyebilecek birçok tanı ve tedavi özelliğini analiz ettik. Sonuç olarak; ALL hastalarının uzun vadede karşılaşılabilecekleri sorunları azaltmak ALL tedavisinin hedeflerinden biri olmalıdır ve bu yönde edinilecek bilgilerin çoğalması buna katkı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, sekonder kanser, infertilite, sağkalım, uzun dönem komplikasyonlar

ABSTRACT

Ünlü Korkmaz, H. E. Evaluation of post-treatment secondary cancers and infertility status in children with acute lymphoblastic leukemia treated with Modified St. Jude Total XIII and Total XV protocols. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatrics, Ankara, 2022.

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common cancer of childhood period and some complications such as secondary cancers, infertility, and neurocognitive disorders may develop in the long term due to ALL treatment. In this study, it was aimed to analyze secondary cancers, infertility, and some social conditions of ALL patients. Pediatric patients aged 1-18 years who were diagnosed with ALL between January 1, 1997 and January 30, 2016 at Hacettepe University Department of Pediatric Hematology were retrospectively analyzed. During the study period, a questionnaire was applied by calling patients over the age of 18 to inquire about their infertility and social status. In this study, 245 and 183 patients who were treated with Modified St. Jude Total XIII and Total XV protocols respectively, were included and the median follow-up time was 15.5 years. In order to examine the infertile and social situations, a total number of 234 patients (Modified St. Jude Total XIII (n=183), Modified St. Jude Total XV (n=51), respectively) over the age of 18 at the time of the study was included into the study. Among those who received the Modified St. Jude Total XIII protocol, 62 patients were excluded (six patients under the age of 18, one patient who did not consent to participate, and 55 patients who died at the time of the study). Among those who received the Modified St. Jude Total XV protocol, 107 patients under the age of 18 and 25 patients who died were excluded. A total of 10 (4.5%) cases with secondary cancer were observed who were treated with Modified St. Jude Total XIII protocol, compared with no cases who were treated with Modified St. Jude Total XV protocol ($p=0.006$). Secondary cancers were glial tumors (n=2), meningioma (n=1), thyroid cancer (n=2), acute myeloblastic leukemia (n=2), squamous cell carcinoma of the tongue (n=1), breast cancer (n=1), and T-cell lymphoblastic lymphoma (n=1). The median time to develop secondary central nervous system tumors from the time of the diagnosis was 14 (8.4-23.3) years, while the median time to develop secondary acute myeloid leukemia was 3 (2.2-3.8) years. When compared patients who developed secondary cancers with the patients who did not, there was no statistical difference in terms of gender, age at diagnosis, initial white blood cell count, immune phenotype, risk groups, relapse site, radiation therapy, and radiation therapy site ($p>0.05$). However, multivariate analysis revealed that traumatic LP increases the risk of developing secondary cancer 4.8 times and relapse 4.5 times. When we looked at the marital status of some of those ALL patients, we found that the marital status of the patients who were received Modified St. Jude Total XIII and XV protocols were 25.4% and 7.7% respectively. We observed that the marriage age of our patients was above the marriage age of the general population in Turkey (27 years, and 24 years respectively). There were five patients (four men and one woman) who met the definition of infertility which is interestingly all of these patients were received an intermediate/high-risk protocol during the puberty period. Moreover, four of the five patients had a history of radiotherapy. And we observed a higher education level among our ALL cases which is higher than the general population (68.4%, and 20.8% respectively) The five-year overall survival rate of patients who were treated with Modified St. Jude Total XIII protocol was $85.8\pm 2.4\%$ and event-free survival was $78.7\pm 2.8\%$. Five-year overall survival was $89.2\pm 2.3\%$ and event-free survival was $85.6\pm 2.6\%$ in patients who were treated with Modified St. Jude Total XV protocol. When comparing patients with and without secondary cancer, there is no statistically significant difference between the five-year and ten-year overall survival rates. Considering long-term outcomes in a large group of leukemias, we analyzed the many diagnostic and therapeutic features that may affect secondary cancer and infertility, in this study. In conclusion; reducing the problems that ALL patients may encounter in the long term should be one of the goals of ALL treatment and expanding knowledge to be obtained in that will contribute to this.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, secondary cancer, infertility, survival, long-term complications.

İÇİNDEKİLER

BEYAN	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Akut Lenfoblastik Lösemi	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Etiyoloji	3
2.1.4. Patogenez	4
2.1.5. Sınıflandırma	5
2.1.6. Klinik Bulgular	10
2.1.7. Tanı	13
2.1.8. Prognostik Faktörler	14
2.1.9. Tedavi	16
2.1.10. Tedavi Komplikasyonları	25
3. BİREYLER VE YÖNTEM	33
3.1. Çalışma Grubu	33
3.2. Verilerin Toplanması	34
3.3. İstatistiksel Analizler	34
3.4. Etik Kurul Onayı	35
4. BULGULAR	36
4.1. Modifiye St. Jude Total XIII ve XV Protokolü Alan Hastaların Genel Özellikleri	36

4.2. Modifiye St. Jude Total XIII ve XV Protokolü Alan Hastalarda Sekonder Kanserler	38
4.2.1. Modifiye St. Jude Total XIII ve XV Protokolü Alan ve Sekonder Kanser Görülen Hastaların Karşılaştırılması	41
4.3. Modifiye St. Jude Total XIII ve XV Protokolü Alan Hastalarda Evlilik ve İnfertilite Değerlendirilmesi	44
4.4. Modifiye St. Jude Total XIII ve XV Protokolü Alan Hastalarda Eğitim Düzeylerinin ve İş Durumunun Değerlendirilmesi	47
4.5. Modifiye St. Jude Total XIII ve XV Protokolü Alan Hastaların Eğitim, İş ve İnfertilite Durumunun Karşılaştırılması	48
4.6. Modifiye St. Jude Total XIII ve XV Protokolü Alan Hastaların Sağkalım Değerlendirmesi	49
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR	69
7. KAYNAKLAR	71
8. EKLER	83
EK-1. Veri Toplama Formu	83
EK-2. Etik Kurul Onayı	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALL:	Akut lenfoblastik lösemi
AML:	Akut miyeloid lösemi
ANS:	Mutlak nötrofil sayısı
BFM:	Berlin-Frankfurt-Münster
BOS:	Beyin omurilik sıvısı
İV:	İntravenöz
KML:	Kronik miyeloid lösemi
LP:	Lomber ponksiyon
MDS:	Miyelodisplastik sendrom
MKH:	Minimal kalıntı hastalık
MPZ:	Metilprednizolon
SSS:	Santral sinir sistemi
ÜİT:	Üçlü intratekal tedavi
YDMPZ:	Yüksek doz metilprednizolon
YDMTX:	Yüksek doz metotreksat

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. 2009-2019 yılları arasında Türkiye’de çocukluk çağı kanserlerinin dağılımı.	3
2.2. St. Jude Total XV protokolü risk grubu sınıflaması.	18
4.1. Sekonder kanser varlığına göre genel sağkalım grafiği.	50
5.1. St. Jude Çocuk Araştırma Hastanesi’nde 1962-2007 yılları arasında tedavi edilmiş ALL hastalarının olaysız (A) ve genel (B) sağkalım eğrileri.	66

TABLOLAR

Tablo		Sayfa
2.1.	Çocukluk çağı lösemilerine yatkınlık oluşturan bazı genetik sendromlar.	4
2.2.	ALL’de FAB sınıflaması.	5
2.3.	Akut lösemilerin sitokimyasal boyanma özellikleri.	6
2.4.	ALL’nin immün fenotiplendirmesinde kullanılan belirteçler.	7
2.5.	Dünya Sağlık Örgütü ALL sınıflaması.	7
2.6.	MLL geninin eşlik ettiği sık görülen translokasyonlar.	9
2.7.	ALL’de görülen sitogenetik ve moleküler genetik anomaliler.	10
2.8.	ALL hastalarının immün fenotiplere göre klinik özellikleri.	12
2.9.	ALL’nin ayırıcı tanısı.	14
2.10.	ALL’de prognostik faktörler.	16
2.11.	St. Jude Total XIII protokolünde orta-yüksek risk grubu kriterleri.	18
4.1.	Modifiye St. Jude Total XIII ve XV protokolü alan hastaların genel özellikleri.	36
4.2.	Relaps olan hastaların tanı ve tedavi özellikleri.	38
4.3.	Sekonder kanser görülen hastaların tanı ve tedavi özellikleri.	40
4.4.	Sekonder kanser varlığına göre hastaların karşılaştırılması.	42
4.5.	Sekonder kanser gelişmesine etki eden faktörler.	43
4.6.	İnfertilite tanımına uyan hastaların tanı ve tedavi özellikleri.	46
4.7.	Modifiye St. Jude Total XIII ve Total XV protokolü alan hastaların tedavi özelliklerine göre eğitim durumlarının karşılaştırılması.	48
4.8.	Modifiye St. Jude Total XIII ve XV protokolü alan hastaların karşılaştırılması.	49

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) çocukluk çağının en sık görülen kanseridir (1). ALL tedavi protokolleri 1962 yılında Pinkel ve arkadaşlarının başlattığı remisyon indüksiyon, konsolidasyon, reindüksiyon, santral sinir sistemi profilaksisi (radyoterapi ve intratekal tedavi) ve idame tedavisi olmak üzere beş bölümden oluşmaktadır (2). Günümüzde, gelişmiş ülkelerde, ALL'nin beş yıllık sağkalım oranının %90'ın üstüne çıkması ile tedaviye ikincil gelişen sorunlar hakkında daha çok çalışma yapılmaya başlanmıştır. ALL tedavisine bağlı olarak uzun dönemde sekonder kanserler, infertilite, nörobilişsel bozukluklar, endokrinopatiler gibi bazı problemler gelişebilmektedir (3). Çocukluk çağı ALL'de, ölümlerin üçte biri toksisite ve sekonder kanserler nedeniyle olmaktadır. Sekonder kanser insidansı lösemi tedavi protokollerine ve süresine göre değişmektedir. Akut miyeloid lösemi (AML), miyelodisplastik sendrom (MDS) ve bazı beyin tümörleri, ALL tedavisi sonrasında en sık görülen ve beş yıllık sağkalım oranlarının en düşük olduğu sekonder kanserlerdir (4). Radyoterapi ALL'nin birincil tedavisinde ve relaps protokollerinde yer almakta olup, sekonder kanserlere ve hayatı tehdit eden kardiyovasküler hastalıklara da neden olmaktadır (5).

Kemoterapi protokollerindeki bazı ilaçların ve radyoterapinin infertiliteye neden olduğu bilinmektedir (6). Çocukluk çağı kanserlerinde infertiliteye yol açan başlıca önemli risk faktörleri; tedavi yaşı, alkilleyici ajanlarla oluşturulan kemoterapi protokolleri, hipofiz ve hipotalamus veya üreme organlarına uygulanan radyoterapidir.

Çalışmamızın amacı; tedavisi tamamlanmış ALL'li çocuk hastalarda gelişen sekonder kanserleri ve bu kanserlere neden olabilecek faktörleri belirlemek, bu hastaların yaşam süresi ve son durumlarını değerlendirmektir. Ayrıca 18 yaş üzeri hastaların öğrenim hayatı, iş hayatı, evlilik ve çocuk sahibi olma gibi sosyal durumlarının anket yardımı ile araştırılarak, infertilite tanımına uyan hastaların (bir çiftin bir yıl boyunca düzenli cinsel ilişkiye girdiği ve korunma yöntemi uygulamadığı halde gebeliğin gerçekleşmemesi durumudur) tedavi ile ilişkili özelliklerinin incelenmesi planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Lenfoblastik Lösemi

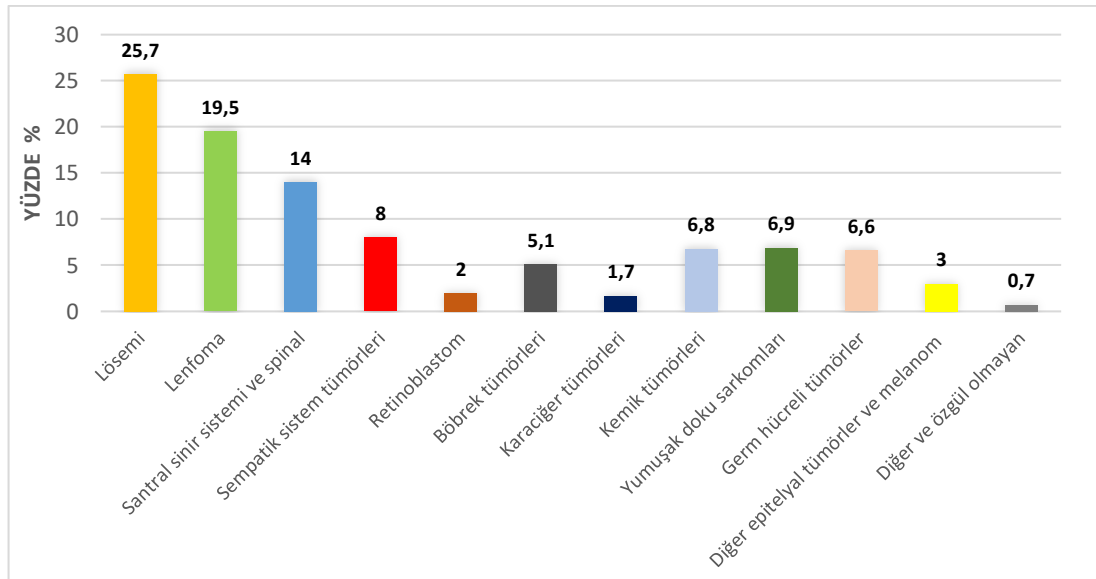
2.1.1. Tanım

ALL, lenfoid prekürsör hücrelerin malign hastalığı olup, T veya B hücre farklılaşmasına gidecek progenitör hücrelerdeki farklı genetik değişiklikler sonucu hücrelerin kontrolsüz çoğalması ya da belirli bir evrede gelişimlerinin duraklamasıyla oluşan klonal bir hastalıktır (1).

2.1.2. Epidemiyoloji

Akut lösemiler çocukluk çağının en sık görülen kanseridir ve kanser vakalarının %25-30'unu oluşturmaktadır. Dünyada 1990 yılında 354500 yeni vaka tespit edilmişken, bu sayı 2017 yılında 518500'e yükselmiştir ancak yıllara göre lösemi insidansında azalma görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 20 yaş altı ALL insidansı 3,4/100000'dir. ALL insidansı yaşa, cinsiyete ve ırka göre değişmektedir. ALL, gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülmektedir ve 2-5 yaşlarında zirve yapmaktadır (7).

Türkiye'de, Türk Pediatrik Onkoloji Grubu ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği kanser kayıt verilerine göre 2009-2019 yılları arasında 0-19 yaş grubunda 4570 hasta lösemi tanısı almıştır ve lösemiler tüm kanserlerin %25,7'sini oluşturmaktadır (Şekil 2.1). Lösemi görülme yaşı ortalama 5,5 yıl olarak bulunmuştur ve erkek çocuklarda kız çocuklara göre 1,3 kat daha sık görülmektedir (8).



Şekil 2.1. 2009-2019 yılları arasında Türkiye’de çocukluk çağı kanserlerinin dağılımı.

2.1.3. Etiyoloji

Lösemiler, 170 yılı aşkın süredir bilinmesine rağmen günümüze kadar yapılmış çalışmalarla etiyolojisi henüz netleştirilememiştir. Genetik ve çevresel birçok etkenin lösemi etiolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Japonya’da 1945’te atom bombası patlaması sonrasında hayatta kalanlar ve anne karnında radyasyona maruz kalan kişilerden elde edilen veriler ışığında, iyonize radyasyonun, lösemiye yol açtığı diğer çevresel etkenlere göre daha net ve güçlü bir şekilde ortaya çıkmıştır. Diğer çevresel etkenler arasında, böcek ilaçları, benzen gibi kimyasallar, yüksek voltajlı elektromanyetik alanlar, enfeksiyonlar, prenatal dönemde annenin ilaç ve alkol kullanımı yer almaktadır (9). Düşük doğum ağırlığı olan çocuklarda da lösemi gelişme riski diğer çocuklara göre daha yüksektir (10).

Enfeksiyonların 20. yüzyılın başlarından beri lösemiye neden olduğu düşünülmektedir ancak bulaşıcı bir hastalıktan çok, enfeksiyona karşı geliştirilmiş anormal immün bir yanıtın oluşturduğu mekanizmalar ön plandadır. Greaves ve Kinlen, 1988 yılında enfeksiyöz ajanlara karşı gelişen immüntenin kemik iliğinde klonal çoğalmaya yol açarak, çocukluk çağında ALL’ye neden olduğu hakkında hipotezler ortaya koymuştur (11).

İlki anne karnında ve ikincisi postnatal dönemde, çeşitli çevresel etkenlerle birlikte gelişen mutasyonların, lösemiye neden olduğu ‘iki vuru modeli’ lösemisinin

birden fazla etken ve değişiklikle meydana geldiğini ortaya koymaktadır. Tek yumurta ikizlerinde lösemi geliştiğinde, ikizinde gelişme riski diğer çocuklara göre daha fazladır (12).

Bazı genetik sendromlar ve immün bozukluklar ile ALL gelişme riski arasında bağlantı mevcuttur. Bu sendromlar arasında Down sendromu, Li Fraumeni sendromu, nörofibromatozis, Bloom sendromu, Kostmann sendromu, Diamond Blackfan anemisi, Schwachman-Diamond sendromu, Ataksi telanjektazi yer almaktadır (Tablo 2.1) (11,13,14). Down sendromu olan çocuklarda, lösemi gelişme riski diğer çocuklara göre 20 kat daha fazladır (15). Genom çalışmaları ile *CDKN2A*, *IKZF1*, *CEBPE* genlerindeki polimorfik varyantların ve *PAX5*, *ETV6*, *TP53* genlerindeki mutasyonların ALL gelişme riskini arttırdığı tespit edilmiştir (13).

Tablo 2.1. Çocukluk çağı lösemilerine yatkınlık oluşturan bazı genetik sendromlar.

Sendrom	ALL İmmün Fenotipi	Gen	Kalıtm
Ataksi Telanjektazi	T ALL	ATM	OR
Bloom sendromu	ALL	BLM	OR
Li-Fraumeni sendromu	B ALL	TP53	OD
Nörofibromatozis tip 1	ALL	NF1	OD
Noonan sendromu	ALL	PTPN11	OD
Nijmegen breakage sendromu	T ALL	NBN	OR
Fankoni aplastik anemisi	ALL	FANCA, FANCB, BRCA2	OR, X'e bağlı resesif

OD: Otozomal dominant, OR: Otozomal resesif.

2.1.4. Patogenez

Lösemik hücrelerde gelişen genetik değişiklerin moleküler analizi, ALL'nin patogenezi ve prognozu hakkında oldukça fikir vermektedir. ALL oluşumunun altında yatan genel mekanizmalar arasında, proto-onkogenlerin anormal ekspresyonu, aktif kinazları ve değişmiş transkripsiyon faktörleri kodlayan füzyon genler, kromozomal translokasyonlar ve kromozom sayı anormallikleri yer almaktadır (16–18).

Proto-onkogenler hücrelerin çoğalmasında veya apoptozise girmesinde rol oynamaktadır. Proto-onkogenler, çeşitli mutasyonlarla hücrenin anormal çoğalmasına neden olan onkogenlere dönüşürler. Tümör baskılayıcı genler ise hücre döngüsünü kontrol ederek hücrenin ölümünden sorumludur. Gen füzyonu, genellikle bir

transkripsiyon faktörünün ilgisiz bir protein ile birleşerek kimerik bir proteine neden olmasıdır. Bu kimerik protein malign çoğalmaya yol açar (19).

2.1.5. Sınıflandırma

Lösemiler morfolojik, sitokimyasal, moleküler ve sitogenetik özelliklerine göre sınıflandırılır.

Morfolojik Sınıflandırma

Fransız-Amerikan-İngiliz (*French-American-British* =FAB) çalışma grubunun 1976'da yapmış olduğu morfolojik sınıflama; temel olarak lösemi hücrelerinin boyutu, nükleus, nükleolus, sitoplazma, sitoplazma görünümü ve sitoplazma vakuolizasyon özelliklerine göre ayırmaktadır (Tablo 2.2) (20). Lenfoblastlar L1, L2 ve L3 olmak üzere üç gruba ayrılır. L1 tipi ALL vakalarının %86'sını oluşturmaktadır ve prognozu daha iyidir. L2 tipinin, L1 tipine göre relaps oranı daha yüksektir. L3 tipinin sıklığı %1'dir ve en kötü prognoza sahiptir (21).

Tablo 2.2. ALL'de FAB sınıflaması.

Morfolojik özellikler	L1	L2	L3
Hücrenin boyutu	Küçük	Büyük	Büyük
Kromatin	Homojen	Heterojen, değişken	Homojen
Çekirdek şekli	Düzenli	Düzensiz ve çentikli	Düzenli
Nükleolus	Belirsiz	Belirgin	Belirgin ve veziküller
Sitoplazma	Dar	Orta genişlik	Geniş ve çekirdeği sarar
Sitoplazma görünümü	Hafif bazofilik	Değişken	Koyu bazofilik
Sitoplazma vakuolizasyonu	Değişken	Değişken	Belirgin

Sitokimyasal Sınıflandırma

Lösemiler, sitokimyasal boyanma özellikleri ile birbirinden ayırt edilebilmektedir. Peroksidaz reaksiyonu, lenfoblastik elementlerden ziyade miyeloblast varlığını işaret etmektedir ancak spesifik granülleri olmayan miyeloblastlar, peroksidaz negatif olarak tespit edilir. Periyodik asit Schiff reaksiyonu, hücrelerin glikojen taşıdığını gösterir ve pozitif boyanma sitoplazmada serbest olarak izlenir (22). Lösemilerin boyanma özellikleri Tablo 2.3'te verilmiştir (23).

Tablo 2.3. Akut lösemilerin sitokimyasal boyanma özellikleri.

	PAS	Peroksidaz	Sudan Black	Esteraz (Naphtol AS-D)
ALL	++	-	-	+/-
AML	+/-	+++	+++	+

PAS: Periyodik asit Schiff.

İmmün Fenotipik Sınıflandırma

Blastların sitoplazmasında ve yüzeyinde, seriye ve olgunlaşmaya özgü antijenler yer almaktadır. Hücre akım ölçerleri ile seriye özgü antikorların boyanma özelliklerine göre sınıflandırma yapılmaktadır. Bu monoklonal antikorlar kullanılarak ALL; pre-B hücreli, matür B hücreli ve T hücreli ALL olarak üç gruba ayrılır (24).

Pre-B hücreli ALL, çocukluk çağı ALL'lerinin %80-85'ini oluşturmaktadır. CD9, CD19, CD 22, CD79a gibi B serisine özgü antijenler pozitifdir. İmmünglobulin ağır zincirinde (IgH) gen yeniden düzenlemelerine rastlanır. Vakaların %90'ında CD10 'common ALL antijen (CALLA)' pozitifdir. Pre-B hücreli ALL'nin pro-B hücreli ALL, erken pre-B hücreli ALL, pre-B hücreli ALL ve transizyonel pre-B hücreli ALL olmak üzere dört alt grubu mevcuttur. Oldukça immatür olan pro-B hücreli ALL, sıklıkla MLL gen anomalileri ile birlikte dir. CD10 negatifdir ve özellikle infantlarda görülmektedir. En sık erken pre-B hücreli ALL görülmektedir ve CALLA pozitifdir. Pre-B hücreli ALL'lerin %25'inde t(1;19) pozitif bulunmaktadır. Transizyonel pre-B hücreli ALL'de blastlar Ig kappa ve gamma hafif zincirlerini eksprese etmezler ve matür B hücreli ALL öncesidir. Matür B hücreli ALL'de yüzey immünglobulinleri pozitif bulunur ve CD19, CD20, HLA-DR pozitifdir. Moleküler translokasyonlardan t(8;22), t(2;8) ve t(8;14) pozitifdir (23,25,26).

T hücreli ALL'ler, %10-15 oranda görülmekte olup, daha çok ergenlerde yüksek lökosit sayıları, mediastinal kitle ve santral sinir sistemi (SSS) tutulumu ile izlenmektedir. CD7 pozitifliği yüksek düzeydedir (25,27).

Lösemik hücrelerin, yeterli farklılaşma göstermedikleri durumlar, nadiren görülebilir ve bu lösemiler özelliklerine göre akut bifenotipik lösemi, bilineal akut lösemi ve diferansiyasyon göstermeyen akut lösemiler şeklinde ayrılmaktadır. Bifenotipik lösemiler hem miyeloid hem lenfoid antijenleri eksprese eder ve t(9;22) veya 11q23 anomalileri bu lösemilerde sıklıkla rastlanır. Bilineal akut lösemilerde iki

ayrı blast popülasyonu mevcuttur ve genellikle lenfoid popülasyon t(4,11) pozitif CD10 negatif hücreleri içermektedir. Differansiyasyon göstermeyen akut lösemilerde, çok erken öncül hücre antijenleri olan CD 34, HLA-DR, Tdt, CD7 gibi antijenler bulunmaktadır. Herhangi bir seriye ait belirteç yoktur (28). ALL'nin immün fenotipik sınıflamasında kullanılan belirteçler Tablo 2.4'te gösterilmiştir (29).

Tablo 2.4. ALL'nin immün fenotiplendirmesinde kullanılan belirteçler.

	Belirteçler
Genel	CD34, CD45, TdT, HLA-DR
B hücre	CD10, CD19, CD20, CD22, CD24, CD79A
T hücre	CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8
Miyeloid	MPO, CD11c, CD13, CD14, CD15, CD33, CD117

Moleküler ve Sitogenetik Sınıflandırma

Moleküler ve sitogenetik anomaliler, prognozda önemli bir yere sahiptir. Dünya Sağlık Örgütü, 2016 yılında lösemi sınıflamasını güncellemiştir (Tablo 2.5) (30).

Tablo 2.5. Dünya Sağlık Örgütü ALL sınıflaması.

B lenfoblastik lösemi/lenfoma, başka türlü belirtilmeyen
B lenfoblastik lösemi/lenfoma, tekrarlayan genetik anomalliklerin eşlik ettiği; <ul style="list-style-type: none"> ▪ t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1 ▪ 11q23; (MLL) yeniden düzenlenmesi ▪ t(12;21)(p13;q22) (ETV6-RUNX1) ▪ t(5;14)(q31;q32) IL3-IGH ▪ t(1;19)(q23;p13.3);TCF3-PBX1 ▪ BCR-ABL1 benzeri ▪ iAMP21 ▪ Hiperdiploidi ▪ Hipodiploidi
T lenfoblastik lösemi/lenfoma <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erken prekürsör T hücre lenfoblastik lösemi ▪ NK hücre lenfoblastik lösemi/lenfoma

ALL'nin prognozuna etki eden birçok sitogenetik anomali vardır. Hiperdiploidiler, kromozom sayısının 46'dan fazla olmasıdır. Kromozom sayısı 47-50 arasında ise düşük hiperdiploidi, 51-67 arasında ise yüksek hiperdiploidi. Yüksek hiperdiploidi yaygın olarak kromozom 4, 10, 17, 21 kazanımlarını içermektedir ve

hiperdiploidilerin prognozu oldukça iyidir. Hipodiploidilerin kromozom sayısı 44'ten azdır ve hiperdiploidilere göre daha az sıklıkla görülmekte ve prognozu kötü olarak bilinmektedir (18). TP53, RB1 ve IKAROS gen ailesi üyesi IKZF2'yi içeren genetik değişiklikler, düşük hipodiploid ALL'ye işaret ederken, *near* haploid ALL vakalarında reseptör tirozin kinaz sinyal yolağı, Ras sinyal yolağı ve sık IKZF3 değişiklikleri yer almaktadır (31).

ETV6-RUNX1 translokasyonu, çocukluk çağı ALL'de, en sık görülen yapısal kromozom anomalidir. Onikinci ve yirmibirinci kromozomlar arasında oluşan translokasyon ürünü t(12;21)(p13;q22) TEL-AML1 bir füzyon proteinidir. ETV6-RUNX1 iyi bir prognostik kriterdir ancak relaps vakalarında en sık görülen translokasyondur (32).

BCR-ABL1 füzyon geni dokuzuncu kromozomdaki q34.1 bandının 22. kromozomdaki q11.2 bant bölgesi ile translokasyonu sonucunda oluşmaktadır. Bu translokasyon *Philadelphia* kromozomu olarak bilinmektedir. Translokasyon sonucunda oluşan tirozin kinaz hücreyi apoptoza karşı direçli hale getirir. Erişkinlerde daha sık iken çocukluk çağında %2-3 civarında görülmektedir. Kronik miyeloid lösemi (KML) hastalarının %95'inde mevcuttur ancak KML'de iyi prognoz kriteri iken, ALL'de kötü prognoz kriteridir. Tirozin kinaz inhibitörlerinin, tedaviye eklenmesi ile birlikte prognozunda iyileşme görülmüştür (18,33,34). Mullighan ve ark. tarafından, BCR-ABL1 translokasyonu taşımayan ancak BCR-ABL1 pozitif hastalara benzer profili olan, IKZF1 delesyonu görülen, BCR-ABL1 benzeri bir grup tanımlanmıştır. BCR-ABL1 benzeri grupta, IKZF1, TCF3, PAX5 delesyonları ve CRLF2 geninin artmış ekspresyonu görülmektedir (35,36).

