

Prognostik Faktörler Işığında Akut Lenfoblastik Lösemi

Emre TEKGUNDUZ¹, Muzaffer DEMİR², Seval AKPINAR³

¹ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Ankara

² Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji Bilim Dalı, Edirne

³ Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne, TURKEY

ÖZET

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) hasta alt grupları arasında farklı seyreden biyolojik ve klinik olarak heterojen hastalıklar grubudur. Minimal toksisite ile yüksek kür oranlarının sağlanabilmesi için hasta gruplarına uygun tedavinin belirlenmesinde prognostik faktörlerin tanımlanması önemlidir. Risk sınıflamasının önemli bir diğer hedefi ilk tam yanıt sonrası allojeneik kök hücre naklinden fayda görebilecek çok yüksek nüks riski taşıyan hastaların belirlenmesidir. Klinik parametreler, immunofenotip, sitogenetik, tedavi yanıtı ve minimal rezidüel hastalık günümüzde akut lenfoblastik lösemi hastalarında risk sınıflamasında kullanılan faktörlerdir. Ancak yakın gelecekte risk temelli tedavi üzerine etkisi olabilecek global gen ekspresyon profili, konak farmakodinamiği-farmakokinetiği ve tedavi protokolleri gibi yeni ortaya çıkan parametreler bulunmaktadır. Biz bu derlemede çeşitli prognostik faktörleri ve bunların erişkin ve çocuk ALL hastalarının klinik seyrine etkisini değerlendireceğiz.

Anahtar Kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, Prognoz, Risk faktörleri

ABSTRACT

Acute Lymphoblastic Leukemia; Prognostic Factors' Perspective

Acute lymphoblastic leukemia represents a biologically and clinically heterogeneous group of diseases with different outcomes among patients subgroups. Identification of prognostic factors is critical in selecting therapy for subgroups of patients to achieve a high cure rate with minimal toxicity. Another important goal of risk stratification is to define patients with a very high risk of relaps, who may benefit from up-front allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following first complete remission. Clinical parameters, immunophenotype, cytogenetics, treatment response, minimal residual disease are among currently used factors in risk stratification of acute lymphoblastic leukemia patients. But there are emerging new parameters like global gene expression profiling, host pharmacodynamics-pharmacogenetics and treatment protocols which may have an impact on risk-adapted treatment in the near future. In the present review we will discuss a variety of prognostic factors and their impact on clinical outcome of children and adults with acute lymphoblastic leukemia.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, Prognosis, Risk factors

GİRİŞ

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) kemik iliğinde bulunan lenfoid öncül hücrelerde hücre farklılaşmasının herhangi bir safhasında meydana gelen, çok basamaklı somatik mutasyonlar sonucu gelişen malign bir hastalıktır.¹ Tanı anında lösemik hücrelerin immunofenotipi baskın klonun ulaştığı farklılaşma düzeyini yansıtır. Tüm ALL olgularının üçte ikisi çocuklarda görülür. ALL 15 yaş altı çocukluklarda en sık rastlanan neoplastik hastalıktır ve 3-4 yaşlarında zirve yapar. Erişkin popülasyonda ise ALL sıklığı 0.7-1.8/100.000/yıl'dır.²

ALL tipik klinik, biyolojik ve prognostik özellikler gösteren farklı alt tipleri olan heterojen bir hastalıktır. Tanı anında ve takip esnasında hastanın risk grubunun prognostik faktörler ışığında doğru olarak belirlenmesi ve tedavi yaklaşımının söz konusu veriler ışığında yönlendirilmesi gereklidir. Bu nedenle tüm hastalar için uygun olabilecek ortak bir tedavi yaklaşımından söz edilemez.

İleri teknolojik yöntemlerin klinik uygulamaya girmesiyle eksiden belirleyici olduğu düşünülen bazı prognostik faktörlerin önemi azalmıştır. Yaş, lökosit sayısı, tedaviye yanıt ve malign klonun biyolojik özellikleri dikkate alınarak tedavi yaklaşımına rehber olacak farklı risk gruplarının belirlenmesine çalışılmaktadır. Risk sınıflamasındaki temel amaçlar, kök hücre nakli adaylarını erken dönemde saptamak ve özel alt tiplerde tedavi yöntemlerini değiştirerek ek önlemler almaktır. Hastalar yukarıda belirtilen özellikler dikkate alınarak değerlendirildiğinde, herhangi bir risk faktörü olmayan grup standart riskli grup olarak kabul edilmektedir. Büyük çalışma grupları benzer sınıflamalar yapmışlar ve değişik risk faktörlerinin varlığına göre, düşük, orta ve yüksek-çok yüksek riskli hasta grupları oluşturmuşlardır.²⁻⁴ Bu yazımızda geleneksel risk faktörleri ile birlikte çağdaş yöntemleri de kullanarak saptanan yeni risk faktörlerinin kısaca önemleri ve bu risk faktörlerine göre oluşturulmuş risk sınıflamaları ele alınmıştır.

PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Morfoloji: FAB (French-American-British) sisteme göre ALL morfolojik olarak üç gruba ayrılmaktadır: L1, L2 ve L3. Prognostik önemi olan ba-

zı immunofenotipik özellikler açısından L1 ve L2 arasında farklılık bulunmamakta, ayırım subjektif ölçütlere dayanmakta, ayırımı temel olan morfolojik özellikler periferik yayma ve boyama özelliklerinden etkilenmektedir.⁵ Bu nedenle günümüzde morfolojik, immunofenotipik, genetik özellikler ve tedavi yaklaşımı açısından farklılık gösteren ve matür B hücreli ALL'yi temsil eden L3 alt tipinin diğerlerinden ayırımı yeterlidir.

Yaş: Yaş, ALL hastalarında prognozu belirleyen en önemli bağımsız parametrelerden biridir. Son yıllarda geliştirilen tedavi protokolleri ile çocukluk çağı ALL olgularında yakın gelecekte %90 düzeyinde kür sağlanması beklenirken, erişkin hasta popülasyonunda kür oranları sıklıkla %40'ın altında kalmaktadır.⁶ Çocukluk çağında <1 ve >10 yaş hastalarda prognoz 1-9 yaş grubuna göre daha kötüdür.³ ALL'nin prognozu ve tedavi yaklaşımı açısından çocuk-erişkin ile genç-erişkin grubu ayıracak sınırlar belirsizdir. Pediatrik ALL protokollerinde 0-15, 0-18 ve 0-21 yaş aralığı çocuk grubu içinde ele alınmakta iken, erişkin tedavi protokolleri ise 12-60, 15-65, 16-59 yaş aralığında hastaları içermektedir.⁶ Erişkin yaş grubunda ise genellikle >55-60 yaş hastalar yaşlı ALL grubu olarak ele alınmaktadır.⁷ İlerleyen yaş ile birlikte eşlik eden hastalıklar ve kemoterapiye bağlı toksisite sıklığı artmaktadır. Bu nedenle erişkin hastalar çocuklara kıyasla yoğunluğu daha düşük kemoterapi protokolleri ile tedavi görmekte ve tedavi organ toksisitesi nedeni ile sıklıkla aksamaktadır. Erişkin yaş grubunda tedavi sonuçlarının göreceli kötü olmasının bir diğer nedeni ise, hastalığın ileri yaşta farklı klinik, karyotipik, immunofenotipik ve biyolojik davranış sergilemesidir.⁸ >50 yaş ALL hastalarının >%40'ında bilinen en kötü prognoz göstergesi olan t(9;22) saptanmaktadır.⁹

Cinsiyet ve Irk: Erkeklerde prognoz biraz daha kötüdür. Bu durum testiküler nüksün ve T lenfosit kökenli hastalık oranının erkeklerde sık görülmesinden kaynaklanmaktadır. Latin ve zenci ırklarda tedaviye yanıtlar, beyaz ırka göre daha kötü, kemik iliği nüksü daha sıktır.¹⁰ Erişkinlerde cinsiyetin önemli bir parametre olmadığı bildirilmiştir.

Tablo 1. Erişkin ALL'sinin immunofenotipik alt tipinin tam yanıt ve lösemisiz yaşam sürelerine (LYS) etkileri ²

Alt tip	Çalışma sayısı	Hasta sayısı	Tam yanıt (%)	LYS (%)
Pro B-ALL	7	287	75	34
Pre B-/common ALL	16	1497	82	34
Ph/BCR-ABL+	20	721	69	11
Olgun B-ALL	8	148	75	54
T-ALL	16	807	85	46

Lökosit Sayısı: Gerek erişkin gerekse pediatrik yaş grubunda herkesin üzerinde görüş birliğine varıldığı bir risk sınıflaması sistemi yoktur. Düşük, orta, yüksek, çok yüksek ve standart risk kavramlarına farklı çalışma gruplarınca değişken anlamlar yüklenmekte, risk gruplarının sınıflamasında söz konusu kavramların bazıları kullanılmamaktadır. Bu nedenle ilgili kavramlara yüklenen anlamın çalışma gruplarına göre değişebileceği dikkate alınmalıdır. Çoğu pediatrik çalışma grubu hastaları standart, yüksek ve çok yüksek riskli olarak sınıflarken, Çocuk Onkoloji Grubu (Children's Oncology Group) dört kategoriden oluşan bir sınıflama önermektedir. Erişkinler ise genellikle standart ve yüksek risk gruplarına göre ayrılır.⁶

Özellikle öncül B hücreli ALL grubunda yaş ve tanı anındaki lökosit sayısı prognostik öneme sahiptir. Erişkin hastalarda MRC UKALL XII/ECOG E2993 çalışmalarında > 35 yaş, tanı anındaki lökosit sayısının B hücreli ALL için >30.000/mm³, T hücreli ALL için >100.000/ mm³ olması kötü risk grubu özellikleri olarak tanımlanmaktadır.¹¹ GMALL 05/93 protokolünde ise T hücreli ALL olgularında lökosit sayısının prognostik önemi olmadığı saptanmıştır.¹²

