

## Bölüm 6

### ERİŞKİNLERDE AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ

Serhat ÇELİK<sup>1</sup>

**Giriş:** Akut Lenfoblastik Lenfoma (ALL), olgunlaşmamış lenfoid hücrelerin agresif neoplazmıdır. Tüm yetişkin lenfoid malignitelerin % 5'ini oluşturur. Erişkin yaş grubunda insidansı 1-2/100.000 arasında değişmektedir. Erkek kadın oranı: 1,4/1'dir. Kür oranları çocuklarda %80'lerde iken erişkinlerde bu oran %35- 40 olarak gözlenmektedir. Ancak son yıllarda çocukluk çağı protokollerinin erişkin yaş grubunda uygulanmaya başlaması ile kür oranları %50- 60'lara ulaşmıştır. Kan, kemik iliği ve lenfoid dokuya ek olarak karaciğer, testis ve merkezi sinir sistemi(MSS) gibi bölgelerin tutulumu da gözlenebilir.

**Tanı:** Ayrıntılı anamnez ve fizik muayene sonrası ALL tanısı periferik kan ve kemik iliğinde lenfoblastların gösterilmesiyle doğrulanır. Kemik iliğindeki blastik hücreler %20'nin üzerindedir. Bu oran %20'nin altında ve lenf nodu ya da solid ektranodal kitle ön planda ise Lenfoblastik Lenfoma olarak adlandırılır ancak ALL gibi tedavi edilmesi gerekir. Blastların morfolojisi FAB sistemine göre 3 grupta sınıflandırılır (L1,L2,L3) (Tablo1).

**Tablo.1 : Fransız-Amerikan-İngiliz Sınıflaması (FAB)**

FAB subtipi	Olgu %	Morfoloji
L1	75	Homojen blastlar, minimal sitoplazma
L2	20	Artmış nükleer heterojenlik, belirgin nükleoluslar
L3	5	Bazofilik sitoplazma ve belirgin vakuolizasyon

Ancak bu sınıflandırma, prognostik olarak önem taşımamaktadır ayrıca ALL sınıflandırmasından çıkarılan olgun B hücreli hastalık (Burkitt Lenfoma)'yı da içermektedir. Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ-2016) sınıflamasında ise ALL, Akut Lenfoblastik Lenfoma ile birlikte ele alınmış ayrıca kaynak aldığı hücreler immunofenotip ve sitogenetik olarak sınıflandırılmıştır. (Tablo2.)

<sup>1</sup> Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, serhatcelikmd@gmail.com

bunda pediatrik tabanlı tedaviler ile oldukça iyi sonuçlar alınmaktadır. Yaşlı (>60 yaş) hasta grubunda ise antrasiklin ve alkilleyici ajanlardan kaçınan daha az yoğun rejimler uygulanmaktadır.

- ALL'de Ph kromozomu tespiti çok önemli ve elzemdir. Erişkinlerde en sık gözlenen genetik bozukluktur. Sıklığı yaşla birlikte artmakta ve kötü prognozla ilişkilidir. 1/3 oranda p210 kDa proteini oluşurken 2/3 oranında p190 kDa proteini oluşur. Tespit edilir edilmez hemen TKİ'ler başlanmalıdır. İmatinib tedavisine yanıt alınamazsa mutasyon analizi yapılmalı ve Dasatinib, Nilotinib gibi 2. Kuşak TKİ'lere geçilmelidir. Ancak başlangıçta MSS tutulumu varsa ilk tercih Dasatinib olmalıdır. T315I mutasyonu varlığında ise tek etkili TKİ, Ponatinib'tir.
- Ph benzeri ALL'de Ph kromozomu negatiftir ancak Ph + ALL'ye benzer bir gen ekspresyonu mevcuttur. Prognozu oldukça kötüdür. Tedavide ABL1 sınıfında Dasatinib, CLRF2 ve JAK2 yolağında Ruksolitinib etkilidir.
- AHKN, YR hastalarında ilk TR sonrası, SR hastalarında ise  $\geq 2$  TR sonrası açıkça iyi bir tedavi seçeneğidir. Hazırlık rejiminde Total vücut ışınlaması daha iyi anti-lösemik aktiviteye sahiptir. RIC, yaşlı YR hastalarda veya MAC için kontrendikasyonu olanlarda giderek daha fazla kabul edilmektedir.
- KT dışı yaklaşımlarda; Rituksimab, Ofatumumab, Blinatumumab, İnotuzumab Ozogamisın gibi monoklonal antikorlar ve CAR-T hücreleri bulunmaktadır.
- R/R ALL tedavisinde çapraz direnç oluşturmayacak KT protokolleri ve Klofarabin tercih edilir. Bir nükleozid analogu olan Nelarabin R/R T-ALL'de kullanılmaktadır. Ayrıca bcl-2 inhibitörü olan Venetoklaks ve Navitoklaks da denenmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli, Akut Lenfoblastik Lösemi, Blinatumumab, Kimerik antijen reseptör T (CAR-T) hücreleri

## KAYNAKLAR

1. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2013; 381:1943.
2. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon 2017.
3. Bene, M. C., et al. "Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL)." *Leukemia* 9.10 (1995): 1783-1786.
4. Marks DI, Alonso L, Radia R. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2014;28(6):995-1009.
5. Jabbour E, O'Brien S, Konopleva M, Kantarjian H. New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2015;121(15):2517-28.