TCF3-PBX1 t(1;19)(q23;p13), pediatrik ALL vakalarında görülen en sık ikinci yapısal kromozom anomalidir. İmmünglobulin oluşumunu düzenleyen 19. kromozomdaki TCF3 ile birinci kromozomdaki B hücre olgunlaşmasında yer alan PBX1 transkripsiyon faktörlerinin translokasyonu sonucunda oluşan füzyon gen, HOX geninin inhibisyonunu kaldırır. HOX geni, hematopoetik kök hücrelerin farklılaşmasında ve çoğalmasında yer almaktadır (37,38). Pre-B hücreli ALL'lerin % 25'ini ve tüm pediatrik vakaların %4'ünü oluşturmaktadır ve kötü prognoz ile ilişkilidir (39).

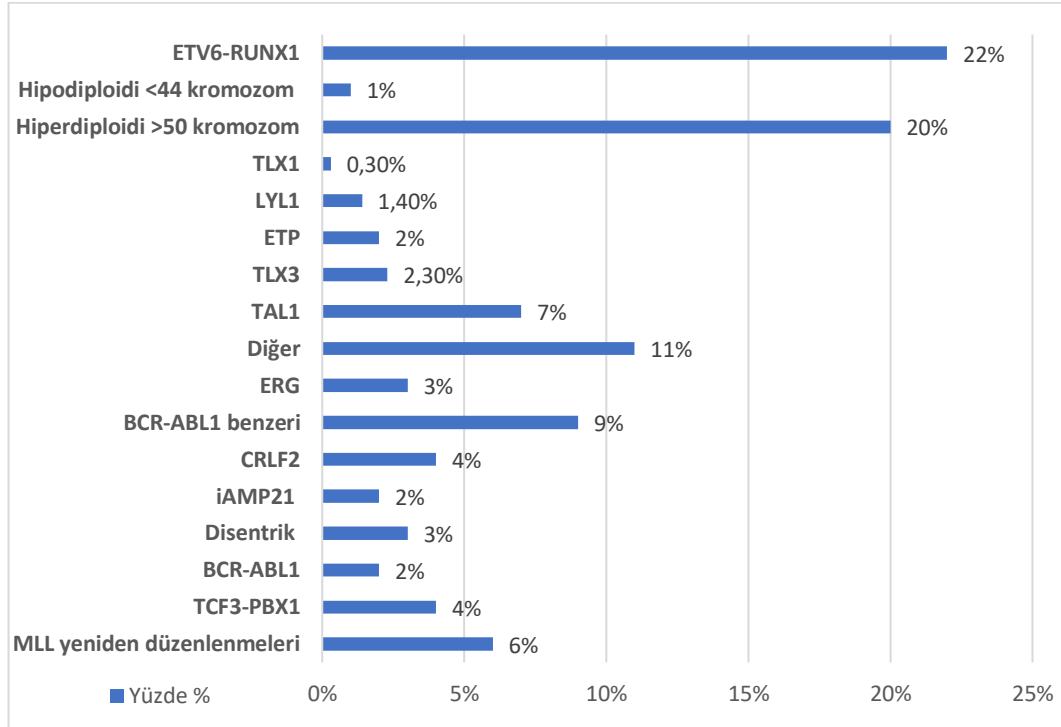
MLL, ‘*mixed lineage leukemia*’ geni olarak bilinen 11q23 geninde bulunan translokasyonlar, HOX gen ekspresyonunda artışa yol açar. AML’lerde siktir ve çocukluk çağı ALL’lerinin %6-8’inde görülmektedir. Sıklığı ve prognozu yaşa göre değişmektedir. İnfant lösemilerin %70’inden fazlasında bulunmaktadır. MLL geninin eşlik ettiği en sık görülen translokasyonlar, Tablo 2.6’da belirtilmiştir (40).

Tablo 2.6. MLL geninin eşlik ettiği sık görülen translokasyonlar.

MLL-AF4	t(4;11)(q21;q23)
MLL-AF9	t(9;11)(p22;q23)
MLL-ENL	t(11;19)(q23;p13.3)
MLL-AF10	t(10;11)(p12;q23)
MLL-AF6	t(6;11)(q27;q23)

MYC gen ailesinden, c-myc sekizinci kromozomda bulunmaktadır ve hücre döngüsü ile apoptozisten sorumlu bir proto-onkogendir. MYC ekspresyonunda artış B hücrelerin hızlıca çoğalmasına, apoptozisten kaçmasına ve birçok tedaviye yanıtız olmasına neden olur. Moleküler translokasyonlardan t(8;14), t(8;22) ve t(2;8), myc gen bozuklukları grubundadır. t(8;14)(q24;q32) Burkitt lenfomada ve %85-90 sıklıkta B hücreli ALL’lerde L3 morfolojisinde görülmektedir (39,41,42).

NOTCH1, T hücre farklılaşmasında rol oynayan bir transmembran reseptörüdür ve T ALL’li hastaların %50’sinde NOTCH1’in somatik aktive mutasyonları mevcuttur (43). ALL’de görülen sitogenetik ve moleküler anomaliler Tablo 2.7’de belirtilmiştir.

Tablo 2.7. ALL’de görülen sitogenetik ve moleküler genetik anomaliler.

2.1.6. Klinik Bulgular

ALL, sıklıkla kısa sürede gelişen bulgular ile ortaya çıkarken, şikayetleri olmayan hastalarda, rutin tam kan sayımı ve periferik yayma bakılması sırasında da tanı alabilir. Klinik bulgular, klonal çoğalan hücrelerin kemik iliğini ve ekstremiteler organları infiltre etmesi sonucu gelişir (44,45). En sık görülen belirti ve bulgular ateş, solukluk, halsizlik, iştahsızlık, ekstremitelerde ağrıları, aksama, yürüyememe, vücutta morluklar, hepatomegali, splenomegali ve lenfadenopatidir (46).

Hematolojik Sistem Bulguları

Blastik hücrelerin, kemik iliğini infiltre etmesi sonucunda anemi, trombositopeni ve lökopeni görülmektedir. Anemiye bağlı olarak hastada yorgunluk, halsizlik, solukluk, taşikardi ve dispne gelişebilir. Trombosit sayıları genellikle düşüktür ve çoğu çocukta trombosit sayısı $100 \times 10^9/L$ 'nin altındadır. Trombositopeniye bağlı olarak peteşi, purpura, ekimoz, kolay morarma ve kanamalar gelişebilir. Epistaksis ve hipermenore gibi mukoza kanamaları sık görülmeyle birlikte hematüri ve gastrointestinal sistem kanamaları oldukça nadirdir (1,44).

Lökosit sayıları düşük, normal veya yüksek olabilir. Genellikle blast artışına bağlı olarak lökositoz görülse de granülopoezin bozulmasına bağlı olarak nötropeni görülmektedir. Hastaların %20'sinde lökosit sayısı $50 \times 10^9/L$ 'nin üzerindedir. Hiperlökositoz, lökosta (kanda mikro dolaşımın bozulmasına yol açarak), lokal hipoksemiye, endotel hasarına, SSS'de ve akciğerde kanama ve enfarkta neden olabilmektedir. Hiperlökositoya bağlı SSS kanamaları, ALL'de AML'ye göre daha az sıklıkta (%2) görülür. Hastalarda, nötropeniye bağlı olarak sık enfeksiyonlar görülebilir ve bu enfeksiyonlara bağlı olarak veya blastlardan salınan interlökinler nedeniyle ateş ortaya çıkabilir (1,47).

Ekstramedüller Sistem Bulguları

SSS tutulumu olan hastalar genellikle asemptomatiktir ve tanıda hastaların %5'inde SSS bulguları görülebilir. Nörolojik bulgular, genellikle tutulum yerlerine göre değişmektedir. Hastalarda baş ağrısı, nöbet, kusma ve dengesizlik gibi şikayetler görülebilir. Kranial sinir tutulumu; çift görme, görme kaybı, işitme kaybı, yutma güçlükleri, yüzde uyuşmaya neden olabilir ancak daha az sıklıkta görülür. Spinal kord tutulumlarında, sırt ağrısı, ekstremitelerde güçsüzlüğü, mesane ve bağırsak kontrolünün kaybı görülebilir. Arka pituitar bez tutulumlarında, diabetes insipidus, hipotalamik tutulumda polifaji, aşırı kilo artışı ortaya çıkabilir. Matür B ALL, T hücreli ALL, t(9;22) ve t(4;11) sitogenetik anomalileri bulunan hastalarda, SSS tutulumu daha sıktır (48).

Akciğer tutulumu ALL'de nadirdir ve hiperlökositoya bağlı olarak infiltrasyon ve kanamalar görülebilir. Tanı anında, akciğer enfeksiyonuna bağlı olarak nefes darlığı daha sık görülmektedir. Lösemik plevral efüzyon, mediastinal kitlesi olan T ALL hastalarında gelişebilir (49). Otopsi çalışmalarında hastaların %30'undan fazlasında miyokartta ve perikartta lösemik infiltrasyonlar ve kanamalar gösterilmiştir ancak hastaların %5'inden azı, tedavinin geç toksisitesine bağlı olarak semptomlar gösterir (24).

Cilt tutulumu, AML'de ve yenidoğan lösemi hastalarında, lösemik infiltrasyona veya kanamaya bağlı görülebilir. Lezyonlar bir veya birden fazla kırmızı-kahverengi hemorajik papül, nodül ve farklı büyüklükteki plaklar şeklindedir (50).

Genitoüriner sistemde, testis tutulumu bir veya her iki testisin ağrısız büyümesi şeklinde gelişebilir. Tanı anında, klinik olarak fark edilebilen testis tutulumu nadirdir. Yeni tanı almış hastalara yapılmış testis biyopsilerinin yaklaşık %20'sinde, mikroskopik lösemik tutulum gösterilmiştir. Priapizm ve over tutulumu nadirdir ve genellikle hiperlökositozla ilişkilidir. Tanı anında yapılan ultrasonografik çalışmalarda, böbrek boyutları genişlemiş olarak görülebilir ve bu genellikle lösemik infiltrasyona, kanamaya, piyelonefrite veya hiperürisemiye bağlıdır. Hipertansiyon ve böbrek taşları, daha çok lösemi tedavisi ile ilişkilidir (44).

Hepatosplenomegali ve lenfadenopati tanı anında sık görülen bulgulardır. Gastrointestinal sistemin lösemik tutulumu, nekrotizan enteropati oluşana kadar genellikle sessizdir (23).

Lösemik hücrelerin periostu infiltre etmesi ve kemik iliğinin blastlarla yoğunlaşması nedeniyle sıklıkla kemik ağrıları (%25) görülebilir ve bu ağrılar genellikle gece olmaktadır. Kemik grafilerinde, osteolitik lezyonlar, yeni kemik oluşumları, metafizyal radyolüens bandlar tespit edilebilir (23). ALL hastalarının, immün fenotiplerine göre bazı klinik özelliklerinin görülme sıklığı Tablo 2.8'de gösterilmiştir (51).

Tablo 2.8. ALL hastalarının immün fenotiplere göre klinik özellikleri.

Özellikler	Pro-B hücreli ALL	Erken Pre-B hücreli ALL	Pre-B ALL	T ALL
Cinsiyet (erkek)	%39	%53	%50	%75
Yaş (yıl)				
<1	%33	%1	%6	%1
1-10	%50	%82	%80	%62
≥ 10	%17	%17	%14	%37
Lökosit sayısı (x10 ⁹ /L)				
> 50x10 ⁹ /L	%44	%11	%21	%57
Trombosit sayısı				
≤ 100x10 ⁹ /L	%77	%75	%81	%56
Hemoglobin düzeyi				
≤ 8 gram/dL	%58	%40	%60	%15
Splenomegali	%50	%34	%46	%57
Hepatomegali	%56	%46	%48	%61
Mediastende kitle	%0	%0	%1	%72
Lenfadenopati	%35	%36	%41	%78
SSS-3	%10	%1	%1	%11

2.1.7. Tanı

Detaylı bir anamnez ve fizik muayene ile tam kan sayımı, periferik yayma ve kemik iliği aspirasyonuna bakılarak lösemi tanısı konulabilir. Kemik iliği aspirasyonu tanıda altın standarttır ve kemik iliğinde blast sayısı %25'in üzerinde ise lösemi tanısı konulur (1). Akım sitometri ile blastik hücrelerin immün fenotiplendirilmesi, tanıyı doğrulama ve hücre tipini belirlemede yardımcıdır (52).

Tanı anında SSS tutulumunu belirlemek için, lomber ponksiyon (LP) yapılarak, beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda protein, glukoz düzeyi ve lökosit sayısına bakılır ve sitosantrifüj örnekleri incelenir. SSS tutulumu üç sınıfta incelenir:

- a)SSS-1: 5 lökosit/mm³'den az ve sitosantrifüj incelemesinde blast yoktur.
- b)SSS-2: 5 lökosit/mm³'den az ve sitosantrifüj incelemesinde blast vardır.
- c)SSS-3: 5 lökosit/mm³'den fazladır ve sitosantrifüj incelemesinde blast vardır veya kraniyal sinir paralizi görülmektedir.

Tanı anında LP deneyimli kişiler tarafından yapılmalıdır, travmatik LP tedavi planını ve prognozu etkilemektedir. Travmatik LP blast görülüp görülmemesine göre ikiye ayrılarak, blast görülen travmatik LP, TLP+ ve blast görülmeyen travmatik LP, TLP- olarak değerlendirilmektedir (53).

LP travmatik ise SSS tutulumu şu şekilde de değerlendirilir: BOS lökosit sayısı/BOS eritrosit sayısı>2xkan lökosit sayısı/kan eritrosit sayısı (29). ALL hastalarında tanı anında bakılması gereken diğer tetkikler şu şekildedir:

- Akciğer grafisi: T hücreli ALL hastalarında mediastinal kitle saptanabilir.
- Biyokimyasal tetkikler: Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler, glukoz, laktat dehidrogenaz ve ürik asit istenmelidir. Hasta tümör lizis sendromu açısından yakın takip edilmelidir.
- Koagülasyon tetkikleri: Protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı ve fibrinojen seviyelerine bakılmalıdır.
- Kardiyak incelemeler: Elektrokardiyogram ve ekokardiyografi istenmelidir. Hastaların çok azı semptom göstermesine rağmen özellikle tedavide kullanılan kardiyotoksik ajanlar nedeniyle tanı anında ve tedavi sırasında aralıklarla kontrol edilmelidir.
- İmmünolojik tetkikler: İmmünglobulinler, C3 ve C4 düzeyleri.

- Enfeksiyöz hastalıklara yönelik incelemeler: Hepatit, HIV, varisella, EBV, CMV ve parvovirüs incelemeleri yapılabilir.

ALL'nin klinik belirtileri ve laboratuvar bulguları özgül olmaması nedeniyle birçok hastalık ile karışabilir. Ayırıcı tanıda yer alan hastalıklar Tablo 2.9'da gösterilmiştir (29).

Tablo 2.9. ALL'nin ayırıcı tanısı.

Klinik bulgulara göre:
Enfeksiyöz mononükleoz ve diğer viral enfeksiyonlar Tüberküloz Otoimmün hastalıklar Juvenil romatoid artrit ve kollagen doku hastalıkları Osteomyelit Aplastik anemi Ağır metallere maruziyet
Sitomorfoloji ve histolojiye göre:
Boğmaca Hematogonlar Küçük yuvarlak mavi hücreli tümörler Reaktif lenfositöz Timoma Farklılaşma (M0) ve olgunlaşma olmayan (M1) AML Lenfoid blastik fazda olan KML

2.1.8. Prognostik Faktörler

Retrospektif yapılan klinik araştırmalar sonucunda, ALL'de prognozu etkileyen birçok faktör bulunmuştur ve yıllar içerisinde bu prognostik faktörler risk sınıflamasında kullanılarak, ALL tedavi protokolleri düzenlenmiş ve sağkalım oranları %90'a kadar çıkarılmıştır. Risk grupları için kullanılan sınıflamalar genel olarak klinik, biyolojik ve genetik faktörleri içermektedir. Tanı anındaki yaş, beyaz küre sayısı, SSS tutulumu, sitogenetik ve moleküler özellikler ve indüksiyon tedavisine erken yanıt hastanın prognozunda önemli yer tutmaktadır (54).

Yaş, ALL prognozunda oldukça önemli bir yere sahiptir. Bir yaş altı ve 10 yaş üzerindeki hastalar daha kötü prognozludur. İnfant lösemilerde; beyaz küre yüksekliği, CD10 negatifliği, indüksiyon tedavisine yetersiz yanıt gibi diğer kötü prognostik faktörler birlikte yer almaktadır (54). İnfant ALL'lerde sıklıkla 11q23 yeniden düzenlenmesi gösterilmiş olup, kötü prognozla ilişkilidir (55). Çok uluslu bir çalışmada infant lösemilerin 4 yıllık olaysız sağkalım oranı %47 olarak gösterilmiştir. Uluslararası Kanser Enstitüsü, 1-10 yaş arası olan ve beyaz küre sayısı $50 \times 10^9/L$ 'nin

altında olan hastaları standart risk olarak sınıflamakta ve kalan grubu yüksek riskli olarak değerlendirmektedir (56). Ergenlerde, T hücre immün fenotipi ve yüksek beyaz küre sayısı daha sık görülürken, ETV6-RUNX1 ve yüksek hiperdiploidi gibi iyi prognozla giden anomaliler daha az sıklıkta bulunmaktadır (44). Pui ve ark. yaptığı çalışmada, 14 yaş üstü ergenlerin olaysız sağkalımları daha düşük bulunmuştur (57).

Erkek çocuklarda prognoz, kız çocuklara göre daha kötüdür. Kreuger ve Gustafsson'un yaptığı çalışmada, erkek çocuklarda komplikasyonlar ve mortalite daha sık bulunmuştur (58).

Tanı anında, beyaz küre sayısının $50 \times 10^9/L$ 'den fazla olmasının daha düşük sağkalımlarla ilişkili olduğu uzun yıllardır bilinmektedir ve yüksek risk kriteri olarak sınıflandırılmaktadır. Beyaz küre sayısı yüksek olan hastalarda tanı anında mediastende genişleme, hepatosplenomegali ve belirgin lenfadenopatiler görülebilir. Beyaz küre sayısı $100 \times 10^9/L$ 'den fazla olan T hücreli ALL hastalarında, SSS relaps riski daha yüksektir ve oldukça yüksek beyaz küre sayısı olan hastalarda, lökostaza bağlı olarak kanama ve nörolojik bulgular daha sık görülmektedir (59).

T hücreli ALL'lerde, prognoz daha kötüdür ancak yüksek risk tedavileri ile sağkalım oranları gelişmiştir (23). Bu immün fenotipte, erken relaps, izole SSS relapsları ve indüksiyon tedavisine yanıtızlık daha sık görülmektedir (44).

Genom çalışmalarının yaygınlaşması ile ALL'de prognostik öneme sahip birçok mutasyon tanımlanmıştır ve risk sınıflamalarında kullanılmaktadır. DNA indeksi, lösemik hücrelerdeki çekirdek DNA miktarının normal hücrelerdekine oranını göstermektedir ve blastlarında DNA miktarının fazla olduğu ALL hastalarında, prognoz daha iyi olarak değerlendirilmiştir (60). Yüksek hiperdiploidi, çocukluk çağı ALL'nin %25-30'unda görülmektedir ve iyi prognozla ilişkilidir. Genellikle 1-10 yaş çocuklarda görülür ve kromozom 4, 10, 17 ve 18'i içeren trizomilerin varlığında prognozu daha iyidir (61). Hipodiploidilerde, genellikle indüksiyon sonrası tamamen remisyona ulaşılma ile birlikte, sekiz yıllık olaysız sağkalımları yüksek risk protokollere rağmen *near* haploid ALL'de %25-40 ve düşük hipodiploid ALL'de %30-50'dir (62). Çocukluk çağı ALL'de en sık görülen translokasyon olan $t(12;21)$ 'de hastalar çoğunlukla 1-10 yaşındadır ve %90'dan fazlası tedavi edilebilmektedir (63). MLL yeniden düzenlenmesi, $t(9;22)$, 13q kaybı, anormal 17p, iAMP21 artmış relaps riski ile ilişkilidir (64).

Tanı anında, SSS tutulumu genellikle vakaların %3'ünde ve relapsların %30-40'ında saptanmaktadır ve kötü prognozla ilişkilidir. Tedaviye eklenen radyoterapi ve ek intratekal tedaviler nedeniyle uzun süreli izlemde nörobilişsel yan etkiler görülmektedir (65).

Tedavi yanıtı, oldukça önemli bir prognostik faktör olup tedavinin farklı zamanlarında değerlendirilir. Tedavinin sekizinci gününde bakılan periferik yaymada mutlak blast sayısının $1 \times 10^9/L$ 'den az olması steroide iyi yanıttır. Kemik iliği aspirasyonu 15. günde ve 33. günde değerlendirilerek, blast sayısı %5'in altında ise iyi prognozlu olarak kabul edilir. Minimal kalıntı hastalık (MKH), tedaviye yanıtı değerlendirmede en hassas yöntemdir ve indüksiyon sonrası görülen yüksek MKH yüksek relaps riski ile ilişkilidir (61,66). Prognostik faktörler Tablo 2.10'da özetlenmiştir.

Tablo 2.10. ALL'de prognostik faktörler.

Faktörler	İyi Prognoz	Kötü Prognoz
Yaş (yıl)	1-10	<1 veya >10
Cinsiyet	Kız	Erkek
İmmün fenotip	Pre-B hücreli ALL	T hücreli ALL
Beyaz küre sayısı ($\times 10^9/L$)	<50	≥ 50
SSS tutulumu	yok	var
MKH	29. günde <%0,01	29. günde >%0,01
Genetik	Hiperdiploidi $1,60 \geq \text{DNA indeksi} \geq 1,16$ t(12;21)	Hipodiploidi DNA indeksi <1,16 veya >1,60 MLL yeniden düzenlenmeleri t(9;22)/BCR ABL iAMP21

2.1.9. Tedavi

ALL'nin tedavisi, 1948 yılında Farber ve ark. tarafından, folik asit antagonisti olan aminoptrin verilerek ve beş çocukta remisyona gösterilerek başlatılmıştır. Frei ve ark. ise merkaptopürin ve metotreksat kombinasyonunu kullanarak, 39 çocuk hastada yaptıkları çalışmada, %59 remisyona oranı ve iki yıllık sağkalım oranı %20 ile 1961 yılında başarı sağlamıştır. Pinkel ve ark. St. Jude Çocuk Araştırma Hastanesi'nde 1962 yılında birçok bileşenden oluşan total tedavi protokollerine başlamışlardır. Bu total tedavi protokolleri remisyona indüksiyon, konsolidasyon, idame, SSS'e yönelik kraniyal radyoterapi ve intratekal metotreksat tedavilerini içermektedir ve günümüzde

kullanılmaya devam edilen tedavi protokollerinin temelini oluşturmaktadır. Zaman içerisinde yüksek doz asparaginaz tedaviye dahil edilmiş ve radyoterapinin sebep olduğu komplikasyonlardan kaçınmak amacıyla profilaktik kraniyal radyoterapinin yerine metotreksat, hidrokortizon ve sitarabin üçlü intratekal tedavi (ÜİT) ve orta doz sistemik intravenöz (iv) metotreksat eklenmiştir (2,67–69). Evans ve ark. yaptığı çalışmada, metotreksatın bazı hastalarda hızlı atılım nedeniyle yeterli konsantrasyona ulaşamadığını ve buna bağlı olarak etkisinin daha az olduğunu göstermişlerdir (70). Lösemi tedavisinde amaç, klinik ve hematolojik tam iyilik hali ile tedaviye ikincil komplikasyonları azaltmak ve önlemektir.

Lösemi ilaçlarının daha etkin kullanımı, destek bakım hizmetlerinin gelişmesi ve risk sınıflamalarıyla beş yıllık olaysız sağkalım %85'in üzerine ve beş yıllık genel sağkalım %90'ın üzerine çıkmıştır (2). Günümüzde birçok farklı tedavi protokolü kullanılmaktadır ve temel olarak tedavi aşamaları remisyon indüksiyon, konsolidasyon, reindüksiyon, idame ve SSS profilaktik tedavilerini içermektedir.

Çocukluk çağı ALL, tedavi protokolleri, yaklaşık 60 yıldır geliştirilmektedir ve St. Jude Çocuk Araştırma Hastanesi'nde 1962'den 2017'e kadar daha etkili ve daha az toksik olan tedavi formlarını oluşturabilmek adına farklı protokol oluşturulmuştur. Bu protokollerden biri olan St. Jude Total XIII protokolü, erken SSS relapslarını önlemeyi ve ALL tedavisinin etkisini ve sonuçlarını arttırmayı amaçlamıştır.

St. Jude Çocuk Araştırma Hastanesi'nde, Total XIII tedavi protokolü ile erken yoğunlaştırılmış intratekal tedaviler ve kraniyal radyoterapinin sadece yüksek riskli hastalara uygulanması sonucunda, SSS relapsları yaklaşık %1'e gerilemiş ve beş yıllık olaysız sağkalım %80'e çıkmıştır (71). Tedavi protokolü risk sınıfına göre şekillenmektedir. Risk sınıflaması lökosit sayısı, yaş, genotip, immün fenotip, SSS tutulumu, testis tutulumu ve erken tedavi yanıtına göre yapılmaktadır. Orta-yüksek risk kriterlerine sahip olmayan hastalar düşük riskli olarak değerlendirilmektedir (Tablo 2.11) (72).

Tablo 2.11. St. Jude Total XIII protokolünde orta-yüksek risk grubu kriterleri.

Tanı anında <1 veya >10 yaş
Beyaz küre sayısı $\geq 25 \times 10^9/L$
DNA indeksi <1,16 veya >1,6
Pre-B ALL ile t(9;22) veya t(1;19)
Tanı anında SSS tutulumu: travmatik olmayan LP'den alınan örnekte ≥ 5 lökosit/mm ³

St. Jude Total XV protokolünde ise, antrasiklin ve siklofosamid dozları azaltılarak ve radyoterapi çıkarılarak, genel ve olaysız sağkalım oranlarının artırılması hedeflemiştir. Hastalar bu protokolde düşük, standart ve yüksek riskli olmak üzere üç gruba ayrılmıştır (Şekil 2.2) (73).

Düşük risk	Standart risk	Yüksek risk
<ul style="list-style-type: none"> • 1-9,9 yaş • Prekürsör B hücreli ALL • Tanı anında beyaz küre sayısı $< 50 \times 10^9/L$ • DNA indeksi $\geq 1,16$ veya t(12;21) pozitifliği • SSS-3 veya kraniyal sinir tutulumu olmaması • Testiküler lösemi olmaması • Erken tedavi yanıtının olması • t(9;22), t(1;19), MLL yeniden düzenlenmesi ve hipodiploidi olmaması 	<ul style="list-style-type: none"> • T hücreli ALL • İndüksiyon tedavisi sonrasında MKH %0,01-1 olması • Düşük veya yüksek risk sınıfına girmeyen Prekürsör B hücreli ALL 	<ul style="list-style-type: none"> • İndüksiyon tedavisi sonrası kemik iliğinde MKH $\geq \%1$ blast olması • t(9;22) pozitifliği • İdame tedavisinin 7. haftasında kemik iliğinde MKH $\geq \%0,1$ olması • MKH (-) olan olguların herhangi bir değerlendirmede MKH (+) olması • MKH pozitifliğinin düşük düzeyde devam etmesi

Şekil 2.2. St. Jude Total XV protokolü risk grubu sınıflaması.

Remisyon indüksiyon tedavisi

Tedavinin ilk basamağında, remisyon indüksiyonda, lösemi hücrelerinin %99'undan fazlasının yok edilmesi ve hem klinik hem laboratuvar bulgularında tam iyilik hali sağlanması amaçlanır. Bu aşamada, hastalara 4-6 hafta boyunca vinkristin, steroid, asparaginaz ve antrasiklin kombinasyon tedavileri verilir. Tedavilerin geliştirilmesi ile çocuklarda %98 tam remisyon sağlanmıştır. Dekametazonun daha uzun ömürlü olması ve SSS'ne geçişinin daha iyi olması nedeniyle, prednizon ve prednizolona göre remisyon sonrası ve indüksiyon döneminde, tedavide kullanımı hastalıkta daha iyi bir kontrol sağlamaktadır. Tirozin kinaz inhibitörü olan imatinibin indüksiyonda kullanımı, BCR-ABL füzyon geni olan lösemilerin hastaliksız sağkalımını arttırmıştır (74).

St. Jude Total XIII protokolünde, ön tedavi olarak yüksek veya düşük doz metotreksat uygulanmaktadır. Serum kreatin düzeyi $>3,0$ mg/dL olan ve çok yüksek beyaz küre sayısı ($>300 \times 10^9/L$) olan hastalar bu tedaviden hariç tutulur. Yüksek doz metotreksat 200 mg/m^2 iv puşe ve ardından 800 mg/m^2 iv infüzyon şeklinde 24 saatte verilir. Düşük doz metotreksat tedavisi ise 30 mg/m^2 her altı saatte bir olacak şekilde toplam altı doz verilir.

Tedaviye başlamadan önce, hastalara LP yapılarak SSS tutulumu belirlenir. Tüm hastalara 1., 22. ve 43. günde ÜİT (metotreksat, hidrokortizon, sitozin arabinozid) verilir ve remisyon indüksiyon tedavisinde, prednizon, vinkristin, daunomisin, asparaginaz, etoposid, sitozin arabinozid kullanılır. SSS tutulumu olan hastalara iki ek intratekal tedavi planlanır (8. ve 15. gün). Mutlak nötrofil sayısı (ANS) $\geq 0,3 \times 10^9/L$ ve trombosit sayısı $\geq 75 \times 10^9/L$ olan hastalarda, tam remisyonu göstermek amacıyla, 43. günde kemik iliği aspirasyon değerlendirilmesi yapılır ve remisyon indüksiyon tedavisi sonrasında, remisyon ulaşılmayan hastalara standart konsolidasyon tedavisine ek, iki yüksek doz metotreksat (YDMTX) tedavisi de verilir.