Tedaviye Yanıt: Antilösemik tedaviye yanıt lösemik hücrelerin genetik özelliği, hastanın farmakodinamik ve farmakogenetik özelliklerini yansıttığından diğer biyolojik ve klinik özelliklerden çok daha fazla prognostik öneme sahiptir.⁶ Remisyon induksiyon tedavisi bitiminde rezidüel blast oranı >% 1 veya daha sonraki süreçte blast oranı >% 0.01 olan hastalarda relaps oranı yüksektir.⁶ Çocuklarda

ilk 7 günlük prednizolon tedavisi sonrası erken blast klirensi sağkalım için önemli bir göstergedir.² Çocuk ALL hastalarının değerlendirildiği retrospektif bir analizde tedavinin 15. günü ile 22-25. günlerinde yapılan kemik iliği değerlendirmelerinin prognoz hakkında çok önemli bilgiler verdiğini göstermiştir. 15. günde kemik iliği blast oranı %0 ve %1-4 izlenen olgularda 5 yıllık olaysız sağkalım sırası ile %78±%2 ve %56±%8 (p<0.01) saptanmıştır. 22-25. günlerde kemik iliğinde ≥%1 blast izlenen hastalarda ise, 5 yıllık olaysız yaşamın %0 olduğu görülmüştür.¹³ İlk 4 hafta içinde remisyon sağlanamayan erişkin ALL hastalarında prognoz kötüdür.¹⁴ 12-60 yaşlarında erişkin ALL hastalarında yapılan GIMEMA 0288 çalışmasında, 7 günlük ön prednizolon tedavisine yanıt veren (perifer kanında ≤ 1000/mm³ blast izlenenler) olgularda 8 yıllık yaşam %33, yanıtsız olgularda ise %17 (p= 0.0001) olarak izlenmiştir.¹⁵ 248 çocuk ALL olgusunun tedavinin 19. gününde akım sitometrisi ile kemik iliği değerlendirildiğinde toplam 5 yıllık nüks veya induksiyon başarısızlığı oranı blast oranı ≥%0.001 saptananlarda %32.2±%6.5, blast oranı <%0.001 olanlarda %6±%3.4 bulunmuştur.¹⁶

İmmunolojik Alt Tipler: ALL'nin biyolojik alt tiplerini saptamada en güvenilir ve yararlı yöntem, akım sitometrisi ile immunofenotiplemedir. Lenfoid hücrelerin olgunlaşması sırasında sitoplazma içinde ve hücre yüzeyinde ortaya çıkan bazı belirleyici moleküller, hücrenin olgunlaşma aşaması ve malign hücrenin kökeni hakkında bilgi vermektedir. Malign klonun öncelikle alt tipi (B veya T lenfosit)

Tablo 2. Çocukluk ALL'sinde saptanan prognostik faktörlerin değerlendirilmesi³

Risk faktörleri	İyi	Kötü
Yaş	1-9	<1; >10
Cinsiyet	Kadın	Erkek
İrk	Beyaz	Latin-Zenci
Lökosit sayısı*	<50.000/mm ³	≥50.000/mm ³
Organomegali**	Yok	Var
MSS lösemisi	MSS 0	MSS 2 ⁺ -3
7-14. günde kemik iliğinde blast varlığı	Yok	Var
8. günde periferde blast varlığı	Yok	Var
İmmunfenotipik alt tip	B prekürsör	T lenfosit *
Sitogenetik		t(9;22); t(4;11); t(1;19)
Trizomi 4 ve 10	Var	Yok
DNA indeksi	>1.16	≤1.16
Serum İmmunoglobulin düzeyi (düşük Ig M)	Normal	Düşük

* T-ALL için lökosit sayısı >100.000/mm³; ** Karaciğer, dalak, lenf düğümü büyümesi, tanı anında lökosit sayısı ile ilişkili;
Bazı çalışmalarda

saptanmakta ve öncü hücrelerden, olgun hücrelere kadar olan aşamaların hangisinde duraklama olduğu saptanmaktadır. ALL'nin immunolojik sınıflaması konusunda da, belirgin bir fikir birliği olmadığından her grup (CALGB, GMALL, EGIL) ayrı bir sınıflama yapmıştır. Erişkin ALL'sinde immunofenotipik alt tipin tam yanıt ve lösemisiz yaşam sürelerine etkileri Tablo 1'de verilmiştir.²

T-ALL: Erken T-ALL, timik (kortikal)-ALL ve olgun T-ALL, T lenfosit kökenli ALL'nin immunolojik alt tipleridir. T-ALL, erkeklerde ve gençlerde artmış sıklık, tanı anında yüksek lökosit sayısı, mediastinal kitle, MSS tutulumu ve MSS'de sık nöks gibi klinik özellikler gösterir. Yüksek lökosit sayısı (>100.000/mm³), tam yanıtın geç ortaya çıkması ve immunolojik alt tip, T-ALL için en önemli risk faktörleridir. Eskiden T-ALL'de medyan remisyon süresi ortalama ≤10 ay, lösemisiz yaşam oranı <%10 idi. Günümüzde ise yeni tedavi rejimleri ile tam yanıt oranı %80'lerden fazla ve lösemisiz yaşam oranı ≥%46'dır. Hatta CALGB çalışmalarında T-ALL'nin prognozunun B-ALL'den daha iyi bulunmuştur.¹⁷

B-ALL: Pro B-ALL, common ALL, pre B-ALL ve olgun B-ALL, B lenfosit kökenli ALL'nin immunolojik alt tipleridir. Lökosit sayısının yüksekliği (>30.000/mm³), yaş, tam yanıtı ulaşma süresi (>4 hafta) ve t(9;22) varlığı gibi faktörlerin kullanımı ile

