

RELAPS OLMUŞ ERİŞKİN AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLERDE TEDAVİ

TANIM VE GİRİŞ

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) olgunlaşmamış lenfosit öncüllerinin (lenfoblastlar) klonal çoğalması ile karakterize bir hastalıktır. Lenfoblastların çoğunluğu B lenfosit orijinli (%80-85), geri kalanı ise T lenfosit orijinlidir. Nadiren hücrelerin hangi seriye ait oldukları belirlenemez.

ALL tedavisi genellikle 3 aşamada yapılır. İlk aşama remisyon indüksiyonu olup, remisyon sağlandıktan sonra konsolidasyon (pekiştirme) ve idame tedavileri uygulanır. Akut myeloblastik lösemiden farklı olarak, santral sinir sistemi (SSS) nüksleri sık görüldüğünden ayrıca SSS profilaksisi uygulanmaktadır.

ALL prognozu son yıllarda uygulanan tedavi rejimleri ile gerek çocuklarda gerekse de yetişkinlerde düzelmiştir. Hastalığın biyolojisinin anlaşılması, destekleyici tedavilerin gelişmesi ve yeni ilaçların kullanılması, prognoz düzelmesi üzerine etkisi olan faktörlerdir. Yetişkin hastalarda %60-90 oranında remisyon elde edilmesine rağmen, uzun süreli hastalıksız yaşam süresi ancak %30-40 hastada görülmektedir. Bu oran kötü risk faktörü olan hastalarda %20 civarına düşmektedir.

TEDAVİYE CEVABI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Hastalığın seyrini ve tedaviye cevabı etkileyen bazı faktörler tanımlanmıştır. Bunlar; remisyonda kalma süreleri, yani relaps olana kadar geçen süre, nüksün lokalizasyonu, immünofenotipik karakterler, yaş, relaps sırasındaki toplam lökosit sayısı gibi faktörler sayılabilir.

Bir çok merkez bunlar arasında en çok erken relapsı dikkate almaktadır. Erken relaps olarak ilk iki yıl içinde ortaya çıkan relapslar dikkate alınmaktadır. Yapılan çalışmalarda, ilk iki yıl içinde relaps olanların geç relaps olanlara göre daha kötü prognoza sahip olduğu görülmüştür. T hücreli ALL, 10 yaşından büyük olmak da kötü prognoz göstergesi sayılmaktadır. Relapsın lokalizasyonu da önemlidir. Ekstramedüller relapsın (genellikle santral sinir sistemi), kemik iliği relapsına göre daha iyi prognozlu olduğu bilinmektedir.

35 yaşından büyük hastalar, yüksek lökosit sayısı, null veya ayırımı yapılamayan blastların olması, Philedelphia kromozomu (Ph+) pozitifliği ve remisyona geç ulaşılan hastalarda tüm tedavilere rağmen ALL seyri kötü gitmektedir. Maalesef ALL hastalarının %60-70'nde tanı anında, bu kötü prognoz faktörleri bulunmaktadır. Özellikle ilk remisyon süresi 18 aydan az olan hastalarda, uzun süreli yaşam şansı %5'in altına düşmektedir. Salvage tedavi ile %40-60 oranlarında remisyon elde edilmesine rağmen hastalıksız yaşam süresi 2-7,5 ay arasında düşmektedir. Tüm bu verilere rağmen hastaların hastalıksız yaşam süresini etkileyen üç faktör en önemli olarak bulunmuştur.

a-Hastalık ve hastaların özellikleri: Relaps riski; yaşlılarda, lökosit sayısı 30-50 X 10⁹/l olanlarda, Ph kromozomu pozitif olan ve tam remisyona geç ulaşılan hastalarda en yüksektir. Philedelphia kromozomu (Ph+) yetişkin ALL hastalarında %20-30 oranında bulunmaktadır. Bu oran 50 yaş üzeri hastalarda %50 oranlarına ulaşmaktadır. t(9;22), t(4;11) ve t(8;14) kromozom bozuklukları kötü riskli hastalarda tespit edilir. Yukarıda sayılan faktörler dışında, hastalığın seyrini etkileyen faktörlerde bildirilmiştir. Santral sinir sistemi tutulumu, blast oranı, kemik iliği tutulumunun tipi, hemoglobinin, trombosit, laktik dehidrogenaz yüksekliği ve organomegalilerde sayılmaktadır. Bu risk faktörleri genellikle tedaviyle ilişkilidir.