6. Rowe JM. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2010;150(4):389–405.
7. Goldstone, Anthony H., et al. “In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993).” *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 111.4 (2008): 1827-1833.
8. Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA, Richards SM, Secker Walker LM, Martineau M, et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALL XII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood*. 2007;109(8):3189–97
9. Annino L, Vegna ML, Camera A et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood* 2002; 99: 863–871.
10. Hoelzer D, Thiel E, Löffler H, Buchner T, Ganser A, Heil G, et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood*. 1988;71(1):123–31.
11. Bassan R, Spinelli O, Oldani E, Intermeoli T, Tosi M, Peruta B, et al. Different molecular levels of post-induction minimal residual disease may predict hematopoietic stem cell transplantation outcome in adult Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer J*. 2014;4:e225.
12. Annino L, Vegna ML, Camera A et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood* 2002; 99: 863–871.
13. Marks DI, Paietta EM, Moorman AV et al. T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults: clinical features, immunophenotype, cytogenetics, and outcome from the large randomized prospective trial (UKALL XII/ECOG 2993). *Blood* 2009; 114: 5136–5145.
14. Hoelzer D, Walewski J, Döhner H et al. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. *Blood* 2014; 124: 3870–3879.
15. Ribera JM, Ribera J, Genescà E. Treatment of adolescent and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2014;6:e2014052.
16. Burke PW, Douer D. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. *Acta Haematol* 2014; 132: 264–273.
17. McNeer JL, Raetz EA. Acute lymphoblastic leukemia in young adults: which treatment? *Curr Opin Oncol* 2012; 24: 487–494.
18. Huguet F, Leguay T, Raffoux E et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL2003 study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 911–918.
19. Lee HJ, Thompson JE, Wang ES, Wetzler M. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: current treatment and future perspectives. *Cancer*. 2011;117(8):1583–94.
20. Hoffbrand, A. V. & Moss P. (2016). *Hoffbrand'in Temel Hematolojisi*. (Ali Zahit BOLAMAN, Çev. Ed.). İstanbul: EMA Tıp Kitabevi.
21. Hunger SP, Mullighan CG. Redefining ALL classification: toward detecting high-risk ALL and implementing precision medicine. *Blood*. 2015;125(26):3977–87.
22. Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371: 1005–1015.
23. Rodgers, G. P. & Young N.S.(2018). *7.Bethesda Klinik Hematoloji El Kitabı*. (Özcan ÇENELİ, Çev. Ed.). İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri

24. MauryS,ChevretS,ThomasX,HeimD,LeguayT,HuguetF,etal. Rituximab in B-lineage adult acute lymphoblastic leukemia.NEngl J Med. 2016;375(11):1044–53.
25. Randomized study by the GRAALL group showing improved EFS and improved OS trend with rituximab addition to standard chemotherapy in CD20-positive ALL.
26. Topp, Max S., et al. “Health-related quality of life (HRQoL) of blinatumomab versus standard of care (SOC) chemotherapy in patients with relapsed or refractory Philadelphia negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in a randomized, open-label phase 3 study (TOWER).” (2016): 222-222.
27. Kantarjian, Hagop M., et al. “Hepatic adverse event profile of inotuzumab ozogamicin in adult patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukaemia: results from the open-label, randomised, phase 3 INO-VATE study.” *The Lancet Haematology* 4.8 (2017): e387-e398.
28. Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, Cui YK, Delbrook C, Feldman SA, et al. Tcells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet*. 2015;385(9967):517–28.
29. Hoffbrand, A. V., Higgs D.R., Keeling D. M. et al. (2016). *7.Baskıdan Çeviri Mezuniyet Sonrası Hematoloji*. (Oral NEVRUZ, Çev. Ed.). Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri.
30. Gökbüget N, Basara N, Baurmann H et al. High single-drug activity of nelarabine in relapsed T-lymphoblastic leukemia/lymphoma offers curative option with subsequent stem cell transplantation. *Blood*2011; 118: 3504–3511.
31. Hoelzer, Dieter, et al. “Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.” *Annals of Oncology* 27.suppl\_5 (2016): v69-v82.
32. Davila, Marco L., et al. “Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia.” *Science translational medicine* 6.224 (2014): 224ra25-224ra25.