B-ALL, risk sınıflamasına tabi tutulmuştur (Düşük ve yüksek-çok yüksek risk grubu). Common ve pre B-ALL'yi birbirinden ayıran belirgin bir klinik ve biyolojik farklılık yoktur. Ph kromozomunun sık olarak görülmesi ve risk faktörü olmayan olgularda bile, 5-7 yıl veya daha sonra nöksler görülmesi bu alt tiplerin en önemli özellikleridir. Pro B-ALL, bebeklerde ve erişkinlerde kötü yanıtlar oluşturan bir alt tiptir. t(4;11) pozitifliği ve miyeloid belirleyicilerin varlığı en dikkat çeken özelliğidir. Ancak söz konusu translokasyonun ve miyeloid belirleyicilerin varlığı pro B-ALL'de bir prognostik değer olarak kabul edilmemiştir.¹⁸ Burkitt lenfomasının lösemik varyantı olan olgun B-ALL ise MSS tutulumu ve yüksek LDH düzeyleri ile seyretmektedir.

Sitogenetik ve moleküler belirleyiciler: Lösemik hücrelerin biyolojik davranışlarını ve tedaviye duyarlılıklarını belirleyen en önemli faktör hücrelerin genetik özellikleridir. ALL'li olguların yaklaşık %60-70'inde kromozomlarda sayısal ve yapısal değişimler görülmektedir. Genetik değişimlerin ALL'de önemli prognostik faktörler olduğu ve lösemisiz yaşam süresine ve tedavi seçenekleri üzerine etkileri açıkça ortaya konmuştur. Erişkin ALL'sinin, çocukluk ALL'sine göre, tedaviye yanıt verme olasılığının az olmasının en önemli nedenlerinden biri, erişkin dönemde kötü genetik risk faktörlerinin daha sık oranda görülmesidir. Öncül B hücreli ALL olgularında çocuklarda %50, erişkin-

Tablo 3. Çocukluk ALL'sinde risk sınıflaması ve önerilen tedavi yöntemi⁴²

Risk grubu	Özellik	Hasta (%)	Önerilen tedavi
Düşük risk	Hiperdiploid (DNA İndeksi >1.16) TEL-AML1 füzyonu	20 20	Geleneksel anti-metabolit tedavi
Orta dereceli risk	Standart risk, Önemli bir genetik bozukluğun olmaması	15	Yoğun anti-metabolit tedavi
Yüksek risk	E2A-PBX1 füzyonu T-ALL	6 15	Yoğun çoklu ajan tedavisi
Çok yüksek risk	Yüksek risk Önemli bir genetik bozukluğun olmaması BCR-ABL füzyonu MLL yeniden düzenlenmesi İndüksiyon başarısızlığı	3 4 2	İlk tam yanıtta allojenik kök hücre nakli

lerde %10 olarak saptanan hiperdiploidi (>50 kromozom/hücre) ve TEL-AML1 füzyon geninin oluşmasına neden olan t(12;21) iyi prognostik özelliklerdir.⁶ Trizomi 4, 10 ve 17 saptanan çocuk ALL hastalarının prognozu iyidir. MLL-AF4 füzyon genini oluşturan t(4;11) süt çocuğu ALL olgularında %50, erişkinlerde ise, %5 sıklıkta rastlanır ve kötü prognoz ile ilişkilidir.^{2,6} MLL-AF4 anomalisi CD10 negatif pro-B ALL ile ilişkilidir ve bu alt grupta %50 sıklıkta t(4;11) izlenir.² Hücre başına 45 kromozomdan az olması hipodiploidi olarak tanımlanmakta, hem erişkin hem de çocuk ALL'sinde %2'den daha az görülmekte ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir.^{6,19-21} Diğer bir kötü prognostik özellik olan Philadelphia kromozomu (Ph)/BCR-ABL füzyon geninin oluşumuna neden olan t(9;22) sıklığı yaşla artar; çocuklarda %3, erişkinlerde %20, >50 yaş hastalarda >% 50 sıklıkta gözlenir.⁶ Bilinen en kötü sitogenetik anomali olması nedeniyle günümüzde Ph-pozitif ALL olgularında ilk tam remisyon sonrası allogeneik hematopoetik kök hücre nakli önerilmektedir.^{9,22}

CALGB grubu erişkin ALL hastalarının sitogenetik özelliklerine göre üç farklı risk grubunda değerlendirilmesini önermektedir: kötü risk grubu (t(9;22), t(4;11), -7, +8), normal risk grubu (normal karyotip) ve karışık risk grubu (tüm diğer yapısal anormallikler). Bu gruplarda lösemisiz sağkalım sırası ile %11, %38 ve %52 olarak saptanmıştır.²³