St. Jude Total XV protokolünde, Total XIII ile benzer şekilde remisyon indüksiyon tedavisinin önünde, opsiyonel YDMTX tedavisi verilmektedir. Remisyon indüksiyon tedavisinde ise Total XIII ile benzer şekilde steroid, vinkristin, daunomisin tedavisi verilir. St. Jude Total XV protokolünde, farklı olarak etoposid kullanılmamaktadır. Pui ve ark. yaptığı çalışmada, epipodofilotoksin türevlerinin sekonder AML'ye neden olduğu belirtilmiştir (75). Hastalara 15. günde kemik iliği

aspirasyon değerlendirmesi yapılır ve blast sayısı ≤ 1 ise asparaginaz tedavisi aynı dozda ancak dokuz doz yerine altı doz verilir. Onbeşinci günde blast sayısı ≥ 1 olduğunda, Total XIII'deki gibi asparaginaz tedavisi dokuz doz verilir ancak 22. günde kemik iliği aspirasyon değerlendirmesi yapılır. MKH %0,01 ise hastaya siklofosfamid ve merkaptopürin tedavisi başlanır. İmatinib tedavisi t(9;22) pozitifliği olan hastalara verilir.

Santral Sinir Sistemi Tedavisi

ALL tedavisi, SSS lösemisini, tamamen tedavi etmeyi ve gelişimini önlemeyi hedefler. Bu amaçla, YDMTX, intratekal metotreksat, ÜİT ve radyoterapi kombinasyonları uygulanmaktadır. SSS relapsı, geçmiş yıllardaki tedavi başarısızlığının en önemli nedenlerinden biridir (%50) (76,77). Geçmiş yıllarda SSS profilaksisi rutin olarak uygulanmış ve profilaktik radyoterapi başta 24 Gy sonrasında 18 Gy'e azaltılarak intratekal ve sistemik metotreksat tedavileri birlikte verilmiştir. Profilaktik radyoterapi ile izole SSS relaps oranları %5'e kadar azaltılmıştır (76,78).

Radyoterapinin, uzun dönem yan etkileri arasında sekonder kanserler, endokrinopatiler, bilişsel bozukluklar yer almaktadır. Kranial radyoterapi alan hastalarda, özellikle kız çocuklarda, puberte prekoks görülebilmektedir. Yüksek doz kranial radyoterapi alan hastalarda, SSS'de bazı nörolojik bozukluklar tespit edilebilir ve bir kısmı zaman içinde düzelir. Ayrıca ALL tedavisi sonrasında, sekonder kanserler görülebilmektedir ve en büyük risk faktörlerinden biri radyoterapidir (79–81). Bu nedenle yıllar içerisinde SSS radyoterapisi kullanımı oldukça sınırlandırılmıştır ve yerine yoğunlaştırılmış sistemik kemoterapi ve ek intratekal tedaviler eklenmiştir.

Sistemik metotreksat tedavisi, SSS'ne geçişinin iyi olması nedeniyle protokollerin farklı zamanlarında uygulanmaktadır. Pui ve Thiel'in yaptığı çalışmada, YDMTX'in hematolojik relapsı azalttığı ve olaysız sağkalımı arttırdığı ancak en önemli etkiyi, SSS relapsının kontrolünde gösterdiği belirtilmiştir. Günümüzde, sinerjistik etkileri nedeniyle sitarabin, steroid ve metotreksat üçlü intratekal tedavi olarak uygulanmaktadır (82). Hastaların risk sınıfına göre aldıkları intratekal tedavi dozları değişmektedir.

St. Jude Total XIII protokolünde, tanı anında, LP yapılarak, SSS tutulumu belirlenir. SSS lösemisi, travmatik olmayan BOS sitosantrifüj incelemesinde beyaz küre sayısından bağımsız olarak lösemik blastların varlığı veya kraniyal sinir paralizi olarak tanımlanır. Remisyon boyunca, SSS lösemisi ise BOS örneklerinde >5 lökosit/ mm^3 ve blastların olması olarak belirtilir. Tüm hastalara ÜİT 1., 22. ve 43. günde verilir. Tanı anında SSS lösemisi mevcutsa 8. ve 15. günlerde ek intratekal tedaviler yapılır. Ardışık iki BOS örneği normal olana kadar, gerekliyse 29. ve 36. günlerde intratekal tedaviye devam edilir. Kraniyal sinir tutulumu olan hastalara, kafa tabanına altı fraksiyonda 12 Gy radyoterapi, başlangıç intratekal tedavisi ile verilir. İntratekal tedavideki ilaç dozları yaşa göre belirlenir. SSS lösemisi geliştirme riski düşük olan hastalara, sekiz haftada bir, yüksek riskli olan hastalara dört haftada bir verilir ve düşük risk grubunda toplam 15, yüksek risk grubunda 22-26 kez uygulanır.

SSS lösemisi geliştirmesi düşük riskli olan grup; beyaz küre sayısı $50 \times 10^9/\text{L}$ 'nin altında olan T hücreli ALL, tanı anında SSS lösemisi ve *Philadelphia* kromozomu olmayanlar ve beyaz küre sayısı $100 \times 10^9/\text{L}$ 'nin altında olan hastaları içermektedir. Hastaların %80'i bu gruptadır. SSS relapsı geliştirme riski yüksek olan hastalara, idame tedavisinin 56. haftasında 18 Gy/12 fraksiyon kraniyal radyoterapi ve beş doz ÜİT kombinasyonu verilir. Tanı anında veya indüksiyon sırasında SSS lösemisi olan hastalar (>5 lökosit/ mm^3 ve/veya kraniyal sinir paralizi olanlar) 24 Gy/16 fraksiyon ve beş doz ÜİT alır ve ek bir SSS tedavisi verilmez. İki yaşın altındaki çocuklara, SSS radyoterapisi iki yaşında olduğunda verilir.

BOS örneklerinde, lösemik blastları ve <5 lökosit/ mm^3 olan hastalara toplamda beş doz ÜİT 1., 8., 15., 22., 43. günlerde verilir. Protokoldeki diğer hastalar gibi konsolidasyon fazının 50. gününde ve idame tedavisinin birinci ve ikinci haftasında bu tedaviye devam edilir. Remisyonun ilk yılı boyunca, hastalar dört haftada bir intratekal tedavi almaya devam eder. SSS tedavisi 18 Gy/16 fraksiyon kraniyal radyoterapi ve beş doz ÜİT ile idame tedavisinin 56. haftasında tamamlanır.

St. Jude Total XV protokolü, Total XIII'e göre kraniyal radyoterapi kullanımını sınırlandırmıştır. Kraniyal radyoterapi önemli yan etkilerinden dolayı sadece ardışık üç BOS incelemesinde, SSS-2 veya SSS-3 olan hastalarda ve hematolojik olarak remisyonunda olup, BOS örneklerinde iki kez lenfoblast saptanan hastalara verilmektedir. ÜİT dozları yaşa göre düzenlenir ve St. Jude Total XIII

protokolü ile aynıdır ancak doz sayıları risk sınıflaması ve SSS tutulumuna göre değişmektedir. SSS-1 ve düşük riskli hastalar 13 doz, SSS-2 ve düşük riskli hastalar 18 doz, SSS-1 ve standart riskli hastalar 16 doz, SSS-2 ve standart riskli hastalar 18 doz, SSS-3 veya standart/yüksek riskli hastalar 24 doz ÜİT alır. Her iki protokolde de intratekal tedavi YDMTX ile kombine değilse, tedaviden 24 saat sonra kalsiyum lökoverin verilir.

Konsolidasyon Tedavisi

Konsolidasyon tedavisi, remisyon indüksiyon tedavisinin devamını oluşturur. Konsolidasyon tedavisinde kalan lösemi hücrelerini ortadan kaldırmak ve relaps riskini azaltmak amaçlanmaktadır. Yaklaşık olarak 2-3 ay süren fazda YDMTX ve merkaptopürin tedavileri kullanılmaktadır. YDMTX dozu, hastaların risk sınıfına göre değişmektedir.

St. Jude Total XIII protokolünde, konsolidasyon tedavisi iki haftalık YDMTX tedavisini içermektedir. Hastalara 44. ve 51. günlerde 2 g/m² metotreksat ve 14 gün boyunca 75 mg/m² merkaptopürin verilir. Kalsiyum lökoverin tedavisi, YDMTX tedavisi başladıktan 44 saat sonra başlanır ve metotreksat kan düzeyi 0,1 µmol/L'nin altına düşene kadar devam edilir.

St. Jude Total XV protokolünde, metotreksat aktif metabolitinin atılım farklılıkları nedeniyle T ve B hücreli ALL hastalarına farklı dozlarda verilmektedir. YDMTX tedavisi düşük riskli prekürsör B hücreli ALL hastalarına 2 g/m² verilirken, standart ve yüksek riskli pre-B hücreli ALL hastaları ile T hücreli ALL hastalarına 5 g/m² verilir. Konsolidasyon tedavisinin birinci gününde, intratekal tedavi ve kemik iliği aspirasyon değerlendirmesi yapılır. MKH %0,01-1 olan hastalar standart risk ve MKH ≥%1 olan hastalar yüksek risk olarak tekrar değerlendirilir ve iki haftada bir olacak şekilde kalan üç dozu 5 g/m² olarak alırlar. Total XIII protokolünde, YDMTX iki doz iken, Total XV protokolünde dört dozdur.

İdame Tedavisi

İdame tedavisi genellikle 2-2,5 yıl sürmektedir ve yapılan çalışmalarda süreyi uzatmak veya kısaltmak olumsuz sonuçlanmıştır. Genellikle, haftalık metotreksat ve

merkaptopürin kombinasyonu kullanılmaktadır. Vinkristin ve steroid tedavilerinin aralıklı olarak eklenmesi tedavinin başarısını arttırmaktadır (83).

St. Jude Total XIII protokolünde hastalara ikinci doz YDMTX tedavisinden bir hafta sonra remisyon sonrası idame tedavisi başlanır. Tedavinin başlanabilmesi için hastanın $ANS \geq 0,3 \times 10^9/L$ 'nin ve trombosit sayısının $50 \times 10^9/L$ 'nin üzerinde olması gereklidir. İdame tedavisi, yaklaşık olarak 120 hafta sürer. İdame tedavisindeki ilaçlar risk sınıflamasına göre değişmektedir. Düşük riskli hastalara her gün merkaptopürin, haftada bir metotreksat, dört haftada bir prednizon ve vinkristin kombinasyonu ve sekiz haftada bir olacak şekilde toplam yedi doz YDMTX tedavisi verilir.

Yüksek riskli hastalarda ise etoposid ve siklofosfamid, metotreksat ve merkaptopürin, metotreksat ve sitarabin, prednizon vinkristin ve asparaginaz, YDMTX ve merkaptopürin, etoposid ve sitarabin kombinasyonları haftalık değiştirilerek verilir. İdame tedavisinin 28. haftasında asparaginaz ve birinci yılın sonunda YDMTX kesilir. Reindüksiyon tedavisi 32-37. haftalarda kemik iliği değerlendirmesi sonrasında baştaki indüksiyon tedavisi gibi verilir. İdame tedavisinin 32., 56., ve 120. haftalarında kemik iliği değerlendirmesi yapılmaktadır.

St. Jude Total XV protokolünde, St. Jude Total XIII protokolünden farklı olarak, reindüksiyon tedavisi 7-9. haftalar ve 17-20. haftalar arasında olmak üzere iki kez tüm hastalara verilir. Metotreksat, merkaptopürin, vinkristin ile steroid tedavi kombinasyonlarını içermektedir. Risk gruplarına göre farklı sayıda ÜİT uygulanır. Erkek hastalarda tedavi 140 hafta sürmektedir.

Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), herhangi bir vericiden veya kök hücre kaynağından alınan hücrelerin alıcıda tekrar çoğaltılmasıdır. Hematolojik kanserler, kemik iliği yetmezlikleri, immün yetmezlikler, hemoglobinopati gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır ve yaşam süresini uzatan tedaviler arasında yer almaktadır (84). ALL hastaları için HKHN, indüksiyon tedavisine iyi yanıt vermeyen ve tekrar remisyon sağlanmış, relaps hastalarında, kullanılmaktadır. Bazı çalışmalarda, *Philadelphia* kromozomu ve t(4,11) pozitifliği olan yüksek riskli hastalarda, allojenik hematopoetik kök hücre nakli önerilmektedir (85).

HKHN, hazırlık aşaması ve naklin kendisi olmak üzere iki aşamadan oluşmaktadır. Hazırlık aşamasında, kemoterapi ve radyoterapi hastanın hematopoetik sistemini yok etmek ve doku reddini önlemek amacıyla immün sistemi, özellikle T hücrelerini baskılamak için verilmektedir. Allojenik HKHN başarısı, alıcı ve verici arasındaki majör ve minör histokompatibilite antijenlerinin farklılığıyla değişebilir. Hastalar için en uygun verici HLA uyumlu kardeşleridir. Gelişmiş ülkelerde HKHN ihtiyaç duyan hastaların %25-30'una, HLA uyumlu kardeşinden nakil yapılabilmektedir (86).

Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bölümü Tedavi Uygulamaları

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Hematoloji Bölümü'nde, 1997-2007 yılları arasında Modifiye St. Jude Total XIII protokolü ve 2008-2016 yılları arasında Modifiye St. Jude Total XV protokolü uygulanmıştır. Bu protokollerin uygulamalarında bazı farklılıklar mevcuttur. Hastalara opsiyonel olan tedavi başındaki YDMTX ve intratekal sitozin arabinozid tedavileri uygulanmamıştır. Metotreksatın farmakokinetik özellikleri bilinmediği için ilk doz metotreksat tüm hastalara 2,5 g/m² olarak uygulanmıştır. Düşük riskli hastalarda, metotreksat tedavisinin diğer dozları 2,5 g/m² olarak devam ederken, yüksek riskli hastalarda 5 g/m² olarak verilmiştir. Hastalara remisyon indüksiyon tedavisinde konvansiyonel doz steroid yerine yüksek doz metilprednizolon (YDMPZ) verilmiştir. YDMPZ tedavisi, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bölümü'nde, ilk olarak St. Jude Total XI protokolünde uygulanmıştır. Hastalar iki gruba ayrılarak, bir gruba 2 mg/kg/gün prednizolon verilirken ikinci gruba ilk yedi gün 900 mg/m²/gün; 8-15. günler ve 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29. günlerde 600 mg/m²/gün metilprednizolon (MPZ) verilmiştir. Bu iki gruba bakıldığında YDMPZ tedavisinin olaysız sağkalım oranları daha yüksek ve relaps oranları daha düşük bulunmuştur (87,88). Bu sebeple Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bölümü'nde St. Jude total XI, XIII ve XV protokollerinde YDMPZ tedavisi uygulanmıştır. St. Jude Total XIII protokolünde ilk yedi gün 20 mg/kg/gün metilprednizolon, ikinci yedi gün 10 mg/kg/gün metilprednizolon ardından 15 gün boyunca 2 mg/kg/gün metilprednizolon verilmiştir. Lökosit sayısı yüksek olan hastalara düşük dozda metilprednizolon verilmiş ve genellikle bir hafta içerisinde lökosit sayısının azalması ile steroid dozu arttırılarak YDMPZ şemasına uyulmuştur.

Modifiye St. Jude Total XV protokolünde ise remisyon indüksiyon tedavisinden önce yedi gün YDMPZ verilmiştir. Hastalar iki gruba ayrılarak, bir gruba 10 mg/kg/gün ve ikinci gruba 20 mg/kg/gün YDMPZ yedi gün boyunca verilmiştir. Yedinci gün periferik kanda mutlak blast sayısı ve kemik iliğinde MKH değerlendirmesi yapıldıktan sonra indüksiyon tedavisine başlanarak bir gruba 5 mg/kg/gün ve ikinci gruba 10 mg/kg/gün YDMPZ verilmiştir. Tedavinin 8-21. günlerinde her iki gruba da 2 mg/kg/gün YDMPZ verildikten sonra azaltılarak kesilmiştir. Tanıda lökosit sayısı yüksek olan hastalara Modifiye St. Jude Total XIII protokolündeki gibi düşük dozlarda MPZ verildikten sonra bir hafta içerisinde kademeli bir şekilde arttırılmıştır.

2.1.10. Tedavi Komplikasyonları

Akut lösemi tedavisinde, geliştirilen kemoterapi protokolleri ve destek tedaviler ile genel ve olaysız sağkalım yıllar içerisinde artmıştır. Tedaviye bağlı olarak erken ve geç dönemde gelişen komplikasyonlar, tedavi başarısında önemli bir yer tutmaktadır.

Lösemi tedavilerinin erken dönem komplikasyonları arasında enfeksiyonlar, kanama ve pıhtılaşma bozuklukları, tümör lizis sendromu, alerjik reaksiyonlar yer alırken; geç dönem komplikasyonları arasında endokrinolojik ve metabolik problemler, kardiyak problemler, nörolojik problemler ve sekonder kanserler yer almaktadır.

Enfeksiyonlar

ALL'li hastalarda, tanı anında ve tedavi sırasında gelişen enfeksiyonlar, mortalite ve morbiditede önemli rol oynamaktadır. ALL'lerde tedavi ilişkili ölümler yaklaşık %2-4 oranında gösterilmiştir ve en yaygın nedeni enfeksiyonlardır (89). Kemoterapi ve radyoterapi, hastaların, nötrofil ve lenfosit sayılarını azaltmakta ve nötrofil fonksiyonlarında azalmaya yol açmaktadır. Lösemi tedavisinin yoğunluğu ve süresi arttıkça enfeksiyon gelişme riski artmaktadır (90,91).

Nötropeni tanı anında veya tedaviye ikincil olarak görülebilir. Febril nötropeni kemoterapi tedavisinden sonra mutlak nötrofil sayısının $0,5 \times 10^9/L$ 'den az olduğu veya $1 \times 10^9/L$ 'nin altında olup 48 saat içerisinde $0,5 \times 10^9/L$ 'nin altına düşeceği ön görülen

hastada, ateşin oral yolla bir kez 38,3°C ve üstü veya bir saat boyunca 38°C üzerinde seyretmesi olarak tanımlanmaktadır. Febril nötropeni, 48 saat içerisinde tedavi edilmediğinde %50 oranında ölümcül seyretmektedir ve hematolojik kanserlerde bu oran artmaktadır (92). Lösemilerin %80'inden fazlasında en az bir kez nötropeni ile ilişkili ateş gelişmektedir ve en sık gastrointestinal sistem, akciğer, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları görülmektedir (93). Enfeksiyon gelişmesini önlemek amacı ile lösemi hastalarına yoğun kemoterapi aldıkları dönemlerde, çeşitli kemoprofilaksi ilaçları verilmektedir.

Koagülopati

Tromboembolik olaylar ALL tedavisinde mortalite ve morbiditeye neden olan ciddi komplikasyonlardandır ve etkilenen hastaların %50'den fazlasında ölümcül olma potansiyeli mevcuttur. Hemostatik sistemdeki bozukluklar; sadece antikoagülan ve fibrinolitik sistemdeki problemler nedeniyle değil aynı zamanda kemoterapötik ilaçların kullanımına bağlı olarak uzamış trombositopeni ile de ilişkilidir. Hematolojik kanserlerde tromboza eğilim artmıştır ve özellikle akut promiyelositik lösemi hastalarında dissemine intravasküler koagülasyon sık görülmektedir (94).

Kemoterapiye bağlı endotel bütünlüğünün bozulması, enfeksiyonlara ikincil inflamatuvar sitokin salınımı, tedavi sırasında santral venöz kateterlerin kullanımı ve hastaların genetik özellikleri koagülopatiye zemin hazırlamaktadır. Kemoterapi tedavilerine veya enfeksiyonlara sekonder gelişen akut karaciğer yetmezliğinde, pıhtılaşma faktörleri etkilenmekte ve koagülasyon kaskadı bozulmaktadır (94).

ALL tedavisinde kullanılan asparaginaz ve steroid tedavilerinin tromboza yol açtığı bilinmektedir. L-asparaginaz, koagülasyon ve fibrinoliziste görev alan birçok proteinin sentezini inhibe ederek koagülopatiye yol açmaktadır (95). Steroid tedavisi ise fibrinolizisin azalmasına ve pıhtılaşma süresinin kısalmasına neden olmaktadır (96).

Lösemi hastalarında tedaviye ikincil olarak veya tanı anında trombositopeni görülebilir ve trombositopeniye bağlı kanamalar meydana gelebilir. Gelişen destek tedavileri ile kanamalara bağlı ölümler zaman içerisinde azaltılmıştır (97).

Tümör Lizis Sendromu

Tümör lizis sendromu tedaviye bağlı olarak veya kendiliğinden hücre ölümleri nedeniyle birçok metabolik durumun görüldüğü tablodur. Hücrelerin parçalanması sonucunda ürik asit, potasyum, fosfat ve pürin metabolitleri dolaşıma geçer. Kalsiyum-fosfat kristallerinin çökmesi ile de hipokalsemi oluşur. Tümör lizis sendromu; akut böbrek yetmezliği, kardiyak aritmi, çoklu organ yetmezliği ve ölümlere neden olabilir. Tümör lizis sendromu, genellikle lösemilerde kemoterapinin ilk beş günü gelişmektedir ve yüksek beyaz küre sayısı tümör lizis sendromu gelişme riskini arttırmaktadır (98).

Kardiyak Komplikasyonlar

Kemoterapi ve radyoterapi tedavilerine bağlı olarak gelişen kardiyotoksisite, erken veya geç dönemde subklinik miyokart fonksiyon bozukluğundan geri dönüşümsüz kardiyak yetmezliğe kadar birçok farklı klinik tabloda ortaya çıkabilir (99). Kardiyak toksisite yapan antrasiklin grubu kemoteröpatikler, lösemi tedavisinde önemli bir yere sahiptir ve geri dönüşümsüz olarak kalp kası hücrelerinin hasarına, miyokart kitlesinde azalmaya ve ilerleyici fibrozise neden olmaktadır. Antrasiklinlerin kardiyotoksisitesi kümülatif doza bağlıdır (100).

Alkilleyici ajanlardan özellikle siklofosfamidin yüksek dozlarda (120-200 mg/kg) kullanımından sonra aritmi (taşikardi, atriyoventriküler tam blok), kardiyak tamponad, kalp yetmezliği ve perikardiyal efüzyon görülmektedir. Akut yan etkileri genellikle ilk iki hafta içerisinde gelişmektedir (100).

Nörolojik Komplikasyonlar

Çocukluk çağı lösemilerinde, santral sinir sistemi tutulumuna göre tedavi protokolleri değişmektedir ve SSS tutulumu olan hastalarda hem lösemik tutulum hem de daha yoğun verilen kemoterapi ilaçları birçok nörolojik probleme neden olmaktadır.

Tedaviye ikincil gelişen nörotoksisite %3-13 sıklıkta görülmektedir. En sık görülen nörolojik komplikasyonlar, periferik nöropati, inme, *posterior reversible encefalopati* sendromu ve uzun dönemde nörobilişsel bozukluklardır (101).

Vinkristin tedavisi sonrasında periferik ve otonomik nöropati, encefalopati, işitme kaybı, nöbetler görülebilir (102). Yüksek doz ve intratekal metotreksat tedavisi

linik nörotoksisiteye ve asemptomatik lökoensefalopatiye yol açabilir. Nörotoksisite mekanizmasının altında, santral sinir sistemindeki folat mekanizmasında bozulmalar ve direkt nöronal hasar yatmaktadır. Nörotoksisite sıklıkla geçiciyken lökoensefalopati tedavi sonuna kadar devam edebilir (103).

Kraniyal radyoterapiye bağlı olarak çeşitli erken ve geç komplikasyonlar görülebilir. Dakikalar içinde veya yıllar sonra radyoterapiye bağlı olarak komplikasyonlar oluşmaktadır ve komplikasyon görülme sıklığı radyoterapi dozu ile ilişkilidir. Radyoterapi, direkt olarak nöronal yapılara veya beyin ve endokrin organları besleyen büyük damar yapılarına zarar verilebilir. Tedaviden sonraki iki hafta içerisinde baş ağrısı, kusma, ateş gibi belirtilerin görüldüğü akut ensefalopati tablosunun olduğu akut radyasyon sendromu ortaya çıkabilir ve yüksek dozda tedavi alan hastalarda yaygın olarak görülmektedir. Radyoterapinin erken-geç komplikasyonları arasında anozmi, işitme kaybı, tat duyusu kaybı, brakial veya lumbosakral pleksopati, geçici bilişsel bozukluklar, somnolans sendromu yer almaktadır ve tedaviden sonraki iki hafta ile dört ay arasında görülmektedir (104).

Radyonekroz ve bilişsel fonksiyonlarda bozukluk, radyoterapiye bağlı en sık görülen geç nörolojik komplikasyonlardır. Radyonekroz kronik inflamatuvar bir süreç içerisinde oluşur (104,105).

Endokrinolojik Komplikasyonlar

ALL hastaları, tedavi boyunca veya tedavi bittikten yıllar sonra endokrinolojik problemlerle karşı karşıya kalabilir. Tedavi sırasında kemik demineralizasyonu, adrenokortikal yetmezlik, diabetes mellitus, uygunsuz antidiüretik hormon sendromu, tiroid hormon düzeylerinde değişiklikler görülebilir. Kemoterapi ve radyoterapi nedeniyle geç dönemde, hastalarda kemik demineralizasyonu, büyüme hormonu eksikliği, obezite, hipotiroidizm, gonadal fonksiyon bozukluğu meydana gelebilir (80). Büyüme hormonu aksı radyoterapiye en hassas olan hipotalamus fonksiyonlarından biridir ve lösemilerde sıklıkla kullanılan 18 Gy radyoterapiden etkilenmektedir (106). Büyüme hormonu eksikliği sonucunda, çocukların büyüme hızları azalmakta ve nihai boyları kısalmaktadır. Radyoterapi uygulanma yaşı ne kadar küçük olursa hastanın büyümesi o kadar fazla etkilenmektedir. Spinal bölgeye

uygulanan radyoterapi, gövde büyümesini etkileyerek orantısız boy kısalığına yol açmaktadır (107).

Gonadotropin, kortikotropin ve tirotropin salınımı, 40 Gy üzerindeki radyoterapi dozlarında belirgin azalmaktadır ve yüksek dozda radyoterapi alan hastalarda santral hipotiroidizm, santral adrenal yetmezlik, puberte prekoks, hiperprolaktinemi gibi problemler görülebilir. Büyüme hormonu eksikliği ve tiroid hormonlarının etkilenmesine bağlı olarak hastalarda obezite gelişebilir ve obezite birçok metabolik komplikasyona yol açabilmektedir (108). Kemoterapötik ilaçlardan vinkristin ve doksorubusin kıkırdak dokunun insüline benzer büyüme faktörüne yanıtını azaltırken, steroidler, hem büyüme hormonu salınımını hem de büyüme hormonuna insüline benzer büyüme faktörü yanıtını azaltmaktadır. Özellikle kemoterapinin yoğun olduğu ilk bir yılda, büyüme hızında yavaşlama oldukça belirgindir (109). Hastaların, özellikle indüksiyon döneminde aldığı yüksek doz steroid tedavileri hipertansiyon, obezite, hiperglisemi, insülin direnci, osteopeni, osteonekroz, osteoporoz ve depresyon gibi birçok komplikasyona yol açabilir.

İnfertilite

ALL hastalarında, infertilite radyoterapi ve alkilleyici ajanların kullanılması nedeniyle gelişebilir ve radyoterapinin yeri, dozu ve kemoterapötik ilaçların kümülatif dozu ile ilişkilidir. ALL hastalarında, kraniyal radyoterapiye bağlı gonadotropin eksikliği nedeniyle santral hipogonadizm ve kemoterapi veya gonadal radyoterapinin gonadlara direkt etki etmesi sonucu primer hipogonadizm görülebilir. Radyoterapi, DNA'da kırılmalara ve apoptoza yol açmaktadır. Germ ve leyding hücreleri radyoterapiye oldukça hassastır ve 2-6 Gy radyoterapi dozlarından etkilenmektedir. Bu etkilenme, radyoterapi dozu ve süresine bağlı olarak, geri dönüşümlü olsa da 6 Gy'in üzerindeki dozlarda, germinal hücre kaybı ve azospermi geri dönüşümsüz olmaktadır (110). Brauner ve ark. testis infiltrasyonu nedeniyle toplam 24 Gy radyoterapi alan ALL hastalarında yaptıkları çalışmada, dört yıl içerisinde leyding hücrelerinin %90 harabiyetini göstermiştir (111). Overler testislerin aksine radyoterapiye daha dirençlidir ve daha küçük yaşlarda direnç daha fazladır. Bu muhtemelen küçük yaşlarda oosit sayısının çok daha fazla olması ile ilişkilidir (112).

