

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ (ALL)'DE STANDART TEDAVİ

Dr.Burhan Ferhanoğlu

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Anabilim Dalı,
Hematoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi

ALL, çocukluk yaşlarında en sık görülen hematolojik malignite iken erişkinlerde yılda 0.8-1.8/100000 oranında rastlanan hematolojik malignitedir. Çocukluk yaşı grubunda 3-4 yaşlarında en sık görülmekte, ikinci pikini 70 yaşlarında oluşturmaktadır. Kemik iliğinde çoğalan lenfatik progenitör hücreler normal hematopoezin supresyonuna neden olarak anemi, trombositopeni, granulositopeni ve bunların yarattığı semptomatoloji ile karşımıza çıkmaktadır. Hastaların yaklaşık % 90 da periferik yaymada lenfoblastların varlığı dikkati çekerken tanı çoğunlukla kemik iliği aspirasyonunun morfolojik, sitoşimik, flow-sitometrik ve genetik incelemesi ile ortaya konmaktadır.

Çocukluk çağı ALL'lerin yaklaşık 2/3 ü erişkin ALL'lerin ise 1/3 ü kür şansı bulmaktadır. Prognostik faktörlere göre hastalar standart risk ve yüksek risk olarak sınıflandırılmakta ve bu bilgiler ışığında tedavi yoğunluğu, transplantasyon endikasyonu olup olmadığına karar verilmektedir.

Erişkin ALL de tedavi genellikle 4 fazdan oluşur. Bu fazlar remisyon indüksiyonu, intensifikasyon (konsolidasyon), idame tedavisi ve CNS profilaksisi ve tedavisi olarak özetlenebilir.

Remisyon indüksiyon tedavisi ile lösemik klonun hızla azaltılması ve rezidüel lösemik klonun minimuma indirilmesi hedeflenir. Intensifikasyon veya konsolidasyon ile total vücut lösemi klonunun daha fazla azaltılması ve lösemi direncinin üstesinden gelinmesi hedeflenir. Bu aşama indüksiyonda kullanılan ajanlar diğer ajanlarda devreye sokularak daha yüksek dozda uygulanır. Şayet indüksiyondaki ajanlar intensifikasyon aşamasının bir etabında aynı dozda kullanılmış ise re-indüksiyon adını alır. İdame tedavisi ile rezidüel lösemik klonun eradikasyonu hedeflenir. CNS tedavisi ile lösemik hücrelerin var olduğu ve tedavinin arzulanan düzeyde ulaşmadığı yerler olan CNS ve spinal kord a ulaşmayı hedefler.

İndüksiyon Tedavisi:

İndüksiyon tedavisi sırasında metabolik komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi, akut lösemi tedavisinde ilk aşamayı oluşturur. Hiperürisemi, renal yetersizlik, hiperlökositoz varlığı metabolik komplikasyon riskini daha fazla artırır. Komplikasyonların önlenmesi için tedavi öncesi hidrasyon (asgari 100 ml/saat) yanında 8 saatte bir 100 mg allopurinol başlatılması hastanın sıvı ve elektrolit dengesinin yakın takibi gerekir. Kreatinin düzeyi >1.6 mg/dl ve ürik asit düzeyi >8mg/dl olanlarda özellikle dikkatli olunmalıdır(1).

İndüksiyon tedavisi ile hedef tam remisyon sağlamaktır. Hastalığın aktif döneminde var olduğu düşünülen 10^{12} malign hücrenin 10^{-3} veya 10^{-4} azaltılması hedeflenir. Genel olarak erişkin indüksiyon tedavileri Vincristin, Antrasiklin, Steroid, L-Asparaginase içerir.

İndüksiyon tedavisinde steroid olarak deksametason kullanımı ile daha iyi antilösemik etki ve CNS penetrasyonu sağlanabildiği ve çocukluk yaş grubunda CNS nüksünün azaltılabileceği ifade edilirse de dexamethasone kullanımını septisemi ve fungal enfeksiyon riskini arttırdığı da bir gerçektir(2,3).