Farmakodinamik ve Farmakogenetik Özellikler: Hastaların ilaç metabolizmalarını etkileyen genetik özellikleri tedaviye yanıtı belirleyen önemli parametrelerden biridir.²⁴ ALL tedavisinde önemli rolleri olan metotreksat ve merkaptopurin gibi ilaçların klirens artışı, inaktivasyon gibi nedenlerle lösemi hücrelerinde birikimlerinin azaldığı hastalarda prognoz kötüdür.⁶ Fenitoin, fenobarbital ve karbamazepin gibi antikonvülzanlar sitokrom p450 enzim sistemini indükleyerek antilösemik ilaçların sistemik klirensini arttırmaları ve bu ilaçların kemoterapi ile eşzamanlı kullanımı prognozu kötü yönde etkiler.²⁵ Merkaptopurinin s-metilasyonundan sorumlu olan tiopurin metiltransferazın homozigot veya heterozigot eksikliği bulunan hastalarda ilacın hematopoetik toksisitesi artar, ancak bu hastalarda merkaptopurin doz yoğunluğunun artışı nedeniyle prognoz daha iyidir.⁶ Birçok antilösemik ilacın inaktivasyonundan sorumlu glutatyon s-transferaz enziminin null genotipini taşıyan hastalarda relaps riski düşüktür.²⁶ Metotreksatın temel hedeflerinden biri olan timidilat sentaz geninde oluşan tandem-repeat polimorfizmi enzimin ekspresyonunu ve relaps riskini arttırmaktadır.²⁷ Tedaviye yanıt olasılıkla birden çok genetik polimorfizmin karşılıklı etkileşiminin bir sonucu olduğundan kemoterapi rejimlerinin etkinliğinin öngörülmesinde poligenik farmakogenetik modellerin kullanılması gerekli olabilir.²⁶ Lösemi hücreleri hastalık seyirinde ek kromozomlar kazandığından hastanın doğumsal genotipik özellik-

Tablo 4. Erişkin ALL’inde risk sınıflaması²

Özellik	Düşük risk	Yüksek risk
Yaş	Genç hasta (<25, <35 yıl)	İleri yaş (>35, >50 yıl)
Sitogenetik	TEL-AML1? Hiperdiploidi?	Ph/BCR-ABL + T(4;11)/ALL1-AF4
Lökosit	<30.000/µL	>30.000/ µL (B kökenli) >100.000/ µL (T kökenli)
İmmünofenotip	Timik T-ALL	Pro B-ALL Erken T-ALL Olgun T-ALL
Tam yanıt zamanı	<2-4 hafta	>2-4 hafta
MRH*		
İndüksiyon sonrası	<10-4	>10-3
İlk yıl içinde	<10-4 veya negatif	>10-4 veya artış

* MRH: Minimal rezidüel hastalık

leri ile lösemik hücre genotipi arasında farmakogenetik özellikler dahil olmak üzere uyumsuzluklar bulunabilir.⁶

Global Gen Ekspresyon Analizi: Gen ekspresyon analizi hastalarda eş zamanlı olarak binlerce genin m-RNA ekspresyonunun saptanmasına olanak sağlayan ve hematolojik malinitelerin genetik analizinde kullanımı giderek yaygınlaşan bir yöntemdir. Bazı kritik genlerin ekspresyon paterninin saptanması hastada relaps riskinin ve tedavi yanıtının belirlenmesi ile sağkalım süresinin öngörülmesinde yardımcı olabilir.

TEL-AML1 pozitif ALL olgularında lösemi hücrelerinde eritropoetin reseptör geninin ekspresyonunun arttığı görülmüştür.²⁸ Kinaz aktivitesi olan TTK gen ekspresyonunun azaldığı erişkin T hücreli ALL olgularında relaps riski yüksektir.²⁹ Remisyon induksiyon tedavisine yanıtı kötü olan öncül B hücreli ALL’li çocuklarda TTK gen ekspresyonunun düşük olması azalmış hücre çoğalmasının direnç mekanizmalarından biri olduğunu düşündürmektedir.³⁰ Lösemik hücrelerde gen ekspresyon profilinin değerlendirilmesi ALL tedavisinin temelini oluşturan prednizolon, vinkristin, asparaginaz ve daunorubisin gibi ilaçların her birine karşı oluşan direnç ile ilişkili farklı gen gruplarının belirlenmesine olanak sağlamaktadır.³¹

Sonuç olarak tanı esnasında hastalarda gen ekspresyonunun saptanması risk grubunun, uygulanacak tedavi yoğunluğunun ve tedavi protokolünde yer alacak ilaçların belirlenmesinde yararlı olabilir. Günümüzde gen ekspresyonu ancak sınırlı sayıda merkezde araştırma amacı ile kullanılmaktadır ve şimdilik günlük pratikte ALL hastalarına yaklaşımın belirlenmesinde yeri yoktur.

Minimal Rezidüel Hastalık: Morfolojik değerlendirme ile saptanamayan lösemik hücrelerin, gelişmiş immunolojik ve genetik yöntemlerle saptanmasına minimal rezidüel hastalık (MRH) adı verilir. Lösemiye özgü immunofenotipik özellikler veya füzyon genleri, Ig ağır zincir ve T lenfosit reseptör gen düzenlemeleri farklı tekniklerle gösterilerek yapılır. Kullanılan tekniklerin duyarlılıkları farklı olup, 1.000.000 normal hücrede bir malign hücre (10⁻⁶) saptanabilmektedir. ALL’li olguların %90’ından fazlasında MRH değerlendirilmesi için, en az bir hedef molekül bulunmaktadır.³² Çocukluk ALL’inde MRH’ğin varlığı bağımsız bir risk faktörüdür. Remisyon induksiyonu sonrası morfolojik tam remisyon sağlanan 165 çocuk ALL olgusu akım sitometrisi ile MRH açısından değerlendirildiğinde tam remisyon esnasında kemik iliğinde ≥ 1 blast izlenen olgularda %72 \pm 21, ≥ 0.1 -<1 blast izlenenlerde %43 \pm 21, MRH negatif olgularda (blast ora-