Alkilleyici ajanlar, erkeklerde, germinal epitelde aplazi ve interstisel fibrozise yol açmaktadır ve testisin germinal epiteli puberte sonrasında kemoterapötik ilaçlara daha duyarlıdır (113). Green ve ark. yaptığı çalışmada, tanı yaşı 15-20 olan hastaların fertilizasyon olasılığının daha düşük olduğu belirtilmiştir (114). ALL hastalarında, kontrol gruplarına göre daha küçük testis hacmi, daha düşük testosteron seviyeleri, daha düşük inhibin B seviyeleri ve daha yüksek FSH seviyeleri görülmektedir (115). Kelsey ve ark. yaptığı çalışmada, serum FSH düzeyi ile azosperminin %89 olasılıkla tanımlanabileceği belirtilmiştir (116). Kızlarda, oositlerin tedaviye bağlı olarak hasara uğraması seks hormonlarının yapımını azaltmaktadır ve hastalarda primer overyan yetmezlik görülebilmektedir (117).

Kemoterapötik ilaçların, germ hücrelerinde neden olduğu sitotoksik hasar ve bu durumun geri dönüşümü, ilaca ve ilacın kümülatif dozuna göre değişmektedir. Siklofosfamidin infertiliteye olan etkisi, kanser tedavisi dışında birçok tedavide kullanıldığı için daha iyi bilinmektedir. Kümülatif dozlarda 7,5 g/m²'den daha fazla siklofosfamid tedavisi alan erkek hastalarda, gonadal fonksiyon bozukluğu görülme riski oldukça yüksektir (118).

HKHN yapılan hastalara verilen yüksek doz kemoterapi, gonadlarda belirgin hasara neden olmaktadır. HKHN'de hazırlık rejiminde kullanılan busulfanın 600 mg/m² üzerindeki kümülatif dozlarında infertilite görülebilmektedir (119). Hazırlık döneminde kullanılan siklofosfamid dozunun 120 mg/kg ve busulfan dozunun 16 mg/kg dozundan fazla olması erkek hastalarda yüksek serum FSH seviyelerine, serum testosteron seviyesinde azalmaya ve gecikmiş puberteye yol açmaktadır (120).

Normal popülasyonda ve kanserden sağ kalan bireylerde, sperm konsantrasyonları ve oosit rezervlerinin, tedaviden bağımsız olarak genetik polimorfizmden de etkilendiği bildirilmiştir. Genetik polimorfizmler, terapötik aktivitede azalma veya ilaç toksisitelerinde artma ile ilişkili olabilmektedir (121–123).

Sekonder Kanserler

Sekonder kanserler, lösemi tedavisi sonrasında görülen en kritik geç komplikasyonlardan biridir ve geç mortalite nedenleri arasında relaplardan sonra ikinci sırada yer almaktadır. Sekonder kanserlerin kümülatif insidansı, verilen tedavi protokollerine göre %1-11 oranında değişmektedir ve kanserden sağ kalan çocuklarda,

sekonder kanser riski sağlıklı çocuklara göre 2-3 kat fazladır (81,124–126). ALL hastalarında, en sık görülen sekonder kanserler, AML, MDS, tiroid kanseri, meme kanseri, SSS kanserleri ve melanomlardır (81,125,127). Sekonder kanser gelişme riski hastanın yaşına, cinsiyetine, immün fenotipine, santral sinir sistemi tutulumuna ve uygulanan tedavi yöntemlerine göre değişmektedir (128). Etoposid, siklofosamid, antrasiklin tedavilerinin ve radyoterapinin sekonder kansere neden olduğu birçok yayında bildirilmiştir (5,127,129).

Kemoterapötik ilaçlar, farklı mekanizmalar ile sekonder kanserlere yol açmaktadır. Alkilleyici ajanların yol açtığı sekonder kanser gelişiminde, beş ve yedi numaralı kromozomlarda neden olduğu hasarlar rol oynarken, topoizomerez II inhibitörlerinin kullanılması sonrasında gelişen sekonder kanserlerde ise 11q23 mutasyonu sorumlu tutulmaktadır (126). Epipodofilotoksinlerin kümülatif dozu ile AML gelişimi arasında pozitif bir korelasyon gösterilmiştir ve kümülatif dozu 1200 mg/m²'yi geçen hastalarda daha düşük dozla tedavi edilmiş hastalara göre AML gelişme riski artmaktadır. Haftada iki kez veya haftalık epipodofilotoksinlerle tedavi edilen hastalarda, sekonder AML gelişme riski, iki haftada bir bu tedaviyi alanlara göre daha fazladır (130). Hastalara ait bazı özellikler de sekonder AML gelişmesine zemin hazırlamaktadır. Tiyopürin metiltransferaz aktivitesi daha düşük olan hastalarda sekonder AML gelişme riski daha fazladır (131). Kemoterapötik ilaçlar, farklı sürelerde sekonder kansere neden olmaktadır ve epipodofilotoksin tedavilerinden yaklaşık 1-3 yıl sonra sekonder kanser gelişirken, alkilleyici ajanlarda bu süre 4-6 yıl civarındadır (132).

Radyoterapiye bağlı supresör genlerdeki değişiklikler, onkogenlerin ekspresyonu, immün sistemin uzun süreli baskılanması sonucunda sekonder kanser gelişebilir ve radyoterapi verilen alanın büyüklüğüne, radyoterapi dozuna, radyoterapi verilme yaşına, genetik yatkınlığa göre risk değişmektedir (133). Yüksek dozlarda, kraniyal radyoterapi almış küçük yaştaki çocuklar, sekonder kanser geliştirme açısından riskli grupta yer almaktadır (81). Kraniyal radyoterapi alan hastalarda, özellikle SSS kanserleri gelişmektedir ve radyoterapi dozları karşılaştırıldığında 18 Gy üzerinde radyoterapi alan hastalarda sekonder kanser gelişme riski artmaktadır (81,127,129,134).

Hijiya ve ark. yaptıkları çalışmada, 1962-1998 yılları arasında tedavi almış 2169 ALL hastasından 123'ünün sekonder kanser geliştirdiğini kaydetmiştir. En sık miyeloid kanserler ve SSS kanserleri görülmüştür ve sekonder kanserlerin kümülatif insidansı 15 yılda %4,17 iken 30 yıl içerisinde % 10,85'e ulaşmıştır (124). Sekonder kanserler genellikle daha önceden relaps olan hastalarda gelişmektedir ve ALL relapslarını azaltmanın sekonder kanserleri azaltacağı ön görülmektedir (135).

Çocuklarda ALL tedavisinde başarılı olan birçok protokol bulunmaktadır ve bu protokollerde ilaç dozlarının, ilaçların birlikte kullanılmasının, radyoterapi dozunun ve kullanımının zaman içinde değişmesi ile sekonder kanser insidansları ve türleri değişmektedir. St. Jude Total XIII protokolünde sekonder kanser insidansı %3,2 olarak bulunmuştur (71). Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) protokolü ile tedavi edilmiş 5006 ALL hastasının değerlendirildiği bir çalışmada, sekonder kanserlerin on yıllık kümülatif insidansı %1,5 ve 15 yıllık kümülatif insidansı %3,3 olarak saptanmıştır (136). Pui ve ark. yaptığı çalışmada, 1962-1992 yılları arasında tedavi edilmiş ve radyoterapi verilmiş ALL hastalarında, sekonder kanserlerin on yıllık kümülatif insidansı %5,8 olarak değerlendirilmiştir (81). Sekonder kanserlerin gelişim mekanizmaları aydınlatıldıkça hastalara özel takip planlarının oluşturulması ve önlemlerin alınması sekonder kanser insidansını ve sekonder kansere bağlı gelişen komplikasyonları azaltacaktır.

3. BİREYLER VE YÖNTEM

Çalışmamızda 1 Ocak 1997 ile 30 Ocak 2016 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı tarafından 1-18 yaş arasındaki ALL tanısı alan çocuk hastalar; hastane elektronik kayıt sistemi, lösemi dosyaları ve lösemi kayıt defterleri üzerinden taranarak retrospektif incelenmiştir. Ayrıca infertilite ve sosyal durumların sorgulanması için tüm grupta çalışmanın yapıldığı tarihler arasında (1 Haziran 2022-1 Eylül 2022) 18 yaş üzerindeki hastalar telefon ile aranarak kısa bir anket çalışması yapılmıştır. Toplamda 513 hasta ALL tanısı almış, dahil olma ve dışlama kriterlerine uyan hastalardan, Modifiye St. Jude Total XIII protokolü alan 245 hasta ve Modifiye St. Jude Total XV protokolü alan 183 hasta olmak üzere toplam 428 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Tanı anında bir yaş altında olan 22 hasta, ALL tanısını aldıktan sonra başka bir merkezce izlemine devam edilen 17 hasta, ilk tedavisini dış merkezde alıp relaps nedeniyle sevk edilen 22 hasta ve Modifiye St. Jude Total XIII ve XV protokolleri ile tedavi edilmemiş 24 hasta çalışmadan çıkarılmıştır.

İnfertile ve sosyal durumların incelenmesi için, çalışma sürecinde 18 yaş üzerinde hayatta olan bireylerden alt bir grup oluşturulmuştur. Modifiye St. Jude Total XIII protokolü alanlar arasında 18 yaş altında olan altı hasta, çalışmaya katılmaya onam vermeyen bir hasta ve eksitus olan 55 hasta çıkarılmış, 183 hasta infertilite alt grubuna dahil edilmiştir. Modifiye St. Jude Total XV protokolü alanlar arasında, 18 yaş altında olan 107 hasta ve eksitus olan 25 hasta çıkarılmış, toplamda 51 hasta infertilite alt grubuna dahil edilmiştir. Çalışmamızda, infertilite anket çalışması için telefon ile aranarak ulaşılabilen hasta sayısı, Modifiye St. Jude Total XIII protokolünde 114/183 ve Modifiye St. Jude Total XV protokolünde 39/51'dur. Hastaların dahil olma ve dışlama kriterleri aşağıdaki gibidir.

3.1. Çalışma Grubu

Dahil olma kriterleri:

1. Tanı anında yaşı 1-18 yaş arasında olmak
2. 1 Ocak 1997-31 Aralık 2007 tarihleri arasında Modifiye St. Jude Total XIII ve 1 Ocak 2008-30 Ocak 2016 tarihleri arasında Modifiye St. Jude Total XV tedavi protokolleriyle tedavi edilmiş ve tedavisi tamamlanmış olmak

3. İnfertile ve sosyal durumların araştırılması için aranacak hastaların çalışmaya alındığı anda 18 yaşını tamamlamış olması ve çalışmaya katılmaya onam vermesidir.

Dışlama kriterleri:

1. Tanı aldığı anda bir yaş altında olan hastalar
2. ALL tanısı aldıktan kısa bir süre sonra (remisyon indüksiyon tedavisini tamamlamadan) başka bir merkezce izlemine devam edilen hastalar
3. İlk tanısını ve tedavisini başka bir merkezde alan ve/veya daha sonra relaps nedeniyle Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bölümü'ne sevk edilen hastalar
4. Modifiye St. Jude Total XIII veya Modifiye St. Jude XV protokolleri ile tedavi edilmemiş hastalar
5. İnfertile araştırması için çalışmaya alındığı anda 18 yaşını tamamlamamış hastalar
6. İnfertilite çalışmasına katılmaya onam vermeyen hastalar hariç tutulmuştur.

3.2. Verilerin Toplanması

Çalışma grubundaki hastaların lösemi dosyaları ve elektronik sistemdeki kayıtları incelenmiş; poliklinik başvuru notları, klinik izlem notları, yandal hizmet notları, laboratuvar sonuçları, radyolojik görüntülemeleri ve patoloji sonuçları retrospektif taranarak hastaların tanı anındaki klinik özellikleri, tedavi protokolleri, tedaviye olan yanıtları, tedavi sırasında ve sonrasında gelişen relaps, sekonder kanser gibi durumları veri toplama formuna (EK-1) kaydedilmiştir. İnfertilite ve sosyal durumların sorgulanması için yaşayan hastalardan 18 yaş üzerindeki hastalar telefon ile aranarak eğitim, çalışma, evlilik ve çocuk sahibi olma gibi durumları incelenmiş ve veri toplama formuna kaydedilmiştir. Çalışmanın sonlanma süresi 01.09.2022 olarak belirlenmiş ve bu tarihe kadar hastaların son durumları veri toplama formuna eklenmiştir.

3.3. İstatistiksel Analizler

Tüm analizler IBM SPSS v25.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) programında yapılmıştır. Nicel değişkenler ortalama \pm standart sapma ve ortanca (en

küçük değer-en büyük değer) ile özetlenirken, nitel değişkenler sıklık (yüzde) olarak özetlenmiştir. Nicel değişkenler Mann Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Nitel değişkenler ki-kare testi veya Fisher'in kesin testi ile analiz edilmiştir. Sekonder kanser gelişimine bağımsız olarak etki eden faktörlerin belirlenmesi amacıyla lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Risk faktörleri önce basit lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir ve istatistiksel olarak önemli bulunan faktörler çoklu lojistik regresyon analizine dahil edilmiştir. Sağkalım süreleri Kaplan Meier metodu kullanılarak hesaplanmıştır. Sağ kalım sürelerinin analizinde log rank testi kullanılmıştır. $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak önemli kabul edilmiştir.

3.4. Etik Kurul Onayı

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu tarafından bu çalışma değerlendirilmiş ve çalışmanın yapılmasına onay verilmiştir (Proje No: GO 22/327, Karar No: 2022/09-10) (EK-2).

4. BULGULAR

4.1. Modifiye St. Jude Total XIII ve XV Protokolü Alan Hastaların Genel Özellikleri

Çalışmamıza, Modifiye St. Jude Total XIII protokolü alan 245 hasta, Modifiye St. Jude Total XV protokolü alan 183 hasta dahil edilmiştir. Hastaların tanı anındaki ve izlemedeki genel özellikleri Tablo 4.1’de verilmiştir.

Tablo 4.1. Modifiye St. Jude Total XIII ve XV protokolü alan hastaların genel özellikleri.

	Protokol	
	Modifiye St. Jude Total XIII (n=245;1997-2007) n (%)	Modifiye St. Jude Total XV (n=183;2008-2016) n (%)
Cinsiyet		
Kız	86 (35)	75 (41)
Erkek	159 (65)	108 (59)
Tanı yaşı, yıl	6,08 (1-16,5)	5,3 (1-18)
Beyaz küre sayısı (x10⁹/L)	12,6 (0,6-704)	9,9 (1,3-574,6)
≥50x10 ⁹ /L	52 (21,2)	35 (19,1)
<50x10 ⁹ /L	193 (78,8)	148 (80,9)
İmmün fenotip	n=236*	
CALLA pozitif B ALL	163 (69,1)	152 (83)
CALLA negatif B ALL	16 (6,8)	15 (8,2)
T cell	31 (13,1)	16 (8,8)
Miks tip	25 (10,6)	-
Null cell	1 (0,4)	-
SSS tutulum		
SSS-1	179 (73,1)	119 (65)
SSS-2	15 (6,1)	8 (4,4)
SSS-3	21 (8,5)	9 (5)
Travmatik	30 (12,3)	47 (25,6)
Risk grubu		n=178**
Düşük	104 (42,4)	88 (49,4)
Standart	-	72 (40,4)
Orta/Yüksek	141 (57,6)	-
Yüksek	-	18 (10,2)
İndüksiyon başarısızlığı	3 (1,3)	1 (0,5)
Relaps	n=221*	n=178**
Var	41(18,6)	16(9)
Yok	180(81,4)	162(91)
Radyoterapi	n=221*	n=178**
Var	59 (26,7)	4 (2,2)
Yok	162 (73,3)	174 (97,8)
HKHN	n=221*	n=178**
Var	3 (1,3)	11 (6,2)
Yok	218 (98,7)	167 (93,8)
Eksitus	55(22,4)	25(13,6)

Veriler sıklık yüzde olarak ve ortanca (dağılım) şeklinde özetlenmiştir.

*: Modifiye St. Jude Total XIII protokolünde immün fenotip tiplendirmesi yapılamayan dokuz hasta bulunmaktadır.

*: Remisyon indüksiyon dönemini tamamlamış ancak kısa süre sonra başka merkezde tedavi alan ve takipten çıkan n=14 ve remisyon indüksiyon döneminde eksitus olan n=10 hasta dahil edilmedi.

** : Remisyon indüksiyon döneminde eksitus olan n=5 hasta dahil edilmedi.

Bulgular Modifiye St. Jude Total XIII protokolü alan 221 hasta ile Modifiye St. Jude Total XV protokolü alan 178 hasta üzerinden değerlendirilecektir.

Radyoterapi tedavisi Modifiye St. Jude Total XIII protokolünde toplamda 59 (%26,7) hastaya uygulanmıştır. Bu hastalardan 50'sinin radyoterapi uygulanan bölge ve doz bilgisine ulaşılabilmektedir. Radyoterapi uygulanan hastaların 34'üne (%68) kraniyal radyoterapi, 13'üne (%26) kraniyospinal radyoterapi ve 3'üne (%6) lokal radyoterapi uygulanmıştır. Kraniyal radyoterapi dozu ortalama 18 (10-28,8) Gy ve spinal radyoterapi dozu ortalama 6 (6-24) Gy olacak şekilde uygulanmıştır.

Modifiye St. Jude Total XV protokolünde ise radyoterapi toplamda dört hastaya verilmiş olup dördünde de kraniyal bölgeye uygulanmıştır. Bir hastaya relapslarından sonra ilk aldığı kraniyal radyoterapiye ek olarak kraniyum korunarak tüm vücut ışınlama yapılmıştır. Uygulanan kraniyal radyoterapi ortalama dozu 20,37 (18-23,4) Gy olarak hesaplanmıştır.

Modifiye St. Jude Total XIII protokolünde izlemde 41 (%18,6) hastada relaps görülmüştür. Relaps yeri 11 (%5) hastada izole SSS, 17 (%7,7) hastada izole kemik iliği, 12 (%5,4) hastada SSS ve kemik iliği ve 1 (%0,5) hastada kemik iliği ve testis olarak belirlenmiştir. Relaps olan hastaların tanı anındaki ortalama yaşı 6,4 (1,1-15) yıldır. Relaps olan hastaların 29'u (%70,7) erkek 12'si (%29,3) kızdır. Tanı tarihinden itibaren ortalama relaps gelişme süresi 2,1 (0,2-10) yıldır. Relaps olan hastaların ortalama takip süresi 4,2 (0,6-23,5) yıldır. Relaps sonrası takibine devam edilen 39 hastanın 30'u (%76,9) eksitus olmuştur. Relaps olduktan sonra ortalama sağkalım süresi 52 ay (%95 güven aralığı 17,42-86,58) olarak hesaplanmıştır.

Modifiye St. Jude Total XV protokolünde toplamda 16 (%9) hastada relaps gerçekleşmiştir. İzole kemik iliği relapsı 9 (%5) hastada ve izole SSS relapsı 7 (%4) hastada meydana gelmiştir. Relaps olan hastaların tanı anındaki ortalama yaşları 10 (1-16,8) yıldır. Tanı tarihinden itibaren ortalama relaps gelişme süresi 1,9 (0,5-5,9) yıldır. Relaps olan hastaların ortalama takip süresi 3,1 (1-11,1) yıldır ve relaps sonrası takibine devam edilen 16 hastanın 13'ü (%81,2) eksitus olmuştur. Relaps olduktan sonra ortalama yaşam süresi 47 ay (%95 güven aralığı 0,00-97,31) olarak hesaplanmıştır. Relaps olan hastaların tanı ve tedavi özellikleri Tablo 4.2'de belirtilmiştir.

Tablo 4.2. Relaps olan hastaların tanı ve tedavi özellikleri.

	Modifiye St. Jude Total XIII protokolü (n=41) n (%)	Modifiye St. Jude Total XV protokolü (n=16) n (%)
Cinsiyet		
Kız	12 (29,3)	5 (31)
Erkek	29 (70,7)	11(69)
Tanıda beyaz küre sayısı		
≥50x10 ⁹ /L	9 (22)	6 (38)
<50x10 ⁹ /L	32 (78)	10 (62)
İmmün fenotip	n=38*	
CALLA pozitif B hücreli ALL	27 (71)	12 (75)
CALLA negatif B hücreli ALL	4 (10,5)	1 (6)
T hücreli ALL	3 (8)	3 (19)
Miks tip ALL	4 (10,5)	-
SSS tutulumu		
SSS-1	28 (68,3)	11 (69)
SSS-2	2 (4,9)	1 (6)
SSS-3	4 (9,8)	-
Travmatik	7 (17,0)	4(25)
Risk grubu		
Düşük	13 (31,7)	4 (25)
Standart	-	9 (56)
Orta/Yüksek	28 (68,3)	-
Yüksek	-	3 (19)
Radyoterapi		
Var	28(68,3)	3 (18,8)
Yok	13 (31,7)	13 (81,2)
Radyoterapi yeri	n=22⁺	
Kraniyal	10(45,4)	3 (100)
Kraniyospinal	12(54,6)	-
Lokal	-	-

*: Modifiye St. Jude Total XIII protokolünde immün fenotip tiplendirmesi yapılamayan üç hasta bulunmaktadır.

+: Radyoterapi bilgisine altı hastada ulaşamamıştır.

4.2. Modifiye St. Jude Total XIII ve XV Protokolü Alan Hastalarda Sekonder Kanserler

Modifiye St. Jude Total XIII protokolü alan hastalarda, toplam 10 (%4,5) sekonder kanser vakası görülürken Modifiye St. Jude Total XV protokolü alan hastalarda, sekonder kansere rastlanmamıştır (p=0,006). Sekonder kanser geliştiren hastaların ikisinde glial tümör ve birinde menenjiom olmak üzere üç SSS kanseri gelişmiştir. İki hastada tiroid kanseri, iki hastada sekonder AML, bir hastada dil skuamöz hücreli karsinomu, bir hastada meme kanseri ve bir hastada T hücreli lenfoblastik lenfoma mevcuttur.

Çalışmamızda, Modifiye St. Jude Total XIII protokolündeki 221 hastanın tanıdan itibaren ortanca takip süresi 15,5 (0,2-25) yıl ve sekonder kanser geliştiren

hastaların tanıdan itibaren ortalama takip süresi 17,8 (2,7-23,5) yıl olarak hesaplanmıştır. Hastalarda sekonder kanser görülme süresi ortalama 14,1 (2,2-23,3) yıldır. Tanıdan itibaren, sekonder SSS tümörlerinin gelişme süresi ortalama 14 (8,4-23,3) yıl iken sekonder AML gelişme süresi ortalama 3 (2,2-3,8) yıldır. Sekonder kanser görülen hastaların tanı anındaki özellikleri ve aldıkları tedaviler Tablo 4.3'te belirtilmiştir.

Tablo 4.3. Sekonder kanser görülen hastaların tanı ve tedavi özellikleri.

Hasta	Cinsiyet	Tanı yaşı (yıl)	Beyaz küre sayısı ($\times 10^9/L$)	İmmün fenotip	SSS tutulum	Risk grubu	RT	RT dozu	Relaps	HKHN	Sekonder kanser türü	Sekonder kanser olduğu yaş (yıl)	Tanıdan sekonder kansere kadar geçen süre (yıl)	Son durum
1	Erkek	9	19,6	CALLA pozitif B	Travmatik	Orta/ Yüksek	KS	24 Gy	İzole SSS	-	SSS glial tümör	22	14	Y
2	Erkek	5	3,8	Miks tip	SSS-1	Orta/ Yüksek	K	18 Gy	İzole SSS	-	SSS glial tümör	13	8,4	E
3	Erkek	4	9,2	CALLA pozitif B	SSS-1	Düşük	KS	23,4 Gy	Kemik iliği ve SSS	-	Meningiom	27	23,3	Y
4	Kız	1	2,8	CALLA pozitif B	SSS-1	Orta/ Yüksek	-	-	-	-	Foliküler tiroid kanseri	19	18	Y
5	Kız	3	1,2	CALLA pozitif B	Travmatik	Düşük	-	-	-	-	Papiller tiroid kanseri	18	14,2	Y
6	Kız	15	28,4	CALLA pozitif B	Travmatik	Orta/ Yüksek	-	-	-	-	Sekonder AML	17	2,2	E
7	Kız	3	71	CALLA pozitif B	SSS-1	Orta/ Yüksek	-	-	-	+	Sekonder AML	7	3,8	E
8	Erkek	14	13,2	T hücreli	SSS-1	Orta/ Yüksek	K	18 Gy	-	-	T hücreli lenfoblastik lenfoma	25	11,8	Y
9	Kız	12	23	CALLA pozitif B	SSS-1	Orta/ Yüksek	-	-	Kemik iliği ve SSS	-	Meme kanseri	33	21,7	Y
10*	Erkek	3	10,1	CALLA pozitif B	Travmatik	Orta/ Yüksek	+	-	Kemik iliği ve SSS	-	Dil skuamöz hücreli karsinomu	19	16,8	Y

RT: Radyoterapi, K: Kraniyal, KS: Kraniyospinal, Y: Yaşıyor, E: Eksitus

*: 10 nolu hastanın radyoterapi aldığı yer ve doz bilgisine hastane dışında yapılması nedeniyle ulaşılamadı.

Sekonder kanser geliştiren hastaların beşi kız ve beşi erkek olup, tanı anında ortalanca yaşları 4,37 (1-15,75) yıl ve sekonder kanser geliştirdikleri ortalanca yaşları 19,33 (7,01-33,58) yıldır. Hastaların ilk tanıda, ortalanca beyaz küre sayısı 11,65 (1,2-71,1) $\times 10^9/L$ olarak ölçülmüştür. Sekonder kanser geliştiren hastaların, tanı anında SSS tutulumu incelendiğinde, dört (%40) hasta travmatik ve altı (%60) hasta SSS-1 olarak değerlendirilmiştir.

Sekonder kanser geliştiren hastaların önceki izlemlerinde beşinde (%50) relaps olduğu [izole SSS relapsı (n=2), kemik iliği ve SSS relapsı (n=3)] görülmüştür. Radyoterapi tedavisi, beş hastaya verilmiş olup; iki hastaya kraniyal, iki hastaya kraniyospinal bölgeye uygulanmıştır. Bir hastada radyoterapi uygulanma yeri bilgisine ulaşılamamıştır. Sekonder kanser tedavisi için dört hastaya cerrahi, üç hastaya kemoterapi, bir hastaya cerrahi ve radyoaktif iyot tedavisi, iki hastaya cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi uygulanmıştır. Altı hastada sekonder kanserde kür sağlanmıştır ve menenjiomu olan hastanın tedavi planı devam etmektedir. Üç hasta eksitus olmuştur. Bu üç hastadan biri sekonder AML olduktan sonra mantar enfeksiyonu nedeniyle eksitus olmuştur. İkincisi sekonder AML nedeniyle HKHN yapıldıktan sonra izlemede eksitus olmuştur. Üçüncüsü SSS'de glial tümöre yönelik radyoterapi ve kemoterapi tedavilerini almaya devam ederken sekonder kanser gelişmesinden sekiz ay sonra eksitus olmuştur.

4.2.1. Modifiye St. Jude Total XIII ve XV Protokolü Alan ve Sekonder Kanseri Görülen Hastaların Karşılaştırılması

Sekonder kanser görülen hastaların ortalanca tanı yaşı 4,37 (1-15,75) yıl iken, sekonder kanser görülmeyen hastalarda ortalanca tanı yaşı 6,1 (1-16,1) yıldır ve bu hastalar arasında tanı yaşı açısından istatistiksel farklılık bulunmamıştır (p=0,879). Ayrıca sekonder kanser geliştiren ve geliştirmeyen hastaların cinsiyet, ilk tanıda beyaz küre sayısı, immün fenotip, risk grupları, relaps yeri, radyoterapi alma durumu, radyoterapi uygulama yeri açısından gruplar arasında istatistiksel farklılık bulunmamıştır. Hastaların tanıda travmatik LP olması ve relaps oranı sekonder kanser olan hastalarda olmayanlardan daha yüksek olarak saptanmıştır (sırasıyla p=0,048 ve p=0,021) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Sekonder kanser varlığına göre hastaların karşılaştırılması.

	Sekonder kanser		p
	Yok (n=211) n (%)	Var (n=10) n (%)	
Cinsiyet			
Erkek	139 (65,8)	5 (50,0)	0,323‡
Kız	72 (34,2)	5 (50,0)	
Tanı yaşı, yıl	6,1 (1-16,1)	4,37 (1-15,75)	0,879
Beyaz küre sayısı (x10⁹/L)	13,9 (1,3-704)	11,65 (1,2-71,1)	0,472
İmmün fenotip	n=203*		
CALLA negatif B hücreli ALL	16 (7,9)	0 (0,0)	0,903†
CALLA pozitif B hücreli ALL	140 (69)	8 (80,0)	
T hücreli ALL	25 (12,3)	1 (10,0)	
Miks tip	21 (10,3)	1 (10,0)	
Null hücre	1 (0,5)	0 (0,0)	
SSS tutulum			
SSS-1	156 (73,9)	6 (60,0)	0,048†
SSS-2	14 (6,6)	0 (0,0)	
SSS-3	17 (8,1)	0 (0,0)	
Travmatik**	24 (11,4)	4 (40,0)	
Risk grubu			
Düşük	92 (43,6)	2 (20,0)	0,196‡
Orta/Yüksek	119 (56,4)	8 (80,0)	
Relaps			
Yok	175 (82,9)	5 (50,0)	0,021‡
Var+	36 (17,1)	5 (50,0)	
Relaps yeri			
SSS	9 (25)	2 (40,0)	0,195†
Kemik iliği	17 (47,2)	0 (0,0)	
SSS ve kemik iliği	9 (25)	3 (60,0)	
Kemik iliği ve testis	1 (2,8)	0 (0,0)	
Radyoterapi			
Yok	157 (74,4)	5 (50,0)	0,136‡
Var	54 (25,6)	5 (50,0)	
Radyoterapi yeri			
Kraniyal	32 (69,5)	2 (50,0)	0,839†
Kraniyospinal	11 (24)	2 (50,0)	
Lokal	3 (6,5)	0 (0,0)	
Kraniyal radyoterapi dozu (Gy)	18 (10-28,8)	20,7 (18-24)	0,514
Spinal radyoterapi dozu (Gy)	6 (6-24)	6 (6-6)	0,570

Veriler sıklık yüzde olarak (%) ve ortanca (dağılım) şeklinde özetlenmiştir. p değerleri Mann Whitney U testi ile elde edilmiştir. †: Ki-kare testi, ‡: Fisher'in kesin testi.

