

Bölüm 5

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ'DE GENETİK YAKLAŞIM

Demet AKDENİZ ÖDEMİŞ
Hülya YAZICI

EPİDEMİYOLOJİSİ

Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL), kemik iliği, kan ve ekstramedüller bölgelerdeki progenitör lenfoid hücrelerin malign bir dönüşümü ve proliferasyonu sonucunda oluşur ⁽¹⁾. %80'i çocuklarda görülen ALL, tüm çocukluk çağı kanserlerinin %25'ini oluşturan ve akut olarak gelişen bir malignitedir⁽²⁾. Amerika Birleşik Devletleri'nde, ALL insidansının 100.000 kişi başına 1.6 olduğu tahmin edilmektedir ⁽³⁾. Akut lenfoblastik lösemnin Türkiye'de yıllık insidansı 1,5/100.000 şeklindedir ⁽⁴⁾. Sadece 2016 yılında Amerika'da, yaklaşık 6590 yeni vaka tanı almış ve ALL nedeniyle 1400'den fazla ölüm gerçekleşmiştir ⁽⁵⁾. Beş yıllık olaysız geçen sağkalım (Event Free Survival (EFS)) oranı ALL'li çocuklar için yaklaşık %80 iken erişkinler için bu oran yaklaşık %40 olarak bildirilmektedir ⁽⁶⁾.

SINIFLAMASI

ALL için kullanılan ilk sınıflandırma hücre boyutu, sitoplazma, nükleol ve bazofili temeline dayanan morfolojik kriterler göz önünde bulundurularak hazırlanmış Fransız Amerikan İngiliz (FAB) sınıflamasıdır ve bu sınıflandırmaya göre ALL 3 alt tipe (L1, L2 ve L3) ayrılmıştır ⁽⁷⁾. 1997'de Dünya Sağlık Örgütü lösemik blastların morfolojisini ve sitogenetik profilini hesaba katan yeni bir sınıflandırma oluşturmuş ve bu sınıflamaya göre ALL B lenfoblastik (B-ALL), T lenfoblastik (T-ALL) ve Burkitt-hücre Lösemisi olmak üzere üç alt grup altında toplanmıştır ⁽⁸⁾. ALL vakalarının %85'i B-ALL alt tipine sahiptir ⁽⁹⁾. 2016'da en son güncellenen Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sistemine göre B-ALL kromozom 21 (iAMP21)'in intrakromozomal amplifikasyonu ve Ph benzeri (Ph-like) B lenfoblastik lösemi olmak üzere iki önemli alt tipi daha tanımlanmıştır ⁽¹⁰⁾.

PATOFİZYOLOJİSİ

ALL patogenezi, klonal bir lenfoid hücre popülasyonunun anormal çoğalması

öngören bir değişikliktir ⁽²⁵⁾. Ayrıca özel moleküler değişikliklerin ve *ABL* tirozin kinaz veya *JAK-STAT* gibi kritik onkogenik yolların tanımlanması ALL tedavisinde kullanılabilir yeni terapötik ajanların geliştirilmesini de neden olacaktır ⁽²⁸⁾.

Çocukluk çağı ALL hastalarında biyolojik özelliklerin terapötik karar verme sürecine entegrasyonu başarılı bir modern yönetim stratejisine örnektir. Konvansiyonel kromozom translokasyonlarının ve anöploidinin prognostik etkisine ek olarak, genetik değişiklikler açısından yapılmış fonksiyonel çalışmalar ALL patogenezi anlamamıza katkıda bulunmuştur. Yüksek verimli genomik çalışmaları ve NGS teknolojilerinin ortaya çıkmasıyla, spesifik moleküler lezyonlar ve lösemi oluşum sürecinde rol oynayan kritik yollar hakkındaki bilgiler katlanarak artmıştır. Hedefe yönelik tedavinin özellikle *BCR-ABL1*-pozitif ALL ve yeni tanımlanmış *BCR-ABL1* benzeri ALL alt tipi olan yüksek riskli hastalar için sonuçları iyileştirmesi beklenmektedir. Genomik lezyonlara ek olarak, epigenomdaki değişiklikler gen ekspresyonunu modüle ederek lösemik transformasyona ve tedaviye dirence önemli ölçüde katkıda bulunur. Bu nedenle epigenetik tedavi klinikte aktif olarak takip edilen bir başka stratejidir. Kalıtsal genetik varyasyonların etkisinin daha iyi anlaşılması, etkinlikten ödün vermeden toksisiteyi azaltmak için tedaviyi değiştirme fırsatı sağlayabilir.