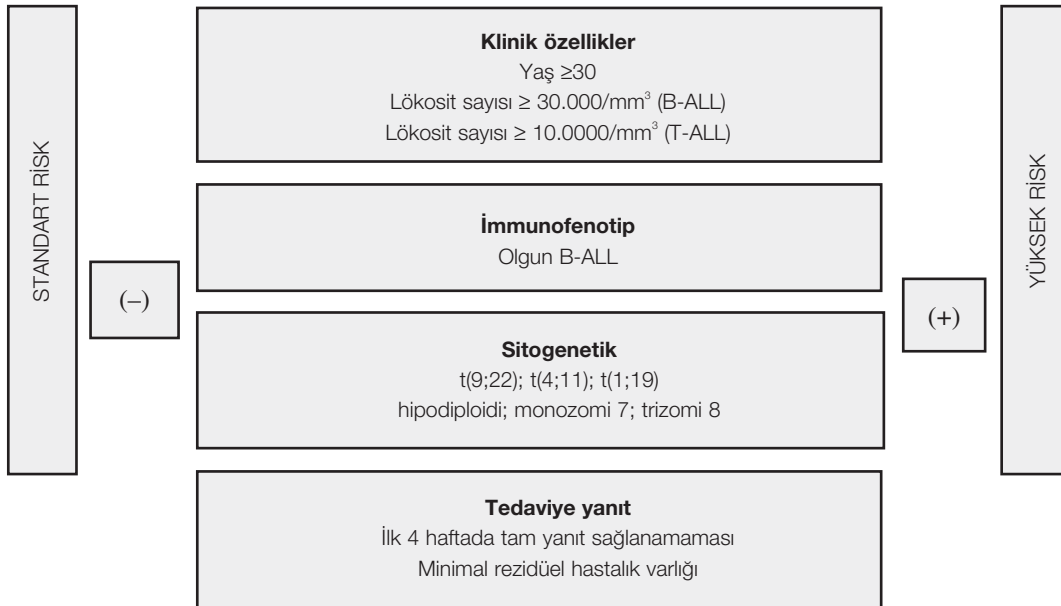
Tablo 5. Erişkin ALL’inde basitleştirilmiş risk sınıflaması (GMALL) ¹⁰

Risk Sınıfı	Düşük risk	Yüksek risk	Çok yüksek risk
Tanım	B dizisi Lökosit <30.000/µL Tam Yanıt <4 hafta Pro B/t(4;11) olmaması T dizisi Timik T-ALL	B dizisi Lökosit >30.000/µL Tam Yanıt >4 hafta Pro B/t(4;11) varlığı T dizisi Erken T, Olgun T	Ph/BCR-ABL +

nı < %0.001) ise %10±%3 oranında nüks izlenmiştir.³³ 68 çocuk ALL hastasının değerlendirildiği bir başka çalışmada tedavinin 15. gününde kemik iliğinde < %0.01 blast izlenen hastalarda hastaliksız yaşam diğerlerine göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.³⁴ Dvorzak ve ark.’nın³⁵ kemik iliğinde tedavinin 33. gününde ≥%0.1 ve 12.haftasında ise ≥%0.01 blast izlenen hastalarında %100 nüks izlenmiştir. >14 yaş 102 ALL hastasının değerlendirildiği bir diğer çalışmada ise morfolojik tam remisyon sağlanan hastalar arasında tedavinin 35.gününde blast oranı <%0.05 olanlarda 42 ay, blast oranı

≥% 0.05 olanlarda medyan 16 ay relapsız sağkalım izlenmiştir.³⁶ Sonuç olarak MRH kavramının prognostik önemi bilinmekle beraber limit değer, değerlendirme yöntemi ve zamanı konusunda netlik yoktur.

Tedavi Rejimi: Son zamanlarda ortaya çıkan önemli bir bulgu özellikle adölesan yaş grubunda seçilecek tedavi protokolünün ve tedaviye uyumun prognoz üzerine olan etkisidir. 14-21 yaş grubunda yer alan genç ALL olgularında pediatrik tedavi



Şekil 1. Erişkin ALL’inde basitleştirilmiş bir basamaklı risk sınıflaması yöntemi ⁴¹