Keza randomize çalışmalar ile(GIMEMA) indüksiyon tedavisine siklofosfamid eklenmesinin yararı gösterilememiştir. Buna karşın CALGB nin erken dönem tek doz siklofosfamid ($1200 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$) uyguladığı bir çalışmada %85 oranında tam remisyon (CR) elde edilmiştir(4,5). Antrasiklin olarak çalışmaların çoğu Daunorubisin kullanmaktadır. Daunorubisin'i haftada bir olmak üzere 4 kez veren protokoller olduğu gibi ardışık 3 gün veren çalışmalarda vardır. Büyük çok merkezli çalışmalar ile antrasiklin dozunu arttırmanın remisyon oranını arttırmadığı buna karşın ciddi destek (G-CSF) gerektirdiği gösterilmiştir(6,7,8).

İndüksiyon tedavisinde L-Asparaginas'ın rolünü araştıran tek çalışma remisyon oranına etkisini kanıtlamamıştır. Remisyon süresini uzatacağı düşünülmektedir(9). Kullanılan üç farklı L-Asparaginas'ın tedavi aralığını belirlemede farklı yarılanma ömrü dikkate alınmaktadır (E.Coli; 1.2 gün, Erwinia; 0.6 gün, PEG: 5.7 gün).

ARA-C nin indüksiyondan önce veya hemen sonra kullanımı ile CR oranının % 85 e ulaştığı çalışmalar vardır(10). Ancak randomize çalışma sonucu henüz bilinmemektedir. Nötropeni süresi ve mortaliteyi arttıracak göz ardı edilmemelidir(11).

Bütün bu verilere yeni yayınlanan International ALL Trial'a ait ve 1500 hastayı kapsayan çalışmada da indüksiyon rejimi olarak kullanılan Daunorubisin ($60 \text{ mg/m}^2, 1, 8, 15, 22.\text{günler}$), Vincristin ($1.4 \text{ mg/m}^2, 1, 8, 15, 22$) L-Asparaginase (10.000 U, 17-28.günler), Prednisone ($60 \text{ mg/m}^2 1-28.\text{günler}$) ile %91 oranında CR elde edildiği dikkate alındığında ALL de indüksiyon rejiminin bu dört ajandan oluşacağı gerçeği ortaya çıkar(12).

Post-indüksiyon (intensifikasyon, konsolidasyon) tedavisi:

Genel olarak idame tedavisi öncesi yaptığımız konsolidasyon (pekiştirme) ile hastalık seyrinin düzeltilmesi düşünülür. Amaç remisyon ile 3 - 4 log azaltılmış tümör yükünün 3 log daha azaltılmasını sağlamaktır.

Konsolidasyonun etkinliğini gösteren British MRC çalışmasında intensifikasyon erken, geç ve çift zamanlı (erken + geç) intensifikasyon yanında, intensifikasyon yapmamanın sonuçları randomize olarak araştırılmış ve çift zamanlı intensifikasyonun lösemisiz yaşam oranını arttırdığı (%37 vs %28) gösterilmiştir(13).

GIMEMA ise konsolidasyonu idame tedavisi ile karşılaştırdığında yaşam süresi açısından bir fark bulmamış ancak konsolidasyon alan gruptaki hastaların hedeflenen tedavinin sadece %42 sini alabildiği gözlenmiştir(14). Uzun süreli konsolidasyonun gerek komplikasyon gerekse komplians açısından sorun yarattığı bir gerçektir. Bir yıldan sonra yapılan konsolidasyonun yararı gösterilememiştir.

İndüksiyon tedavisi ile remisyon sağlanan hastalar risk gruplarına göre kategorize edilirler. Düşük riskli hasta ile uzun süreli remisyon şansı >0.50 olan, orta (intermediate) risk ile uzun süreli remisyon şansı > 0.25-0.50 ve yüksek riskli hasta ile < 0.25 olan hasta kastedilmektedir(1).

Avrupa'da çok merkezli Alman çalışması risk modeli olarak geniş kabul görmüş ve birçok merkeze referans oluşturmıştır.