Primer ALL hücrelerinde epigenetik üzerine yapılan çalışmalarda bugüne kadar DNA metilasyonunun analizi ve daha yakın zamanda ise epigenetik regülatör genlerdeki mutasyonların araştırılması damga vurmuştur ⁽³⁵⁾. Bu çalışmalar lökogenезде epigenetik kontrolün önemini vurgulamakla birlikte, bu mutasyonların fenotipik sonuçları ALL hastalarında büyük ölçüde karakterize edilememiştir. Gelecekte ALL hücrelerinde kromatin modifiye edici genlerdeki mutasyonlar veya gen füzyonları, spesifik DNA metilasyon değişiklikleri ve histon modifikasyonları arasındaki ilişki hakkındaki bilgilerimizin yeni terapötik yaklaşımlara da ön ayak olacağı düşünülmektedir. Bu bilgiler potansiyel olarak tedaviye yanıtı tahmin etmek, morfolojik nüks içinde olan riskli hastaları tespit etmek ve ALL tedavisine hipometile edici ajanların dahil edilmesini hedeflemek için kullanılabilir. Bu erken verileri doğrulamak ve klinik pratiğe izin vermek için büyük ölçekli validasyon çalışmalarına ve denemelere ihtiyaç vardır ve bu yöndeki çalışmalar büyük bir hızla devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J.* 2017;7(6):e577.
2. Bhojwani D, Yang JJ, Pui CH. Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin*

- North Am. 2015;62(1):47-60.
3. Institute. NC. SEER cancer statistics review, 1975-2013:Leukemia, annual incidence rates (acute lymphocytic leukemia). 2013.
 4. Ahmet Yöntem İB. Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood Archives Medical Review Journal. 2018;27(4):483-99.
 5. Paul S, Kantarjian H, Jabbour EJ. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Mayo Clin Proc. 2016;91(11):1645-66.
 6. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. Blood. 2000;95(11):3310-22.
 7. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukemias. French-American-British (FAB) co-operative group. Br J Haematol. 1976;33(4):451-8.
 8. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol. 1999;17(12):3835-49.
 9. Chiaretti S, Zini G, Bassan R. Diagnosis and subclassification of acute lymphoblastic leukemia. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2014;6(1):e2014073.
 10. Wang S, He G. 2016 Revision to the WHO classification of acute lymphoblastic leukemia. J Transl Int Med. 2016;4(4):147-9.
 11. Shah A, John BM, Sondhi V. Acute lymphoblastic leukemia with treatment--naive Fanconi anemia. Indian Pediatr. 2013;50(5):508-10.
 12. German J. Bloom's syndrome. XX. The first 100 cancers. Cancer Genet Cytogenet. 1997;93(1):100-6.
 13. Bielgorai B, Fisher T, Waldman D, et al. Acute lymphoblastic leukemia in early childhood as the presenting sign of ataxia-telangiectasia variant. Pediatr Hematol Oncol. 2013;30(6):574-82.
 14. Chessells JM, Harrison G, Richards SM, et al. Down's syndrome and acute lymphoblastic leukaemia: clinical features and response to treatment. Arch Dis Child. 2001;85(4):321-5.
 15. Spector LG RJ, Robison LL, Bhatia S. Epidemiology and Etiology Childhood Leukemias, 2nd edition. Cambridge University Press, editor.
 16. Sehgal S, Mujtaba S, Gupta D, et al. High incidence of Epstein Barr virus infection in childhood acute lymphocytic leukemia: a preliminary study. Indian J Pathol Microbiol. 2010;53(1):63-7.
 17. Geriniere L, Bastion Y, Dumontet C, et al. Heterogeneity of acute lymphoblastic leukemia in HIV-seropositive patients. Ann Oncol. 1994;5(5):437-40.
 18. Mullighan CG, Collins-Underwood JR, Phillips LA, et al. Rearrangement of CRLF2 in B-progenitor- and Down syndrome-associated acute lymphoblastic leukemia. Nat Genet. 2009;41(11):1243-6.
 19. Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). Blood. 2007;109(3):926-35.
 20. Liu-Dumlao T, Kantarjian H, Thomas DA, et al. Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: current treatment options. Curr Oncol Rep. 2012;14(5):387-94.
 21. Shu Y, Yang W, Zhang X, et al. Recurrent chronic myeloid leukemia with t(9;22;16)(q34;q11;p13) treated by nilotinib: A case report. Medicine (Baltimore). 2018;97(42):e12875.
 22. Pant G, Kumar A, Verma N, et al. Demographics and Outcome of Philadelphia-positive ALL in a Pediatric Population in North India: a Single-center Experience. J Pediatr Hematol Oncol. 2019;41(5):376-81.

23. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2006;354(2):166-78.
24. Vitale A, Guarini A, Chiaretti S, et al. The changing scene of adult acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Oncol.* 2006;18(6):652-9.
25. Mullighan CG, Su X, Zhang J, et al. Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2009;360(5):470-80.
26. Den Boer ML, van Slegtenhorst M, De Menezes RX, et al. A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study. *Lancet Oncol.* 2009;10(2):125-34.
27. Roberts KG, Morin RD, Zhang J, et al. Genetic alterations activating kinase and cytokine receptor signaling in high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell.* 2012;22(2):153-66.
28. Mullighan CG, Goorha S, Radtke I, et al. Genome-wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukaemia. *Nature.* 2007;446(7137):758-64.
29. Pui CH, Roberts KG, Yang JJ, et al. Philadelphia Chromosome-like Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017;17(8):464-70.
30. Figueroa ME, Chen SC, Andersson AK, et al. Integrated genetic and epigenetic analysis of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Invest.* 2013;123(7):3099-111.
31. Hunger SP, Lu X, Devidas M, 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.
32. Dinmohamed AG, Szabo A, van der Mark M, et al. Improved survival in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in the Netherlands: a population-based study on treatment, trial participation and survival. *Leukemia.* 2016;30(2):310-7.
33. Aldoss I, Stein AS. Advances in adult acute lymphoblastic leukemia therapy. *Leuk Lymphoma.* 2018;59(5):1033-50.
34. Schultz KR, Carroll A, Heerema NA, et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031. *Leukemia.* 2014;28(7):1467-71.
35. Nordlund J, Syvanen AC. Epigenetics in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Semin Cancer Biol.* 2018;51:129-38.
36. Easwaran H, Tsai HC, Baylin SB. Cancer epigenetics: tumor heterogeneity, plasticity of stem-like states, and drug resistance. *Mol Cell.* 2014;54(5):716-27.
37. Abdullah M, Choo CW, Alias H, et al. ADAMTSL5 and CDH11: putative epigenetic markers for therapeutic resistance in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology.* 2017;22(7):386-91.
38. Borssen M, Haider Z, Landfors M, et al. DNA Methylation Adds Prognostic Value to Minimal Residual Disease Status in Pediatric T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(7):1185-92.
39. Sandoval J, Heyn H, Mendez-Gonzalez J, et al. Genome-wide DNA methylation profiling predicts relapse in childhood B-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2013;160(3):406-9.
40. Mullighan CG, Zhang J, Kasper LH, et al. CREBBP mutations in relapsed acute lymphoblastic leukaemia. *Nature.* 2011;471(7337):235-9.
41. Janczar S, Janczar K, Pastorczak A, et al. The Role of Histone Protein Modifications and Mutations in Histone Modifiers in Pediatric B-Cell Progenitor Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancers (Basel).* 2017;9(1).
42. Ding LW, Sun QY, Tan KT, et al. Mutational Landscape of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Res.* 2017;77(2):390-400.
43. Schafer V, Ernst J, Rinke J, et al. EZH2 mutations and promoter hypermethylation in childhood

- acute lymphoblastic leukemia. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016;142(7):1641-50.
44. Bernt KM, Hunger SP, Neff T. The Functional Role of PRC2 in Early T-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ETP-ALL) - Mechanisms and Opportunities. *Front Pediatr.* 2016;4:49.
 45. Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer.* 2006;106(8):1794-803.
 46. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol.* 2002;20(10):2429-40.
 47. Garcia-Manero G, Issa JP. Histone deacetylase inhibitors: a review of their clinical status as antineoplastic agents. *Cancer Invest.* 2005;23(7):635-42.
 48. Rowe JM. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2010;150(4):389-405.
 49. Faderl S, Jeha S, Kantarjian HM. The biology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2003;98(7):1337-54.
 50. van Dongen JJ, van der Velden VH, Brüggemann M, et al. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. *Blood.* 2015;125(26):3996-4009.
 51. Campana D. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol.* 2009;46(1):100-6.
 52. Sutton R, Venn NC, Tolisano J, et al. Clinical significance of minimal residual disease at day 15 and at the end of therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2009;146(3):292-9.
 53. Alvarnas JC, Brown PA, Aoun P, et al. Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13(10):1240-79.
 54. Huguet F, Leguay T, Raffoux E, et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study. *J Clin Oncol.* 2009;27(6):911-8.