* LS: lökosit sayısı, TY: tam yanıt, SG: sitogenetik

protokollerinin kullanılması ile daha başarılı sonuçlar elde edilmektedir.³⁷ 15-20 yaş grubunda bulunan ALL hastalarının değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada pediatrik FRALLE-93 protokolü ile tedavi gören hastalarda 5 yıllık olaysız sürvi %67 iken, bu oran erişkin tipi LALA-94 protokolü ile tedavi görenlerde %41 olarak saptanmıştır.³⁸ Yaş, cinsiyet, immunofenotipik özellikler, tanı sırasındaki lökosit sayısı ve sitogenetik anomaliler açısından benzer 16-21 yaşlarında 299 hastanın retrospektif değerlendirildiği bir başka çalışmada 6 yıllık olaysız sağkalım pediatrik CCG protokolünün uygulandığı 103 hastada %64, erişkin CALGB protokolü ile tedavi gören 196 hastada %38 olarak saptanmıştır.³⁷ Pediatrik ALL protokollerinde tedavi başarısını arttıran temel etken doz yoğunluğudur. Özellikle asparaginaz, vinkristin, kortikosteroid ve metotreksat tedavileri erişkin protokollerine göre daha yüksek dozlarda uygulanmaktadır.³⁷ Çoğu erişkin için pediatrik protokollerin tolere edilmesi güç olabilir. Ancak adolesan dönemde doz yoğun tedaviler ile sürvi arttırılabilir. 0-18 yaş ALL olgularının katıldığı Dana-Farber 91-01 protokolünde ≥ 26 hafta süreyle asparaginaz uygulanabilen olgularda prognoz daha iyi olduğu görülmüştür.³⁹ Pediatrik hematologların adolesan ALL olgularında daha iyi sonuçlar elde etmelerinde doz yoğun tedavi protokollerinin dışında erişkin hematologlara kıyasla ALL konusunda daha fazla tecrübeli olmaları ve tedavi protokollerine daha sıkı uyum göstermeleri de etkili olabilir.⁴⁰

RİSK SINIFLAMASI

Yukarıda değinilen özellikler risk sınıflamasında sık olarak kullanılan faktörlerdir. Geleneksel risk faktörleri yanında, günümüzde olgular başlangıçta, klinik, immunolojik ve genetik özelliklerine göre risk gruplarına ayrılmakta ve sonuca göre tedavi rejimleri değişmektedir. Günümüzde riske dayalı tedavi yöntemleri geçerlidir.

Çocukluk dönem ALL'sinde geleneksel risk faktörleri Tablo 2'de, genetik verilere göre yeniden düzenlenmiş risk sınıflaması Tablo 3'te verilmiştir. Erişkinlerdeki sınıflamalar Tablo 4 ve 5'te verilmiştir. Erişkin ALL'sinde tüm riskler bir arada değerlendirildiğinde, tam yanıt açısından yaş ($p<0.001$)

ve cinsiyet ($p=0.048$) önem kazanmaktadır. Toplam yaşam süresi ve hastalısız yaşam süresi ise, yaş ($p<0.001$), lökosit sayısı ($p<0.001$) ve T-B ($p=0.018$) ayırımı sınıflama için önemli olmaktadır.¹⁰ Şekil 1'de basitleştirilmiş bir basamaklı risk sınıflaması verilmiştir.⁴¹

SONUÇ

ALL gibi heterojen bir hastalık grubunda, tam yanıt, toplam ve lösemisiz yaşam süresine etkili klinik, immunofenotipik, sitogenetik ve tedaviye yanıt ile ilişkili pek çok prognostik faktör bilinmektedir. Çok farklı risk faktörleri arasından bağımsız prognostik değeri olduğu ispatlanan 4-5 parametre (yaş, lökosit sayısı, immunolojik alt tip ve Ph kromozomu) ile hastalar tedavi öncesinde risk bakımından sınıflandırılmaktadır. Ortak yönleri bulunmakla birlikte farklı ALL tedavi grupları arasında prognostik faktörler açısından bazı farklılıklar bulunduğu açıktır. Günümüzde risk gruplarına uygun tedavi yaklaşımları ile bazı klasik prognostik faktörlerin önemi azalmıştır. Gelecekte erişkin ALL hastalarında da risk sınıflamasına dayalı tedavi rejimleri ile uzun süreli remisyon ve tam şifa oranlarında artış hedeflenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ching-Hon Pui. Acute lymphoblastic leukemia. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT editors. Williams Hematology 2006. 7th ed. McGraw-Hill Companies, Inc.USA.
2. Nicola Gökbüget, Dieter Hoelzer. Recent approaches in acute lymphoblastic leukemia in adults. Rev Clin Exp Hematol 2002; 6.2: 114-141.
3. Smith M, Arthur D, Camitta B, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 14: 18-24, 1996.
4. Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 339: 605-15, 1998.
5. Robin Foa, Antonella Vitale. Towards an integrated classification of adult acute lymphoblastic leukemia. Rev Clin Exp Hematol 6: 181-199, 2002.
6. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 354: 166-178, 2006.