Konsolidasyonda optimal kemoterapötikler ve süresi konusunda randomize çalışma yoktur. Çoğu konsolidasyon rejimi GMALL (Germal Multicenter ALL) protokolünden orijini alır. Genel olarak aktif kemoterapötiklerin alterne kullanılması hedeflenir. Bu rejimlerde yüksek doz ARA-C (4-12 doz ,1-3 g/m²), yüksek doz Metotrexate (Mtx) (3g/m²) ve yüksek doz etoposide özellikle orta ve yüksek risk hastaya uygulanmaktadır. Ayrıca yüksek riskli hasta uygun donör varlığında allojeneik kök hücre transplantasyonuna tabi olmaktadır.

T-ALL erkeklerde daha sık görülmesi, genç yaşta ve çoğunlukla yüksek lökosit sayısı ile prezantasyonu, SSS tutulumu, mediastinal tümör varlığı ile karakterizedir. Yüksek tümör yükü vardır ve hızlı progresyon gösterir. Ancak geç nöksler (>3 yıl) azdır. GMALL verilerine göre erken ve matur T-ALL nin prognozu timik ALL ye göre daha kötüdür(uzun süreli sağkalım %30 vs.%50),(21). Timik T-ALL de HOX11 geni moleküler marker olarak kullanılabilir. Early/matur ALL de ise uzun süreli sağkalım %20-30 dolaylarındadır ve indüksiyon sırasında erken ölüm sıktır. ALL nin sonuçları CALGB verilerine göre B lineage ALL den daha iyidir(22). Siklofosamid ve sitarabin T-ALL tedavisinde çok aktif ajanlardır. T-ALL grubunda tedavi sırasında enfeksiyon olguların 2/3 ünde görülür ve dikkatli olmadıkça enfeksiyondan kayıplar yüksektir. T lenfoblastlara spesifik aktivitesi olan Cladribine, Campath, arabinosil guanosin gibi ajanların T-ALL prognozunu olumlu etkileyeceği düşünülmektedir.

T-ALL de özellikle yoğun SSS profilaksisi gerektiği unutulmamalıdır. Var olan mediastinal tümörün tedavisi konusunda konsensus yoktur. İndüksiyon sonrası rezidüel tümör varlığında mediastinal alanın ışınlanması Alman ALL grubunca önerilmektedir.

Pro-B ALL erişkin ALL lerin % 11 ini oluşturur. %60 oranında t(4/11)'e rastlanır. CD19+,CD20+ CD10- tir. CNS tutulumu bu grupta % 6 dolaylarındadır. 50 yaş üstü, Lökosit>50000/mm³ olan hasta sayısı çoğunluktadır. 1.CR da transplantasyon ile uzun süreli sağkalım % 42 düzeyine yükselmiştir.

B lineage ALL de en sık görülen (%60) common (CALLA +) ALL dir. Bu grubun yaşam süresi %30-35 dolaylarındadır. GMALL protokolü ile bu grupta uzun süreli sağkalım %40'ı geçmektedir. pre-B ALL ile klinik ve biyolojik bir farklılık yoktur. Prognozu fazla düzeltilemeyen grup olarak gösterilir. Bunun nedeni ortalama görülme yaşının ileri olması, Ph + hastaların bu grupta fazla olması ve geç nökslerin (>5-7 yıl) görülmesidir. Ph+ hasta grubuna imatinib eklenmesi ile bu gruptaki hastanın prognozunun değişebileceği tahmin edilebilir. Geç nöksler nedeni ile uzun idame tedavisi şarttır. Yüksek doz metotreksat ın prognozu etkilediği gösterilmiştir(23). Pre B ALL grubunda tedavi intensifikasyonu için bir diğer yaklaşım monoklonal antikorların (CD20, CD19, CD22) tedaviye integre edilmesidir. Böyle bir yaklaşım MRD eradikasyonunda katkıda bulunabilir. B-prekürsör ALL lerin 1/3 ü CD 20 eksprese etmektedir. İlk uygulamalarda etkinlikleri çok minimal bulunmuştur. Ancak daha uzun takip süresi ve daha geniş hasta grubuna uygulamadan sonra karar verilmelidir.