*: İmmün fenotiplendirmesi yapılamayan sekiz hasta vardır.

** : Sekonder kanser geliştiren olgular arasında SSS tutulumunun travmatik olma sıklığı diğer SSS tutulumlarına göre istatistiksel anlamlıdır.

+: Sekonder kanser geliştiren olgular arasında relaps varlığı istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 4.5. Sekonder kanser gelişmesine etki eden faktörler.

	Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
	OR (%95 GA)	p	OR (%95 GA)	p
Cinsiyet, kız	1,931 (0,541 - 6,887)	0,311		
Tanı yaşı, ay	1,002 (0,989-1,015)	0,810		
Beyaz küre sayısı	0,988 (0,964 - 1,012)	0,322		
İmmün fenotip⁽¹⁾				
CALLA negatif B hücreli	0,000 (0,000 - N/A)	0,999		
CALLA pozitif B hücreli	1,800 (0,372 - 8,719)	0,465		
T hücreli	0,791 (0,096 - 6,512)	0,828		
Mikst tip	0,963 (0,116 - 7,981)	0,972		
Null hücre	0,000 (0,000 - N/A)	1,000		
SSS tutulumu⁽¹⁾				
SSS-1	0,529 (0,144 - 1,944)	0,338		
SSS-2	0,000 (0,000 - N/A)	0,999		
SSS-3	0,000 (0,000 - N/A)	0,999		
Travmatik	5,194(1,367-19,731)	0,016	4,810 (1,220-18,967)	0,025
Risk grubu, Orta/Yüksek	3,092(0,641- 14,912)	0,160		
Relaps	4,861(1,338-17,667)	0,016	4,549 (1,216-17,019)	0,024
Relaps yeri⁽¹⁾				
SSS	2,000(0,287-13,942)	0,484		
Kemik iliği	0,000 (0,000-N/A)	0,998		
SSS ve kemik iliği	4,500(0,646-31,369)	0,129		
Kemik illiği ve testis	0,000 (0,000-N/A)	1,000		
Radyoterapi	2,907(0,810-10,432)	0,102		
Radyoterapi yeri⁽¹⁾				
Kraniyal	0,438 (0,056-3,426)	0,431		
Kraniyospinal	3,182(0,400-25,310)	0,274		
Lokal	0,000 (0,000-N/A)	1,000		
Nagelkerke R²	-		0,140	

OR: Odds oranı. GA: Güven aralığı. Referans olarak bütün kategoriler alınmıştır. Sekonder kanser olan hasta sayısı az olması nedeniyle bazı kategoriler için güven aralığı hesaplanamamıştır.

Sekonder kanser gelişimine etki eden faktörlerin değerlendirilmesi amacı ile lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Risk faktörleri, önce basit regresyon analizi ile incelenmiş ve istatistiksel olarak önemli bulunan faktörler çoklu analize dahil edilmiştir. Çoklu lojistik regresyon analizi sonucunda, tanı anında travmatik LP ve relaps varlığı sekonder kanser için risk faktörü olarak saptanmıştır. Tanı anında travmatik LP'si olan hastalarda sekonder kanser gelişme riski diğer hastalardan 4,8 kat daha fazla bulunmuştur (OR: 4,810, %95 GA: 1,220-18,967, p=0,025). Relaps olan hastalarda sekonder kanser gelişme riski diğer hastalardan 4,5 kat daha fazla bulunmuştur (OR: 4,549, 95% GA: 1,216-17,019, p=0,024) (Tablo 4.5).

4.3. Modifiye St. Jude Total XIII ve XV Protokolü Alan Hastalarda Evlilik ve İnfertilite Değerlendirilmesi

Hastaların günümüzdeki infertilite bilgilerinin ve eğitim düzeylerinin incelenmesi amacıyla çalışmanın yapıldığı zaman diliminde, 18 yaş üzerinde olan hastalar telefon ile aranmıştır. Bu değerlendirmeden, 18 yaş altında olanlar (n=113), eksitus olanlar (n=80), remisyon indüksiyon tedavisinden kısa bir süre takipten ayrılanlar (n=14), tedaviyi tamamladıktan sonra izlemde takipsiz olanlar (n=12) ve çalışmaya katılmaya onam vermeyenler (n=1) çıkarılmıştır. Bu değerlendirmeye dahil edilen Modifiye St. Jude Total XIII protokolünde 159 hastanın 114'üne ve Modifiye St. Jude Total XV protokolünde 49 hastanın 39'una telefon ile ulaşılabilmektedir. Hastaların arandıkları andaki ortalama yaşı Modifiye St. Jude Total XIII protokolünde 26 (18-38) yıl ve Modifiye St. Jude Total XV protokolünde 21 (18-29) yıl olarak hesaplanmıştır.

Modifiye St. Jude Total XIII protokolünde, 114 hastanın 29'u (%25,4) evlenmiştir. Evlenen hastaların ortalama evlenme yaşı 27 (18-33) yıldır. Evlenen hastaların 20'si (%68,9) erkek ve 9'u (%31,1) kadındır ve hastaların yedisi bir çocuk, altısı iki çocuk ve biri üç çocuk olmak üzere toplam 14'ü (%48,3) çocuk sahibidir. Çocuk sahibi olanların 10'u (%71,4) erkek ve 4'ü (%28,6) kadındır. Hastaların ilk çocuk sahibi oldukları ortalama yaş 27 (18-33) yıldır. Çocuk sahibi olan hastaların ikisi (%14,2) in vitro fertilizasyon yöntemi ile çocuk sahibi olmuştur. Çocuk sahibi olmayan 15 hasta incelendiğinde ise üç hasta 2017-2018 yılları arasında evlenmiş olup in vitro fertilizasyon yöntemine başvurmuştur. Çocuk sahibi olmayı henüz planlamayan 12 hasta ise 2020-2022 yılları arasında evlenmiştir.

Modifiye St. Jude Total XV protokolünde toplamda üç hasta evlenmiştir ve ortalama evlenme yaşları 23 (20-23) yıldır. Evlenen hastalardan bir erkek hastanın iki tane çocuğu bulunmaktadır ve ilk çocuk sahibi olduğu yaş 25'tir. Çocuğu olmayan iki hasta, 2021 yılında evlenmiş olup çocuk sahibi olmayı henüz planlamamaktadır. Herhangi bir in vitro fertilizasyon yöntemine başvuran olmamıştır. Her iki protokolde de evli olmayıp çocuk sahibi olan birey yoktur.

Her iki protokol birlikte değerlendirildiğinde, çocuk sahibi olan 15 hastanın 1'inde (%6,7) relaps öyküsü mevcuttur ve bu hastada SSS ile kemik iliği relapsı kombine olmuştur. Toplamda 4 (%26,7) hastaya radyoterapi tedavisi verilmiştir ve

dördü de kraniyal bölgeye uygulanmıştır. Sekonder kanser öyküsü, çocuk sahibi olan 1 (%6,7) hastada mevcuttur. Bu hastada çocuk sahibi olduktan sekiz yıl sonra meme kanseri görülmüştür ve cerrahi tedavi ile kür sağlanmıştır. Çocuk sahibi olan hastaların hiçbirinde HKHN öyküsü yoktur.

Çocuk sahibi olmayan toplamda 17 hasta mevcuttur ve 14'ü 2020-2022 yılları arasında yeni evlenmiş olmaları veya iş aramaları nedeniyle çocuk sahibi olmayı henüz planlamamaktadır ve infertilite tanımına uymamaktadır. Üç hastada in vitro fertilizasyon yöntemi denenme aşamasındadır. İki hasta in vitro fertilizasyon yöntemi ile çocuk sahibi olmuştur. İnfertilite bir çiftin bir yıl boyunca cinsel ilişkiye girdiği ve korunma yöntemi kullanmadığı halde çocuk sahibi olamamasıdır ve çalışmamızda infertilite tanımına uyan toplamda beş hasta mevcuttur. Bu hastaların tanı ve tedavi özellikleri Tablo 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.6. İnfertilite tanımına uyan hastaların tanı ve tedavi özellikleri.

Hasta no	Cinsiyet	Tanı yaşı, yıl	Tanıda beyaz küre sayısı (x10 ⁹ /L)	İmmün Fenotip	SSS tutulum	Risk grubu	Relaps	Radyoterapi	Radyoterapi dozu	Sekonder kanser	HKHN	İn vitro fertilizasyon
1	Erkek	16	133	T hücreli ALL	SSS-3	Orta/Yüksek	-	Kraniyal	18 Gy	-	-	Başarılı/ 1 çocuk
2	Erkek	15	17,9	CALLA + B hücreli ALL	SSS-1	Orta/Yüksek	-	-	-	-	-	Başarılı/1 çocuk
3	Erkek	9	24,5	CALLA + B hücreli ALL	SSS-1	Orta/Yüksek	İzole SSS	Kraniyospinal	28,8 Gy	-	-	Deneme aşamasında
4	Erkek	11	11,4	CALLA + B hücreli ALL	SSS-3	Orta/Yüksek	-	Kraniyal	18 Gy	-	-	Deneme aşamasında
5	Kadın	9	4,1	T hücreli ALL	SSS-1	Orta/Yüksek	-	Kraniyal	18 Gy	-	-	Deneme aşamasında

4.4. Modifiye St. Jude Total XIII ve XV Protokolü Alan Hastalarda Eğitim Düzeylerinin ve İş Durumunun Değerlendirilmesi

Modifiye St. Jude Total XIII protokolünde 2 (%1,8) hasta ilköğretim mezunu, 29 (%25,4) hasta lise öğrencisi veya mezunu, 5 (%4,4) hasta ön lisans öğrencisi veya mezunu ve 78 (%68,4) hasta lisans öğrencisi veya mezunudur. Hastaların 59'u (%51,8) bir işte çalışmakta iken, 40'ı (%35,1) halen eğitim görmektedir ve herhangi bir işte çalışmayan 15 (%13,1) kişi mevcuttur. Herhangi bir işte çalışmayan 15 kişinin dördü üniversite sınavlarına tekrar hazırlanmayı düşünürken, dokuzu iş aramaktadır. İki hasta herhangi bir işte çalışmayı hiç planlamamaktadır. Herhangi bir işte çalışmayan 15 kişinin 9'u (%60) lise mezunu iken, 1'i (%6,7) ön lisans mezunu ve 5'i (%33,3) lisans mezunudur.

Modifiye St. Jude Total XV protokolünde 1 (%2,6) hasta ilköğretim mezunu, 16 (%41) hasta lise öğrencisi veya mezunu, 2 (%5,1) hasta ön lisans öğrencisi veya mezunu ve 20 (%51,3) hasta lisans öğrencisi veya mezunudur. Hastaların 8'i (%20,5) bir işte çalışmakta iken, 17 (%43,6) hasta eğitimine devam etmektedir. Herhangi bir işte çalışmayan 14 hastanın altısı üniversite sınavlarına tekrar hazırlanmayı düşünürken, yedisi iş aramaktadır. Bir hasta herhangi bir işte çalışmayı hiç düşünmemektedir. Herhangi bir işte çalışmayan 14 hastanın 7'si (%50) lise mezunu iken, 6'sı (%42,9) lisans mezunu ve 1'i (7,1) ön lisans mezunudur.

Her iki protokolde, hastaların eğitim durumlarına öncelikli olarak etki edebileceği düşünülen bazı özellikler olan relaps varlığı, relaps yeri, radyoterapi, radyoterapi uygulama yeri incelenmiş ve eğitim durumları lisans ve diğerleri olarak ayrıldığında gruplar arasında bu faktörler açısından istatistiksel fark gözlenmemiştir. Sekonder kanser geçirme ile eğitim durumu açısından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Modifiye St. Jude Total XIII ve Total XV protokolü alan hastaların tedavi özelliklerine göre eğitim durumlarının karşılaştırılması.

	Öğrenim durumu (n=153) [MSJT XIII (n=114) ve MSJT XV(n=39)]		p
	n %		
	Diğer*	Lisans	
Relaps			
Yok	53 (96,4)	91 (92,9)	0,490 [‡]
Var	2 (3,6)	7 (7,1)	
Relaps yeri			
SSS	0 (0,0)	3 (42,8)	0,526 [†]
Kemik iliği	1 (50,0)	2 (28,6)	
SSS ve kemik iliği	1 (50,0)	2 (28,6)	
Kemik iliği ve testis	0 (0,0)	0 (0,0)	
Radyoterapi			
Yok	45 (81,8)	77 (78,6)	0,787 [†]
Var	10 (18,2)	21 (21,4)	
Radyoterapi yeri			
Kraniyal	7 (87,5)	13 (72,2)	0,643 [†]
Kraniyospinal	1 (12,5)	4 (22,2)	
Lokal	0 (0,0)	1 (5,6)	

Veriler sıklık yüzde (%) olarak özetlenmiştir. †: Ki-kare testi, ‡: Fisher'in kesin testi MSJT: Modifiye St. Jude Total

*Lisans grubuna lisans mezunu veya lisans öğrencisi olan bireyler dahil edilmiştir. Diğer grubunda ilköğretim mezunları, lise mezunları, lise öğrencileri, ön lisans mezunları ve ön lisans öğrencileri yer almaktadır.

4.5. Modifiye St. Jude Total XIII ve XV Protokolü Alan Hastaların Eğitim, İş ve İnfertilite Durumunun Karşılaştırılması

Modifiye St. Jude Total XV protokolü alan hastalarda, çalışma ve evlilik oranları Modifiye St. Jude Total XIII protokolü alan hastalardan daha düşük olarak bulunmuştur (p=0,001 ve p=0,034). Modifiye St. Jude Total XIII ve Modifiye St. Jude Total XV protokolleri arasında eğitim durumu, çocuk sahibi olma, çocuk sayısı ve in vitro fertilizasyon ihtiyacı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Modifiye St. Jude Total XIII ve XV protokolü alan hastaların karşılaştırılması.

	Protokol		
	Modifiye St. Jude Total XIII (n=114) n (%)	Modifiye St. Jude Total XV (n=39) n (%)	p
Öğrenim durumu			
İlköğretim	2 (1,8)	1 (2,6)	0,276 [†]
Lise	29 (25,4)	16 (41,0)	
Ön lisans	5 (4,4)	2 (5,1)	
Lisans	78 (68,4)	20 (51,3)	
Çalışma durumu			
Çalışıyor**	59 (51,8)	8 (20,5)	0,001 [†]
Öğrenci	40 (35,1)	17 (43,6)	
Çalışmıyor	15 (13,2)	14 (35,9)	
Evlilik			
Yok	85 (74,6)	36 (92,3)	0,034 [†]
Var**	29 (25,4)	3 (7,7)	
Çocuk sahibi	n=29*	n=3*	
Yok	15 (51,7)	2 (66,7)	1,000 [‡]
Var	14 (48,3)	1 (33,3)	
Çocuk sayısı	n=29*	n=3*	
0	15 (51,7)	2 (66,7)	0,767 [†]
1	7 (24,1)	0 (0,0)	
2	6 (20,7)	1 (33,3)	
3	1 (3,5)	0 (0,0)	
İn vitro fertilizasyon	n=29*	n=3*	
Yok	24 (82,8)	3 (100,0)	1,000 [‡]
Var	5 (17,2)	0 (0,0)	

Veriler sıklık yüzde (%) olarak özetlenmiştir. †: Ki-kare testi, ‡: Fisher'in kesin testi

*: Çocuk sahibi olma, çocuk sayısı ve in vitro fertilizasyon durumu evli olan bireyler üzerinden değerlendirilmiştir.

** : Modifiye St. Jude Total XIII protokolünde, Total XV protokolüne göre çalışıyor olma durumu ve evlenme oranı istatistiksel olarak anlamlıdır.

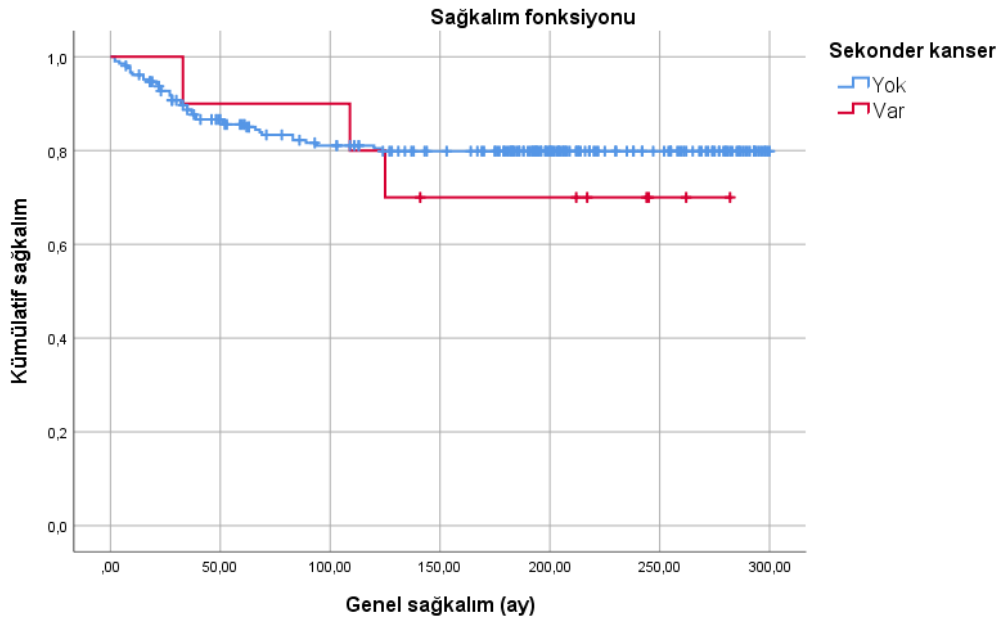
4.6. Modifiye St. Jude Total XIII ve XV Protokolü Alan Hastaların Sağkalım Değerlendirmesi

Modifiye St. Jude Total XIII protokolü alan hastalar incelendiğinde 166 (%75,1) hasta hayatta olup, 10 (%4,5) hasta takipten çıkmış ve 45 (%20,4) hasta eksitus olmuştur. En sık ölüm nedeni enfeksiyonlar olarak değerlendirilmiştir. Diğer ölüm sebepleri arasında en sık çoklu organ yetmezliği ve kanamalar yer almaktadır. Olaysız sağkalım analizinde olay olarak relaps, sekonder kanser, HKHN ve ölüm olayı olarak kabul edilmiştir. Modifiye St. Jude Total XIII protokolü alan hastaların ortalama sağkalım süresi 20,6 (%95 güven aralığı 19,4–21,8) yıldır. Hastaların beş

yıllık genel sağkalım oranı $85,8 \pm 2,4$ ve olaysız sağkalımı $78,7 \pm 2,8$, on yıllık genel sağkalım oranı $80,4 \pm 2,8$ ve olaysız sağkalımı $77,0 \pm 2,9$ idi.

Modifiye St. Jude.Total XV protokolü alan hastaların 156'sı ($87,7$) hayatta olup 2 ($1,1$) hasta takipten çıkmıştır. Toplamda 20 ($11,2$) hasta eksitus olmuştur. En sık ölüm nedeni bu protokolde de enfeksiyonlar olarak görülmüştür. Yılmaz ve ark. bölümümüzde yaptıkları çalışmada, Modifiye St. Jude Total XV protokolü alan hastalarda beş yıllık genel sağkalım $89,2 \pm 2,3$ ve olaysız sağkalım $85,6 \pm 2,6$ olarak değerlendirilmiştir (137).

Sekonder kanser görülen hastaların ortalama sağkalım süresi 18,7 (95 güven aralığı 14-23,4) yıldır. Sekonder kanser geliştiren hastaların beş yıllık genel sağkalım oranı $90,0 \pm 9,5$ ve on yıllık genel sağkalım oranı $80,0 \pm 12,6$ olarak hesaplanmıştır. Sekonder kanseri olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında ortalama sağkalım süreleri, beş yıllık genel sağkalım ve on yıllık genel sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak farklılık yoktur ($p=0,563$). Şekil 4.1'de sekonder kanser varlığına göre genel sağkalım gösterilmektedir.



Şekil 4.1. Sekonder kanser varlığına göre genel sağkalım grafiği.

5. TARTIŞMA

Akut lösemiler, çocukluk çağının en sık görülen kanseridir ve kanser vakalarının %25-30'unu oluşturmaktadır. ALL tedavisi 1948'den bu yana geliştirilmiş olup, ALL'nin sağkalım oranı %20'lerden %90'nın üzerine çıkmıştır. Sağkalımın artması ile hastalığa ve tedaviye bağlı olarak uzun dönemde görülen yan etkilerin görülme sıklığı da artmıştır. Bu nedenle, günümüzde yan etkilerin azaltılması, ALL tedavisinin hedeflerinden biri olarak yer almaktadır. Çalışmamızda, hastanemizde Modifiye St. Jude Total XIII ve XV protokolleri ile tedavi edilmiş ALL hastalarının, demografik ve klinik özellikleri incelenmiş, hastaların uzun dönemde sekonder kanser geliştirme durumları ve sosyal özellikleri (eğitim, evlilik ve çocuk sahibi olma) değerlendirilmiştir.

Araştırmamızda, Modifiye St. Jude Total XIII protokolü alan 245 hasta ve Modifiye St. Jude Total XV protokolü alan 183 hasta bulunmaktadır. Modifiye St. Jude Total XIII alan hastaların erkek/kız oranı 1,84 iken, Modifiye St. Jude Total XV alan hastaların erkek/kız oranı 1,44'tür. Literatüre bakıldığında, Alecsa ve ark. yaptığı çalışmada bu oran 1,84, Güneş ve ark. yaptığı çalışmada 1,34 ve Pui ve ark. yaptığı çalışmada ise 1,39 olarak bulunmuştur (71,138,139). ALL, erkek çocuklarda daha sık görülmektedir ve çalışmamızın cinsiyet dağılımı literatüre benzerdir.

ALL, en sık 1-10 yaş arasında görülmektedir ve 2-5 yaş aralığında zirve yapmaktadır. St. Jude Total XIII protokolünün sonuçlarının incelendiği bir çalışmada, tanı anında ortalama yaş 5,99 yıl olarak belirtilmiştir (59,71). Yetgin ve ark. yaptığı çalışmada ise ortalama yaş 5,5 yıl olarak değerlendirilmiştir (88). Çalışmamızda da benzer şekilde Modifiye St. Jude Total XIII protokolünde tanı anında ortalama yaş 6,08 yıl, Modifiye Total XV protokolünde ortalama yaş 5,3 yıl olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda Modifiye St. Jude Total XIII protokolü alan hastaların tanı anında ortalama beyaz küre sayısı $12,6 \times 10^9/L$ olarak hesaplanmıştır ve 52 (%21,2) hastanın beyaz küre sayısı $\geq 50 \times 10^9/L$ olarak bulunmuştur. Modifiye St. Jude Total XV protokolü alanlarda ise ortalama beyaz küre sayısı $9,9 \times 10^9/L$ olup, 35 (%19,1) hastanın beyaz küre sayısı $\geq 50 \times 10^9/L$ olarak bulunmuştur. Çeşitli çalışmalarda beyaz küre sayısının $50 \times 10^9/L$ 'den fazla olduğu vakalar %16-25 olarak tespit edilmiştir (23,138,140,141).

Hastaların immün fenotipleri incelendiğinde, her iki protokolde pre-B hücreli ALL'nin daha sık olduğu görülmektedir. Modifiye St. Jude Total XIII protokolünde hastaların %75,9'u B hücreli ALL, %13,1'i T hücreli ALL ve %10,6'sı miks tip ALL'dir. Bir hasta *null cell* olarak değerlendirilmiştir ve immün fenotipi tiplendirilemeyen dokuz hasta bulunmaktadır. Modifiye St. Jude Total XV protokolünde ise %91,2'si pre-B hücreli ALL, %8,8'i T hücreli ALL şeklindedir. Alecsa ve ark. yaptığı çalışmada, B hücreli ALL oranı %85, T hücreli ALL oranı %15 olarak bulunmuştur (138). Pui ve ark. yaptığı çalışmada, B hücreli ALL oranı %83,9 ve T hücreli ALL oranı %16,9 olarak belirtilmiştir (57). Literatür ile karşılaştırıldığında çalışmamızda da immünfenotip dağılımının çoğunluğunu pre-B hücreli ALL oluşturmaktadır.

SSS tutulumuna bakıldığında, Modifiye St. Jude Total XIII alan hastaların %73,1'i SSS-1, %6,1'i SSS-2, %8,5'i SSS-3 ve %12,3'ü travmatik LP olarak değerlendirilmiştir. Modifiye St. Jude Total XV alan hastalarda ise Modifiye St. Jude Total XIII protokolündeki hastalara göre travmatik LP oranı (%25,8) daha fazla, SSS-3 oranı ise daha düşüktür (%5). Literatürde çeşitli çalışmalarda travmatik LP oranı %6-12,7 ve SSS-3 oranı %3-5 olarak değişmektedir (57,142). Shaikh ve ark. yaptığı çalışmada travmatik LP oranını %17,9 olarak bulmuş; travmatik LP riskinin yaş, obezite ve trombosit sayısının $100 \times 10^9/L$ 'nin altında olması ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (53). Howard ve ark. yaptığı çalışmada, travmatik LP için siyah ırk, bir yaş altında olmak, trombosit sayısının $100 \times 10^9/L$ 'nin altında olması ve LP yapan kişinin daha az deneyimli olması daha riskli olarak değerlendirilmiştir (143). Bölümümüzde, hastaların ilk LP'leri deneyimli kişilerce ve onların uyguladığı kısa etkili anestezipler uygulanarak yapılmakta idi. Fakat Modifiye St. Jude Total XV protokolünde, travmatik LP'si olan hasta sayısının önceki yıllara göre yükseldiği görüldüğü için LP işlemi anesteziyoloji ekibi eşliğinde daha uygun şartlarda yapılmaya başlanmıştır. Literatürde, travmatik LP'si olan hastaların olaysız sağkalımları daha düşük ve kümülatif SSS relaps görülme oranı daha yüksek olarak değerlendirilmiştir (144,145). Bölümümüzde, 2019 yılında yapılmış tez çalışmasında travmatik LP'nin genel ve olaysız sağkalıma etkisi istatistiksel olarak bulunmamıştır (146).

Hastaların risk grupları incelendiğinde, Modifiye St. Jude Total XIII protokolünü alan hastaların 104'ü (%42,4) düşük riskli, 141'i (%57,6) orta/yüksek

riskli protokol almışlardır. Pui ve ark. St. Jude Total XIII protokolünü değerlendirdikleri çalışmada, 117 hasta (%47,4) düşük riskli, 130 hasta (%52,6) orta/yüksek protokol almışlardır (71). Çalışmamızda Modifiye St. Jude Total XV protokolünde 88 (%49,4) hasta düşük risk, 72 (% 40,4) standart risk ve 18 (%10,2) hasta yüksek riskli protokol almıştır. Pui ve ark. St. Jude Total XV protokolünün sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmada ise, 239 (%47,9) hasta düşük riskli, 217 (%43,6) hasta standart riskli ve 42 (%8,5) hasta yüksek riskli tedavi almıştır (147). Her iki protokolda de risk gruplarının dağılımı literatürle benzerdir.

ALL tedavisinde, kortikosteroidler önemli bir yer tutmaktadır ve tedavi boyunca aralıklı olarak verilmektedir. Hastalarımızın tedavi ile ilişkili özellikleri incelendiğinde, YDMPZ tedavisi Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bölümü'nde, ilk defa 1990 yılında yüksek riskli ALL hastalarının tedavisinde remisyona indüksiyon döneminde uygulanmıştır ve sekiz hafta içerisinde hastaların %94'ünde tam remisyona görülmüştür. Yetgin ve ark. YDMPZ ve konvansiyonel doz steroid tedavilerini karşılaştırmış, YDMPZ tedavisi alan hastalarda blast azalma hızının ve olaysız sağkalımın arttığını göstermiştir (148). Çalışmamızda da Modifiye St. Jude Total XIII ve Total XV protokolünde remisyona indüksiyon döneminde YDMPZ tedavisi uygulanmış olup, Modifiye St. Jude Total XIII protokolünde hastalara yedi gün 20 mg/kg/gün metilprednizolon, ikinci yedi gün 10 mg/kg/gün metilprednizolon ardından 15 gün boyunca 2 mg/kg/gün metilprednizolon olacak şekilde verilmiştir. Modifiye St. Jude Total XV protokolünde ardışık randomizasyonla bir gruba (Grup A) 10 mg/kg/gün ve diğer gruba (Grup B) 20 mg/kg/gün olacak şekilde yedi gün verilmiştir. Grup A'daki hastalar metilprednizolon tedavisine bir hafta 5 mg/kg/gün, iki hafta 2 mg/kg/gün devam ederken; Grup B'deki hastalar metilprednizolon tedavisine bir hafta 10 mg/kg/gün, iki hafta 2 mg/kg/gün dozlarında devam etmiş ve tüm hastaların metilprednizolon tedavisi üç haftanın sonunda azaltılarak kesilmiştir. Her iki protokolda de lökositoz veya yan etkiler nedeniyle YDMPZ tedavisinin belirlenmiş dozlarla verilemediği hastalar 'YDMPZ'yi düzensiz alan hasta grubu' olarak tanımlanmış ve bu hastalarda da lökosit sayısının düşmesi ile YDMPZ planlanan doza yükseltılarak tedaviye devam edilmiştir. Her iki tedavi protokolünde indüksiyon tedavisindeki bu modifikasyonlar ile Modifiye St. Jude Total XIII protokolünde remisyona indüksiyon döneminde remisyona girmeyen 3 (%1,3)

hasta mevcutken, Modifiye St. Jude Total XV protokolünde 1 (%0,5) hasta mevcuttur. Literatürde, St. Jude Total XIII ve Total XV protokolünde remisyon indüksiyon döneminde remisyona girmeyen hasta oranı her iki protokolde de %0,8 olup, çalışmamızla benzerdir.