b-Remisyon süresi: Birinci remisyon süresinin uzunluğu hastalığın seyrini etkilemektedir. 18 aydan uzun süren remisyonlarda prognoz daha iyi seyrettiği bilinmektedir.

c-Biyolojik özellikler: Relaps sırasında karyotipik ve immünofenotipik değişiklikler gözlemlenebilmektedir. Çocukluk çağındaki relapslarda, farklı karyotipik blastların bulunması %30 ile %96 arasında görülmektedir. Tam olarak farklı blastların klonal farklılaşmadan ziyade sekonder lösemiye akla getirmektedir. Chucrallah ve arkadaşlarının yaptıkları

çalışmada, klonal dönüşümün yaşam süresi üzerinde kötü etkisini göstermişlerdir. Aynı çalışmada bu değişikliklerin başlangıçta kötü prognostik kriterleri olan hastalarda olduğunu belirtmişlerdir.

ALL hastalarında prognostik kriterler aşağıdaki tabloda (Tablo 1.) gösterilmiştir.

Tablo 1. ALL hastalarında prognostik faktörler.

Faktör	İyi prognoz	Kötü prognoz
yaş	2-10 yaş arası	2 yaş altı ve 10 yaş üzeri
lökosit sayısı	lökosit <10000/µl	lökosit ≥50000/µl
fenotip	pre-B hücreli pre-T hücreli	matür B hücreli T- hücreli miks tip
cinsiyet	kadın	erkek
organomegali	yok	var
remisyona kadar geçen süre	kısa(<7-14 gün)	uzun sürede sağlanan remisyon yada remisyon sağlanamaması
sitogenetik	hiperdiploidi DNA indeksi >1,6 t(12;21) trizomy 2, 10	psödodiploidi hipodiploidi tetraploidi t(9;22), t(1;19)

RELAPS AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

1-Kombinasyon kemoterapisi

Hastalarda kullanılan tedaviler; ilk indüksiyon tedavisinde kullanılan kemoterapi programı, remisyon süresi, relapsın karakteri ve uygun allojenik donörün olup olmamasına göre planlanır. Bu amaçla değişik kombinasyon kemoterapileri kullanılmıştır. Bunlar; a-vinkristin, steroid ve antraksilinler, b-asparaginaz ve methoraksat, c-sitozin arabinozid temelinde olanlar, d-diğer kombinasyonlar şeklinde sınıflandırılabilir. Bu tedavilerle, özellikle kombinasyon şeklinde uygulanan tedavilerle %50-60 arasında değişmektedir. Fakat remisyon süreleri 6-11 ay arasında değişmektedir. Sonuç olarak bu tedavilerle remisyon elde edilen uygun hastaların hızla kök hücre nakline yönlendirilmesi en uygun tedavi gibi gözükmektedir.

2-Kök hücre nakli

a-Allojenik kök hücre nakli. Ph + hastalarda uzun süreli yaşam süresi oranı kemoterapiye rağmen %10'un altındadır. Bu hastalara, HLA uyumlu allojenik kök hücre nakli Ph + hastalarda birinci remisyonunda uygulanmalıdır. Buna rağmen birçok hasta kök hücre nakli olmadan relaps olur. Allojenik kök hücre nakli ile indüksiyon tedavisine refrakter hastaların %15-20'sinde uzun süreli yaşam süresi sağlanabilmektedir. Bir çok çalışmada, tam remisyonunda nakil uygulanan hastaların hastalıksız yaşam süreleri, relaps sırasında kök hücre nakli uygulanan hastalara göre uzun bulunmuştur. Aktif relaps olan veya primer refrakter hastalarda kök hücre nakli ile kemoterapiye göre daha uzun hastalıksız yaşam süresi elde edilmiştir. Relaps ALL hastalarının ikinci veya daha sonra elde edile remisyon süreleri kısa olmaktadır. ALL hastalarında allojenik kök hücre naklinin gidişatı, ilk remisyon süresine, tümör yüküne, yaşa ve hastalığın biyolojisine bağlıdır. Uluslar arası kök hücre nakli kayıtlarının verilerine göre; ikinci remisyonunda nakil yapılan yüksek riskli ALL hastalarının 4 yıllık yaşama ihtimali %22 iken, standart riskli hastalarda bu oran %36 olarak bulunmuştur. Erken nüks, ileri yaşlı veya uygun donörü olmayan hastalar için allojenik kök hücre şansı düşük olmaktadır. Çoğu hasta bu şansı bulamadan ölmektedir. Bu nedenle ALL hastaları için