GMALL 1200 hasta sonuçlarını 2001 yılında ASH'te prezante etmiş ve intensifikasyonun sadece bazı subgrupların seyrini değiştirebildiğini göstermiştir. Bu çalışmada ; değerlendirme sonucu hastaların %75'i B prekürsör ALL, %24 T-ALL olduğu belirtilmiştir.

Ph (bcr/abl) pozitifliği, t (4/11) varlığı, Pro B ALL,lökosit sayısının (B ALL için) > 30000/mm³ olması olarak özetlenecek kriterlerden birinin varlığında yüksek riskli hasta olarak farklı konsolidasyon tedavisi uygulanmıştır. Hastaların %25'i standart risk (SR), %30 yüksek risk (YR), %19 yaşlı (YH) ve %26'sı T ALL(T) grubunda yer almış. Tedavi sonuçları tabloda özetlenmiştir. Tablodan da anlaşılacağı gibi T-ALL de uzun süreli remisyon (5 yıllık hastalıksız yaşam) %54, standart risk ALL de %55 yaşlı hastada %32 ve yüksek riskli (YR) hastada ise % 32 bulunmuştur(15). GMALL protokolü hastayı bu derece alt gruplara strafiye ederken yeni yayınlanan MRC UKALL XII/ECOG protokolü ise tüm hastalara aynı intensifikasyon rejimini uygulamıştır(12). Bu seride remisyon oranı %91 bulunurken remisyon elde edilmeyen hastalarda uzun süreli sağkalım %5 remisyon elde edilen hastalarda ise % 45 bulunmuş ve yaş, lökosit sayısının B –ALL için >30.000/mm³ ve T-ALL için >100.000/mm³ olması ve T immunfenotipi prognozu etkileyen parametreler olarak dikkati çekmiştir.

ADULT ALL DE RİSK STRAFİKASYONU
(GMALL 06/99)

Yüksek WBC	> 30.000/mm3 pre-B ALL
Subtip	pro-B, early T, matur T
Geç CR	>3 hafta
Sitogenetik/moleküler	t(9/22), BCR-ABL
	t(4/11)



RİSK	
Standart	Risk faktörü yok
Yüksek	> 1 risk faktörü
Çok yüksek	t(9/22)

İdame tedavisi:

İdame tedavisi genel olarak 6-Merkaptopurin ve metotreksat'ı içerir ve ortalama 2-3 yıl devam eder. Bazı protokollerde idame tedavisi vincristin ve prednisolon ile güçlendirilmiştir. İndüksiyon ve konsolidasyon sonrası transplantasyona başvurulmamış ise idame tedavisinin ihmal edilmesi sonuçları olumsuz etkilemiştir(16).

	SR	YR	YH	T-ALL
Değerlendirilen hasta	291	351	216	304
CR (%)	87	85	70	86
Erken ölüm(<56g) (%)	3	3	17	5
5 yıl DFS (%)	47	27	16	51
5 yıllık hastalıklı yaş.(%)	55	32	24	57

Santral Sinir Sistemi(SSS) Profilaksi ve Tedavisi:

SSS tutulumunu engellemek için genel yaklaşım metotreksat (ve/veya ARA-C, steroid) ile intratekal tedavi ve sistemik yüksek doz metotreksat ve SSS nin ışınlanmasıdır. Bu kombinasyonlar ile SSS nüksü olasılığı %5 in altına iner. SSS ışınlanması hala tartışmalıdır. Erişkinlerde çocuk yaş grubu kadar uzun süreli toksisite yaratmıyorsa da ne zaman ve hangi hasta grubuna SSS ışınlamasını uygulanacağı çok net değildir. Özellikle T-ALL, matür B-ALL ve tanıda yüksek lökosit sayılı hastalara mutlaka uygulanmalıdır. GMALL ın SSS ışınlamasını ihmal ettiği çalışmalarda SSS nüksünde artış görülmüştür(17).