Çalışmamızda Modifiye St. Jude Total XIII protokolünde toplamda 59 (%26,7) hastaya radyoterapi uygulanmış olup, radyoterapi alan hastaların %68'i kraniyal, %26'sı kraniyospinal ve %6'sı lokal radyoterapi almıştır. Modifiye St. Jude Total XV protokolünde ise kraniyal radyoterapi kullanımı sınırlandırılmış olup 4 (%2,2) hastaya uygulanmıştır. Literatürde, St. Jude Total XIII protokolünde hastaların %22'sine radyoterapi uygulanmış olup, St. Jude Total XV protokolünde ise radyoterapi sadece HKHN yapılan sınırlı sayıdaki hastaya uygulanmıştır (71,147). Radyoterapi, lösemi tedavisinde önemli bir yere sahiptir ve ilk olarak Pinkel tarafından meningeal lösemiye etkili bir şekilde kontrol etmek amacı ile kemoterapi ile kombine edilerek uygulanmıştır. 1960-1990 yılları arasında St. Jude Çocuk Araştırma Hastanesi'nde klinisyenler lösemnin kontrolünün ancak SSS hastalığının radyoterapi ile tedavi edilmesi ile olabileceği konusunda yoğunlaşmıştır ve intratekal metotreksat ile 24 Gy kraniyal radyoterapi tedavisinin birlikte uygulanmasının, SSS relapsını %65'ten %10'a kadar azalttığını göstermişlerdir. Zaman içerisinde, radyoterapi tedavisinin erken ve geç dönemde birçok komplikasyonu (endokrinopatiler, nörobilişsel bozukluklar ve sekonder kanserler gibi) olduğu görülmüştür (79-81). Bu nedenle, SSS tedavisi yeniden düzenlenmiş ve radyoterapi kullanımı oldukça sınırlandırılmıştır. Radyoterapi tedavisi yerine yoğunlaştırılmış sistemik kemoterapi ve ek intratekal tedaviler eklenmiştir. Günümüzde radyoterapi genellikle kötü prognoza sahip olan veya relaps hastalığı olan hastalarda kullanılmaktadır (149).

Çalışmamızda Modifiye St. Jude Total XIII protokolü alan hastaların ortanca takip süresi 15,5 (0,2-25) yıl olarak bulunmuştur. İzlemde 41 (%18,6) hastada relaps görülmüştür. Relaps oranı yıllar içerisinde hastalara verilen protokole ve hastaların klinik özelliklerine göre değişmektedir. St. Jude Total XIII B protokolünün sonuçlarının değerlendirildiği 247 hastayı içeren bir çalışmada, 29 (%11,7) hastada relaps görülmüştür ve 5 yıllık olaysız sağkalım oranı %80,8±2,6 olarak belirlenmiştir. Relaps olan hastaların %65'i kemik iliği relapsı olmuştur (71). Gaynon ve ark. 1983-1989 yılları arasında 3712 hastayı değerlendirdikleri CCG (*Children's Cancer Group*)

çalışmasında %30 oranında relaps görülmüş olup, relaps olanların %59'u izole kemik iliği relapsı, %20'si izole SSS relapsıdır. İzole kemik iliği relapsı gelişme süresinin ortancası 26 ay iken SSS relapsında 19 ay olarak bulunmuştur (150). Stary ve ark. ALL-IC BFM 2002 protokolünün sonuçlarını değerlendirdikleri 5060 hastayı içeren bir çalışmada, toplamda 830 (%16,4) hastada relaps gelişmiş, relaps olan vakaların 540'ı (%65) izole kemik iliği, 90'ı (%16,6) izole SSS, 70'i (%8,4) kemik iliği ve SSS relapsı olarak değerlendirilmiştir. Beş yıllık olaysız sağkalım oranı %74 ve genel sağkalım oranı %82 olarak belirlenmiştir (151). Relaps yeri ve ilk remisyon süresi; relapstan sonra remisyon, olaysız sağkalım ve genel sağkalım üzerinde kritik bir yere sahiptir. On sekiz ile yirmi dört ay içerisinde gelişen kemik iliği relapsları daha kötü sağkalım ile ilişkili iken, 36 aydan sonra gelişen ekstramedüller relapslarda kür olma başarısı daha yüksektir (152). Çalışmamızda ise her iki protokolü alan hastalarda en sık izole kemik iliği relapsı, literatür ile benzer şekilde görülmüştür. Modifiye St. Jude Total XIII protokolünde ortanca relaps gelişme süresi 2,1 yıl (25 ay), Modifiye St. Jude Total XV protokolünde 1,9 yıl (23 ay) olarak her iki protokolda de benzerdir.

Santral sinir sistemi relapsı vakaların %3-8'inde görülmektedir (142). SSS relapsına neden olan risk faktörleri arasında; T hücre immünofenotipi, hiperlökositoz ve tanı anında BOS örneklerinde lösemik hücrelerin görülmesi yer almaktadır (153). Çalışmamızda, SSS relaps oranı, Modifiye St. Jude Total XIII protokolünde %10,4 olup literatüre göre daha yüksektir ve bu durum tanı anında SSS tutulumunun daha yüksek olması ile ilişkili olabilir. Modifiye St. Jude Total XV protokolü alan hastaların %4'ünde izole SSS relapsı gelişmiştir ve SSS relaps oranı literatür ile uyumludur.

ALL tedavisinde, tedavi başarısızlığının en önemli nedenlerinden biri relapstır ve yoğun kemoterapi ve HKHN ile relaps geliştiren olguların %30-50'si kür olabilmektedir (153). Çalışmamızda, Modifiye St. Jude Total XIII protokolünde relaps olan hastaların 30'u (%76,9) eksitus olmuştur. Modifiye St. Jude Total XIII protokolünde relaps olan 41 hastanın birine ve Modifiye St. Jude Total XV protokolünde relaps olan 16 hastanın dördüne HKHN yapılmıştır.

Sekonder kanserler, relapstan sonra en sık görülen geç mortalite nedenlerinden biridir. Modifiye St. Jude Total XIII protokolü alan 221 hastada, sekonder kanser gelişme durumu Modifiye St. Jude Total XV protokolü alan 178 hasta ile karşılaştırıldığında Total XIII protokolü alan hastalardaki 10 (%4,5) sekonder kanser

vakasına karşılık Total XV protokolü alan hastalarda sekonder kansere rastlanmamıştır ($p=0,006$). Literatüre bakıldığında, 1962-1992 yılları arasında tedavi almış 856 ALL hastasının incelendiği bir çalışmada, 44 (%5,1) hastada sekonder kanser tespit edilmiştir (81). Hastaların klinik özellikleri ve aldıkları tedavilere göre kümülatif sekonder kanser insidansı %1-11 arasında değişmektedir (128). Literatürde St. Jude Total XIII protokolü alan hastalarda sekonder kanser insidansı %3,2 olarak raporlanmıştır (71). Çalışmamızda üç SSS kanseri (iki glial tümör ve bir menenjiom), iki tiroid kanseri (bir foliküler kanser ve bir papiller kanser), iki sekonder AML, bir dil skuamöz hücreli karsinom, bir meme kanseri ve bir T hücreli lenfoblastik lenfoma geliştiren hasta görülmüştür. Schmiegelow ve ark. 1980-2007 yılları arasında tedavi edilmiş 54068 ALL hastasını incelediklerinde, 642 (%1,1) hastada sekonder kanser tespit etmiştir. Sekonder kanserler içerisinde en sık hematolojik kanserler (%53,7) ve SSS kanserleri (%21,5) görülmüştür. Bu kanserler dışında karsinomlar, yumuşak doku sarkomları, kemik tümörleri, melanomlar ve diğer kanser türleri listede yer almaktadır (4). Neglia ve ark. 1972-1988 yılları arasında tedavi edilmiş 9720 ALL hastasını değerlendirdiklerinde, 43 hastada sekonder kanser bildirmişlerdir. Sekonder kanserlerin 24'ü (%55,8) SSS kanseri, 10'u (%23,4) hematolojik kanser, 3'ü (%6,9) tiroid kanseri ve 6'sı (%13,9) diğer kanser türleridir. Çalışmamızda da sekonder kanserler içerisinde benzer şekilde en sık hematolojik ve SSS tümörleri görülmüştür.

Sekonder kansere etki eden faktörler incelendiğinde, relaps ve tanı anında travmatik LP risk faktörü olarak bulunurken; yaş, beyaz küre sayısı, cinsiyet, immün fenotip, risk grubu, relaps yeri, radyoterapi ve radyoterapi yeri istatistiksel olarak risk faktörü olarak belirlenmemiştir.

Hastaların cinsiyet dağılımı incelendiğinde sekonder kanser geliştiren hastaların 5'i (%50) kız, 5'i (%50) erkektir ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. Schmiegelow ve ark. yaptığı çalışmada, 642 sekonder kanser vakasının 346 (%53,9)'sı erkektir (4). Neglia ve ark. yaptığı çalışmada, 43 sekonder kanser vakasının 24 (%55,8)'ü erkektir ve bu çalışmalarda cinsiyetler arasında sekonder kanser açısından farklılık bulunmadığı bildirilmiştir (129).

Çalışmamızda sekonder kanser geliştiren hastaların, tanı anındaki ortalama yaşı 4,37 (1-15,75) yıldır. Schmiegelow ve ark. yaptığı çalışmada sekonder kanser geliştiren hastaların tanı anındaki ortalama yaşları 5,2 (%50 aralık 3,2-10,3) yıl olup

çalışmamızla benzerdir (4). BFM protokolü alan hastalarda sekonder kanserlerin incelendiği bir çalışmada, tüm hastaların tanı anında ortalama yaşı 4,8 yıl ve sekonder kanser geliştiren hastaların tanı anında ortalama yaşı 5,2 yıl olarak bulunmuştur ve tanı anındaki yaş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (136). Literatürle karşılaştırıldığında, çalışmamızda sekonder kanseri olan hastaların tanı anındaki yaşları arasında belirgin bir farklılık yoktur ve benzer şekilde tanı anındaki yaşın sekonder kanser gelişimine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızda, hastaların tanıdan itibaren sekonder kanser gelişme süresi incelendiğinde ortalama 14,1 (2,2-23,3) yıl ve sekonder kanser geliştiği zamanda ortalama yaşları 19,33 (7,01-33,58) yıl olarak hesaplanmıştır. Japonya’da ülke genelinde yapılmış, 11 yıllık izlem süresi olan bir çalışmada ise sekonder kanser geliştiren hastaların sekonder kanser geliştiğinde ortalama yaşları $14,9 \pm 7,9$ yıl ve sekonder kanser gelişme süresi ortalama $8,7 \pm 6,8$ yıl olarak değerlendirilmiştir (154). Sekonder kanser gelişme süresi, gelişen kanser türüne göre değişmektedir. Çalışmamızda sekonder AML gelişme süresi ortalama 3 (2,2-3,8) yıl iken, SSS kanserleri için ortalama 14 (8,4-23,3) yıldır. Literatürdeki en geniş seride, sekonder kanser gelişme süresi ortalama 4,8 (%50 aralık 2,6-8,9) yıl ve sekonder AML gelişme süresi ortalama 2,7 yıl iken, meningiom olmayan SSS tümörünün ortalama gelişme süresi 8,1 yıl, meningiom gelişme ortalama süresi 16,2 yıl olarak bildirilmiştir (4). Sekonder AML vakalarının incelendiği bir çalışmada, altı yıllık izlemde sekonder AML gelişme süresi ortalama 3,3 (1,25-8,3) yıl olarak bildirilmiştir (75). Goshen ve ark. yaptıkları çalışmada meningiom görülme sıklığının tedaviden 15 yıl sonra arttığını belirtmiştir (155). Dalton ve ark. sekonder AML gelişme süresini ortalama 22 ay ve solid tümör gelişme süresini ortalama 10,4 yıl olarak değerlendirmişlerdir (135). Çalışmamızda sekonder kanser gelişme süreleri, kanser türlerine göre incelendiğinde literatür ile benzerdir. Sekonder kanser gelişme yaşının daha büyük olmasının nedeni 10 sekonder kanser geliştiren olgunun üçünün SSS tümörü olması ve çalışmanın izlem süresinin 15,5 yıl olması olabilir. Tüm grup birlikte değerlendirildiğinde, sekonder kanser gelişme süresinin literatürden daha uzun olması, çalışmanın izlem süresinin daha uzun olması ile ilgili olabilir. Ayrıca çalışmamızda Modifiye St. Jude Total XV protokolü alan hastalarda sekonder kanser görülmemesi nedeni Modifiye St. Jude Total XIII protokolüne göre daha kısa bir izlem süresinde takip edilmiş olması olabilir.

Sekonder kanser geliştiren ve geliştirmeyen hastaların tanısal özellikleri karşılaştırmalı incelendiğinde, sekonder kanser geliştirenlerin tanı anındaki ortanca beyaz küre sayısı $11,65 (1,2-71,1) \times 10^9/L$ olup sekonder kanser olmayan hastalardan farklı bulunmamıştır ($p=0,472$). Beyaz küre sayısı lojistik regresyon testlerinde sekonder kanser gelişiminde risk faktörü olarak saptanmamıştır. Löning ve ark. yaptığı çalışmada, tüm hastaların ($n=5006$) ortanca beyaz küre sayısı $11,5 \times 10^9/L$ ve sekonder kanser geliştiren hastaların ortanca beyaz küre sayısını $11,75 \times 10^9/L$ olarak bulmuşlardır ve aralarında istatistiksel farklılık yoktur (136).

Sekonder kanser gelişimi ve ALL immün fenotipleri arasındaki ilişki incelendiğinde sekonder kanser geliştiren hastaların 8 (%80)'i B hücreli ALL, 1 (%10)'i T hücreli ALL ve 1 (%10)'i miks tip ALL'dir. Literatürdeki çalışmalarda, çalışmamıza benzer şekilde sekonder kanser geliştiren hastaların çoğunluğunu B hücreli ALL oluşturmaktadır (4,126). Sekonder kanser geliştirmeyen grupta da immün fenotip dağılımını benzerdir.

Sekonder kanser geliştiren hastaların SSS tutulumu incelendiğinde, tanı anında travmatik LP'si olan dört hasta mevcuttur. Çalışmamızda, travmatik LP'si olan hastaların, sekonder kanser geliştirme oranı diğer SSS tutulumlarına (SSS-1/2/3) göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,048$) ve tanı anında travmatik LP olanlarda sekonder kanser gelişme riski tanı anında travmatik LP olmayan hastalara göre 4,8 kat daha fazla bulunmuştur. Literatürde, travmatik LP'si olan hastaların olaysız sağkalımları daha düşük ve kümülatif SSS relaps görölme oranı daha yüksektir (144,145). BFM-95 protokolü alan hastalarda, travmatik LP'si olanların olaysız sağkalımı, SSS-1 hastalarından düşük ve SSS-3 hastalarından yüksek bir oranda saptanmıştır (156). Travmatik LP'si olan hastaların tedavi sonuçlarının incelendiği bir çalışmada, travmatik LP'si olan hastalarda SSS-1 vakaları ile karşılaştırıldığında tedavi başarısızlığı 2,39 kat daha fazla ve kümülatif kemik iliği relapsı insidansını daha yüksek saptanmıştır (144). SSS relapsının, tanıda travmatik LP'si olan hastalarda daha sık görölmesi, blastik hücrelerin santral sinir sistemine iyatrojenik girişi ile BOS'a blastik hücre ekimi, travmatik LP ile perivenüler veya parameningeal yol ile lösemik blastların daha kolay göç etmesinin sağlanması, travmatik ponksiyonu olan hastalarda ek olarak BOS örneğinde blastik hücre varlığının belirtilmemesi ve bu hastalara indüksiyondaki ek intratekaller dışında, SSS-2 veya SSS-3 'de olduğu gibi yeterli

intratekal tedavilerin uygulanmaması ile açıklanmaya çalışılmıştır (142,156). Literatürde sekonder kanser ile travmatik LP ilişkisini açıklayan yeterli veri yoktur. Çalışmamızın dikkate değer ve literatüre katkı sağlayacağını düşündüğümüz bulgusu olan tanıda travmatik LP olmasının sekonder kanser gelişme riskini artırdığına dair bulgumuzun, yıllar içerisinde hem kendi hasta popülasyonumuzda hem de literatür verileriyle de desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Löning ve ark. yaptığı çalışmada SSS tutulumu olan hastalarda sekonder kanserin kümülatif insidansı daha yüksektir ancak istatistiksel anlamlı bulunmamıştır (136).

Hastaların risk gruplarına bakıldığında sekonder kanser geliştiren ve geliştirmeyen hastalarda düşük risk ile orta/yüksek riskli tedaviler alma durumları arasında istatistiksel farklılık bulunmamıştır. Ancak klinik olarak anlamlı biçimde sekonder kanseri olan hastaların %80'inin orta/yüksek risk grubunda yer aldığı görülmektedir. Pui ve ark. Total XIII protokolünün sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmada da benzer şekilde sekonder kanserler yüksek riskli grupta daha çok iken istatistiksel farklılık bulunmamıştır (71). Orta/yüksek risk grubunda yer alan hastalarda etoposid kümülatif dozunun düşük risk grubuna göre daha yüksek olması ve orta/yüksek risk grubundaki bazı hastalara radyoterapi verilmiş olması sekonder kanser gelişimine zemin hazırlayan etkenler olabilir. Etoposid, epipodofilotoksinlerin sentetik türevi olup geniş bir antineoplastik aktiviteye sahiptir. Etoposidin uzun bir süre boyunca haftalık olarak uygulanması ve eş zamanlı olarak yoğun antimetabolit ve asparaginaz tedavisinin yanı sıra granülosit koloni uyarıcı faktör tedavisinin kullanılması epipodofiloksin kaynaklı sekonder AML riskini arttırmaktadır (157). Pui ve ark. yaptığı çalışmada, St. Jude Total X ve Total XI protokolü ile tedavi edilmiş hastalarda, epipodofilotoksinler ile sekonder AML ilişkisi incelenmiş, haftada bir veya haftada iki kez, uzun süreli epipodofilotoksin (etoposidli veya teniposidli) tedavisi bağımsız olarak sekonder AML gelişimi ile ilişkilendirmiştir (75). Modifiye St. Jude Total XV protokolünde, etoposid tedavisi kullanılmamaktadır ve çalışmamızda bu protokolde sekonder AML vakası görülmemesi nedeni etoposid tedavisinin kullanılmaması olabilir. Çalışmamızda Modifiye St. Jude Total XIII protokolünde görülen iki sekonder AML hastasına orta/yüksek riskli protokol verilmiş olup, orta/yüksek riskli Modifiye St. Jude Total XIII protokolünde etoposid daha sık verilmektedir.

Çalışmamızda sekonder kanser geliştiren hastalarda relaps oranı sekonder kanser geliştirmeyenlere göre daha yüksek saptanmıştır ($p=0,021$) ve relaps olan hastalarda sekonder kanser gelişme riski 4,5 kat daha fazla bulunmuştur. Bhatia ve ark. 1983-1995 yılları arasında tedavi almış 8831 ALL hastasını değerlendirdikleri bir çalışmada, relaps geçiren hastalarda sekonder kanser gelişme riskini 3,5 kat artmış olarak değerlendirmiştir. Relaps geçirme sekonder kanser türüne göre incelendiğinde, her bir kanser türünün gelişme riskini 2,5-3,5 kat arttırmaktadır (125). Neglia ve ark. yaptığı çalışmada 43 sekonder kanser vakasının 7'si (%16,2) daha önceden relaps geçirmiştir ve bunların beşi izole SSS relapsı ve ikisi izole kemik iliği relapsıdır (129). Löning ve ark. yaptığı çalışmada, 5006 ALL hastasını değerlendirmiş, 46 sekonder kanser vakasını izlemiştir. Relaps gelişen hastalarda sekonder kanserlerin kümülatif insidansını tüm hasta popülasyonuna göre daha yüksek bulmuşlardır (136). Dalton ve ark. yaptığı çalışmada, 1597 hastada gelişen toplam 13 sekonder kanser vakasını incelemiş ve hastalarının çoğunluğunun relaps geçirdiğini, relaps geçirmeden sekonder kanser gelişiminin nadir olduğunu raporlamışlardır (135).

Sekonder kanser olan hastalar ile sekonder kanser olmayan hastaların relaps yerleri arasında bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,195$). Borgmann ve ark. yaptığı çalışmada da relaps ALL hastaları incelenmiş olup, relaps yerleri ve relaps geçirme sıklığının sekonder kanser geliştirme üzerinde anlamlı bir farklılığının olmadığını raporlamışlardır (127). Neglia ve ark. yaptığı çalışmada, toplam 43 sekonder kanser vakasının yedisinde relaps öyküsü mevcuttur. Yedi hastanın beşi izole SSS relapsı ikisi izole kemik iliği relapsı geçirmiştir (129). Çalışmamız ile literatür uyumlu olsa da sekonder kanser hasta sayısının az olması nedeniyle relaps yerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ortaya konmamış olabilir. Relaps olan hastaların tedavi yönetimi relaps yerine göre değişmekte olup, uygulanan kemoterapi ve radyoterapi farklılık göstermektedir.

Radyoterapinin sekonder kansere etkisi literatürde uzun yıllardır tartışılmaktadır ve günümüzde ALL tedavisinde kullanımı oldukça sınırlıdır (158,159). Radyoterapinin kümülatif dozu ve uygulandığı alanın, sekonder kanser gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir. Kraniyal radyoterapi alan hastalarda özellikle SSS ve baş boyun kanserlerinin geliştiği bildirilmiştir. Lösemi protokollerinde verilen radyoterapi dozları incelendiğinde 18 Gy üzerindeki dozlarda tedavi edilmiş hastalarda

daha sık sekonder kanser görüldüğü raporlanmıştır (81,127,129,134). Çalışmamızda sekonder kanser olan ve olmayan hastalarda radyoterapi alma durumu, istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ancak sekonder kanser olan vakaların %50'sinin radyoterapi almış olduğu görülmektedir. Çalışma grubumuzdaki tiroid ve meme kanseri olan iki hasta, radyoterapi almamış olmamasına rağmen sekonder kanser geliştirmiştir ve genel popülasyonda sık görülen bu iki kanser türü rastlantısal olarak hastalarımızda görülmüş olabilir. Modifiye St. Jude Total XV protokolünde radyoterapi kullanımını sınırlandırılmış olup bu protokolü alan hastalarda hiç sekonder kanser görülmemesinin nedeni Modifiye St. Jude Total XIII'e göre daha az hastaya radyoterapi uygulanmış olması olabilir. Çalışmamızdaki uygulanan radyoterapi yerlerine göre sekonder kanserler incelendiğinde, üç SSS kanseri de daha önceden kraniyal radyoterapi uygulanmış hastalardır. Çalışmamızda, sekonder kanser geliştiren hastaların aldıkları ortanca radyoterapi dozu istatistiksel olarak farklı olmamakla birlikte sekonder kanser geliştirmeyen hastalara göre daha yüksektir. Bölümümüzde bu hastalara 18-24 Gy dozlarında radyoterapi tedavisi uygulanmıştır. Sekonder kanser geliştiren hastalarda öncesinde HKHN yapılmış birey yoktur ve ayrıca HKHN hazırlık rejimlerindeki tüm vücut ışınlama alan hasta da bulunmamaktadır.

ALL hastalarına verilen tedavi protokolleri ile yüksek kür oranlarının yanı sıra uzun dönemde karşılaşılan problemleri en aza indirmek de hedeflenmelidir. Bu problemlerden biri de infertilitedir. Çalışmamızda 18 yaş üzerinde hayatta olan hastalar telefon ile aranmıştır. Modifiye St. Jude Total XIII protokolünde 159 hastanın 114'üne ve Modifiye St. Jude Total XV protokolü alan 51 hastanın 39'una ulaşılmıştır. Çalışmamızda Modifiye St. Jude Total XIII protokolü alan hastaların 29'u (%25,4) ve Modifiye St. Jude Total XV protokolünde ise 3'ü (%7,6) evlidir. İki protokolda evlilik oranlarının farklı olmasının nedeni, hastaların arandıkları andaki ortanca yaşlarının farklı olması ile ilgili olabilir.

Byrne ve ark. kraniyal radyoterapi alan ALL hastalarını değerlendirdikleri bir çalışmada, hastaların kontrol grubuna göre daha az sıklıkta evlendiğini ancak evlenme yaşının benzer olduğunu belirtmiştir (160). Türkiye İstatistik Kurumu'nun 2021 yılına ait verilerine göre Türkiye'de en sık 20-24 yaş aralığında evlenilmektedir (161,162). Çalışmamızdaki ALL hastalarının Türkiye'deki genel popülasyona göre daha az sıklıkta ve Modifiye St. Jude Total XIII protokolü alanların daha geç evlendiği

görülmektedir. Pui ve ark. 584 ALL hastasını değerlendirdikleri bir çalışmada, evlilik oranının ALL hastalarında ve genel popülasyonda benzer olduğunu ancak radyoterapi almış kadın hastalarda genel popülasyona göre daha düşük evlilik oranlarının görüldüğünü belirtmiştir (81). Literatürde farklı sonuçların yer almasının nedeni evliliğin sosyokültürel faktörlerden de etkilenmesi olabilir.

Evli olan bireylerin çocuk sahibi olma durumuna bakıldığında, Modifiye St. Jude Total XV protokolü almış, evli üç hastanın biri ve Modifiye St. Jude Total XIII protokolünü almış evli 29 hastanın 14'ü (%48,3) çocuk sahibi olmuştur. Çalışmamızdaki çocuk sahibi olmayan evli 17 hastanın 14'ü 2020-2022 yılları içerisinde evlenmiştir ve çocuk sahibi olmayı planlamamaktadır. Diğer hastalar (n=3), 2017-2018 yılları arasında evlenmiş olup in vitro fertilizasyon yöntemi deneyen hastalardır. Çocuk sahibi olmayan hastaların, çoğu yeni evlenmiş olması nedeniyle infertilite hakkında yeterli düzeyde bilgi sahibi olunamamıştır. Erkek ALL hastalarında, alkilleyici ajanlar ve testise uygulanan radyoterapi nedeniyle infertilite, gonadlarda fonksiyon bozukluğu ve semen kalitesinde azalma görülebilir (114,115,163–165). Green ve ark. yaptığı ALL hastalarının almış oldukları tedaviler ile hastaların sperm analizlerini karşılaştırdıkları 241 erkek ALL hastasını içeren bir çalışmada, 62 (%35,8) hastanın normal, 46 (%26,6) hastanın oligospermik ve 65 (%37,6) hastanın azospermik olduğu ve normal sperm konsantrasyonuna sahip 62 hastanın 32'sinin kraniyal radyoterapi aldığını raporlanmıştır. Bu çalışmada ayrıca 24 Gy veya daha düşük dozdaki kraniyal radyoterapinin erkeklerde azospermiye yol açmadığı bildirilmiştir. (166). Literatürde, testis relapsı nedeniyle, 24 Gy testiküler radyoterapi alan hastalarda ise leyding hücrelerinde fonksiyon bozukluğu olduğu bildirilmiştir (111,167). Çocukluk çağı kanserlerinin uzun dönemde fertilizasyon durumunun değerlendirildiği bir çalışmada, 7,5 Gy üzerindeki testiküler radyoterapi ve alkilleyici ajanlarla tedavi edilmiş erkek hastaların daha az sıklıkta çocuk sahibi olabildiğini bildirilmiştir. Ayrıca, bu çalışmada tanı yaşı 15-20 olan hastaların fertilizasyon olasılığının daha düşük olduğu belirtilmiştir (114). Çalışmamızda ise çocuk sahibi olan 15 hastanın 11'i radyoterapi almamışken, dördünde kraniyal radyoterapi öyküsü mevcuttur. İn vitro fertilizasyon yöntemine başvuran, beş hastanın üçünde kraniyal radyoterapi, birinde kraniyospinal radyoterapi öyküsü mevcuttur.

İnfertilite tanımına uyan erkek hastaların ortanca tanı yaşı 13 olup, puberte çağında tedavi almış hastalardır.