7. Larson RA. Acute lymphoblastic leukemia: Older patients and newer drugs. *ASH Education Book 2005*: 131-136.
8. Nachman J. Clinical characteristics, biologic features and outcome for young adult patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 130: 166-173, 2005.
9. Stefan Faderl, Guillermo Garcia-Manero, Deborah A. Thomas, Hagop M. Kantarjian. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia-current concepts and future perspectives. *Rev Clin Exp Hematol* 6: 142-160, 2002..
10. Hoelzer D, Gökbüget N. Acute lymphoblastic leukemia in adults. In: *Hematology Basic principles and practice*. Eds: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P. Fourth edition, Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, 2005, pp. 1175-1194.
11. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: Results of more than 1500 patients from international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 106: 3760-3767, 2005.
12. Hoelzer D, Arnold R, Freund M, et al. Characteristics, outcome and risk factors in (ALL). *Blood* 94: 2926a., 1999.
13. Sandlund JT, Harrison PL, Rivera G, et al. Persistence of lymphoblasts in bone marrow on day 15 and days 22 to 25 of remission induction predicts a dismal treatment outcome in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 100: 43-47, 2002.
14. Hoelzer D, Thiel E, Löffler H, et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood* 71: 123-131, 1998.
15. Annino L, Vegna ML, Camera A, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood* 99: 863-871, 2002.
16. Coustan-Smith E, Sancho J, Behm FG, et al. Prognostic importance of measuring early clearance of leukemic cells by flow cytometry in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 100: 52-58, 2002.
17. Czuczman MS, Dodge RK, Stewart CC, Frankel SR et al. Value of immunophenotype in intensively treated adult acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia Group B study 8364. *Blood* 93: 3931-3993, 1999.
18. Ludwig WD, Rieder H, Bartram CR, et al. Immunophenotypic and genotypic features, clinical characteristics, and treatment outcome of adult pro-B acute lymphoblastic leukemia: results of the German multicenter trials GMALL 03/87 and 04/89. *Blood* 92: 1898-1909, 1998.
19. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 350: 1535-1548, 2004.
20. Mancini M, Scappaticci D, Cimino G, et al. A comprehensive genetic classification of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of the GIMEMA 0496 protocol. *Blood* 105: 3434-3441, 2005.
21. Armstrong SA, Look AT. Molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 23: 6306-6315, 2005.
22. Jones LK, Saha V. Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia of childhood. *Br J Haematol* 130: 489-500, 2005.
23. Wetzler M, Dodge RK, Mrozek K, et al. Prospective karyotype analysis in adult acute lymphoblastic leukemia. The Cancer Leukemia Group B Experience. *Blood* 93: 3983-3993, 1999.
24. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics-drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* 348: 538-549, 2003.
25. Relling MW, Pui C-H, Sandlund JT, et al. Adverse effect of anticonvulsants on efficacy of chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 356: 285-290, 2000.
26. Rocha JC, Cheng C, Liu WE, et al. Pharmacogenetics of outcome in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 105: 4752-4758, 2005.
27. Krajcinovic M, Costea I, Chiasson S. Polymorphism of the thymidilate synthase gene and outcome of acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 359: 1033-1034, 2002.
28. Fine BM, Stanulla M, Schrappe M, et al. Gene expression patterns associated with recurrent chromosomal translocations in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 103: 1043-1049, 2004.
29. Chiaretti S, Li X, Gentleman R, et al. Gene expression profile of adult T-cell acute lymphoblastic leukemia identifies distinct subsets of patients with different response to therapy and survival. *Blood* 103: 2771-2778, 2004.
30. Cario G, Stanulla M, Fine BM, et al. Distinct gene expression profiles determine molecular treatment response in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 105: 821-826, 2005.
31. Holleman A, Cheek MH, den Boer ML, et al. Gene-expression patterns in drug resistant acute lymphoblastic leukemia cells and response to treatment. *N Engl J Med* 351: 533-542, 2004.
32. Szczepansky T, Orfao A, van der Velden VH, et al. Minimal residual disease in leukaemia patients. *Lancet Oncol* 2: 409-417, 2001.
33. Coustan-Smith E, Sancho J, Hancock ML, et al. Clinical importance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 96: 2691-2696, 2000.
34. Panzer-Grümayer ER, Schneider M, Panzer S, et al. Rapid molecular response during early induction chemotherapy predicts a good outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 95: 790-794, 2000.
35. Dworzak MN, Frösch G, Printz D, et al. Prognostic significance and modalities of flow cytometric minimal residual disease detection in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 99: 1952-1958, 2002.

36. Vidriales MB, Péres JJ, Lopez-Berges MC, et al. Minimal residual disease in adolescent (older than 14 years) and adult acute lymphoblastic leukemias: early immunophenotypic evaluation has high clinical value. *Blood* 101: 4695-4700, 2003.
37. Daniel J. DeAngelo. The treatment of adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *ASH Education Book 2005*: 123-130.
38. Boissel N, Auclerc M-F, Lhéritier V, et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol* 21: 774-780, 2003.
39. Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood* 97: 1211-1218, 2001.
40. Schiffer CA. Differences in outcome in adolescents with acute lymphoblastic leukemia: A consequence of better regimens? Better doctors? Both? *J Clin Oncol* 21: 760-761, 2003.
41. Cao TM, Coutre SE. Acute lymphoblastic leukemia in adults. In: *Wintrobe's Clinical Hematology*, Eds: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, 11. edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2004: 2076-2096.
42. Berg SL, Steuber P, Pohlack DG. Clinical manifestations of acute lymphoblastic leukemia. In: *Hematology Basic principles and practice*. Eds: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P. Fourth edition, Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, 2005: 1155-1162.

Yazışma Adresi

Dr. Emre TEKGÜNDÜZ

Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji

Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Hematoloji ve Kök Hücre Nakli Ünitesi

Demetevler, Ankara / TURKEY

Tel: (+90.284) 236 09 09 / 2687

Faks: (+90.284) 235 10 41

E-mail: emretek Gunduz@yahoo.com