tanı sırasında d n r araştırması yapmak akılcı gibi görülmektedir.       relaps sonrası işleri kolay olmamaktadır. G MEMA grubundan Giana ve arkadaşları, 55 yaşından k     61 ilk relaps olan hastanın sonuçlarını yayınlamışlardır. Bu sonuçlara göre; iki yıldıan fazla remisyonda kalan hastalarla, daha az yoğunlukta ilk tedavi alan hastaların gidişatları iyi olmasına rağmen, 3 yıllık yaşam oranları %10'dan az olmuştur. İkinci remisyona giren hastalarında Allojenik kök hücre nakli ile %20-42 arasında uzun süreli hastalıksız yaşam süresi sağlanırken, graft-versus-lösemi etkisinin relaps oranlarını azaltabileceği öngörülmüştür. Weisdorf ve arkadaşları otolog kök hücre nakli ile akraba dışı allojenik kök hücre nakillerinin sonuçlarını yayınlamışlardır. Hastalıksız yaşam oranı akraba dışı vericilerden yapılan nakillerde daha üstün bulunmuştur. Otolog nakillerde relaps oranı yüksek iken, nakil ile ilişkili komplikasyona ba lı ölümleri daha az bulunmuştur. Buna rağmen relaps oranının, özellikle yaşlı hastalarda olmak üzere akraba dışı vericilerden yapılan nakillerde nakile ba lı mortalite oranının y kseklili i göz önüne alındığında göz ardı edilebileceğini belirtmişlerdir.

Sonuç olarak, relaps veya refrakter ALL hastalarında; immünsupresif tedavi konusundaki gelişmeler, nonmiyeloablatif tedavi rejimlerinin geliştirilmesi, destekleyici tedavilerin ve rezidüel hastalığın tespitindeki gelişmeler kök hücre naklinin uygulama sıklığını artıracak gibi görülmektedir. Gelecekte kord kanı gibi alternatif verici kaynaklarının daha sık kullanılması gündeme gelecektir.

b-Otolog kök hücre nakli. ALL' de otolog kök hücre naklinin yeri tartışmalıdır. Fransız  alışma grubunun randomize çalışmasında otolog kök hücre naklinin kemoterapiye  st nl  i gösterilememiştir. İyi prognostik kriterleri olan hastalarda, otolog kök hücre nakli az yan etkiye sahip olduğu için remisyon süresini uzattığı düşünülmektedir. Uçkun ve arkadaşları, otolog nakilde prognozu infüze edilen lösemi hücrelerinin yüküyle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Sonuç olarak, ALL hastalarında gerek remisyon üzerinde, gerekse hastalıksız yaşam süresi üzerinde prognostik kriterlerin önemi büyüktür. Gelecekte imatinib ve yeni geliştirilen ilaçların tek başına veya kök hücre nakli ile birlikte uygulanması ile sonuçlar daha yüz güldürücü olabilir.

FAYDALANILAN KAYNAKLAR

- 1-Dr. Mustafa  etiner, Dr. Tanju Atamer. Akut Lösemiler e-kursu, 2004.
- 2-Dr. Burhan Ferhano lu. Akut Lenfoblastik lösemide transplantasyon. Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi (Sayı editörü: dr. Taner Demirer), 1; 33-36, 2003
- 3-Guillermo Garcia-Manero, Deborah A. Thomas. Salvage therapy for refractory or relapsed acute lymphocytic leukemia. Hematology/Oncology Clinics of North America, 2001
- 4-Dr. Deniz Sargın. Erişkin akut lenfoblastik lösemide güncel tedavi yaklaşımı. 1. Uludağ Hematoloji Günleri,  zet Kitabı, 9-12 Mart 2006, Bursa.

Prof. Dr. İsmet Aydoğdu
İnönü Üniversitesi Tıp fakültesi
İç Hastalıkları ABD
Turgut Özal Tıp Merkezi
Malatya
iaaydogdu@inonu.edu.tr