Kadın hastaların fertilizasyonu değerlendirildiğinde, 5149 çocukluk çağı kanser hastasının kardeşleri ile karşılaştırıldığı çalışmada, çocukluk çağında kanser olan hastaların gebe kalma rölatif riski 0,81 (%95 CI, 0,73-0,90, $p<0,001$) olarak bulunmuştur. Ayrıca 30 Gy üzerinde hipotalamus ve pitüiter beze veya 5 Gy üzerinde over ve uterus radyoterapi almış hastaların daha az sıklıkta gebe kaldığı bildirilmiştir (168). Byrne ve ark. kadın ALL hastalarının doğurganlıklarını değerlendirdiklerinde, kraniyal radyoterapi almış ALL hastalarının doğurganlık oranını, kontrol grubuna göre belirgin düşük bulmuştur. Bu çalışmada sadece kemoterapi almış ALL hastalarının, hem kemoterapi hem de radyoterapi almış hastalara göre doğurganlık oranı daha yüksektir (rölatif risk= 0,39) (160). Kemoterapi ve radyoterapinin, gonadlara verdiği hasar nedeniyle primordiyal foliküllerin hızlı ve büyük bir oranda kaybı, gonadal yetmezliğe ve kalıcı infertiliteye neden olabilmektedir (169). Freycon ve ark. yaptığı çalışmada, 1987-2007 yılları arasında tedavi almış 174 kadın ALL hastasında, alkilleiyici ajanlar ve tüm vücut ışınlamanın doğurganlığı belirgin azalttığını ancak tanı anındaki yaşın ve verilen antrasiklin dozlarının doğurganlık üzerinde etkili olmadığını belirtmiştir. Ayrıca, bu çalışmada, ALL hastalarının genel popülasyona göre daha erken yaşta çocuk sahibi olduğu ancak toplumdaki aynı yaş grubundaki kadınlara göre daha az sıklıkta çocuk sahibi oldukları raporlanmıştır (6). Çalışmamızda ise çocuk sahibi olan 14 hastanın 4'ü kadındır ve ilk çocuk sahibi oldukları ortanca yaş 24 (18-29) 'tür. Türkiye'de 2021 yılında ilk doğumunu gerçekleştiren annelerin ortalama yaşı 26,7 olarak raporlanmıştır (170). Çalışmamızda da ALL hastaları genel popülasyona göre benzer ve biraz daha erken yaşta ilk çocuk sahibi olmuşlardır. İnfertilite tanımına uyan tek bir kadın hasta mevcuttur ve lösemi tedavisinde Modifiye St. Jude Total XIII orta/yüksek protokolü ve kraniyal radyoterapi almıştır.

Çocukluk çağında 2-3 yıl boyunca tedavi alan hastaların eğitimlerinde de bazı aksamalar olmaktadır. Hastalar hem tedavi döneminde hem de sonrasında eğitimlerine devam etmekte güçlük çekmektedir. Çalışmamızda, 18 yaş üzerindeki yaşayan hastaların Modifiye St. Jude Total XIII protokolünde %35,1'i halen eğitimine devam ederken, bu oranın Modifiye St. Jude Total XV protokolünde %43,6 olmasının nedeni aralarındaki yaş farkı olabilir.

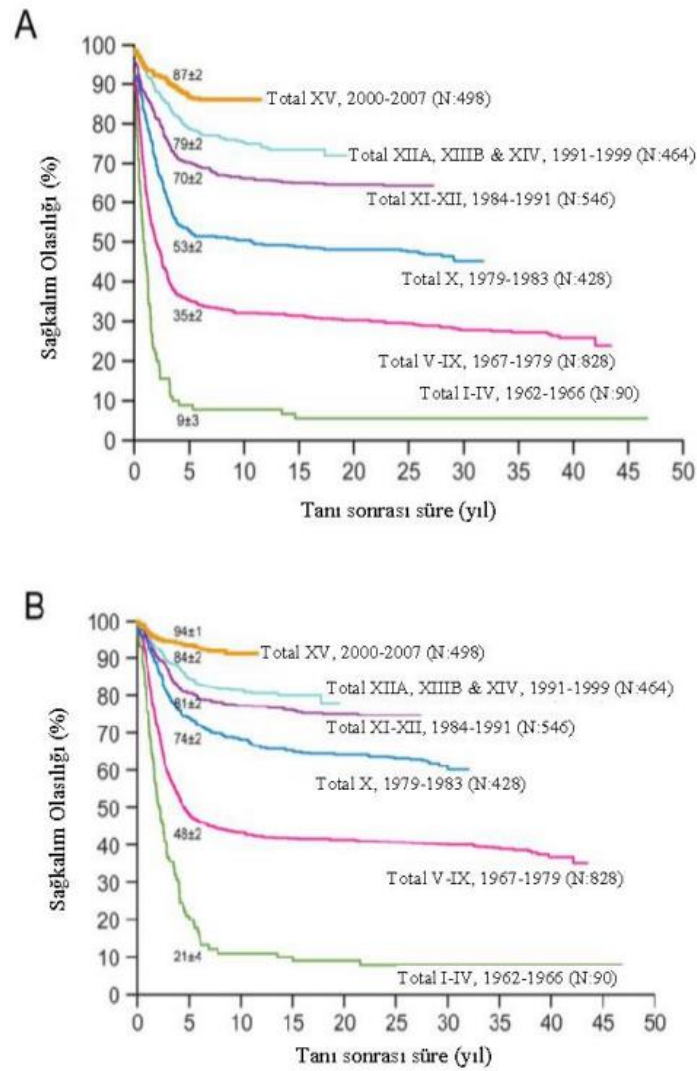
Hastaların eğitim durumları incelendiğinde Modifiye St. Jude Total XIII protokolü alan hastaların %1,8'i ilköğretim mezunu iken %25,4'ü lise mezunudur. Lisans eğitimine devam eden veya bu eğitimi tamamlayanlar ise %68,4'tür. Türkiye İstatistik Kurumu'nun 2021 verileri incelendiğinde, Türkiye'de 15 yaş üzerindeki bireylerin %26,2'si lise mezunu, %20,8'si lisans veya lisanüstü program mezunudur (161). Literatüre bakıldığında ise ALL hastalarının hem kardeşleri hem de genel popülasyonla karşılaştırıldığında, entelektüel düzeylerinin ve akademik başarılarının daha düşük olduğu görülmüştür (171–174). ALL hastalarımızın, genel popülasyona göre eğitim düzeyinin daha iyi olmasının nedeni, tedavileri boyunca ve sonrasında aldıkları evde özel eğitim programlarının eğitimde aksamanın önüne geçmesi ve yıllar içerisinde Türkiye'de üniversitelerin sayısının artarak lisans programlarında eğitim görmesinin yaygınlaşması olabilir.

ALL hastalarının, tedavi bitiminden sonra uzun dönemde karşılaşılabilecekleri problemlerden biri de işsizliktir. Boer ve ark. yaptığı çok uluslu bir çalışmada, çocukluk çağı kanseri tedavisi görmüş bireyler, sağlıklı bireylere göre yaklaşık iki kat daha fazla işsiz kalmaktadır. İşsizlik problemi, kanser türüne göre değişmekte ve SSS tümörü olan hastalarda işsizlik problemi beş kat daha fazla görülmektedir (175). Fransa'da, 845 ALL hastasının değerlendirildiği çalışmada 325 (%38,4) hastanın çalıştığı, 425 (%50,3) hastanın öğrenci olduğu, 36 hastanın (%4,3) iş aradığı ve 59 (%7) hastanın çalışmadığı bildirilmiştir. Fransa'daki genel popülasyonla karşılaştırıldığında işsizlik oranları daha düşük olarak bulunmuştur (176). Çalışmamızda, Modifiye St. Jude Total XIII protokolü alan hastaların 59'u (%51,8) çalışırken, 40'ı (%35,1) öğrenci ve 15'i (%13,2) herhangi bir işte çalışmamaktadır. Herhangi bir işte çalışmayan 15 kişiden dördü üniversite sınavlarına hazırlanmaktadır ve dokuzu aktif olarak iş aramaktadır. İş arayan bireyler, tüm grubun %7,8'ini oluşturmaktadır. Modifiye St. Jude Total XV protokolünü alan hastalarda ise öğrenci oranı (%43,6) olup daha fazladır ve bu durum gruplar arasındaki yaş farkı ile açıklanabilir. Çalışmamızda, işsizlik oranının daha fazla olmasının nedeni ülkeler arası işsizlik oranlarının farklı olması ile açıklanabilir. Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre Türkiye'de 2021 yılında işsizlik oranı %12'dir ve çalışmamızda da benzer şekilde ALL hastalarında işsizlik oranı Türkiye'deki genel popülasyona göre daha düşük olarak bulunmuştur (161).

Akut lösemi tedavisi, sekonder kanserler ve infertilitenin dışında endokrinolojik, kardiyak, renal, hepatik ve nörolojik birçok sistemde yan etkilere neden olmaktadır. Bölümümüzde, sekonder kanserler ve infertiliteyi inceleyen çalışmamız dışında, ALL tedavisi sonrasında gelişen komplikasyonlar hakkında yapılmış başka çalışmalar da mevcuttur. Yetgin ve ark. Modifiye St. Jude Total XI ve XIII protokolü alan hastaların uzun dönemde böbrek hasarını incelemiş, hastaların %19'unda glomerüler filtrasyon hızı, %16,4'ünde tübüler fosfor geri emilimi, %6'sında beta2 mikroglobulin ve %40,5'inde böbrek sintigrafisi ile taramalarda anormallik saptamıştır (177). Alikasifoğlu ve ark. YDMPZ ve konvansiyonel doz steroid tedavisinin osteoporoza olan etkisini karşılaştırmış, ortalama lomber omurga kemik mineral dansitometrisinde z skoru değeri konvansiyonel doz steroid alan hastalarda -1,75 ve YDMPZ alan hastalarda -1,66 olarak bulmuştur. YDMPZ ve konvansiyonel doz steroid tedavisinin osteoporoza etkisinde istatistiksel farklılık bulunmamaktadır (178). Kuşkonmaz ve ark. 1991-2003 yılları arasında tedavi almış ALL hastalarında gelişen nörolojik komplikasyonları değerlendirmiş; en sık menenjit, serebral enfarktüs ve venöz tromboz geliştiğini bildirmiştir (179). Aytaç ve ark. ALL tedavisi alan hastalarda akut ve uzun süreli nörolojik komplikasyonları incelemiş; nörotoksisite insidansının kemoterapötiklerin kümülatif dozu, intratekal tedavilerin sıklığı ve radyoterapi ile arttığını belirtmiştir. Nörolojik komplikasyonlar relaps olan hastalarda 4,5 kat daha sık görülmüştür (180).

Çalışmamızda, 1997-2008 yılları arasında verilen Modifiye St. Jude Total XIII protokolünde ortanca 15,5 (0,2-25) yıllık izlem süresinde 45 (%20,4) hasta eksitus olmuştur. Hastaların beş yıllık genel sağkalım oranı %85,8 ve olaysız sağkalım oranı %78,7, on yıllık genel sağkalım oranı %80,4 ve olaysız sağkalım oranı %77 olarak değerlendirilmiştir. ALL hastalarının sağkalım süresi 1961 yılında %20 iken tedavi protokollerinin geliştirilmesi ve destek hizmetlerinin artması ile yıllar içerisinde artarak günümüzde %90'nın üzerine çıkmıştır (Şekil 5.1) (2,74). Literatürde St. Jude Total XIII protokolü alan hastalara bakıldığında, SSS relapslarının değerlendirildiği çalışmada beş yıllık olaysız sağkalım oranı %80,2 olarak bulunmuştur (181). Pui ve ark. St. Jude Total XIII protokolü alan hastalarda beş yıllık genel sağkalım oranını %85,7 ve olaysız sağkalım oranını %80,8 olarak raporlamıştır. Başka bir çalışmada 1990-1994 yılları arasında COG protokolü ile beş yıllık genel sağkalım oranı %83,7

olarak bulunmuştur (182). Schrappe ve ark. ALL-BFM 90 protokolünün sonuçlarını değerlendirdiği çalışmada, altı yıllık olaysız sağkalım oranı %78 olarak belirtilmiştir (183). Yılmaz ve ark. Modifiye St. Jude Total XV protokolünün sonuçlarını değerlendirdiklerinde beş yıllık genel sağkalım %89,2 ve olaysız sağkalım %85,6 olarak bildirilmiştir (137). Çalışmamızın sağkalım sonuçları aynı yıllar içerisinde verilen protokollerin sonuçları ile benzerdir.



Şekil 5.1. St. Jude Çocuk Araştırma Hastanesi'nde 1962-2007 yılları arasında tedavi edilmiş ALL hastalarının olaysız (A) ve genel (B) sağkalım eğrileri.

Literatürde, sekonder kanser tanısından sonra sağkalımları incelendiğinde; sekonder AML hastalarının beş yıllık genel sağkalım oranı %18,1, MDS hastalarının %31,1 ve meningiom olmayan SSS kanserlerinin %18,3 olarak bulunmuştur ve sekonder kanserler içerisinde AML ve meningiom olmayan SSS kanserleri en kötü prognoza sahiptir. Hodgkin lenfoma, tiroid karsinomları ve meningiom kanserlerinde ise beş yıllık genel sağkalım %90'ın üzerindedir (4). Japonya'da ülke çapında yapılan çalışmada ise çocukluk çağı kanserlerine ikincil gelişen kanserlerde sekonder AML ve beyin tümörü vakalarının en düşük beş yıllık genel sağkalım oranına (sıra ile %29 ve %53) sahip olduğu bildirilmiştir (154). Çalışmamızda da sekonder AML olan bir hasta ve glial tümörü olan bir hasta sekonder kanser tanısı aldıktan sonraki bir yıl içerisinde eksitus olmuştur. Sekonder AML olan ikinci hasta ise HKHN yapıldıktan altı yıl sonra enfeksiyon nedeniyle eksitus olmuştur. Çalışmamızda da sekonder AML ve glial tümör hastalarının prognozu daha kötüdür. Geri kalan yedi hastanın altısında tedavi ile kür sağlanmış ve bir hasta tedavisine devam etmektedir. Sekonder kanser görülen altı hastanın sekonder kanser tanısını 2018-2022 yılları arasında almış olması nedeniyle sekonder kanser tanısından itibaren beş yıllık genel sağkalım çalışmamıştır ancak ALL tanısından itibaren değerlendirildiğinde, sekonder kanser geliştiren hastaların beş yıllık genel sağkalım oranı %90 ve 10 yıllık sağkalım oranı %80 olarak bulunmuştur. Literatürde çocukluk çağı kanser hastalarının uzun dönem izlemi hakkında birçok çalışma mevcutken, sekonder kanser geliştiren hastaların sağkalım değerlendirmesi hakkında kısıtlı veri vardır. Ju ve ark. yaptığı çalışmada, çocukluk çağı kanserlerinden sonra gelişen sekonder kanserleri incelemiş ve çalışmamızla benzer şekilde sekonder kanser geliştiren hastalarda primer kanserin tanısından itibaren beş yıllık genel sağkalım oranını diğer hastalara göre daha yüksek ancak zaman geçtikçe daha düşük olarak raporlamışlardır. On yıllık genel sağkalım oranında ise istatistiksel farklılık bulunmamıştır (184).

Sekonder kanser gelişme mekanizmaları ve risk faktörleri aydınlatıldıkça, bu kanserlerin azaltılması daha mümkün olacaktır. Yıllar içerisinde belirlenen riskler doğrultusunda tedavi protokollerinde değişikliklere gidilmiştir. Akut lösemi tedavisi alan bireylerde sekonder kanserlerin erken tanısı için hastaların aldığı tedavilerin geç dönemdeki etkileri değerlendirilerek, hastaların hayat boyunca klinik izlemleri

sağlanmalı ve hastalar sekonder kanser konusunda bilgilendirilerek yakınmaları doğrultusunda daha erken başvuruları sağlanmalıdır.

Çocukluk çağında, kanser tedavisi alan bireylerde, kemoterapi ve radyoterapinin etkisi ile fertilitte oranları azalmaktadır. Hastalarda tedavi yaşına ve tedavi protokollerine göre infertilite riski değerlendirilmeli ve tedaviye başlamadan önce hasta ve ailelerine fertilitte ile ilgili bilgilendirme yapılmalıdır. Tedavi sırasında ve sonrasında fertilitteyi korumak için geliştirilmiş yöntemlerden diğer bölümler ile iş birliğinde bulunularak faydalanılmalıdır. İnfertiliteye neden olan risk faktörlerinin belirlenmesi ve fertilitteyi koruma yöntemlerinin geliştirilmesi ile infertilite oranlarının azaltılmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın, kısıtlılıkları arasında, sekonder kanser grubundaki kısıtlı sayıda hasta olması ve özellikle 1997-2004 yılları arasında tedavi görmüş bazı hastalara çalışma süresince telefon ile ulaşılamaması yer almaktadır. Türkiye’de sabit hat kullanımı 2004 yılına kadar yüksek bir oranda iken, cep telefonu kullanımının yaygınlaşması ile günümüzde oldukça azalmıştır. Çalışmamızda, dosya kayıtlarında sabit hat numaraları olan hastalara ulaşılmakta zorluk çekilmiştir ve bu durum bazı veri kayıplarına yol açmıştır.

Sonuç olarak, çalışmamız geniş bir lösemi grubunda, uzun dönem sonuçlarını içermesi ve iki farklı protokolü birlikte değerlendirerek ortaya koyması nedeniyle de önemlidir. Ayrıca, sekonder kanser ve infertiliteye etki edebilecek birçok tanı ve tedavi özelliklerini birlikte ele alan ve yaklaşık 16 yıllık uzun süreli izlemi olan bir çalışma olması nedeniyle değerlidir. Bu çalışmanın devamında, Modifiye St. Jude Total XV protokolünün uzun süreli izlemi ile sekonder kanser ve infertilite durumunun yıllar içerisinde yeniden değerlendirilmesi ve gelecekte Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilim Dalı ile çocuk sahibi olamayan hastaların daha detaylı incelendiği bir çalışma yapılması planlanmıştır. ALL hastalarının uzun dönemde karşılaşılabileceği sorunları azaltmak ALL tedavisinin ana hedeflerinden biri olmalıdır.

6. SONUÇLAR

1. Modifiye St. Jude Total XIII protokolünde 10 sekonder kanser olgusu görülürken, Modifiye St. Jude Total XV protokolünde herhangi bir sekonder kanser gelişmemiştir.

2. Hastalarda görülen sekonder kanserler, üç SSS tümörü (iki glial tümör ve bir menenjiom), iki tiroid kanseri (bir papiller tiroid kanseri ve bir folliküler tiroid kanseri), iki sekonder AML, bir dil skuamöz hücreli karsinom, bir meme kanseri ve bir T hücreli lenfoblastik lenfomadır.

3.SSS tümörlerinin ortanca gelişme süresi 14 yıl iken, sekonder AML ortanca üç yılda gelişmiştir.

4. Tanı anındaki yaş, beyaz küre sayısı, cinsiyet, immün fenotip, risk grubu, relaps yeri, radyoterapi ve radyoterapi yerinin sekonder kanser gelişimine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

5. Sekonder kanser gelişimini arttıran faktörler, relaps ve tanı anında travmatik LP olarak tespit edilmiştir. Relaps sekonder kanser gelişim riskini 4,5 kat ve tanı anında travmatik LP sekonder kanser gelişim riskini 4,8 kat arttırmaktadır.

6. ALL hastalarının bazılarının evlilik durumlarına bakıldığında, Modifiye St. Jude Total XIII ve XV protokolleri ile tedavi edilen hastaların evlilik durumu sırasıyla %25,4 ve %7,7 olarak bulunmuştur.

7. Modifiye St. Jude Total XIII protokolü alan hastalar Türkiye'deki genel popülasyona göre daha geç evlenmiştir. Modifiye St. Jude Total XV protokolünü alan hastalar ise genel popülasyonla benzer zamanda evlenmiştir.

8. İnfertilite tanımına uyan beş hasta (dört erkek ve bir kadın) mevcuttur.

9. İnfertilite tanımına uyan hastaların tamamı, puberte döneminde orta/yüksek riskli protokol almıştır. Beş hastanın dördünde radyoterapi öyküsü vardır.

10. Modifiye St. Jude Total XIII protokolü alan hastalarda çalışma ve evlilik oranları Modifiye St. Jude Total XV protokolüne alan hastalara göre daha yüksektir.

11. Modifiye St. Jude Total XIII protokolündeki hastaların %68,4'ü lisans mezunu veya öğrencisi iken, Modifiye St. Jude Total XV protokolü alan hastaların %51,3'ü lisans öğrencisi veya mezunudur. ALL hastalarının eğitim düzeyi genel popülasyona göre daha yüksektir.

12. Modifiye St. Jude Total XIII protokolünde herhangi bir işte çalışmayan 15/114 kişinin dördü üniversite sınavlarına tekrar hazırlanmayı düşünürken, dokuzu iş aramaktadır. İki hasta kendi isteğiyle herhangi bir işte çalışmayı planlamamaktadır.

13. Modifiye St. Jude Total XV protokolünde herhangi bir işte çalışmayan 14/39 hastanın altısı üniversite sınavlarına tekrar hazırlanmayı düşünürken, yedisi iş aramaktadır. Bir hasta herhangi bir işte çalışmayı düşünmemektedir.

14. ALL hastalarının işsizlik düzeyi Türkiye'deki genel popülasyonun altındadır.

15. Modifiye St. Jude Total XIII protokolü alan hastaların ortalama sağkalım süresi 20,6 (%95 güven aralığı 19,4–21,8) yıldır. Hastaların beş yıllık genel sağkalım oranı %85,8±2,4 ve olaysız sağkalımı %78,7±2,8 olarak hesaplanmıştır. On yıllık genel sağkalım oranı 80,4±2,8 ve olaysız sağkalımı %77,0±2,9 olarak değerlendirilmiştir.

16. Modifiye St. Jude Total XV protokolü alan hastalarda beş yıllık genel sağkalım %89,2±2,3 ve olaysız sağkalım %85,6±2,6 olarak değerlendirilmiştir.

17. Sekonder kanser görülen hastaların ortalama sağkalım süresi 18,7 (%95 güven aralığı 14-23,4) yıldır. Sekonder kanser geliştiren hastaların beş yıllık genel sağkalım oranı %90,0±9,5 ve on yıllık genel sağkalım oranı %80,0±12,6 olarak değerlendirilmiştir.

18. Sekonder kanseri olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında ortalama sağkalım süreleri, beş yıllık genel sağkalım ve on yıllık genel sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak farklılık yoktur.

7. KAYNAKLAR

1. Sarıbeyoğlu, E. Temel Pediatri. İçinde: Sema Anak, editör. Lösemiler. 2. bs Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 2020. s. 1874-8.
2. Pui CH, Evans WE. A 50-Year Journey to Cure Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Semin Hematol.* 2013;50(3):185-96.
3. Pui CH. To Delay or Not to Delay, That Is the Question in ALL Patients Who Do Not Receive Prophylactic Cranial Irradiation. *Cancer.* 2018;124(23):4442-6.
4. Schmiegelow K, Levinsen MF, Attarbaschi A, Baruchel A, Devidas M, Escherich G, et al. Second malignant neoplasms after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2013;31(19):2469-76.
5. Travis LB, Ng AK, Allan JM, Pui CH, Kennedy AR, Xu XG, et al. Second Malignant Neoplasms and Cardiovascular Disease Following Radiotherapy. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(5):357-70.
6. Freycon F, Trombert-Paviot B, Casagrande L, Berlier P, Bertrand Y, Plantaz D, et al. Age at Birth of First Child and Fecundity of Women Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (1987–2007): A Study of the Childhood Cancer Registry of the Rhône-Alpes Region in France (ARCERRA). *Pediatric Hematology and Oncology.* 2015;32(4):273-83.
7. Dong Y, Shi O, Zeng Q, Lu X, Wang W, Li Y, et al. Leukemia incidence trends at the global, regional, and national level between 1990 and 2017. *Exp Hematol Oncol.* 2020;9(1):14.
8. Kutluk MT, Yeşilipek A. Pediatric cancer registry in Turkey 2009-2019 (TPOG & TPHD). *JCO.* 2020;38(15_suppl):e22513-e22513.
9. Greaves M. Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer.* 2006;6(3):193-203.
10. Hjalgrim LL. Birth Weight as a Risk Factor for Childhood Leukemia: A Meta-Analysis of 18 Epidemiologic Studies. *American Journal of Epidemiology.* 2003;158(8):724-35.
11. Eden T. Aetiology of childhood leukaemia. *Cancer Treatment Reviews.* 2010;36(4):286-97.
12. Greaves M. A causal mechanism for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Cancer.* 2018;18(8):471-84.
13. Pui CH, Nichols KE, Yang JJ. Somatic and germline genomics in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16(4):227-40.
14. Bispo JAB, Pinheiro PS, Kobetz EK. Epidemiology and Etiology of Leukemia and Lymphoma. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2020;10(6):a034819.
15. Ross JA, Spector LG, Robison LL, Olshan AF. Epidemiology of leukemia in children with Down syndrome. *Pediatric Blood & Cancer.* 2005;44(1):8-12.
16. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine.* 2004;350(15):1535-48.
17. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet.* 2013;381(9881):1943-55.
18. Roberts KG, Mullighan CG. Genomics in acute lymphoblastic leukaemia: insights and treatment implications. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12(6):344-57.
19. Croce CM. Oncogenes and Cancer. *N Engl J Med.* 2008;358(5):502-11.

20. Van Eys J, Pullen J, Head D, Boyett J, Crist W, Falletta J, et al. The French—American—British (FAB) classification of leukemia. The pediatric oncology group experience with lymphocytic leukemia. *Cancer*. 1986;57(5):1046-51.
21. Lilleyman JS, Hann IM, Stevens RF, Eden OB, Richards SM. French American British (FAB) morphological classification of childhood lymphoblastic leukaemia and its clinical importance. *Journal of Clinical Pathology*. 1986;39(9):998-1002.
22. Lilleyman JS, Britton JA, Anderson LM, Richards SM, Bailey CC, Chessells JM. Periodic acid Schiff reaction in childhood lymphoblastic leukaemia. The Medical Research Council Working Party on Childhood Leukaemia. *Journal of Clinical Pathology*. 1994;47(8):689-92.
23. Carroll WL, Bhatla T. Chapter 18- Acute Lymphoblastic Leukemia. Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD, editors. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology (Sixth Edition)*. San Diego: Academic Press; 2016. s. 367-89.
24. Ören Hale, Güneş Adalet Meral. Lösemiler. İçinde: Yurdakök Murat, Yeşilipek A, editörler. *Yurdakök Pediatri*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 2017. s. 3364-87.
25. Hann IM, Richards SM, Eden OB, Hill FGH. Analysis of the immunophenotype of children treated on the Medical Research Council United Kingdom Acute Lymphoblastic Leukaemia Trial XI (MRC UKALLXI). *Leukemia*. 1998;12(8):1249-55.
26. Szczepański T, van der Velden VHJ, van Dongen JJM. Classification systems for acute and chronic leukaemias. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2003;16(4):561-82.
27. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(16):1541-52.
28. Béné MC. Biphenotypic, bilineal, ambiguous or mixed lineage: strange leukemias! *Haematologica*. 2009;94(7):891-3.
29. Kebriaei P, Anastasi J, Larson RA. Acute lymphoblastic leukaemia: diagnosis and classification. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2002;15(4):597-621.
30. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
31. Holmfeldt L, Wei L, Diaz-Flores E, Walsh M, Zhang J, Ding L, et al. The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. 2013;45(3):242-52.
32. Zelent A, Greaves M, Enver T. Role of the TEL-AML1 fusion gene in the molecular pathogenesis of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Oncogene*. 2004;23(24):4275-83.
33. Ma SK, Wan TSK, Chan LC. Cytogenetics and molecular genetics of childhood leukemia. *Hematological Oncology*. 1999;17(3):91-105.
34. Ren R. Mechanisms of BCR-ABL in the pathogenesis of chronic myelogenous leukaemia. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(3):172-83.
35. Mullighan CG, Su X, Zhang J, Radtke I, Phillips LAA, Miller CB, et al. Deletion of IKZF1 and Prognosis in Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(5):470-80.
36. Marke R, van Leeuwen FN, Scheijen B. The many faces of IKZF1 in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2018;103(4):565-74.

37. Hunger S. Chromosomal translocations involving the E2A gene in acute lymphoblastic leukemia: clinical features and molecular pathogenesis. *Blood*. 1996;87(4):1211-24.
38. Diakos C, Xiao Y, Zheng S, Kager L, Dworzak M, Wiemels JL. Direct and Indirect Targets of the E2A-PBX1 Leukemia-Specific Fusion Protein. Eaves CJ, editor. *Plos One*. 2014;9(2):e87602.
39. Martinez-Climent J. Molecular cytogenetics of childhood hematological malignancies. *Leukemia*. 1997;11(12):1999-2021.
40. Krivtsov AV, Armstrong SA. MLL translocations, histone modifications and leukaemia stem-cell development. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(11):823-33.
41. Delgado MD, León J. Myc Roles in Hematopoiesis and Leukemia. *Genes Cancer*. 2010;1(6):605-16.
42. Korać P, Dotlić S, Matulić M, Zajc Petranović M, Dominis M. Role of MYC in B Cell Lymphomagenesis. *Genes*. 2017;8(4):115.
43. Weng AP, Ferrando AA, Lee W, Morris JP, Silverman LB, Sanchez-Irizarry C, et al. Activating Mutations of *NOTCH1* in Human T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Science*. 2004;306(5694):269-71.
44. Gutierrez A, Silverman LB. Acute lymphoblastic leukemia. Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux S, editors. *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood*. 8. bs Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. s. 1527-55.
45. Fishel RS, Farnen JP, Hanson CA, Silver SM, Emerson SG. Acute lymphoblastic leukemia with eosinophilia. *Medicine (Baltimore)*. 1990;69(4):232-43.
46. Clarke RT, Bruel AV den, Bankhead C, Mitchell CD, Phillips B, Thompson MJ. Clinical presentation of childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood*. 2016;101(10):894-901.
47. Lowe EJ, Pui CH, Hancock ML, Geiger TL, Khan RB, Sandlund JT. Early complications in children with acute lymphoblastic leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Pediatric Blood & Cancer*. 2005;45(1):10-5.
48. Deak D, Gorcea-Andronic N, Sas V, Teodorescu P, Constantinescu C, Iluta S, et al. A narrative review of central nervous system involvement in acute leukemias. *Ann Transl Med*. 2021;9(1):68.
49. Hildebrand FL, Rosenow EC, Habermann TM, Tazelaar HD. Pulmonary Complications of Leukemia. *Chest*. 1990;98(5):1233-9.
50. Cho-Vega JH, Medeiros LJ, Prieto VG, Vega F. Leukemia Cutis. *Am J Clin Pathol*. 2008;129(1):130-42.
51. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, Hiddemann W, Sauter S, Henze G, et al. Chemotherapy in 998 Unselected Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Patients. Results and Conclusions of the Multicenter Trial ALL-BFM 86. :12.
52. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*. 2008;371(9617):1030-43.
53. Shaikh F, Voicu L, Tole S, To T, Doria AS, Sung L, et al. The risk of traumatic lumbar punctures in children with acute lymphoblastic leukaemia. *European Journal of Cancer*. 2014;50(8):1482-9.
54. Sousa DWL de, Ferreira FV de A, Félix FHC, Lopes MV de O. Acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: prognostic factors and analysis of survival. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2015;37:223-9.