Hastaların yaklaşık % 5 i SSS lösemisi ile prezante eder. Sitopin preparatlarda mikrolitrede 5 lökositte fazla hücre mevcut ve morfolojik olarak lenfoblast olduğu anlaşılan olgular başlangıçta SSS tutulumu olarak kabul edilir. Bu hastalara remisyon indüksiyon evresinde sık (haftada iki) intratekal metotreksat tedavisine başlanmalı, likörde kayboluncaya kadar devam edilmeli ve hasta remisyona girer girmez SSS ışınlaması yapılmalıdır. CNS riskini önlemede BFM grubu 1800 cGy nin etkili olduğunu ortaya koymuştur(18).

ALL de Transplant Endikasyonları:

ALL de 1.CR da transplant hala tartışmalıdır. Genel olarak kabul gören yaklaşım yüksek riskli hastalar 1.CR da uygun donör varlığında transplantla yönlendirilmesi, buna karşın standart risk her hasta nüksedip 2.CR sağlandığında transplant endikasyonu konulmasıdır. GMALL bu endikasyona katılırken örneğin MRC/ECOG uygun 1.derece yakın donörü olan her hastaya allo-transplant önermektedir. Keza GMALL grubu yüksek riskli ve MUD donörü olan her hastaya transplant yapmaktadır.

ALL de ototransplantın rolü daha tartışmalıdır. IBMTR 1.CR da ototransplant olanların 3 yıllık yaşam oranını %43 olarak bildirmiştir. Bugüne kadar bildirilen yegane randomize çalışmada ise sonuçlar yeni update

edilmiştir. Fransızların bu çalışmasında 922 hastanın % 84' ünde CR elde edilmiş ve yüksek riskli hastalar uygun donör varlığında allotransplanta alınır iken diğerleri konsolidasyon ve oto-transplanason olarak randomize edilmiş ve yüksek riskli bu grupta kemoterapi ile oto-transplant arasında fark tespit edilmemiştir (5 yıllık hastalıksız yaşam OKIT için %25 kemoterapi için %13).

ERİŞKİN ALL TEDAVİSİNDE MRD DURUMUNU DİKKATE ALAN TEDAVİ YAKLAŞIMI

MRD takibinin standart olarak her hastaya uygulanabildiği merkezlerde takriben ALL hastaların %90 da MRD değerlendirmesi için bir hedef bulma şansı vardır. MRD negatif hastaların (<10⁻⁴) prognozunu daha iyi olduğu bilinmektedir. Buna rağmen %10-20 hastada MRD negatif iken nüksler görülebilmektedir. Erişkinlerde MRD negatifleşmeye daha yavaş başlamakta ve pek az hasta MRD negatif olabilmektedir. GMALL çalışmaları indüksiyon tedavisinden sonra MRD düzeyinin 10⁻² olması durumunda nüks oranının %60 çıktığını göstermiştir. Bir yıl içinde mümkün olduğunca sık MRD takibinin hasta takibinde daha güvenilir olduğu gösterilmiştir(24).

Kaynaklar:

- 1) R.Bassan et al. Adult acute lymphoblastic Leukemia. Critical Review in Oncology/ Hematology. 50:223-261,2004
- 2) Jones B, Freeman AI, Shuster JJ, et al.lower incidence of meningeal leukemia when prednisone is replaced by dexamethasone in the teratment of acute lymphocytic leukemia. Med Pediatr Oncol.19:269-275,1991
- 3) Hurwitz CA,Silverman LB, Schorin MA, et al.Substituting dexamethasone for prednisone complicates remission induction in children with acute lymphoblastic leukemia.Cancer, 88 :1964-1969,2000
- 4) Annino L,Vegna ML, Camera A, et al.Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia(ALL): Long-term follow up of the GIMEMA ALL 0288 randomised study. Blood,99: 863-871,2002
- 5) Larson RA,Dodge RK, Burns CP et al.A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 8811.Blood,85:2025-2037,1995
- 6) Linker CA, Ries CA, Damon RE et al. Intensified and shortened chemotherapy for adult acute lymhoblastic leukemia. Blood , 90: 1485a,1997
- 7) Takeuchi J, Kyo T ,Miyawaki S,et al.Induction thrapy with dose escalated adriamycin and four other drugs ,follwed by intensive consolidation and maintenance therapy for adult ALL. The JALSG All93 Study.Blood,94:295a,1999
- 8) Mandelli MF,Annino L, Vegna ML, et al.Interim analysis of the GIMEMA ALL0496 trail for adult acute lymphoblastic leukemia(ALL). The Hematol J.1:692a,2001
- 9) Nagura E. Nation-wide randomised comparative study of doxorubicin, vincristine and prednisone combination therapy with and without L-sparaginase for adult acute lymphoblastic leukemia.Cancer Chemother Pharmacol,33:359-365,1994
- 10) Weiss M, Maslak P, Feldman E,et al. Cytarabine with high- dose mitoxantrone induces rapid comlete remission in adult acute lymphoblastic leukemia without the use of vincristine or prednisone. J Clin Oncol,14:2480-485,1996
- 11) Weiss M.Induction therapy of adult acute lymphoblastic leukemia without the use of vincristine or prednisone.In: Advances in the Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia,Part II, Kantarjian HM,Hoelzer D, Larson RA (eds).W:B.Saunders Company, Philadelphia pp.1-7,2001
- 12) J.M.Rowe, G.Buck, A.K.Burnett et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia (ALL): Results of over 1.500 patients from the international ALL trial:MRC UKALL XII/ ECOG E 2993. prepublished online August 2005;04-1623
- 13) Durrant IJ, Prentice HG, Richards SM.Intensification of treatment for adults with acute lymphoblastic leukemia: Results of U.K. Medical Research counsel randomised trial. UKALL XA. Br J Haematol, 99: 84-92,1997
- 14) Annino L, Vegna ML, Camera A, et al.Teratment of adult acute lmphoblastic leukemia(ALL) :Long-term follow –up of the GIMEMA ALL 0288 randomise study. Blod,99:863-871,2002
- 15) Gökbuket N, Arnold R,Buechner Th,et al.Intensification of induction and consolidation improves only subgroups of adult ALL: Analysis of 1200 patients in GMALL study 05/93.(abstract) Blood 2001;98:802a
- 16) Wernli M, Tichelli A, von Flidner V, et al.Intenive induction/ consolidation therapy without maintenance in adult acute lymphoblastic leukemia: A pilot assesment. Br J Haematol,87:39-43,1994
- 17) Goekbuget N, Aguion-Freire E, Diedrich H, et al.Characteristics and outcome of CNS relapse in patients with acute lymphoblastic leukemia(ALL).Blood 94:1287 a,1999

- 18) Nesbit ME, Sather HN, Robison LE et al: Presymptomatic central nervous system therapy in previously untreated childhood acute lymphoblastic leukemia: Comparison of 1800 rad and 2400 rad : A report from the Children's Cancer study Group. *Lancet* 1:462, 1981
- 19) Gökbuğut N, Hoelzer D: recent approaches in acute lymphoblastic leukemia in adults. *Rev Clin Exp Hematol.* 62;114-141, 2002
- 20) Thomas X, Boiron JM, Huguët F, et al: Outcome of treatment in adult with acute lymphoblastic leukemia: Analysis of the LALA-94 trial. *J Clin Oncol* 22: 4075-4086, 2004
- 21) Pullen J, Shuster JJ, Link M, et al: Significance of commonly used prognostic factors differs for children with T cell acute lymphocytic leukemia (ALL), as compared to those with precursor B ALL. A pediatric Oncol Group (POG) Study. *Leukemia*, 13:1696-1707, 1999
- 22) Czucman MS, Dodge RK, Steward CC, et al: Value of immunophenotype in intensively treated adult acute lymphoblastic leukemia: Cancer and leukemia Group B study 8364. *Blood*, 93:3931-3939, 1999
- 23) Mahoney DH Jr, Shuster JJ, Nitschke R, et al: Intensification with intermediate-dose intravenous methotrexate is effective therapy for children with lower-risk B-precursor acute lymphoblastic leukemia: A Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 18:1285-1294, 2000
- 24) Brüeggemann M, Droege J, Raff TH, et al: The prognostic significance of minimal residual disease in adult standard risk patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 98;314a, 2001