55. Chen C, Sorensen P, Domer P, Reaman G, Korsmeyer S, Heerema N, et al. Molecular rearrangements on chromosome 11q23 predominate in infant acute lymphoblastic leukemia and are associated with specific biologic variables and poor outcome. *Blood*. 1993;81(9):2386-93.
56. Lee JW, Cho B. Prognostic factors and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Korean J Pediatr*. 2017;60(5):129-37.
57. Pui CH, Pei D, Campana D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, et al. Improved Prognosis for Older Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2011;29(4):386-91.
58. Gustafsson G, Kreuger A. Sex and other prognostic factors in acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1983;5(3):243-50.
59. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*. 2008;371(9617):1030-43.
60. Look A, Roberson P, Williams D, Rivera G, Bowman W, Pui C, et al. Prognostic importance of blast cell DNA content in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1985;65(5):1079-86.
61. Vrooman LM, Silverman LB. Childhood acute lymphoblastic leukemia: update on prognostic factors. *Current Opinion in Pediatrics*. 2009;21(1):1-8.
62. Safavi S, Paulsson K. Near-haploid and low-hypodiploid acute lymphoblastic leukemia: two distinct subtypes with consistently poor prognosis. *Blood*. 2017;129(4):420-3.
63. SH S, E C, NL H, ES J, SA P, H S, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4. bs. International Agency for Research on Cancer; 2017. 586 s.
64. 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. *The Lancet Oncology*. 2010;11(5):429-38.
65. Lenk L, Alsadeq A, Schewe DM. Involvement of the central nervous system in acute lymphoblastic leukemia: opinions on molecular mechanisms and clinical implications based on recent data. *Cancer Metastasis Rev*. 2020;39(1):173-87.
66. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, Bowman WP, Carroll AJ, Carroll WL, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood*. 2008;111(12):5477-85.
67. Farber S, Diamond LK, Mercer RD, Sylvester RF, Wolff JA. Temporary Remissions in Acute Leukemia in Children Produced by Folic Acid Antagonist, 4-Aminopteroyl-Glutamic Acid (Aminopterin). *New England Journal of Medicine*. 1948;238(23):787-93.
68. Pinkel D. Five-Year Follow-Up of "Total Therapy" of Childhood Lymphocytic Leukemia. *JAMA*. 1971;216(4):648-52.
69. Freeman AI, Weinberg V, Brecher ML, Jones B, Glicksman AS, Sinks LF, et al. Comparison of Intermediate-Dose Methotrexate with Cranial Irradiation for the Post-Induction Treatment of Acute Lymphocytic Leukemia in Children. *New England Journal of Medicine*. 1983;308(9):477-84.

70. Evans WE, Crom WR, Abromowitch M, Dodge R, Look AT, Bowman WP, et al. Clinical Pharmacodynamics of High-Dose Methotrexate in Acute Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 1986;314(8):471-7.
71. Pui CH, Sandlund JT, Pei D, Campana D, Rivera GK, Ribeiro RC, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIIB at St Jude Children's Research Hospital. *Blood*. 2004;104(9):2690-6.
72. Pui CH, Sandlund JT, Pei D, Rivera GK, Howard SC, Ribeiro RC, et al. Results of Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia in Black and White Children. *JAMA*. 2003;290(15):2001-7.
73. Omar AA, Basiouny L, Elnoby AS, Zaki A, Abouzid M. St. Jude Total Therapy studies from I to XVII for childhood acute lymphoblastic leukemia: a brief review. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2022;34(1):25.
74. Pui CH, Evans WE. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(2):166-78.
75. Pui CH, Ribeiro RC, Hancock ML, Rivera GK, Evans WE, Raimondi SC, et al. Acute Myeloid Leukemia in Children Treated with Epipodophyllotoxins for Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 1991;325(24):1682-7.
76. Eden OB, Lilleyman JS, Richards S, Shaw MP, Peto J. Results of Medical Research Council Childhood Leukaemia Trial UKALL VIII (Report to the Medical Research Council on behalf of the Working Party on Leukaemia in Childhood). *British Journal of Haematology*. 1991;78(2):187-96.
77. Evans AE, Gilbert ES, Zandstra R. The increasing incidence of central nervous system leukemia in children. (Children's cancer study group a). *Cancer*. 1970;26(2):404-9.
78. Schroeder H, Garwicz S, Kristinsson J, Siimes MA, Wesenberg F, Gustafsson G. Outcome after first relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: A population-based study of 315 patients from the nordic society of pediatric hematology and oncology (NOPHO). *Medical and Pediatric Oncology*. 1995;25(5):372-8.
79. Akyay A, Olcay L. Early and Late Side Effects of Acute Lymphoblastic Leukemia Therapy in Children. *Turkish J Pediatr Dis*. 2014;8(1):46-54.
80. Howard SC, Pui CH. Endocrine complications in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Reviews*. 2002;16(4):225-43.
81. Pui CH, Cheng C, Leung W, Rai SN, Rivera GK, Sandlund JT, et al. Extended Follow-up of Long-Term Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(7):640-9.
82. Pui CH, Thiel E. Central Nervous System Disease in Hematologic Malignancies: Historical Perspective and Practical Applications. *Seminars in Oncology*. 2009;36:S2-16.
83. Pui CH, Evans WE. Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 1998;339(9):605-15.
84. Karakaş PDZ. Çocukluk Çağında Hematopoetik Kök Hücre Nakli. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi*. 2016;8(6):10-7.
85. Yanada M, Matsuo K, Suzuki T, Naoe T. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as part of postremission therapy improves survival for adult

- patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a metaanalysis. *Cancer*. 2006;106(12):2657-63.
86. Velardi Andrea LF, Kliegman, Robert M, Stanton Bonita F., St. Geme III Joseph W, Schor Nina F. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Behrman Richard E., editor. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20. Elsevier Health Sciences; 2016. s. 1062-8.
 87. Yetgin S, Çetin M, Gurgey A. The Dose Related Effect of Steroids on Blast Reduction Rate and Event Free Survival in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Leukemia & Lymphoma*. 2003;44(3):489-95.
 88. Yetgin S, Tuncer MA, Cetin M, Gümrük F, Yenicesu I, Tunç B, et al. Benefit of high-dose methylprednisolone in comparison with conventional-dose prednisolone during remission induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia for long-term follow-up. *Leukemia*. 2003;17(2):328-33.
 89. O'Connor D, Bate J, Wade R, Clack R, Dhir S, Hough R, et al. Infection-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia: an analysis of infectious deaths on UKALL2003. *Blood*. 2014;124(7):1056-61.
 90. Pickering LK, Anderson DC, Choi S, Feigin RD. Leukocyte function in children with malignancies. *Cancer*. 1975;35(5):1365-71.
 91. Inaba H, Pei D, Wolf J, Howard SC, Hayden RT, Go M, et al. Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Annals of Oncology*. 2017;28(2):386-92.
 92. White L, Ybarra M. Neutropenic Fever. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2017;31(6):981-93.
 93. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;52(4):e56-93.
 94. Khan TNS, Masood T, tul ain Bashir Z, Farzana T, Sattar A, Shamsi T. Hemostatic and thrombotic parameters in acute leukemia-A comparison of pre and post remission induction phase. *Liaquat Medical Research Journal*. 2022;4(2).
 95. Leone G, de Stefano V, Voso MT, Micalizzi P, Mastrangelo S, Sica S, et al. L-Asparaginase-Induced Coagulopathy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Leukemia & Lymphoma*. 1992;7(sup2):54-6.
 96. Ozsoylu S, Strauss HS, Diamond LK. Effects of Corticosteroids on Coagulation of the Blood. *Nature*. 1962;195(4847):1214-5.
 97. Barbui T, Finazzi G, Falanga A, Battista R, Bassan R. Bleeding and Thrombosis in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Leukemia & Lymphoma*. 1993;11(sup2):43-7.
 98. Will A, Tholouli E. The clinical management of tumour lysis syndrome in haematological malignancies. *British Journal of Haematology*. 2011;154(1):3-13.
 99. Florescu M, Cinteza M, Vinereanu D. Chemotherapy-induced Cardiotoxicity. *Maedica (Bucur)*. 2013;8(1):59-67.
 100. Aktürk E, Kurtoğlu E, Harputluoğlu H. Kanser ilaçlarının Kardiyovasküler Yan Etkileri: Bu Yan Etkiler Nasıl Belirlenmeli, Tedavi ve Takip Nasıl Yapılmalı? *Journal of Turgut Ozal Medical Center*. 2011;18(2):137-42.

101. Parasole R, Petruzzello F, Menna G, Mangione A, Cianciulli E, Buffardi S, et al. Central nervous system complications during treatment of acute lymphoblastic leukemia in a single pediatric institution. *Leukemia & Lymphoma*. 2010;51(6):1063-71.
102. Gomber S, Dewan P, Chhonker D. Vincristine induced neurotoxicity in cancer patients. *Indian J Pediatr*. 2010;77(1):97-100.
103. Bhojwani D, Sabin ND, Pei D, Yang JJ, Khan RB, Panetta JC, et al. Methotrexate-Induced Neurotoxicity and Leukoencephalopathy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2014;32(9):949-59.
104. Keime-Guibert F, Napolitano M, Delattre JY. Neurological complications of radiotherapy and chemotherapy. *J Neurol*. 1998;245(11):695-708.
105. Yoshii Y. Pathological review of late cerebral radionecrosis. *Brain Tumor Pathol*. 2008;25(2):51.
106. Costin G. Effects of Low-Dose Cranial Radiation on Growth Hormone Secretory Dynamics and Hypothalamic-Pituitary Function. *American Journal of Diseases of Children*. 1988;142(8):847-52.
107. Shalet SM, Gibson B, Swindell R, Pearson D. Effect of spinal irradiation on growth. *Arch Dis Child*. 1987;62(5):461-4.
108. Nandagopal R, Laverdière C, Mulrooney D, Hudson MM, Meacham L. Endocrine Late Effects of Childhood Cancer Therapy: A Report from the Children's Oncology Group. *HRP*. 2008;69(2):65-74.
109. Price DA, Morris MJ, Rowsell KV, Jones PHM. The effects of anti-leukaemic drugs on somatomedin production and cartilage responsiveness to somatomedin in vitro. *Pediatr Res*. 1981;15(12):1553-1553.
110. Howell SJ, Shalet SM. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2005;(34):12-7.
111. Brauner R, Caltabiano P, Rappaport R, Leverger G, Schaison G. Leydig cell insufficiency after testicular irradiation for acute lymphoblastic leukemia. *Horm Res*. 1988;30(2-3):111-4.
112. Poyrazoğlu Ş, Baş F, Darendeliler E, Darendeliler F. Çocukluk çağı kanser tedavisinin endokrin geç yan etkileri. *Türk Onkoloji Dergisi*. 2010;25(1):37-46.
113. Sieniawski M, Reineke T, Josting A, Nogova L, Behringer K, Halbsguth T, et al. Assessment of male fertility in patients with Hodgkin's lymphoma treated in the German Hodgkin Study Group (GHSG) clinical trials. *Annals of Oncology*. 2008;19(10):1795-801.
114. Green DM, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar CA, Mertens AC, et al. Fertility of Male Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2010;28(2):332-9.
115. Haavisto A, Henriksson M, Heikkinen R, Puukko-Viertomies LR, Jahnukainen K. Sexual function in male long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2016;122(14):2268-76.
116. Kelsey TW, McConville L, Edgar AB, Ungurianu AI, Mitchell RT, Anderson RA, et al. Follicle Stimulating Hormone is an accurate predictor of azoospermia in childhood cancer survivors. *PLOS ONE*. 2017;12(7):e0181377.
117. Cooper AR, Baker VL, Sterling EW, Ryan ME, Woodruff TK, Nelson LM. The time is now for a new approach to primary ovarian insufficiency. *Fertility and Sterility*. 2011;95(6):1890-7.

118. Afify Z, Shaw PJ, Clavano-Harding A, Cowell CT. Growth and endocrine function in children with acute myeloid leukaemia after bone marrow transplantation using busulfan/cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant.* 25(10):1087-92.
119. Ginsberg JP. New Advances in Fertility Preservation for Pediatric Cancer Patients. *Current opinion in pediatrics.* 2011;23(1):9.
120. Borgmann-Staudt A, Rendtorff R, Reinmuth S, Hohmann C, Keil T, Schuster FR, et al. Fertility after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(2):271-6.
121. Romerius P, Giwercman A, Moëll C, Relander T, Cavallin-Ståhl E, Wiebe T, et al. Estrogen receptor α single nucleotide polymorphism modifies the risk of azoospermia in childhood cancer survivors. *Pharmacogenetics and Genomics.* 2011;21(5):263-9.
122. Green DM, Nolan VG, Goodman PJ, Whitton JA, Srivastava D, Leisenring WM, et al. The cyclophosphamide equivalent dose as an approach for quantifying alkylating agent exposure: A report from the childhood cancer survivor study. *Pediatric Blood & Cancer.* 2014;61(1):53-67.
123. Van Dorp W, Van den Heuvel-Eibrink MM, Stolk L, Pieters R, Uitterlinden AG, Visser JA, et al. Genetic variation may modify ovarian reserve in female childhood cancer survivors. *Human Reproduction.* 2013;28(4):1069-76.
124. Hijiya N, Hudson MM, Lensing S, Zacher M, Onciu M, Behm FG, et al. Cumulative incidence of secondary neoplasms as a first event after childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA.* 2007;297(11):1207-15.
125. Bhatia S, Sather HN, Pabustan OB, Trigg ME, Gaynon PS, Robison LL. Low incidence of second neoplasms among children diagnosed with acute lymphoblastic leukemia after 1983. *Blood.* 2002;99(12):4257-64.
126. Kebudi R, Özdemir GN. Çocukluk çağı kanser sağ kalanlarında ikincil kanserler. *tpa.* 2011;46(4):270-4.
127. Borgmann A, Zinn C, Hartmann R, Herold R, Kaatsch P, Escherich G, et al. Secondary malignant neoplasms after intensive treatment of relapsed acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *European Journal of Cancer.* 2008;44(2):257-68.
128. Kızılocak H, Okcu F. Late Effects of Therapy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors. *Turk J Haematol.* 2019;36(1):1-11.
129. Neglia JP, Meadows AT, Robison LL, Kim TH, Newton WA, Ruymann FB, et al. Second Neoplasms after Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood. *New England Journal of Medicine.* 1991;325(19):1330-6.
130. Hawkins MM, Wilson LM, Stovall MA, Marsden HB, Potok MH, Kingston JE, et al. Etoposide, alkylating agents, and radiation and risk of secondary leukaemia after childhood cancer. *BMJ.* 1992;304(6832):951-8.
131. Relling MV, Yanishevski Y, Nemej J, Evans WE, Boyett JM, Behm FG, et al. Etoposide and antimetabolite pharmacology in patients who develop secondary acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 1998;12(3):346-52.
132. Varan A, Kebudi R. Secondary Malignant Neoplasms After Childhood Cancer. *Pediatric Hematology and Oncology.* 2011;28(5):345-53.
133. Demoor-Goldschmidt C, de Vathaire F. Review of risk factors of secondary cancers among cancer survivors. *BJR.* 2019;92(1093):20180390.

134. Neglia JP, Robison LL, Stovall M, Liu Y, Packer RJ, Hammond S, et al. New Primary Neoplasms of the Central Nervous System in Survivors of Childhood Cancer: a Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(21):1528-37.
135. Kimball Dalton VM, Gelber RD, Li F, Donnelly MJ, Tarbell NJ, Sallan SE. Second malignancies in patients treated for childhood acute lymphoblastic leukemia. *JCO*. 1998;16(8):2848-53.
136. Löning L, Zimmermann M, Reiter A, Kaatsch P, Henze G, Riehm H, et al. Secondary neoplasms subsequent to Berlin-Frankfurt-Münster therapy of acute lymphoblastic leukemia in childhood: significantly lower risk without cranial radiotherapy. *Blood*. 2000;95(9):2770-5.
137. Yilmaz H, Aytac S, Kuşkonmaz B, Çetinkaya D, Unal S, Gumruk F, et al. The Outcome of Modified St. Jude Total XV Protocol in Turkish Children with Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*. 2019;134:2590.
138. Alecsa MS, Moscalu M, Trandafir LM, Ivanov AV, Rusu C, Miron IC. Outcomes in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia—A Single-Center Romanian Experience. *J Clin Med*. 2020;9(12):4052.
139. Güneş AM, Ören H, Baytan B, Bengoal ŞY, Evim MS, Gözmen S, et al. The long-term results of childhood acute lymphoblastic leukemia at two centers from Turkey: 15 years of experience with the ALL-BFM 95 protocol. *Ann Hematol*. 2014;93(10):1677-84.
140. Unal S, Yetgin S, Cetin M, Gümrük F, Arslan D, Ozyürek E, et al. The prognosis and survival of childhood acute lymphoblastic leukemia with central nervous system relapse. *Pediatr Hematol Oncol*. 2004;21(3):279-89.
141. Bernbeck B, Wüller D, Janssen G, Wessalowski R, Göbel U, Schneider DT. Symptoms of childhood acute lymphoblastic leukemia: red flags to recognize leukemia in daily practice. *Klin Padiatr*. 2009;221(6):369-73.
142. Pui CH, Howard SC. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. *Lancet Oncol*. 2008;9(3):257-68.
143. Howard SC, Gajjar AJ, Cheng C, Kritchevsky SB, Somes GW, Harrison PL, et al. Risk factors for traumatic and bloody lumbar puncture in children with acute lymphoblastic leukemia. *JAMA*. 2002;288(16):2001-7.
144. Gajjar A, Harrison PL, Sandlund JT, Rivera GK, Ribeiro RC, Rubnitz JE, et al. Traumatic lumbar puncture at diagnosis adversely affects outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2000;96(10):3381-4.
145. Rech A, de Carvalho GP, Meneses CF, Hankins J, Howard S, Brunetto AL. The Influence of Traumatic Lumbar Puncture and Timing of Intrathecal Therapy on Outcome of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2005;22(6):483-8.
146. Yılmaz H. Modifiye St. Jude Total XV Protokolü ile Tedavi Edilen Akut Lenfoblastik Lösemili Çocuk Hastalarda Prognoza Etki Eden Faktörler ve Sağkalımın Değerlendirilmesi [Uzmanlık Tezi]. Hacettepe; 2019.
147. 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(26):2730-41.
148. Yetgin S, Çetin M, Gurgey A. The Dose Related Effect of Steroids on Blast Reduction Rate and Event Free Survival in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Leukemia & Lymphoma*. 2003;44(3):489-95.

149. Laningham FH, Kun LE, Reddick WE, Ogg RJ, Morris EB, Pui CH. Childhood central nervous system leukemia: historical perspectives, current therapy, and acute neurological sequelae. *Neuroradiology*. 2007;49(11):873-88.
150. Gaynon PS, Qu RP, Chappell RJ, Willoughby MLN, Tubergen DG, Steinherz PG, et al. Survival after relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 1998;82(7):1387-95.
151. Stary J, Zimmermann M, Campbell M, Castillo L, Dibar E, Donska S, et al. Intensive Chemotherapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Randomized Intercontinental Trial ALL IC-BFM 2002. *JCO*. 2014;32(3):174-84.
152. Bailey LC, Lange BJ, Rheingold SR, Bunin NJ. Bone-marrow relapse in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet Oncology*. 2008;9(9):873-83.
153. Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME, Rutella S. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2012;120(14):2807-16.
154. Ishida Y, Qiu D, Maeda M, Fujimoto J, Kigasawa H, Kobayashi R, et al. Secondary cancers after a childhood cancer diagnosis: a nationwide hospital-based retrospective cohort study in Japan. *Int J Clin Oncol*. 2016;21(3):506-16.
155. Goshen Y, Stark B, Kornreich L, Michowiz S, Feinmesser M, Yaniv I. High incidence of meningioma in cranial irradiated survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*. 2007;49(3):294-7.
156. Bürger B, Zimmermann M, Mann G, Kühl J, Löning L, Riehm H, et al. Diagnostic Cerebrospinal Fluid Examination in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: Significance of Low Leukocyte Counts With Blasts or Traumatic Lumbar Puncture. *JCO*. 2003;21(2):184-8.
157. Pui CH, Pei D, Sandlund JT, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Raimondi SC, et al. Long-term results of St Jude Total Therapy Studies 11, 12, 13A, 13B, and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2010;24(2):371-82.
158. Li FP, Cassady JR, Jaffe N. Risk of second tumors in survivors of childhood cancer. *Cancer*. 1975;35(4):1230-5.
159. Pui CH, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, et al. Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Without Prophylactic Cranial Irradiation. *N Engl J Med*. 2009;360(26):2730-41.
160. Byrne J, Fears TR, Mills JL, Zeltzer LK, Sklar C, Nicholson HS, et al. Fertility in women treated with cranial radiotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*. 2004;42(7):589-97.
161. İstatistiklerle Türkiye Raporu, TÜİK, 2021. [İnternet]. [a.yer 30 Eylül 2022]. Erişim adresi: <https://biruni.tuik.gov.tr/yayin/views/visitorPages/index.zul>
162. Türkiye Aile Yapısı Araştırması, TÜİK, 2021. [İnternet]. [a.yer 30 Eylül 2022]. Erişim adresi: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Turkiye-Aile-Yapisi-Arastirmasi-2021-45813>
163. Jahnukainen K, Heikkinen R, Henriksson M, Cooper TG, Puukko-Viertomies LR, Mäkitie O. Semen quality and fertility in adult long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Fertility and Sterility*. 2011;96(4):837-42.
164. Greaves P, Sarker SJ, Chowdhury K, Johnson R, Matthews J, Matthews R, et al. Fertility and sexual function in long-term survivors of haematological malignancy: using patient-reported outcome measures to assess a neglected area

- of need in the late effects clinic. *British Journal of Haematology*. 2014;164(4):526-35.
165. Van Casteren NJ, Van der Linden GHM, Hakvoort-Cammel FGAJ, Hählen K, Dohle GR, Van den Heuvel-Eibrink MM. Effect of childhood cancer treatment on fertility markers in adult male long-term survivors. *Pediatric Blood & Cancer*. 2009;52(1):108-12.
 166. Green DM, Zhu L, Wang M, Chemaitilly W, Srivastava D, Kutteh WH, et al. Effect of cranial irradiation on sperm concentration of adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Hum Reprod*. 2017;32(6):1192-201.
 167. Blatt J, Sherins RJ, Niebrugge D, Bleyer WA, Poplack DG. Leydig cell function in boys following treatment for testicular relapse of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 1985;3(9):1227-31.
 168. Green DM, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar CA, Mertens AC, et al. Fertility of Female Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2009;27(16):2677-85.
 169. Gurgan T, Salman C, Demiroglu A. Pregnancy and assisted reproduction techniques in men and women after cancer treatment. *Placenta*. 2008;29 Suppl B:152-9.
 170. Doğum İstatistikleri, TÜİK, 2021. [İnternet]. [a.yer 02 Ekim 2022]. Erişim adresi: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Dogum-Istatistikleri-2021-45547>
 171. (Ki) Moore IM, Lupo PJ, Insel K, Harris LL, Pasvogel A, Koerner KM, et al. Neurocognitive Predictors of Academic Outcomes among Childhood Leukemia Survivors. *Cancer Nurs*. 2016;39(4):255-62.
 172. Brown RT, Madan-Swain A. Cognitive, Neuropsychological, and Academic Sequelae in Children with Leukemia. *J Learn Disabil*. 1993;26(2):74-90.
 173. Mody R, Li S, Dover DC, Sallan S, Leisenring W, Oeffinger KC, et al. Twenty five year follow up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood*. 2008;111(12):5515-23.
 174. Robison LL. Late Effects of Acute Lymphoblastic Leukemia Therapy in Patients Diagnosed at 0-20 Years of Age. *Hematology*. 2011;2011(1):238-42.
 175. de Boer AGEM, Verbeek JHAM, van Dijk FJH. Adult survivors of childhood cancer and unemployment. *Cancer*. 2006;107(1):1-11.
 176. Berbis J, Reggio C, Michel G, Chastagner P, Bertrand Y, Kanold J, et al. Employment in French young adult survivors of childhood leukemia: an LEA study (for Leucemies de l'Enfant et de l'Adolescent—childhood and adolescent leukemia). *J Cancer Surviv*. 2016;10(6):1058-66.
 177. Yetgin S, Olgar Ş, Aras T, Çetin M, Düzova A, Beylergil V, et al. Evaluation of kidney damage in patients with acute lymphoblastic leukemia in long-term follow-up: Value of renal scan. *American Journal of Hematology*. 2004;77(2):132-9.
 178. Alikasifoglu A, Yetgin S, Cetin M, Tuncer M, Gumruk F, Gurgey A, et al. Bone mineral density and serum bone turnover markers in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: Comparison of megadose methylprednisolone and conventional-dose prednisolone treatments. *American Journal of Hematology*. 2005;80(2):113-8.

179. Kuskonmaz B, Unal S, Gumruk F, Cetin M, Tuncer AM, Gurgey A. The neurologic complications in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients excluding leukemic infiltration. *Leukemia Research*. 2006;30(5):537-41.
180. Aytac S, Yetgin S, Tavit B. Acute and long-term neurologic complications in children with acute lymphoblastic leukemia. *Turkish Journal of Pediatrics*. 2006;48(1):1-7.
181. Pui CH, Mahmoud HH, Rivera GK, Hancock ML, Sandlund JT, Behm FG, et al. Early Intensification of Intrathecal Chemotherapy Virtually Eliminates Central Nervous System Relapse in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*. 1998;92(2):411-5.
182. 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(14):1663-9.
183. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, Harbott J, Zimmermann M, Hiddemann W, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. 2000;95(11):13.
184. Ju HY, Moon EK, Lim J, Park BK, Shin HY, Won YJ, et al. Second malignant neoplasms after childhood cancer: A nationwide population-based study in Korea. *Plos One*. 2018;13(11):e0207243.

8. EKLER

EK-1. Veri Toplama Formu

Hasta kayıt no:		
Doğum tarihi:		
Cinsiyet:		
Tanı tarihi:		
Tanı anında beyaz küre değeri (x10⁹/L):		
İmmün Fenotip:		
Tanıda SSS tutulumu:		
Risk grubu:		
Uygulanan tedavi protokolü:	<input type="checkbox"/> Modifiye St. Jude Total XIII <input type="checkbox"/> Modifiye St. Jude Total XV	
YDMPZ dozu:	<input type="checkbox"/> 20 mg/kg <input type="checkbox"/> 10 mg/kg <input type="checkbox"/> 2 mg/kg <input type="checkbox"/> Düzensiz	
Remisyon indüksiyon sonunda remisyon değerlendirilmesi:	<input type="checkbox"/> Remisyonda	<input type="checkbox"/> Remisyonda değil
Radyoterapi uygulaması:	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
Radyoterapi uygulama alanı:	<input type="checkbox"/> Kranial <input type="checkbox"/> Kraniospinal <input type="checkbox"/> Spinal <input type="checkbox"/> Lokal	
Uygulanan radyoterapi dozu:		
Tedavi kesim tarihi:		
Relaps:	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
Relaps yeri:		
Relaps tarihi:		
HKHN:	<input type="checkbox"/> Yapılmış	<input type="checkbox"/> Yapılmamış
HKHN tarihi:		
Ölüm tarihi:		
Ölüm nedeni:		
Sekonder kanser:	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
Sekonder kanser tanı tarihi:		
Sekonder kanser yeri:		
Sekonder kanserin son durumu:		
Sekonder kansere cerrahi işlem:	<input type="checkbox"/> Yapılmış	<input type="checkbox"/> Yapılmamış
Sekonder kansere radyoterapi:	<input type="checkbox"/> Uygulanmış	<input type="checkbox"/> Uygulanmamış
Hastanın son durumu:		
Hastanın son görüldüğü tarih:		
Hastanın son görüldüğü tarihteki öğrenim durumu:	<input type="checkbox"/> İlköğretim <input type="checkbox"/> Lise <input type="checkbox"/> Ön lisans <input type="checkbox"/> Lisans <input type="checkbox"/> Lisans üstü	
İş durumu:		
Evlilik tarihi:		
Çocuk sayısı:		
İn vitro fertilizasyon:	<input type="checkbox"/> Yapılmış	<input type="checkbox"/> Yapılmamış